

مقاله پژوهشی

مقایسه منحنی رگرسیون β HCG در حاملگی مولار و تومور تروفوبلاستیک حاملگی

دکتر فاطمه همایی*، دکتر ملیحه حسن زاده مفرد**، دکتر زهره یوسفی***، دکتر منور افضل آقای****
دکتر علی یوسفی*****

دریافت: ۸۹/۴/۱۱، پذیرش: ۸۹/۱۰/۱۵

چکیده:

مقدمه و هدف: تمام موارد تومورهای تروفوبلاستیک حاملگی در صورت تشخیص صحیح و انجام درمان مناسب در اوایل دوره بیماری قابل درمان می باشند. سطح β HCG یک فاکتور حساس از وجود بیماری کلینیکی است. هدف از این مطالعه مقایسه منحنی رگرسیون β HCG در بیماران با حاملگی مولار و تومور تروفوبلاستیک است تا گروهی از بیماران که نیاز به شیمی درمانی دارند زودتر از موعد و با موفقیت بیشتر تحت درمان قرار بگیرند.

روش کار: در این مطالعه مورد-شاهدی گذشته نگراطلاعات ۸۰ بیمار شامل ۴۰ بیمار مبتلا به مول هیداتیفورم بدون عارضه و ۴۰ بیمار مبتلا به تومور تروفوبلاستیک حاملگی مراجعه کننده به درمانگاه زنان بیمارستان قائم (عج) مشهدمورد بررسی قرار گرفتند و نتایج به دست آمده با استفاده از نرم افزار آماری و آزمون t-test آنالیز گردید.

نتایج: متوسط سن بیماران در گروه مول ۲۶/۷ سال و در گروه تومور تروفوبلاستیک حاملگی ۲۲ سال بود. در هر دو گروه در بیش از ۲۵ درصد موارد سابقه سقط قبلی وجود داشت. ۶۷/۵ درصد بیماران در مرحله ۱ بیماری قرار داشتند که ۱۰۰ درصد قابل درمان بودند. در تمامی بیماران مبتلا به تومور تروفوبلاستیک حاملگی منحنی رگرسیون β HCG در مقایسه با منحنی رگرسیون نرمال بالاتر بود ($P = ۰/۰۰۱$).

نتیجه نهایی: می توان با استفاده از منحنی رگرسیون β HCG، بیماران مبتلا به این تومور را زودتر (در چند هفته اول بعد از تخلیه رحم) تشخیص داده و درمان را آغاز کرد.

کلید واژه ها: بتا اچ سی جی / بچه خوره / سرطان های تروفوبلاستی

مقدمه:

بدخیمی های نادر دستگاه تناسلی است که کمتر از ۱٪ بدخیمی های زنان را تشکیل می دهند. این طیف بیماریها حتی در موارد متاستاتیک با شیمی درمانی کاملاً قابل علاج می باشند. شیوع آن اندکی کمتر از یک در ۱۰۰۰ حاملگی (۱/۲۶-۲/۱) در ۱۰۰۰ می باشد و در مناطقی همچون ژاپن دو در ۱۰۰۰ حاملگی، در تایوان ۱ در ۱۲۵ و در نیجریه ۱ در ۱۶۶ حاملگی است علت این تفاوت اختلاف نژادی، فرهنگی یا تغذیه ای است مشخص نمی باشد (۱،۲). حاملگی در سنین کمتر از

بیماری تروفوبلاستیک حاملگی (Gestational Trophoblastic Disease) طیف نادری از اختلالات است که جفت انسان را درگیر می کند و از نظر بافت شناسی این بیماری شامل گروهی از بیماریها مانند مول حاملگی (کامل و ناقص)، مول مهاجم و تومور تروفوبلاستیک موضعی جفت و کوریوکارسینوما می باشد. این گروه از بیماریها دارای قابلیت تهاجم موضعی و متاستازهای دور دست به شکل کاملاً متفاوتی بوده و کلاً از دسته

* دانشیار گروه رادیوتراپی و انکولوژی دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی مشهد

** دانشیار گروه زنان و زایمان دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی مشهد (Hasanzademofradm@mums.ac.ir)

*** استاد گروه زنان و زایمان دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی مشهد

**** متخصص پزشکی اجتماعی دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی مشهد

***** دکتری حرفه ای پزشکی

از بیماران که نیاز به شیمی درمانی دارند زودتر از موعد و با موفقیت بیشتری تحت درمان قرار بگیرند.

روش کار:

این پژوهش یک مطالعه موردی-شاهدی گذشته نگر است. جمعیت مورد مطالعه شامل بیماران مبتلا به بیماری تروفوبلاستیک مراجعه کننده به بخش و درمانگاه سرطانهای زنان بیمارستان قائم (عج) مشهد می باشد. روش نمونه برداری به صورت مبتنی بر هدف تعداد ۴۰ مورد حاملگی مولار با بهبودی خودبخودی و ۴۰ مورد تومور تروفوبلاستیک حاملگی است.

روش جمع آوری داده ها به صورت پرسشنامه آزمایشگاهی بود که ابتدا از طریق پرسشنامه مشخصات بیماران و آزمایشات آنان جمع آوری شده و بعد از تخلیه رحم به وسیله کورتاژ یا هیستریکتومی سطح β HCG به صورت هفتگی، تا اینکه به سطح زیر 5 mIU/mL برسد اندازه گیری شد. در طی مدت پیگیری همه بیماران قرص ضدبارداری خوراکی (Oral Contraceptive (OCP مصرف می کردند و همه آزمایشات در یک آزمایشگاه انجام می شد.

در این مطالعه دو گروه وجود داشت گروه اول مول هیداتیفورم با رگرسیون خودبخودی بیماری و گروه دوم تومور تروفوبلاستیک حاملگی. مقایسه منحنی رگرسیون β HCG در دو گروه انجام شد و نحوه تجزیه و تحلیل داده ها و روش آماری استفاده شده به صورت استفاده از جداول فراوانی و آزمون t-test برای مقایسه داده ها بود.

نتایج:

میانگین سنی در ۸۰ بیمار مورد مطالعه $26/85 \pm 8/7$ سال بود. حداقل سن ۱۵ و حداکثر ۵۱ سال بدست آمد. میانگین سنی در حاملگی مولار بدون عارضه $26/75 \pm 8/7$ سال بود (محدوده سنی ۵۱-۱۵ سال). میانگین سنی در بیماران مبتلا به تومور تروفوبلاستیک جفتی $27 \pm 8/3$ سال بود (محدوده سنی ۴۸-۱۵ سال).

۴۱/۹٪ افراد تحت مطالعه پرایمی گراوید بودند، ۴۳/۸٪ بیماران در گروه حاملگی مولار بدون عارضه و ۳۸/۵٪ بیماران مبتلا به تومور تروفوبلاستیک جفتی سابقه زایمان قبلی نداشتند.

در ۹۲/۵٪ افراد تحت مطالعه پاسخ آسیب شناسی قبلی مول هیداتیفورم بوده است. ۶۷/۵٪ بیماران مبتلا به

۲۰ سال و بالاتر از ۴۰ سال با افزایش شیوع مول همراه می باشد. با افزایش سن مادر بیشتر از ۵۰ سال خطر ابتلا به بیماری شدیداً افزایش می یابد. حدوداً در ۱۵٪ بیماران بعد از تخلیه مول و با شیوع کمتری به دنبال سایر بارداریها تومور تروفوبلاستیک حاملگی مهاجم (Gestational Trophoblastic Neoplasia) ایجاد می شود (۲).

در سال ۲۰۰۵، در مطالعه ای که در مرکز بیماریهای تروفوبلاستیک در کشور انگلستان انجام شد در آنهایی که میزان HCG در هفته چهارم پس از تخلیه مول کمتر از 200 mIU/mL یا کمتر از 100 mIU/mL در هفته ششم پس از تخلیه بود، ریسک تومور تروفوبلاستیک جفتی کمتر از ۹٪ وجود داشت. در کسانی که میزان HCG پس از هفته چهارم تخلیه بالای 2000 mIU/mL بود با ریسک ۶۳/۸٪ تومور تروفوبلاستیک حاملگی همراه بود (۳).

در مطالعه دیگری در کشور ژاپن در ۱۶۷ بیمار با مول بدون عارضه، β HCG به صورت مرحله به مرحله جهت ترسیم یک منحنی رگرسیون نرمال بعد از یک حاملگی مولار مورد بررسی قرار گرفت، این منحنی رگرسیون نرمال حساسیت معادل ۱۰۰٪ و اختصاصیت برابر ۹۳٪ داشت. در ۲۴ بیمار دارای تومور تروفوبلاستیک حاملگی تعداد هفته هایی که محدوده β HCG فراتر از منحنی رگرسیون نرمال بود $5/04 \pm 3/85$ هفته بود که بدین ترتیب همه موارد تومور تروفوبلاستیک حاملگی زودتر از زمان بروز کفه یا افزایش سطح β HCG قابل شناسایی بودند $(P=0/01)$ (۴).

در مطالعه ای دیگر که در دانشگاه پراگ جمهوری چک بر روی ۱۰۴ بیمار با حاملگی مولار انجام شده بود یک تفاوت معنادار در منحنی رگرسیون β HCG بین انواع مختلف حاملگی های مولار گزارش شد (۵). در مطالعه ماتسوئی و کاماریا نیز نتایج مشابه ای به دست آمد (۶،۷).

سطح β HCG یک فاکتور حساس از وجود بیماری کلینیکی است و با انجام تیتراژ سریال β HCG، در صورت افزایش سطح یا عدم کاهش مناسب و یا ثابت ماندن آن درمانهای شیمی درمانی جهت بیماران انجام می شود و معمولاً چندین هفته برای اکثر بیماران مبتلا به بیماری جفتی صبر می شود تا تصمیم گیری در مورد شروع درمان شیمی درمانی انجام شود. بهمین منظور در این مطالعه سعی شده است که منحنی رگرسیون β HCG در بیماران با حاملگی مولار و تومور تروفوبلاستیک مقایسه گردد تا گروهی

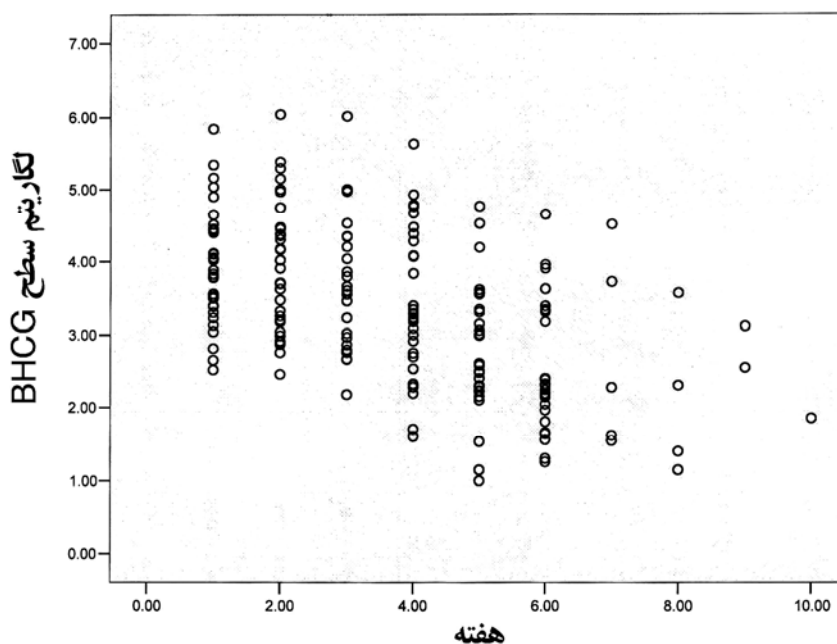
تومور تروفوبلاستیک جفتی در مرحله ۱ قرار داشتند. میانگین β HCG در گروه حاملگی مولار بدون عارضه $10801/4$ mIU/ml و در گروه تومور تروفوبلاستیک جفتی $44304/6$ mIU/ml بود.

میزان β HCG در ۳۵٪ افراد تحت مطالعه با حاملگی

مولار بدون عارضه در هفته ششم به صفر رسیده بود. میزان β HCG در ۱۰٪ بیماران مبتلا به تومور تروفوبلاستیک جفتی در ۱۰ هفته اول بالاتر از حد نرمال بود ($P < 0/001$) (جدول ۱) (نمودار ۱).

جدول ۱: مقایسه میانگین سطح β HCG در مول هیداتیفورم و تومور تروفوبلاستیک حاملگی به تفکیک هفته های مورد بررسی در افراد تحت مطالعه

هفته	مول			تومور تروفوبلاستیک		
	تعداد	میانگین β HCG	انحراف معیار	تعداد	میانگین β HCG	انحراف معیار
اول	۴۰	$10801/40$	$31199/76$	۴۰	$44304/68$	$121677/63$
دوم	۴۰	$3127/80$	$10124/34$	۴۰	$65576/12$	$194190/73$
سوم	۳۶	$1022/25$	$2895/50$	۴۰	$56093/36$	$205368/38$
چهارم	۳۰	$618/10$	$2069/46$	۴۰	$25894/58$	$77805/69$
پنجم	۲۱	$335/16$	$701/57$	۴۰	$4423/96$	$12052/91$
ششم	۷	$118/35$	$356/86$	۴۰	$2314/00$	$7838/62$
هفتم	۱	$33/61$	$41/96$	۴۰	$7901/44$	$14218/75$
هشتم	۰۰	۰۰	۰۰	۴۰	$785/80$	$1625/53$
نهم	۰۰	۰۰	۰۰	۴۰	$590/00$	$663/70$
دهم	۰۰	۰۰	۰۰	۴۰	$46/66$	$40/41$



نمودار ۱: تومور تروفوبلاستیک حاملگی

بحث:

در این مطالعه مشخص شد که می توان با استفاده از منحنی رگرسیون β HCG، بیماران مبتلا به این تومور را در چند هفته اول بعد از کورتاژ تشخیص داده و درمان را آغاز کرد. β HCG یک مارکر بسیار مؤثر در ارزیابی سیر کلینیکی بیماری ترفوبلاستیک است. سطح β HCG در حاملگی مولار بدون عارضه در عرض چند هفته کاهش می یابد و حداکثر زمان برای حذف β HCG از سرم ۹۸ تا ۲۰۸ روز می باشد، اما تشخیص تومور ترفوبلاستیک حاملگی برخلاف مول زمان بر می باشد. برای تشخیص این بیماری ۴ نوبت متوالی در عرض ۳ هفته و یا در صورتی که سطح β HCG ثابت باشد و یا کاهش کمتر از ۱۰ درصد باشد اطلاق بیماری کفه و در صورتی که در ۳ اندازه گیری برای ۲ هفته افزایش بیش از ۱۰ درصد سطح β HCG داشته باشیم افزایش محسوب می شود و چند هفته لازم است تا بیماری تشخیص داده شود. تمایل محققان برای آن که تشخیص بیماری را در مرحله زودتر قبل از گذشت زمان طولانی بتوانند انجام دهند منجر به انجام آزمایشات متفاوتی شده است و این سؤال برای مدت زمان طولانی مطرح می باشد که آیا می توان تومور ترفوبلاستیک را براساس سطح β HCG پس از تخلیه تشخیص داد. براساس این فرضیه تصمیم گرفته شد تا منحنی رگرسیون β HCG در بیماران مول و تومور ترفوبلاستیک ثبت گردد. با توجه به الگوی منحنی β HCG که در مول بدون عارضه به دست آمد تمام بیماران مبتلا به تومور ترفوبلاستیک حاملگی حتی در هفته های اول بیماری قابل تشخیص بودند.

بعضی از محققین معتقدند که سطح β HCG کمتر از ۱۰۰۰۰ mIU/ml در هفته ۵ و کمتر از ۱۰۰۰ mIU/ml در هفته ۸ و سطح نرمال در هفته ۲۴ نشانه عدم نیاز به شیمی درمانی می باشد (۶). در مطالعه حاضر ۱۰۰ درصد بیماران در عرض ۷ هفته اول پس از تخلیه سطح β HCG غیرطبیعی و بالاتر از نرمال داشتند (فاصله اطمینان ۹۵ درصد) اما در بیماران تومور ترفوبلاستیک حاملگی این کربتیا مصداق نداشت.

۵۰٪ موارد تومور ترفوبلاستیک حاملگی به دنبال حاملگی مولار و ۲۵٪ به دنبال حاملگی طبیعی و ۲۵٪ به دنبال سقط یا حاملگی خارج رحمی بروز پیدا می کنند (۸). در مطالعه حاضر ۹۲/۵٪ بیماران دارای تومور ترفوبلاستیک

به دنبال مول هیداتیدوفورم ایجاد شده بود که این میزان بالاتر از مقادیر موجود در مراجع می باشد. با توجه به آنکه ما تمامی موارد تومور ترفوبلاستیک حاملگی را مورد بررسی قرار ندادیم شاید این عامل باعث به وجود آمدن این مسئله باشد، همچنین از سوی دیگر ممکن است میزان بروز تومور ترفوبلاستیک حاملگی به دنبال حاملگی های مختلف در حال تغییر باشد.

سابقه قبلی سقط خودبخودی همراه با افزایش خطر حاملگی مولار است. سقط بیشتر یا مساوی ۲ بار نیز خطر ابتلا به مول را ۳/۱ برابر افزایش می دهد (۸). در مطالعه حاضر نیز در موارد مول و تومور ترفوبلاستیک بیشتر از ۲۵٪ موارد سابقه سقط قبلی وجود داشت که از این لحاظ با مطالعات انجام شده قبلی (۶) همخوانی وجود دارد.

افزایش شیوع حاملگی مولار در سنین کمتر از ۲۰ سالگی و بالاتر از ۴۰ سالگی مشاهده می شود. با افزایش سن مادر (بیشتر از ۴۰ سالگی) خطر ابتلا به بیماری شدیداً افزایش می یابد (۸) اما در مطالعه حاضر میزان موارد کمتر از ۲۰ سالگی در مول ۸ مورد و در تومور ترفوبلاستیک حاملگی ۶ مورد بوده است که این نتیجه متفاوت با نتایج سایر جوامع می باشد (۹) شاید تفاوت های جغرافیایی و نژادی و یا تغذیه ای و کمبودهای مربوط به آن منجر به بروز این تفاوت های محرز شده است، همچنین میزان موارد بیشتر از ۴۰ سالگی در گروه مول ۴ مورد و در گروه تومور ترفوبلاستیک حاملگی نیز ۴ مورد بوده است که این نتیجه نیز متفاوت با نتایج موجود در مراجع می باشد (۲). با توجه به این که سن ازدواج و بارداری در کشور ما پایین تر از جوامع غربی می باشد، می توان آنرا علت این نتیجه قلمداد نمود. از سوی دیگر بروز کمتر بیماری در سنین بالاتر از ۴۰ سالگی در جامعه ما می تواند به این علت باشد که تعداد موارد حاملگی در سنین بالا کمتر شده است که این موضوع نشان دهنده موفقیت روش های پیشگیری در تنظیم خانواده در کشور است.

در مطالعه ولفبرگ و همکاران در بررسی سطح HCG در هفته های متوالی بعد از کورتاژ گزارش شده است که در کسانی که میزان HCG پس از هفته چهارم بیشتر از 2000 mIU/ml بود با ریسک ۶۳/۸٪ برای تومور ترفوبلاستیک حاملگی مواجه بودند (۳). در مطالعه حاضر میزان HCG در هفته چهارم پس از تخلیه مول در بیماران که مول بدون عارضه داشتند ۶۱۸/۱۰ و در هفته ششم

نتیجه نهایی:

این مطالعه نشان داد که می توان با استفاده از مقایسه منحنی رگرسیون β HCG در بیماران تومور تروفوبلاستیک حاملگی با منحنی رگرسیون مول هیداتیدفورم بدون عارضه، بیماران مبتلا به این تومور را زودتر از موعد ۱۰-۸ هفته معمول، تشخیص داده و با موفقیت بیشتر تحت درمان قرار داد.

با این حال تا زمانی که مطالعات وسیعتری در این زمینه انجام گیرد و نتیجه کلی و جامعی در این زمینه حاصل شود، بهتر است از همان روش های قبلی در جهت تشخیص تومور تروفوبلاستیک حاملگی استفاده شود. انجام یک مطالعه آینده نگر در جهت تعیین حساسیت و اختصاصیت منحنی رگرسیون نرمال برای تشخیص تومور تروفوبلاستیک حاملگی توصیه می شود.

سپاسگزاری:

باتشکر فراوان از سرکار خانم مشتاقی که در تایپ و آماده سازی نتایج این مطالعه ما را یاری دادند.

منابع:

1. Disaia PJ, Creasman WT. Trophoblastic neoplasia. In: Disaia PJ, Creasman WT (eds). Clinical gynecologic oncology. 6th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2002:185-211.
2. Mayun AA. Hydatidiform mole in gombe: a five year histopathological review. Niger J Clin Pract 2008; 11(2):134-8.
3. Wolfberg AJ, Berkowitz RS, Goldstein DP, Feltmate C, Lieberman E. Postevacuation hCG levels and risk of gestational trophoblastic neoplasia in women with complete molar pregnancy. Obstet Gynecol 2005; 106(3):548-52.
4. 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(3):376-80.
5. Rob L, Robová H, Pluta M, Kulovaný E, Hrehorčák M, Chmel R, et al. Regression of hCG in various types of molar pregnancies--clinical course and prognosis. Ceska Gynekol 2001; 66(4):230-5.
6. Matsui H, Iitsuka Y, Yamazawa K, Tanaka N, Mitsuhashi A, Seki K, et al. Criteria for initiating chemotherapy in patients after evacuation of hydatidiform mole. Tumour Biol 2003; 24(3):140-6.
7. Kamariah K, Satgunasingam N, Nasri NM, Ng KY. Hydatidiform mole and post-evacuation regression patterns of serum beta human chorionic

و این مقدار در افراد دارای تومور تروفوبلاستیک حاملگی در هفته چهارم و ششم به ترتیب mIU/mL و $25894/58$ و 2314 بود که این میانگین بالاتر از سطح بدست آمده از مطالعه یاد شده است و می تواند به علت تفاوت در کیت های آزمایشگاهی باشد. البته انجام یک مطالعه آینده نگر برای ارزیابی حساسیت و اختصاصیت منحنی رگرسیون نرمال برای تشخیص تومور تروفوبلاستیک حاملگی ضروری می باشد.

در مطالعه حاضر میزان β HCG در ۱۰۰ درصد بیماران در ۱۰ هفته اول، پس از تخلیه بالاتر از محدوده نرمال بود بنابراین منحنی رگرسیون نرمال β HCG حساسیت بیشتری نسبت به تشخیص بیماری تومور تروفوبلاستیک حاملگی براساس وضعیت کفه یا افزایش β HCG دارد. صحت تشخیصی این منحنی برای تشخیص تومور تروفوبلاستیک حاملگی در مطالعات دیگر ۹۴/۲ درصد گزارش شده است (۹). در نتیجه این منحنی سریعتر می تواند بیماری را در مراحل قبل از ایجاد متاستاز و در مراحل پایین تر تشخیص دهد.

در مطالعه حاضر ۸۴ درصد بیماران با شیمی درمانی تک دارویی و ۱۶ درصد با شیمی درمانی ترکیبی تحت درمان قرار گرفته بودند. در صورتی که از منحنی رگرسیون استفاده می شد شاید علاوه بر این که بیماران زودتر تشخیص داده می شدند با شروع زودتر شیمی درمانی، نیازی به استفاده از رژیم شیمی درمانی ترکیبی هم نبود. در مطالعه راب و همکاران رگرسیون خودبخودی در β HCG سرم در بیماران با مول ناقص سریع بود، در حالیکه در مول هیداتیدفورم کامل و مول مهاجم آهسته تر بود (۵) که این یافته ها با نتایج مطالعه حاضر که منحنی رگرسیون در مول بدون عارضه بسیار سریعتر از مول مهاجم کاهش پیدا می کند، مطابقت داشت.

در مطالعه بهتاش و همکارانش در تمامی افراد مبتلا به تومور تروفوبلاستیک حاملگی مقادیر غیرطبیعی بیش از محدوده عادی در ۴ هفته اول پس از کورتاژ یافت شد و β HCG این بیماران در مقایسه با منحنی رگرسیون نرمال بالاتر بود که این یافته زودتر از کفه یا افزایش قابل تشخیص بود (۱۰، ۱۱) در مطالعه ما نیز در تمامی بیماران مبتلا به تومور تروفوبلاستیک منحنی رگرسیون β HCG در مقایسه با منحنی رگرسیون نرمال بالاتر بود که این نتیجه با فاصله اطمینان ۹۵ درصد بدست آمد.

- gonadotrophin. *Med J Malaysia* 1993; 48 (1): 40-5.
8. Berkowitz RS, Goldstein DP. Gestational trophoblastic disease. In: Berek JS(ed). *Berek & Novak's gynecology*. 14th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins 2007:1585-1603
 9. Schoeberl MR. A model for the behavior of β -hCG after evacuation of hydatidiform moles. *Gynecol Oncol* 2007 ;105 : 776-779.
 10. Behtash N, Ghaemaghani F, Honar H, Riazi K, Nori A, Modares M. Is normal beta HCG regression curve helpful in the diagnosis of persistent trophoblastic disease? *Int J Gynecol Cancer*. 2004 ; 14(5): 980-3.
 11. Behtash N, Hasanzadeh M, Hanjani P. Complete remission of an unusual location of metastatic GTN: A case report. *Cancer Therap* 2005; 2: 575-7.