

## پیش‌بینی ابتلاء به نئوپلازی تروفوبلاستیک حاملگی بر اساس روند تیتراژ $\beta$ -hCG طی ۲۱ روز اول پس از تخلیه مول به کمک مدل آمیخته رشد

علی اکبر خادم‌معبودی<sup>۱</sup> (Ph.D)، فرید زایری<sup>۱</sup> (Ph.D)، نورالسادات کریمان<sup>۲</sup> (Ph.D)، محمود بختیاری<sup>۳</sup> (Ph.D)، اعظم نجفی کهکی<sup>۱\*</sup> (M.Sc)

۱- گروه آمار زیستی، دانشکده پیراپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران

۲- گروه مامایی و بهداشت باروری، دانشکده پرستاری و مامایی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران

۳- گروه اپیدمیولوژی و آمار زیستی، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

### چکیده

سابقه و هدف: نئوپلازی تروفوبلاستیک بارداری (Gestational trophoblastic neoplasia, GTN) یک طیف گسترده از تومورهای خوش‌خیم و بدخیم با منشاء جفت انسانی است. این بیماری با وجود نادر بودن دارای پتانسیل پیشرفت سریع به یک بیماری کشنده است. از این‌رو پیش‌بینی آن در مراحل اولیه بیماری از اهمیت بالایی برخوردار است. هدف از این مطالعه رسیدن به یک نشانگر مناسب برای پیش‌بینی زودهنگام GTN بر اساس روند تیتراژ  $\beta$ -hCG، در افراد مبتلا به حاملگی مولار بود.

مواد و روش‌ها: در مطالعه حاضر، از اطلاعات موجود در پرونده پزشکی ۲۰۱ خانم باردار که بر اساس نتیجه پاتولوژی مبتلا به مول هیداتیفرم بوده و بین سال‌های ۱۳۸۲ تا ۱۳۹۲ به یکی از مراکز آموزشی و درمانی تحت پوشش دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی مراجعه کرده بودند، استفاده گردید. در این پژوهش از مدل آمیخته رشد که یکی از روش‌های تحلیل داده‌های طولی است جهت پیش‌بینی زودهنگام GTN استفاده شد.

یافته‌ها: یافته‌های حاصل از مدل آمیخته رشد نشان داد که در جمعیت زنان مورد مطالعه دو الگوی (کلاس) متفاوت از نظر روند تغییرات هورمون hCG وجود داشت. در الگوی اول که میزان لگاریتم  $\beta$ -hCG، دارای شیب کاهشی کاملاً ملایم بود، ۹۱٪ از زنان به GTN مبتلا شدند. در حالی‌که در الگوی دوم که میزان لگاریتم  $\beta$ -hCG، دارای شیب کاهشی تندتری بود هیچ‌یک از زنان به این بدخیمی مبتلا نشدند.

نتیجه‌گیری: شیب روند لگاریتم غلظت  $\beta$ -hCG (برآورد شده توسط مدل آمیخته رشد) در طول ۲۱ روز اول پس از تخلیه مول، معیار مناسب جهت پیش‌بینی افراد مبتلا به GTN است.

واژه‌های کلیدی: نئوپلازی تروفوبلاستیک حاملگی، حاملگی مولار، تیتراژ  $\beta$ -hCG، مدل آمیخته رشد

### مقدمه

بیماری تروفوبلاستیک بارداری (Gestational trophoblastic neoplasia, GTN) به گروهی از تومورها که مشخصه‌ی آن تکثیر غیر طبیعی بافت تروفوبلاستیک است

اشاره دارد. نئوپلازی تروفوبلاستیک بارداری (GTN) که شامل مول مهاجم، کوریوکارسینوما، تومور تروفوبلاستیک محل جفت و تومور تروفوبلاستیک اپیتلیوئید است، فرم بدخیم بیماری تروفوبلاستیک بارداری می‌باشد. اگرچه این بدخیمی

نسبت تیتراژ هفته نخست به تیتراژ اولیه به عنوان معیاری برای پیش‌بینی زودهنگام GTN استفاده کرده‌اند [۹-۱۱] و برخی دیگر از منحنی رگرسیون سرم hCG برای این منظور بهره گرفته‌اند [۱۲-۱۴]. اما هیچ‌یک از این یافته‌ها برای دسترسی به هدف مورد نظر به اندازه کافی دقیق نبوده است.

مطالعه گذشته‌نگر حاضر با هدف بررسی روند تغییرات تیتراژ  $\beta$ -hCG در طول ۲۱ روز اول بعد از تخلیه مول، جهت رسیدن به یک نشانگر مناسب برای پیش‌بینی زودهنگام GTN در افراد مبتلا به حاملگی مولار طراحی گردید. داده‌های مورد استفاده در این پژوهش از واحد مدارک پزشکی ۴ بیمارستان (آیت‌الله طالقانی، شهدای تجریش، بیمارستان امام حسین (ع) و مهدیه) تحت پوشش دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی جمع‌آوری گردیده است. برای بررسی این هدف از مدل آمیخته رشد که یکی از روش‌های تحلیل داده‌های طولی و بررسی روند تغییرات در این گونه داده‌ها است استفاده شده است.

## مواد و روش‌ها

در این مطالعه‌ی گذشته‌نگر از اطلاعات موجود در پرونده‌ی پزشکی زنان باردار که بین سال‌های ۱۳۸۲ تا ۱۳۹۲ به یکی از مراکز آموزشی و درمانی تحت پوشش دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی مراجعه کرده بودند استفاده شد. در این مدت ۹۸۶۵۸ مورد زایمان وجود داشته که بر اساس نتیجه پاتولوژی موجود در پرونده آن‌ها، تعداد ۲۲۱ نفر از بیماران با مول کامل و ناقص که حداقل ۴ تیتراژ  $\beta$ -hCG برای آن‌ها ثبت شده بود، شناسایی و وارد مطالعه شدند. از ۲۲۱ بیمار، در مجموع ۲۰ نفر (۹ بیمار به دلیل دریافت کمپروپیلاکسی، ۳ بیمار به دلیل درمان اولیه بر اساس هیستریکتومی و ۸ بیمار به دلیل پرونده ناقص) از مطالعه خارج شدند. در این پژوهش، حداکثر ۴۸ ساعت بعد از تخلیه مول اولین تیتراژ هورمون  $\beta$ -hCG برای بیماران اندازه‌گیری و ثبت شده است. روند پیگیری بیماران بدین صورت بود که برای کلیه افراد مبتلا به حاملگی مولار تیتراژ به صورت هفتگی و تا نرمال شدن سه

ممکن است بعد از هر بارداری مشاهده شود اما شایع‌ترین نوع بروز آن در حاملگی مولار است [۱،۲]، به طوری که در حدود ۱۵-۲۰ درصد حاملگی‌های مولار کامل و ۵-۱۰ درصد حاملگی‌های مولار ناقص سبب ایجاد تئوپلازی تروفوبلاستیک بارداری در فرد می‌شود [۳].

زمانی که حاملگی مولار توسط آزمایش‌های روتین بارداری برای خانم باردار تشخیص داده می‌شود، روش ایمن و استاندارد تخلیه بافت مولار، کورتاژ ساکشن می‌باشد. بعد از تخلیه مول، همه افراد به سمت بهبود خودبه‌خودی پیشرفت نمی‌کنند، بلکه برخی از آن‌ها دچار بدخیمی شده و نیاز به شیمی‌درمانی دارند. از این رو پیش‌بینی GTN در مراحل اولیه بیماری به منظور جلوگیری از عوارض این بدخیمی از اهمیت بالایی برخوردار است [۴،۵]. اگرچه ویژگی‌های بالینی و بافت‌شناسی می‌تواند در تعریف گروه‌های پرخطر و کم‌خطر پس از خارج کردن مول مورد استفاده قرار گیرند، اما در پیش‌بینی GTN و مشخص کردن بیماران نیازمند درمان ارزش چندانی ندارند [۶].

در حال حاضر یک نشانگر تشخیصی مناسب برای پیش‌بینی به موقع موارد تئوپلازی وجود ندارد، اما با توجه به این‌که تمام بیماری‌های تروفوبلاستیک بارداری گنادوتروپین جفتی انسان (hCG) تولید می‌کنند از پیگیری تیتراژ سرمی hCG در هفته‌های بعد از تخلیه مول هیداتیفرم به عنوان یک روش قابل قبول در تشخیص بهبود یا تداوم بیماری تروفوبلاستیک استفاده می‌شود، به طوری که بر طبق معیار سال ۲۰۰۲ انجمن بین‌المللی زنان و زایمان (FIGO) ثابت ماندن سطح هورمون hCG طی چهار هفته اندازه‌گیری‌های متوالی یا افزایش تیتراژ سرمی هورمون hCG در طی سه هفته اندازه‌گیری متوالی بعد از تخلیه مول می‌تواند نشانه‌ای از ابتلا فرد به تئوپلازی‌های جفتی حاملگی باشد [۷،۸].

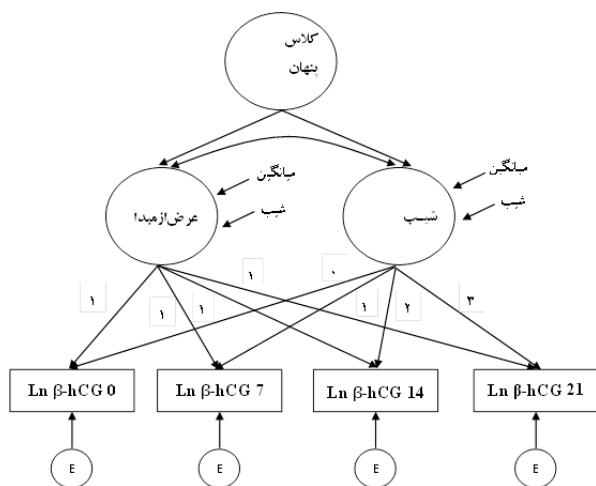
در مطالعاتی که در طول سال‌های گذشته با هدف پیش‌بینی زودهنگام GTN انجام شده به بررسی جنبه‌های مختلف هورمون hCG پرداخته شده است. برخی از مطالعات از نسبت تیتراژ hCG قبل و بعد از تخلیه حاملگی مولار و یا

$$y_{it}^k = \lambda_{t0}^k \eta_{i0}^k + \lambda_{t1}^k \eta_{i1}^k + \varepsilon_{it}^k$$

$$\eta_{i0}^k = \alpha_{00}^k + \varsigma_{i0}^k$$

$$\eta_{i1}^k = \alpha_{10}^k + \varsigma_{i1}^k$$

در این مدل  $y_{it}^k$  مقدار متغیر پیامد مشاهده شده مربوط به فرد  $i$ ام در زمان  $t$  برای کلاس پنهان  $k$  را نشان می‌دهد.  $\eta_{i0}^k$  و  $\eta_{i1}^k$  به ترتیب عامل سطح اولیه و عامل رشد خطی هستند.  $\lambda_{t0}^k$ ها بارهای عاملی هستند که روندها را در طول زمان بر روی متغیر پیامد توصیف می‌کنند. هم‌چنین در این مدل  $\varepsilon_{it}^k$  بیانگر جمله خطای تصادفی،  $\alpha_{00}^k$  میانگین عرض از مبدا برای کلاس  $k$ ،  $\varsigma_{i0}^k$  خطای تصادفی عرض از مبدا برای فرد  $i$  در کلاس  $k$  (با واریانس  $\psi_{00}$ )،  $\alpha_{10}^k$  میانگین شیب خطی برای کلاس  $k$ ،  $\varsigma_{i1}^k$  خطای تصادفی شیب خطی برای فرد  $i$  در کلاس  $k$  (با واریانس  $\psi_{11}$ ) می‌باشند [۱۹].



شکل ۱. دیاگرام مفهومی مدل آمیخته رشد غیرشرطی

برای ارزیابی مدل و تصمیم جهت تعیین تعداد کلاس‌ها با روند یکسان در مدل آمیخته‌ی رشد از شاخص‌هایی نظیر AIC، BIC و ABIC استفاده شد به طوری که مقادیر کم‌تر این شاخص‌ها حاکی از برازش مناسب‌تر مدل است. هم‌چنین معنی‌داری آزمون‌های LMR LR و BLRT نشان می‌دهد که مدل با  $k-1$  کلاس باید به نفع مدل با حداقل  $k$  کلاس رد شود و در گام بعدی، آماره آنتروپی نسبی جهت بررسی کیفیت طبقه‌بندی اعضا کلاس پنهان محاسبه شد [۲۰].

در ادامه به منظور بررسی تاثیر متغیرهای کمکی بر الگوی تغییرات لگاریتم غلظت  $\beta$ -hCG، هم‌چنین دستیابی به پاسخ این پرسش که آیا الگوی‌های متفاوت از روند تغییرات

تیتري پی در پی ادامه داشت و بعد از آن به صورت ماهیانه تا ۶ ماه ادامه می‌یافت.

تمام مقادیر  $\beta$ -hCG در سرم به روش رادیوایمنواسی (RIA) و بر اساس آنتی‌بادی پلی‌کونال خرگوشی اندازه‌گیری شده که از حساسیت و ویژگی کافی برخوردار بوده است. آنتی‌بادی در این روش توسط ماده رادیواکتیو (ید ۱۲۵) نشاندار شده است. آزمایشات در تمامی مراکز به روش یکسان و همان‌گونه که توسط توماس و همکاران در سال ۱۹۸۵ معرفی شده انجام گرفته است [۱۵].

از تبدیل لگاریتمی جهت نرمال کردن توزیع غلظت  $\beta$ -hCG استفاده گردید. لگاریتم میزان  $\beta$ -hCG که در چهار نقطه زمانی (روز ۰، ۷، ۱۴، ۲۱) اندازه‌گیری شده به عنوان متغیر پاسخ در نظر گرفته شد. هم‌چنین متغیرهای سن بیمار، سابقه سقط، خونریزی واژینال، سن حاملگی (به هفته) و سابقه قبلی ابتلا به حاملگی مولار به عنوان متغیرهای کمکی و متغیر دوحالته ابتلا به نتوپلازی تروفوبلاستیک بارداری (زنان باردار مبتلا به نتوپلازی تروفوبلاستیک بارداری دارای کد ۱ و مابقی دارای کد ۰) به عنوان پیامد نهایی در نظر گرفته شدند.

در ابتدا از روش مدل منحنی رشد پنهان به منظور تحلیل و بررسی روند تغییرات هورمون  $\beta$ -hCG در زنان باردار مبتلا به مول هیداتیدفرم استفاده گردید. این رویکرد یک روش تحلیل ابتدایی برای بررسی چگونگی روند تغییر افراد در طول زمان هم‌چنین شناسایی تفاوت‌های فردی از نظر این تغییرات است [۱۶]. اما یک محدودیت مهم مدل منحنی رشد پنهان، این فرض است که تمام افراد در نمونه از یک جامعه واحد آماری آمده‌اند و در صورت وجود زیرجامعه‌های غیرقابل مشاهده قادر به شناسایی و پیش‌بینی آن‌ها نخواهند بود [۱۷]. تکنیک مدل‌سازی آمیخته نظیر مدل آمیخته رشد پنهان از جمله روش‌های است که به کشف ناهمگنی غیر قابل مشاهده در جامعه، هم‌چنین به یافتن گروه‌هایی از افراد که به طور معنی‌دار دارای روند رشد مشابه هستند می‌پردازد [۱۸]. مدل آمیخته رشد غیرشرطی در معادله (۱) و دیاگرام مفهومی مدل آمیخته رشد غیرشرطی در شکل ۱ نمایش داده شده‌اند.

۱۵ سال و حداکثر ۵۱ سال بود. از بین ۳۰ مورد مبتلا به تئوپلازی ۸ نفر (۲۶/۷٪) از آنان تحت شیمی‌درمانی قرار گرفته بودند.

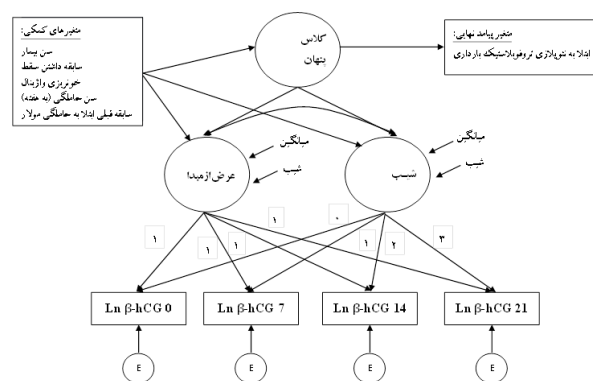
نتایج حاصل از برازش مدل منحنی رشد پنهان خطی به داده‌ها در جدول ۱ نشان داده شده است. میانگین اولیه لگاریتم غلظت  $\beta$ -hCG زنان باردار بعد از تخلیه مول ۱۰/۰۹۴ (میانگین عرض از مبدا) بوده و لگاریتم غلظت  $\beta$ -hCG به طور متوسط در هر هفته به میزان ۱/۰۷۲ کاهش می‌یابد (میانگین شیب). در واقع مقدار میانگین برآورد شده شیب نشان‌دهنده کاهش معنی‌دار در روند تغییرات لگاریتم غلظت  $\beta$ -hCG از یک هفته به هفته بعد است ( $p < 0.001$ ). واریانس معنی‌دار عرض از مبدا حاکی از وجود تفاوت‌های فردی زنان باردار در مقدار غلظت اولیه لگاریتم  $\beta$ -hCG بعد از تخلیه مول است ( $p < 0.001$ ). هم‌چنین واریانس معنی‌دار شیب نشان می‌دهد که زنان باردار دارای تفاوت‌های فردی در کاهش میزان لگاریتم  $\beta$ -hCG در طول زمان هستند.

جدول ۱. برآورد پارامترهای مدل پنهان رشد خطی

مدل خطی	برآورد (خطای معیار)	P-value
میانگین عرض از مبدا	۱۰/۰۹۴ (۰/۱۰۴)	<۰/۰۰۱
میانگین شیب	-۱/۰۷۲ (۰/۰۳۶)	<۰/۰۰۱
واریانس عرض از مبدا	۱/۹۳۲ (۰/۲۲۹)	<۰/۰۰۱
واریانس شیب	۰/۲۰۳ (۰/۰۲۸)	<۰/۰۰۱
کواریانس بین شیب و عرض از مبدا	-۰/۲۸۱ (۰/۰۶۱)	<۰/۰۰۱

در گام بعدی با برازش یک مدل آمیخته رشد غیر شرطی به بررسی این فرضیه پرداخته شد که آیا الگوهای متفاوت از نظر روند تغییرات هورمون  $\beta$ -hCG در جمعیت زنان باردار مورد مطالعه وجود دارد یا روند تغییرات این هورمون در تمام زنان به یک صورت است؟ بدین منظور مدل را با تعداد کلاس‌های مختلف برازش داده تا به مدل برتر با تعداد بهینه کلاس پنهان دست یابیم. شاخص‌های مناسب آماری نظیر مقادیر ABIC, BIC, AIC و BLRT و ... برای یک، دو و سه

هورمون hCG وجود دارد یا خیر، و در صورت وجود، آیا این الگوها بر تئوپلازی تروفوبلاستیک بارداری (GTN) تاثیرگذار هستند یا خیر، از برازش مدل آمیخته رشد شرطی با حضور متغیرهای کمکی و پیامد نهایی به داده‌ها استفاده شد. در گام نهایی، با برازش رگرسیون لجستیک به تعیین احتمال ابتلا زنان باردار به GTN در هر کلاس پنهان پرداخته شد. دیاگرام مفهومی مدل آمیخته رشد شرطی در شکل ۲ نمایش داده شده است. برای شناسایی این الگوها و تعیین تعداد کلاس‌های پنهان از نرم‌افزار Mplus نسخه ۶،۱۲ استفاده شد که در آن از روش برآورد بیشینه درست‌نمایی با استفاده از الگوریتم EM جهت برآورد پارامترهای مدل استفاده می‌شود.



شکل ۲. دیاگرام مفهومی مدل آمیخته رشد شرطی

## نتایج

کل بیماران مورد بررسی در این مطالعه ۲۰۱ نفر بودند که از این تعداد از نظر نوع مول، ۱۸۱ نفر (۹۰٪) مول کامل و ۲۰ نفر (۱۰٪) مول ناقص داشتند. در بین این افراد، ۱۷۱ نفر (۸۵/۱٪) بهبودی خود به خود یافتند و ۳۰ نفر (۱۴/۹٪) مبتلا به تئوپلازی‌های تروفوبلاستیک حاملگی شدند. از طرفی بر اساس نتایج پاتولوژی مشخص شد از میان زنان باردار که مبتلا به GTN شدند، تعداد ۲۵ نفر (۸۳/۳٪) مول کامل و بقیه مول ناقص بودند. به همین طریق از ۱۷۱ نفری که به GTN مبتلا نشده بودند، تعداد ۱۵۶ نفر (۹۱/۲٪) مول کامل و بقیه ۱۵ نفر مول ناقص بودند. میانگین (انحراف معیار) سن افراد شرکت‌کننده در مطالعه ۲۶/۸۶ (۶/۵۵) سال بود. حداقل سن

کلاس در جدول ۲ نشان داده شده است. مطابق این نتایج مدل با دو کلاس دارای کمترین مقادیر AIC, BIC و ABIC است  
جدول ۲. شاخص‌های نیکویی برازش مدل آمیخته رشد برآورد شده

تعداد کلاس	AIC	BIC	ABIC	LMR LR test P-value	ALMR LR test P-value	BLRT P-value
۱	۲۴۴۸/۲۰۵	۲۴۷۷/۹۳۵	۲۴۴۹/۴۲۱	۰/۰۰۱۶*	۰/۰۰۲۳	<۰/۰۰۱
۲	۲۴۲۷/۷۷۳	۲۴۶۷/۴۱۳	۲۴۲۹/۳۹۵	۰/۱۴۷۳	۰/۱۶۱۳	۰/۵
۳	۲۴۲۷/۸۹۸	۲۴۷۷/۴۴۷	۲۴۲۹/۹۲۵			

\* قابل اجرا نیست

از کل ۲۰۱ نفر زن، ۱۳/۴٪ (۲۷ نفر) در کلاس ۱ و ۸۶/۶٪ (۱۷۴ نفر) در کلاس ۲ طبقه‌بندی شدند. میانگین اولیه لگاریتم غلظت  $\beta$ -hCG در زنان باردار در روز صفر (۴۸ ساعت پس از تخلیه مول) در کلاس ۱ و ۲ تقریباً یکسان است (میانگین عرض از مبدا کلاس ۱، ۱۰/۱۶۶ و میانگین عرض از مبدا کلاس ۲، ۱۰/۰۸۳) و روند تغییرات لگاریتم غلظت  $\beta$ -hCG در طول زمان در هر دو کلاس به طور معنی‌دار کاهش است، اما این روند کاهشی در کلاس ۱ و ۲ متفاوت است. شیب کاهش روند تغییرات لگاریتم غلظت  $\beta$ -hCG در کلاس ۱ کاملاً ملایم و روند کاهشی کندی دارد در حالی‌که شیب روند تغییرات این هورمون در کلاس ۲ نزولی و روند کاهشی تندتری نسبت به کلاس ۱ دارد. به طور کلی برازش مدل آمیخته رشد نشان داد که فرضیه وجود ناهمگنی در جمعیت زنان باردار مورد مطالعه از نظر روند تغییرات لگاریتم غلظت  $\beta$ -hCG در طول دوره بررسی قابل تایید است، به طوری‌که دو الگوی متفاوت با خط سیر متمایز در روند تغییرات لگاریتم غلظت  $\beta$ -hCG وجود داشت.

در ادامه با وارد کردن متغیرهای کمکی و پیامد نهایی به مدل، وجود ارتباط میان روند تغییرات لگاریتم غلظت  $\beta$ -hCG با GTN در مدل آمیخته رشد شرطی بررسی شد.

روند تغییرات لگاریتم غلظت  $\beta$ -hCG مدل آمیخته رشد در شکل ۴ نشان داده شده است. الگوی روند این تغییرات در مدل آمیخته رشد شرطی (با متغیرهای کمکی و پیامد نهایی)، با مدل آمیخته رشد غیر شرطی (بدون متغیر کمکی و پیامد نهایی) مشابه بود، بنابراین تعریف مربوط به کلاس‌ها اساساً

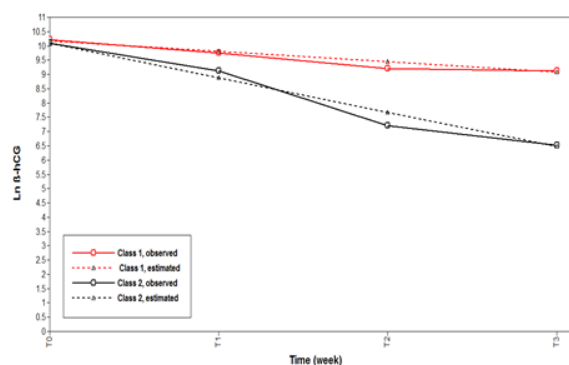
و هر دو مقدار LMR LR و BLRT برای مدل با دو کلاس معنی‌دار است از طرفی این مقادیر برای مدل با سه کلاس معنی‌دار نیست که نشان می‌دهد مدل با سه کلاس نمی‌تواند به طور معنی‌دار بهتر از مدل با دو کلاس به داده‌ها برازش یابد. در نهایت مدل با دو کلاس به عنوان مدل نهایی برگزیده شد. هم‌چنین بالا بودن آماره آنتروپی نسبی (۰/۸۳۸) نشان از کیفیت خوب طبقه‌بندی اعضا کلاس دارد.

افراد نمونه، در دو کلاس طبقه‌بندی شدند که هر کدام از این طبقات با توجه به میزان تغییرات غلظت  $\beta$ -hCG در طول زمان دارای روند رشد متفاوت هستند. جدول ۳ پارامترهای رشد برآورد شده مدل با دو کلاس را نشان می‌دهد و این کلاس‌ها به طور گرافیکی در شکل ۳ نشان داده شده است.

جدول ۳. برآورد پارامترهای مدل رشد آمیخته

کلاس	میانگین عرض از مبدا		میانگین شیب	
	خطای معیار	برآورد	خطای معیار	برآورد
۱	۱۰/۱۶۶	۰/۲۷۸	۰/۰۹۹	-۰/۳۶۰
۲	۱۰/۰۸۳	۰/۱۴۴	-۰/۰۳۸	-۱/۲۰۲

شکل ۳. روند تغییرات لگاریتم غلظت  $\beta$ -hCG برآورد شده توسط مدل آمیخته رشد غیر شرطی در دو کلاس

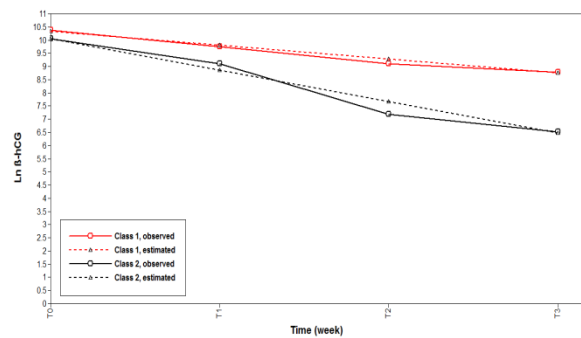


طوری‌که با احتمال ۰/۹۱ افرادی که پیشرفت آن‌ها به سمت ابتلای به تئوپلازی تروفوبلاستیک بارداری بوده در ۲۱ روز اول پس از تخلیه مول، به درستی توسط این مدل شناسایی شدند، هم‌چنین این مدل توانست کلیه‌ی افرادی که به GTN مبتلا نشده‌اند را به درستی تشخیص دهد. به عبارت دیگر این نتایج نشان داد حساسیت مدل آمیخته رشد در تشخیص زودهنگام GTN برابر ۹۱٪ و ویژگی آن ۱۰۰٪ می‌باشد. در واقع این مدل توانست بر اساس سیر کاهشی متفاوت لگاریتم غلظت  $\beta$ -hCG، تنها در مدت زمان ۲۱ روز بعد از تخلیه مول تمایز مناسبی بین بیمارانی که بعد از تخلیه مول بهبود خود به خودی داشته و بیمارانی که مبتلا به GTN شدند، ایجاد نموده و به پیش‌بینی این بدخیمی بپردازد.

به دلیل اهمیتی که پیش‌بینی زودهنگام GTN در درمان به موقع زنان با حاملگی مولار دارد، مطالعات متعددی در راستای دستیابی به نشانگر مناسب جهت پیش‌بینی این بدخیمی انجام پذیرفته است. از جمله می‌توان به مطالعه لایبول و همکاران اشاره کرد [۲۱]. این مطالعه بر روی ۱۱۳ مورد از بیماران مبتلا به حاملگی مولار که ۴۲ مورد از آنان به GTN مبتلا شده بودند انجام شد. این بیماران از نظر سیر کاهش  $\beta$ -hCG در ۳ نوبت اندازه‌گیری طی ۲۸ روز پس از تخلیه مول مورد بررسی قرار گرفتند و بر اساس مدل رگرسیون خطی پیشنهادی در این مطالعه، شیب نزولی رگرسیون خطی  $\beta$ -hCG برای تمام بیماران بررسی و نتایج آن نشان داد که شیب رگرسیون خطی یک نشانگر خوب برای افتراق بیماران مبتلا به GTN در آینده و بیمارانی با بهبود خود به خود است که از این نظر نتایج مطالعه لایبول و همکاران شبیه مطالعه حاضر بود.

کیم و همکاران در مطالعه‌ی نشان دادند که برای پیش‌بینی GTN می‌توان از روند کاهشی hCG که بر اساس نسبت hCG هفته دوم پس از تخلیه مول، به hCG اولیه بود استفاده کرد [۲۲]. در این مطالعه گذشته‌نگر تنها بیمارانی وارد مطالعه شدند که سطح hCG اولیه آن‌ها تیراژ بالای ۱۰۰ هزار داشته

بدون تغییر باقی ماند. اما نسبت و تعداد اعضا کلاس‌های پنهان برآورد شده تا حدودی بین مدل آمیخته رشد غیر شرطی و شرطی متفاوت بود. در مدل آمیخته رشد شرطی از کل ۲۰۱ نفر از زنان باردار، ۱۵/۴۲٪ (۳۱ نفر) در کلاس ۱ و ۸۴/۵۸٪ (۱۷۰ نفر) در کلاس ۲ طبقه‌بندی شدند. از طرفی آماره آنتروپی نسبی در این حالت نسبت به مدل آمیخته رشد غیر



شرطی بهبود یافته است (۰/۹۴۱).

شکل ۴. روند تغییرات لگاریتم غلظت  $\beta$ -hCG برآورد شده توسط مدل آمیخته رشد شرطی (با متغیرهای کمکی و پیامد نهایی) در دو کلاس

در گام نهایی، با برازش رگرسیون لجستیک دوحالتی بین کلاس‌های پنهان (متغیر مستقل) و پیامد نهایی (متغیر وابسته)، احتمال ابتلا زنان باردار به تئوپلازی تروفوبلاستیک بارداری در هر کلاس در پایان دوره به دست آمد. نتایج این برازش حاکی از آن است که زنان بارداری که در کلاس ۱ قرار گرفتند با احتمال ۰/۹۱ به تئوپلازی تروفوبلاستیک بارداری مبتلا شدند. در حالی که هیچ‌کدام از زنان باردار که در کلاس ۲ قرار داشتند به GTN مبتلا نشدند.

## بحث و نتیجه‌گیری

در این مطالعه روند تغییرات لگاریتم غلظت  $\beta$ -hCG پس از ۲۱ روز از تخلیه مول با هدف پیش‌بینی زودهنگام افراد مبتلا به تئوپلازی تروفوبلاستیک بارداری مورد بررسی قرار گرفت. به طور کلی، نتایج حاصل از تحلیل نشان داد، روند تغییرات غلظت  $\beta$ -hCG (در مقیاس لگاریتمی) طی چهار هفته متوالی پس از تخلیه مول در زنان باردار مبتلا به مول هیداتیرم یک نشانگر مناسب جهت پیش‌بینی GTN بوده به

این مقاله برگرفته از پایان‌نامه کارشناسی ارشد آمار زیستی دانشکده پیراپزشکی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی است. بدین وسیله از همکاری اعضای گروه آمارزیستی و کارکنان دانشکده پیراپزشکی تشکر و قدردانی می‌گردد.

## منابع

- [1] Cunningham F, Leveno K, Bloom S, Spong CY, Dashe J. Williams Obstetrics. 24 ed. E: McGraw Hill Professional 2014.
- [2] Biscaro A, Braga A, Berkowitz RS. Diagnosis, classification and treatment of gestational trophoblastic neoplasia. Rev Bras Ginecol Obstet 2015; 37: 42-51.
- [3] Lurain JR. Gestational trophoblastic disease I: epidemiology, pathology, clinical presentation and diagnosis of gestational trophoblastic disease, and management of hydatidiform mole. Am J Obstet Gynecol 2010; 203: 531-539.
- [4] Kerkmeijer LG, Wielsma S, Massuger LF, Sweep FC, Thomas CM. Recurrent gestational trophoblastic disease after hCG normalization following hydatidiform mole in The Netherlands. Gynecol Oncol 2007; 106: 142-146.
- [5] Mangili G, Garavaglia E, Cavoretto P, Gentile C, Scarfone G, Rabaiotti E. Clinical presentation of hydatidiform mole in northern Italy: has it changed in the last 20 years? Am J Obstet Gynecol 2008; 198: 302. e1-4.
- [6] Danforth DN, Gibbs RS. Danforth's obstetrics and gynecology: Lippincott Williams & Wilkins; 2008.
- [7] Feltmate CM, Batorfi J, Fulop V, Goldstein DP, Dospod J, Berkowitz RS. Human chorionic gonadotropin follow-up in patients with molar pregnancy: a time for reevaluation. Obstet Gynecol 2003; 101: 732-736.
- [8] Ngan H. The practicability of FIGO 2000 staging for gestational trophoblastic neoplasia. Int J Gynecol Cancer 2004; 14: 202-205.
- [9] van Trommel NE, Sweep FC, Schijf CP, Massuger LF, Thomas CM. Diagnosis of hydatidiform mole and persistent trophoblastic disease: diagnostic accuracy of total human chorionic gonadotropin (hCG), free hCG  $\alpha$ - and  $\beta$ -subunits, and their ratios. Eur J Endocrinol 2005; 153: 565-575.
- [10] van Trommel NE, Massuger LF, Schijf CP, Sweep FC, Thomas CM. Early identification of persistent trophoblastic disease with serum hCG concentration ratios. Int J Gynecol Cancer 2008; 18: 318-323.
- [11] Thomas CM, Kerkmeijer LG, Ariaens HJ, van der Steen RC, Massuger LF, Sweep FC. Pre-evacuation hCG glycoforms in uneventful complete hydatidiform mole and persistent trophoblastic disease. Gynecol Oncol 2010; 117: 47-52.
- [12] Shigematsu T, Kamura T, Saito T, Kaku T, Nakano H, Kinugawa N. Identification of persistent trophoblastic diseases based on a human chorionic gonadotropin regression curve by means of a stepwise piecewise linear regression analysis after the evacuation of uneventful moles. Gynecol Oncol 1998; 71: 376-380.
- [13] Schlaerth JB, Morrow Cp, Kletzky OA, Nalick RH, D'ablaing GA. Prognostic characteristics of serum human chorionic gonadotropin titer regression following molar pregnancy. Obstet Gynecol 1981; 58: 478-482.
- [14] Yedema KA, Verheijen RH, Kenemans P, Schijf CP, Borm GF, Segers MF, et al. Identification of patients with persistent trophoblastic disease by means of a normal

و مبتلا به مول هیداتیفورم از نوع پرخطر بودند که این محدودیت‌ها در مطالعه حاضر وجود نداشت.

برخی دیگر از مطالعات برای پیش‌بینی GTN از منحنی رگرسیون hCG نرمال استفاده کردند [۱۲-۱۴]. در این مطالعات پس از تحلیل الگوی رگرسیونی hCG و تعیین نقطه برش برای افرادی که به سمت بهبود خود به خودی پیشرفت کردند، پیش‌بینی GTN در مورد بیمارانی در نظر گرفته شد که سطح hCG آن‌ها بالاتر از نقطه برش تعیین شده بود اما از آن‌جا که در مقادیر برش مورد استفاده در این مطالعات اختلاف واضحی وجود داشت، نیاز به تعیین یک منحنی رگرسیون استاندارد بر اساس پیگیری هفته‌ای hCG که برای تمام بیماران کاربردی باشد احساس می‌شد. استفاده از مدل آمیخته رشد در مطالعه حاضر امکان پیش‌بینی تروفوبلاستیک بارداری را بدون نیاز به تعیین نقطه برش برای تمام بیماران امکان‌پذیر کرده است. از دیگر نقاط قوت این مطالعه می‌توان به طولی بودن آن و استفاده از مدل آمیخته رشد در تحلیل داده‌ها اشاره کرد. این مدل بر اساس روند تغییرات هورمون  $\beta$ -hCG به پیش‌بینی GTN می‌پردازد نه بر اساس مقدار مطلق آن. از طرفی وارد کردن تیتراژ اولیه در بررسی سیر تغییرات هورمون  $\beta$ -hCG سبب افزایش دقت مطالعه گردیده است. از محدودیت‌های این مطالعه می‌توان به عدم امکان پیش‌بینی GTN در مواردی که تیتراژ اولیه و یا سایر تیتراهای  $\beta$ -hCG پس از تخلیه مول اندازه‌گیری نشده‌اند اشاره کرد.

یافته‌های ما نشان داد که شیب تغییرات لگاریتم غلظت  $\beta$ -hCG (برآورد شده توسط مدل آمیخته رشد) در طول ۲۱ روز اول پس از تخلیه مول، معیار مناسب جهت پیش‌بینی افراد مبتلا به نئوپلازی تروفوبلاستیک بارداری است. هم‌چنین مدل آمیخته رشد که یکی از روش‌های تحلیل داده‌های طولی است، مدل مناسبی جهت تعیین الگوی تغییرات هورمون hCG در جمعیت زنان مورد مطالعه بود.

## تشکر و قدردانی

- [19] Morgan GB, Beaujean AA. An Investigation of growth mixture models for studying the flynn effect. *J Intell* 2014; 2: 156-179.
- [20] Wang J, Wang X. Structural equation modeling: Applications using Mplus: John Wiley & Sons; 2012.
- [21] Lybol C, Sweep FC, Ottevanger PB, Massuger LF, Thomas CM. Linear regression of postevacuation serum human chorionic gonadotropin concentrations predicts postmolar gestational trophoblastic neoplasia. *Int J Gynecol Cancer* 2013; 23: 1150-1156.
- [22] Kim BW, Cho H, Kim H, Nam EJ, Kim SW, Kim S, et al. Human chorionic gonadotrophin regression rate as a predictive factor of postmolar gestational trophoblastic neoplasm in high-risk hydatidiform mole: a case-control study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2012; 160: 100-105.
- human chorionic gonadotropin regression curve. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 168: 787-792.
- [15] Thomas C, Segers M, Whoux P. Comparison of the analytical characteristics and clinical usefulness in tumour monitoring of fifteen hCG ( $-\beta$ ) immunoassay kits. *Ann Clin Biochem: Int J Biochem Med* 1985; 22: 236-246.
- [16] Grimm KJ, Ram N. A second-order growth mixture model for developmental research. *Res Hum Dev* 2009; 6: 121-143.
- [17] Wang M, Bodner TE. Growth mixture modeling identifying and predicting unobserved subpopulations with longitudinal data. *Organ Res Methods* 2007; 10: 635-656.
- [18] Nylund KL, Asparouhov T, Muthén BO. Deciding on the number of classes in latent class analysis and growth mixture modeling: A Monte Carlo simulation study. *Struct Equ Modeling* 2007; 14: 535-569.



# Prediction of gestational trophoblastic neoplasia based on trend of $\beta$ -hCG during the first 21 days after molar pregnancy evacuation: an application of growth mixture model

Ali Akbar Khadem Maboudi (Ph.D)<sup>1</sup>, Farid Zayeri (Ph.D)<sup>1</sup>, Nourossadat Kariman (Ph.D)<sup>2</sup>, Mahmood Bakhtiyari (Ph.D student)<sup>3</sup>, Aazam Najafi Kahaki (M.Sc)<sup>\*1</sup>

1 - Dept. of biostatistics, Faculty of Paramedical Sciences, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran

2 - Dept. of Midwifery and Reproductive Health, School of Nursing and Midwifery, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran

3 - Dept. of Epidemiology and Biostatistics, School of Public Health, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

(Received: 20 Apr 2015; Accepted: 26 Jul 2015)

**Introduction:** Gestational trophoblastic neoplasia (GTN) is a broad spectrum of benign and malignant tumors derived from human placenta. Although they are rare in incidence, they have the potential to become rapidly fatal diseases. Therefore, predicting this disease in early stages is important. The aim of this study was to gain access to an appropriate marker for early prediction of GTN based on a trend of  $\beta$ -hCG in patients with molar pregnancy.

**Materials and Methods:** In the present study we analyzed the available data from the medical files of 201 patients with hydatidiform mole, according to their pathological results, who referred to the educational and health care centers affiliated to Shahid Beheshti University of Medical Sciences from 2003 to 2013. We used the growth mixture model for longitudinal data analysis in order to assess early prediction of GTN.

**Results:** The findings from the growth mixture model showed that there were two different patterns (classes) of trend in  $\beta$ -hCG logarithm in these women. So that, in the first pattern with a modest decreased slope in  $\beta$ -hCG logarithm, the post-molar GTN was observed in 91 percent of the women. While, in the second pattern with a steeper decreased slope in  $\beta$ -hCG logarithm, the post-molar GTN was not observed in the women under study.

**Conclusion:** The slope of trend in  $\beta$ -hCG logarithm (estimated from the growth mixture model) three weeks after molar pregnancy evacuation could be considered as an appropriate criterion for predicting the GTN.

**Keywords:** Gestational Trophoblastic Neoplasia, Molar Pregnancy,  $\beta$ -hCG, Growth Mixture Model

---

\* Corresponding author. Tel: +98 9125197791  
an.statis@gmail.com