

## پیش‌بینی ابتلا به نئوپلازی تروفوبلاستیک حاملگی با استفاده از داده‌های طولی هورمون گنادوتروپین جفتی انسان طی ۲۱ روز پس از تخلیه مول

آذین خسروی راد: کارشناس ارشد، گروه آمار زیستی، دانشکده پیراپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران. azin.khosraviraad@gmail.com  
 \*فرید زایری: دکتری، گروه آمار زیستی، دانشکده پیراپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران (\*نویسنده مسئول). fzayeri@gmail.com  
 احمدرضا باغستانی: دکتری، گروه آمار زیستی، دانشکده پیراپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران. baghestani.ar@gmail.com  
 محمود بختیاری: دکتری، گروه اپیدمیولوژی و آمار زیستی، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران. m-bakhtiyari@razi.tums.ac.ir

تاریخ پذیرش: ۹۵/۱۱/۲۶

تاریخ دریافت: ۹۵/۷/۱۴

### چکیده

**زمینه و هدف:** نئوپلازی تروفوبلاستیک حاملگی (Gestational Trophoblastic Neoplasia) فرم بدخیم بیماری‌های تروفوبلاستیک بارداری است که قابلیت متفاوتی در متاستاز و تهاجم موضعی دارد. به همین خاطر هدف از انجام این مطالعه، شناسایی یک نشانگر طولی کاربردی و مناسب با استفاده از مقادیر سرم گنادوتروپین جفتی انسان طی ۲۱ روز پس از تخلیه مول برای پیش‌بینی زود هنگام نئوپلازی تروفوبلاستیک حاملگی در زنان مبتلا به حاملگی مولار است.

**روش کار:** در مطالعه گذشته نگر حاضر از پرونده ۲۰۱ بیمار مبتلا به مول هیداتیدفرم با توجه به نتایج پاتولوژی آن‌ها که از سال ۱۳۸۲ تا ۱۳۹۲ به یکی از مراکز درمانی تحت پوشش دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی مراجعه کرده‌اند، استفاده گردید. با استفاده از یک مدل اثرات تصادفی مشترک دو مرحله‌ای ارتباط بین اندازه‌های تکراری هورمون  $\beta$ -hCG (به صورت نشانگر طولی) و بروز GTN مورد ارزیابی قرار گرفت. برای تعیین توان مقادیر  $\beta$ -hCG برای پیش‌بینی GTN از منحنی راک در نرم افزار آماري R ورژن ۲،۱۵،۳ استفاده شد.

**یافته‌ها:** از میان ۲۰۱ بیمار، ۱۷۱ (۸۵/۱٪) آن‌ها بهبود خودبه‌خودی داشتند و باقی مانده افراد دچار بیماری GTN شدند (۱۴/۹٪). رویکرد مدل‌بندی ما نشان داد که غلظت  $\beta$ -hCG به صورت اندازه‌های تکراری (در هفته‌های ۱۰، ۲، ۳) به طور صحیح می‌تواند ۸۶/۶٪ از بیماران مبتلا به GTN و ۸۳٪ از بیماران با بهبود خود به خودی را طبقه‌بندی کند. سطح زیر منحنی راک برآورد شده برابر با ۹۱/۲٪ بود.

**نتیجه‌گیری:** یافته‌های ما نشان داد که اندازه‌گیری‌های تکراری غلظت  $\beta$ -hCG، دقت پیش‌بینی بالایی برای تشخیص زود هنگام GTN دارد. بنابراین، برای زنان که از حاملگی مولار رنج می‌برند، کنترل بر روند سه هفته‌ای از این نشانگر برای تشخیص زود هنگام این سرطان توصیه می‌شود.

**کلیدواژه‌ها:** گنادوتروپین جفتی انسان، نئوپلازی تروفوبلاستیک حاملگی، تحلیل منحنی راک، داده‌های طولی

### مقدمه

بیماری تروفوبلاستیک حاملگی (Gestational Trophoblastic Disease) مربوط به سرطان‌های زنان هست که شامل گروه ناهمگنی از تومورها هستند که در آن جفت، شکل و فعالیت طبیعی ندارد و از لحاظ بافت شناسی این بیماری شامل بیماری‌های مول هیداتیدفرم کامل و ناقص، مول مهاجم، کوریوکارسینوما، تومور تروفوبلاستیک محل جفت است. عبارت نئوپلازی تروفوبلاستیک حاملگی (Gestational Trophoblastic Neoplasia) بیان‌کننده فرم بدخیم بیماری‌های تروفوبلاستیک بارداری است که توانایی‌های

متفاوتی در تهاجم موضعی و متاستازهای مختلف دارند (۱، ۲). بروز GTN اغلب در حاملگی‌های مولار رخ می‌دهد که در ۱۵٪ موارد از نوع مول کامل و در ۱٪ الی ۵٪ موارد از نوع مول ناقص هستند (۳، ۴). مول هیداتیدفرم عموماً در سه ماهه اول بارداری قابل تشخیص است هرچند علائم و نشانه‌های بالینی آن چندان قابل مشاهده نیستند (۵، ۶). طبق تعریف انجمن بین‌المللی زنان و زایمان (FIGO) این نئوپلازی براساس هورمون hCG چهار معیار دارد که ۱- سطح این هورمون طی چهار هفته متوالی کاهش نیابد ۲- تیتراژ سری این هورمون طی سه هفته متوالی افزایش

حاضر از چهار تیترا متوالی  $\beta$ -hCG طی ۲۱ روز پس از تخلیه مول مورد استفاده قرار گرفت که این اطلاعات از مدارک پزشکی بیمارستان‌های تحت پوشش دانشگاه شهید بهشتی تهران به دست آمده است.

### روش کار

در این مطالعه گذشته‌نگر تمامی مدارک مربوط به زنان مبتلا به حاملگی مولار با توجه به نتایج پاتولوژی آن‌ها در طول سال‌های ۱۳۸۲ تا ۱۳۹۲ در تمامی مراکز آموزشی و درمانی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی مورد بررسی قرار گرفتند. از ۹۸۶۵۸ مورد زایمان، همه بیمارانی با مول کامل و ناقص که حداقل چهار تیترا از هورمون  $\beta$ -hCG آن‌ها اندازه‌گیری شده است تحت بررسی قرار گرفتند که از ۲۲۱ مورد حاملگی مولار، ۸ نفر به دلیل ناقص بودن پرونده، ۳ نفر به دلیل درمان هیستریکتومی و ۹ نفر به دلیل دریافت کمپروپویلاکسی از مطالعه حذف شدند و در نهایت اطلاعات ۲۰۱ نفر مورد بررسی قرار گرفت. از ۲۰۱ زن، ۳۱ (۱۵٪) نفر دچار GTN شدند و مابقی بهبود خود به خودی داشتند و به سطح نرمال هورمون رسیدند. در این مطالعه ۴۸ ساعت پس از تخلیه مول اولین تیترا هورمون  $\beta$ -hCG برای بیماران ثبت گردید و سپس به صورت هفتگی سه تیترا متوالی تا رسیدن به سطح نرمال اندازه گرفته شد و بعد از آن به صورت ماهیانه تا ۶ ماه ادامه یافت.

از تبدیل لگاریتم طبیعی برای نرمال کردن توزیع غلظت  $\beta$ -hCG استفاده شد و چهار تیترا متوالی در نقاط زمانی روز ۰، روز ۷، روز ۱۴ و روز ۲۱ به عنوان یک پیشگو برای پیش بینی برآمد اصلی دوحالتی یعنی بروز GTN در زنان مبتلا به حاملگی مولار به کار گرفته شد. به روش رادیوایمونواسی و بر اساس آنتی بادی پلی کونال تمام مقادیر  $\beta$ -hCG که از حساسیت و ویژگی کافی برخوردار است. تمامی آزمایش‌ها در مراکز مربوطه به روش یکسان انجام پذیرفته است (۱۵).

در این مطالعه از مدل اثرات تصادفی مشترک (SRE) برای ارزیابی قدرت ۴ اندازه‌گیری

یابد ۳- این هورمون ۶ ماه پس از تخلیه مولار قابل تشخیص باشد و ۴- تشخیص بافت شناسی کوریوکارسینوما است (۷). در صورت تشخیص حاملگی مولار در زنان باردار، روش استاندارد کورتاژ برای خارج کردن بافت مولار توسط پزشک تجویز می‌شود. پس از تخلیه مولار تمامی افراد به سمت بهبود خودبه‌خود پیشرفت نمی‌کنند و عده‌ای از آن‌ها دچار بدخیمی شده و علاوه بر درمان دارویی نیاز به شیمی‌درمانی پیدا می‌کنند. به همین خاطر دست‌یابی به یک نشانگر مناسب برای پیش بینی زودهنگام موارد بدخیمی نئوپلازی بسیار حائز اهمیت است (۵، ۸).

از آنجایی که در تمام بیماری‌های مربوط به این نئوپلازی هورمون گنادوتروپین جفتی انسان (hCG) تولید می‌شود، می‌توان با پیگیری تیترا سرمی هورمون  $\beta$ -hCG در افراد پس از تخلیه مولار به عنوان یک نشانگر مناسب با هدف پیش بینی زودهنگام این نئوپلازی مدنظر قرار داد (۹). در سال‌های اخیر مطالعات متعددی جهت پیدا کردن نشانگر مناسب برای پیش‌بینی زودهنگام GTN صورت گرفته است. به طور مثال، یک سری از مطالعات از نسبت تیترا سرمی این هورمون در هفته‌های پس از تخلیه حاملگی مولار نسبت به هفته نخست یا تیترا اولیه و یا از نسبت  $\alpha$ -hCG و  $\beta$ -hCG به عنوان یک نشانگر مناسب جهت پیش بینی زودهنگام GTN استفاده کرده‌اند (۱۰-۱۲). همچنین، در مطالعات دیگر از شیب خط رگرسیونی هورمون  $\beta$ -hCG و منحنی رگرسیونی برای پیش‌برد این هدف به کار گرفته‌اند (۱۳، ۱۴). در اغلب مطالعات پیگیری تیترا سرمی  $\beta$ -hCG پس از تخلیه مولار به صورت سریالی اندازه گرفته شده است اما تاثیر آن بر روی بروز GTN به صورت مقطعی دیده و آنالیز شده است. در این مطالعه جهت رسیدن به یک نشانگر مناسب برای پیش‌بینی زودهنگام GTN در زنان مبتلا به حاملگی مولار با استفاده از مدل‌های آماری پیشرفته اثرات تصادفی مشترک، ارتباط بین اندازه‌های تکراری هورمون  $\beta$ -hCG (به صورت نشانگر طولی) و بروز GTN را مورد ارزیابی قرار دادیم. به همین خاطر، در مطالعه گذشته‌نگر

ناقص بودند و از بین ۱۷۱ نفر باقی مانده که بهبودی خود به خودی داشتند ۱۵۶ (۹۱/۲٪) نفر دارای مول کامل و ۱۵ نفر باقی مانده مول ناقص بودند. علت اصلی مراجعه زنان به مراکز درمانی برای اقدامات درمانی، خونریزی واژینال و سپس تشخیص مول از طریق سونوگرافی‌های دوره ای بوده است. ۶ درصد از زنان تحت مطالعه دارای تابعیت افغانی هستند. از بین کسانی که مبتلا به GTN شده‌اند، ۸ نفر (۲۶/۷٪) آن‌ها نیاز به شیمی‌درمانی پیدا کردند.

جدول ۱ آمار توصیفی و معناداری تفاوت بین میانگین‌های  $\beta$ -hCG در نقاط زمانی مختلف در بین افرادی که مبتلا به GTN شده‌اند و کسانی که بهبودی خود به خودی داشتند نشان می‌دهد. با توجه به این جدول، P-مقدارهای گزارش شده نشان می‌دهند که تفاوت معناداری در میانگین مقادیر  $\beta$ -hCG در هفته نخست و دوم وجود ندارد در حالی که در هفته سوم و آخر شاهد معناداری تفاوت میانگین‌ها هستیم.

پس از برازش مدل SRE بر روی مقادیر  $\beta$ -hCG برای چهار زمان، عبارات تصادفی بدست آمده برای هر فرد را به عنوان متغیر کمکی در مدل لجستیک لحاظ کرده و احتمال GTN را برای هر فرد بدست آوریم. نهایتاً این احتمالات برآورده شده توسط منحنی راک برای پیش‌بینی GTN مورد ارزیابی قرار گرفت. سطح زیرمنحنی راک بر اساس احتمالات برآورده شده براساس برابر ۹۱/۲٪ است و حساسیت و ویژگی بر اساس

جدول ۱- مقایسه میانگین مقادیر تبدیل لگاریتمی  $\beta$ -hCG در نقاط زمانی مختلف

روز	GTN		p**
	مثبت	منفی	
۰	۱/۴۹ ± ۱۰/۰۴	۱/۴۴ ± ۱۰/۴۵*	۰/۱۶۴
۷	۱/۵۱ ± ۹/۱۳	۱/۳۰ ± ۹/۶۷	۰/۰۶۶
۱۴	۱/۲۵ ± ۷/۲۰	۱/۲۳ ± ۹/۱۲	< ۰/۰۰۱
۲۱	۱/۱۸ ± ۶/۵۵	۱/۴۱ ± ۸/۸۱	< ۰/۰۰۱

\*انحراف معیار ± میانگین  
\*\*از آزمون تی تست مستقل

متوالی (طولی) از  $\beta$ -hCG برای پیش‌بینی GTN استفاده شد که این روش براساس یک رویکرد دو مرحله ای تحت اثرات تصادفی گوسین است (۱۶). در مرحله اول با برازش یک مدل اثرات تصادفی آمیخته به صورت زیر بر روی داده‌ها، مشکل ترکیب طولی این نشانگر را برطرف می‌کنیم:

$$Y_{ij} = \theta_0 + \theta_1 t_{ij} + b_{i0} + b_{i1} t_{ij},$$

$$i = 1, \dots, N, j = 1, \dots, n_i$$

$t_{ij}$  زمان اندازه‌گیری فرد  $i$  در نقطه زمانی  $j$ ام،  $\theta$  برداری از پارامترهای اثرات ثابت و  $b_i$  برداری از پارامترهای اثرات تصادفی دارای توزیع نرمال با میانگین  $\mu$  و واریانس  $\sigma^2$  هستند.

در ادامه، اثرات تصادفی به دست آمده (عرض از مبدا و شیب) از این مدل را در مدل مرحله دوم یعنی در برازش رگرسیون لجستیک چندمتغیره بر روی متغیر دوحالته GTN (وجود یا عدم وجود GTN) به عنوان متغیر کمکی به کار می‌بریم:

$$\text{logit}(p(D_i = 1)) = \ln\left(\frac{p(D_i = 1)}{1 - p(D_i = 1)}\right)$$

$$= \alpha + \beta_1 b_{0i} + \beta_2 b_{1i}$$

در نهایت، احتمالات برآورد شده برای هر فرد در مدل لجستیک برای بررسی قدرت پیش‌بینی مقادیر  $\beta$ -hCG با استفاده از منحنی راک (ROC) مورد ارزیابی قرار می‌گیرد. نرم افزار آماری R ورژن ۲،۱۵،۳ برای انجام محاسبات آماری مورد استفاده قرار گرفته است.

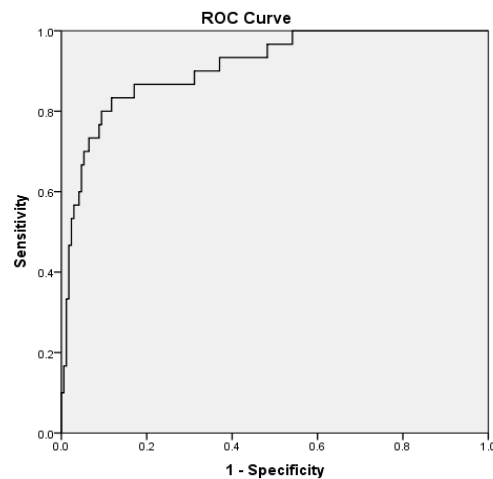
## یافته‌ها

در این مطالعه میانگین سنی ۲۰۱ خانم مبتلا به مول هیدانتریفرم برابر ۲۶/۷ ± ۶/۷ است که از نظر نوع مول ۱۸۱ نفر (۹۰/۰٪) دارای مول کامل و بقیه دارای مول ناقص هستند. در بین این افراد ۳۰ (۱۴/۹٪) نفر مبتلا به GTN و بقیه بهبودی خود به خودی داشتند که از بین این ۳۰ نفر ۲۵ (۸۳/۳٪) نفر آنها دارای مول کامل و مابقی مول

در این زمینه انجام شده است. یک سری از مطالعات، از نسبت مقادیر hCG یا  $\beta$ -hCG پیش و پس از تخلیه مول به عنوان یک نشانگر مناسب استفاده کرده‌اند. به طور مثال در مطالعه دوک و همکاران مشخص شد که نسبت مقادیر hCG قبل و پس از تخلیه مول برای پیش بینی بیماری تروفوبلاستیک مداوم (PTD) نسبت به معیار انجمن بین‌المللی زنان و زایمان بسیار بهتر عمل می‌کند (۱۷). همچنین، در مطالعه‌ای مربوط به کانگ و همکارانش از نسبت hCG پیش از تخلیه به hCG دوهفته پس از تخلیه به عنوان بهترین نشانگر با توجه به تحلیل راک با سطح زیر منحنی  $0.77/3\%$  گزارش شده است (۱۰). در مطالعه دیگری نظیر پژوهش ترومل و همکارانش برای ۲۰۴ بیمار با و بدون PTD از نسبت‌های مختلف hCG پس از تخلیه مول عنوان شده که نسبت‌های به دست آمده در هفته اول، سوم و پنجم به ترتیب  $0.20\%$ ،  $0.52\%$  و  $0.79\%$  درصد از بیماران PTD را مشخص می‌کند (۱۱).

در برخی از مطالعات از شیب رگرسیون خطی به عنوان یک نشانگر مناسب جهت افتراق بیماران استفاده شده است. به طور مثال در مطالعه لایبول و همکاران برای ۱۱۳ بیمار طی ۲۸ روز اندازه‌گیری هورمون  $\beta$ -hCG پس از تخلیه مول نشان داده شد که با استفاده از شیب رگرسیون خطی می‌توان  $0.69\%$  بیماران مبتلا به GTN و  $0.97/5\%$  بیمارانی که بهبودی خود به خودی یافته‌اند تشخیص داد (۱۸). با مقایسه نتایج این مطالعه با پژوهش حاضر می‌توان گفت رویکرد پژوهش حاضر در زمان کمتر (طی ۲۱ روز) تمایز بهتری را نشان می‌دهد.

با توجه به مطالعات صورت گرفته برای تشخیص زود هنگام GTN اکثراً از روش‌های ساده آماری نظیر مدل‌های رگرسیونی ساده یا تحلیل راک استفاده شده است. به طور مثال، شیگماتسو و همکارانش با استفاده از یک مدل رگرسیونی قطعه‌ای گام به گام برای تثبیت یک منحنی نرمال جهت رده بندی بیماران استفاده کرده‌اند (۱۴). آن‌ها به این نتیجه رسیدند که این منحنی رگرسیونی نرمال در مقایسه با معیار FIGO برای



شکل ۱- منحنی ROC برآورد شده از مقادیر تبدیل لگاریتم  $\beta$ -hCG طی چهار زمان مختلف با سطح زیر منحنی  $91/2\%$  درصد

بهترین نقطه برش به ترتیب برابر  $0.86/7\%$  و  $0.83\%$  است. شکل ۱ منحنی راک را بر اساس احتمالات برآورده شده نشان می‌دهد.

### بحث و نتیجه‌گیری

در این مطالعه، با استفاده از اندازه‌های تکراری هورمون  $\beta$ -hCG (به صورت نشانگر طولی) طی ۲۱ روز پس از تخلیه مول برای پیش بینی زود هنگام افراد مبتلا به بیماری نئوپلازی تروفوبلاستیک حاملگی مورد ارزیابی قرار دادیم. به طور کلی، نتایج حاصل از تحلیل نشان داد که روند غلظت  $\beta$ -hCG در مقیاس لگاریتمی یک نشانگر مناسب جهت پیش بینی GTN است به طوری که بالغ بر ۹۰ درصد زنانی که پیشرفت آن‌ها به سمت ابتلا به GTN بوده است توسط این نشانگر قابل شناسایی هستند. همچنین این نتایج نشان داد که حساسیت این مدل در تشخیص زود هنگام GTN برابر  $0.86/7\%$  و ویژگی آن برابر  $0.83\%$  است. در واقع با استفاده از این مدل می‌توان تمایز مناسبی برای کسانی که پس از تخلیه مول بهبودی خود به خودی دارند و افرادی که مبتلا به GTN شده‌اند ایجاد کرد.

با توجه به اهمیت تشخیص زود هنگام GTN برای درمان به موقع زنان مبتلا به حاملگی مولار، مطالعات بسیاری به صورت مقطعی برای پیدا کردن یک نشانگر مناسب جهت پیش بینی GTN

for surveillance of persistence or malignant transformation be shortened? Stellenbosch: Stellenbosch University; 2012.

2. Seckl MJ, Sebire NJ, Berkowitz RS. Gestational trophoblastic disease. *The Lancet*. 2010;376(9742):717-29.

3. Chiang J, Berek J, Goff B, Falk S. Gestational trophoblastic disease: Epidemiology, clinical manifestations and diagnosis. *UpToDate [Textbook of Medicine]*. 2011.

4. Lurain JR. Gestational trophoblastic disease I: epidemiology, pathology, clinical presentation and diagnosis of gestational trophoblastic disease, and management of hydatidiform mole. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2010; 203(6):531-9.

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? *American journal of obstetrics and gynecology*. 2008;198(3):302.e1-302. e4.

6. Alhamdan D, Bignardi T, Condous G. Recognising gestational trophoblastic disease. *Best practice & research Clinical obstetrics & gynaecology*. 2009;23(4):565-73.

7. Benedet J, Pecorelli S, Ngan HY, Hacker NF, Denny L, Jones III HW, et al. Staging classifications and clinical practice guidelines for gynaecological cancers. *International Journal of Gynecology and Obstetrics*. 2000;70:207-312.

8. Kerkmeijer LG, Wielsma S, Massuger LF, Sweep FC, Thomas CM. Recurrent gestational trophoblastic disease after hCG normalization following hydatidiform mole in The Netherlands. *Gynecologic oncology*. 2007;106(1):142-6.

9. 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. *Obstetrics & Gynecology*. 2003;101(4):732-6.

10. Kang WD, Choi HS, Kim SM. Prediction of persistent gestational trophoblastic neoplasia: The role of hCG level and ratio in 2 weeks after evacuation of complete mole. *Gynecologic oncology*. 2012;124(2):250-3.

11. Van Trommel N, Massuger L, Schijf C, Sweep C, Thomas C. Early identification of persistent trophoblastic disease with serum hCG concentration ratios. *International Journal of Gynecological Cancer*. 2008;18(2):318-23.

12. 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. *European journal of endocrinology*. 2005;153(4):565-75.

13. Kizaki S, Matsui H, Usui H, Shozu M, Hanawa S, Yamamoto E, et al. Normal human

تشخیص زودهنگام بسیار بهتر است.

مطالعات دیگری نیز از منحنی رگرسیون نرمال جهت رده بندی بیماران استفاده کرده‌اند (۱۳، ۱۹، ۲۰). تفاوت اصلی مطالعه ما با سایر مطالعات استفاده از مقادیر  $\beta$ -hCG به صورت طولی است و از آن جا که اندازه‌های تکراری شامل اطلاعات بیشتری در مقایسه با مشاهدات تکی هستند انتظار داریم که مطالعه ما با توجه به در بر گرفتن این اطلاعات ما را به سمت نتایج دقیق‌تر هدایت کنند. یکی از مهم ترین نقاط قوت این مطالعه توانایی استفاده از متغیرهای کمکی فردی در رویکرد مدل‌بندی است که می‌توانند نقش بسزایی در بالا بردن دقت پیش بینی داشته باشند متأسفانه در این مطالعه به خاطر نبود اطلاعات کافی از بیماران از ورود این متغیرها صرف نظر شده است. بنابراین پیشنهاد می‌شود با ورود متغیرهای اثرگذار در مدل دقت پیش بینی این نشان‌گر بررسی شود. از محدودیت های این مطالعه برقراری شرط متعادل بودن داده‌های طولی است یعنی تعداد زمانهای مشاهده برای هر فرد باید یکسان باشد. به طور کلی، یافته‌های ما نشان داد که با در نظر گرفتن مقادیر  $\beta$ -hCG به صورت تکراری، بالغ بر ۹۰٪ از که زنانی که به سمت بیماری GTN پیشرفت کرده‌اند قابل شناسایی‌اند. در نتیجه، این نشانگر برای تشخیص زودهنگام این بدخیمی در زنان و درمان به موقع توصیه می‌شود.

## تقدیر و تشکر

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

## منابع

1. Hall WJ. Evaluation of serial beta-human chorionic gonadotrophin levels after primary treatment of molar pregnancies: can the follow-Up

chorionic gonadotropin regression curves in uneventful postmolar patients. *The Journal of reproductive medicine*. 2011;57(5-6):243-8.

14. 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. *Gynecologic oncology*. 1998;71(3):376-80.

15. Cole LA. Immunoassay of human chorionic gonadotropin, its free subunits, and metabolites. *Clinical Chemistry*. 1997;43(12):2233-43.

16. Liu D, Albert PS. Combination of longitudinal biomarkers in predicting binary events. *Biostatistics*. 2014;15(4):706-18.

17. Duc HN, Kerkmeijer LG, Sweep FC, Massuger LF, Thomas CM. Pre/postevacuation serum hCG ratios to predict persistent trophoblastic disease. PDF hosted at the Radboud Repository of the Radboud University Nijmegen.93.

18. Lybol C, Sweep FC, Ottevanger PB, Massuger LF, Thomas CM. Linear regression of postevacuation serum human chorionic gonadotropin concentrations predicts postmolar gestational trophoblastic neoplasia. *International Journal of Gynecological Cancer*. 2013;23(6):1150-6.

19. Behtash N, Ghaemmaghami F, Honar H, Riazi K, Nori A, Modares M, et al. Is normal  $\beta$ -hCG regression curve helpful in the diagnosis of persistent trophoblastic disease? *International Journal of Gynecological Cancer*. 2004;14(5):980-3.

20. Kerkmeijer LG, Massuger LF, Marianne J, Sweep FC, Thomas CM. Earlier diagnosis and serum human chorionic gonadotropin regression in complete hydatidiform moles. *Obstetrics & Gynecology*. 2009;113(2, Part 1):326-31.

## Prediction of gestational trophoblastic neoplasia using serum human chorionic gonadotropin concentrations longitudinal data during 21 days after evacuation mole

**Azin Khosrovirad**, MSc, Department of Biostatistics, Faculty of Paramedical Sciences, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran. [azin.khosraviraad@gmail.com](mailto:azin.khosraviraad@gmail.com)

\***Farid Zayeri**, PhD, Department of Biostatistics, Faculty of Paramedical Sciences, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran (\*Corresponding author). [fzayeri@gmail.com](mailto:fzayeri@gmail.com)

**Ahmad Reza Baghestani**, PhD, Department of Biostatistics, Faculty of Paramedical Sciences, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran. [baghestani.ar@gmail.com](mailto:baghestani.ar@gmail.com)

**Mahmood Bakhtiyari**, PhD, Department of Epidemiology and Biostatistics, School of Public Health, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran. [m-bakhtiyari@razi.tums.ac.ir](mailto:m-bakhtiyari@razi.tums.ac.ir)

### Abstract

**Background:** Gestational Trophoblastic Neoplasia (GTN) is the malignant form of gestational trophoblastic disease that has different capabilities in metastasis and invasion stance. Therefore, the aim of this study was to identify an appropriate and applicable longitudinal marker, using the serum human chorionic gonadotropin (hCG) levels during 21 days after mole evacuation for predicting the gestational trophoblastic neoplasia in women with molar pregnancy.

**Methods:** In the present retrospective study, documents of 201 patients with hydatidiform mole, according to their pathological reports, who from 2003 to 2013 referred to the educational and health care centers affiliated to Shahid Beheshti University of Medical Sciences were investigated. A two-stage shared random effects model was used to assess the relationship between repeated measures of  $\beta$ -hCG concentration (as the longitudinal marker) and occurrence of GTN. To determine the power of repeated  $\beta$ -hCG values for predicting GTN, a receiver operating characteristic (ROC) curve was applied in the statistical software R version 2.15.3.

**Results:** In a total sample of 201 patients, 171 cases (85.1%) had spontaneous remission and GTN was detected in 30 cases (14.9%). Our modeling approach showed that the repeated measures of  $\beta$ -hCG concentration (in weeks 0, 1, 2 and 3) can correctly classify about 86.7% of patients with GTN and 83.0% of patients without GTN. The estimated area under curve (AUC) was 91.2%.

**Conclusion:** Our findings revealed that the repeated measures of  $\beta$ -hCG concentration have a high predictive accuracy for early detection of GTN. Thus, for women who suffered from molar pregnancy, monitoring the three-week trend of this marker is recommended for early detection of this malignancy.

**Keywords:** Human Chorionic Gonadotropin, Gestational Trophoblastic Neoplasia, ROC curve Analysis, Longitudinal data