

## بررسی عوامل خطر ابتلا به GTN برای زنان با حاملگی مولار، با استفاده از مدل پارامتری وایبل

احمد رضا باغستانی<sup>۱</sup>، سید حسین سید آقا<sup>۲\*</sup>، معین یوسفی<sup>۳</sup>، محمود بختیاری<sup>۴</sup>

(۱) گروه آمار زیستی، دانشکده پیرا پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران

(۲) کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران

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

تاریخ پذیرش: ۹۵/۱/۳۰

تاریخ دریافت: ۹۴/۷/۶

### چکیده

**مقدمه:** نئو پلاسم تروفو بلاستیک حاملگی نوعی سرطان نادر با قابلیت درمان بالا است که از محصولات حاملگی داخل رحم می‌باشد. هدف این مطالعه بررسی عوامل خطر این سرطان، برای زنان با حاملگی مولار است.

**مواد و روش‌ها:** این تحقیق یک مطالعه هم گروهی گذشته نگر است که طی سال‌های ۸۲ تا ۹۲ انجام شده است. در این مطالعه تعداد ۲۰۰ نفر مبتلا به حاملگی مولار تشخیص داده شدند که برای این افراد، اطلاعاتی چون سن در هنگام تشخیص، نژاد، تعداد حاملگی، تعداد فرزندان سالم، سابقه سقط، خونریزی واژنیال، سن حاملگی (GA)، ارتفاع رحم (UH)، تیتر  $\beta$ HCG در چهار زمان و وضعیت ابتلا به سرطان تروفو بلاستیک حاملگی ثبت شد. برای تحلیل داده‌ها از مدل پارامتری وایبل استفاده شد.

**یافته‌های پژوهش:** ۱۱ نفر از بیماران (۵/۵٪) افغانی و بقیه ایرانی بودند. میانگین سن بیماران  $36.9 \pm 6.5$  سال و میانگین و میانه بقای بیماران به ترتیب  $7/84$  و ۸ هفته بود. در طول مطالعه ۳۲ نفر از بیماران به تومور تروفو بلاستیک حاملگی (GTN) مبتلا شدند. متغیر میزان رشد تیتر  $\beta$ HCG از هفته اول تا هفته دوم و متغیر نشانگری که نشان دهنده بزرگ تر بودن ارتفاع رحم از سن جنین به مقدار بیش تر از ۲ واحد بود در سطح خطای کم تر از  $0/0$  معنی دار شدند.

**بحث و نتیجه گیری:** نتایج این مطالعه نشان داد که میزان رشد تیتر  $\beta$ HCG از هفته اول تا هفته دوم و هم چنین متغیر دو حالته ای که نشان دهنده بزرگ تر بودن ارتفاع رحم از سن جنین به مقدار بیش تر از ۲ واحد بود، از مهم ترین عوامل مرتبط با ابتلا به GTN برای زنان با حاملگی مولار کوتایز شده هستند.

**واژه‌های کلیدی:** بقا، مدل وایبل، حاملگی مولار، بچه خوره، تروفو بلاستیک

\* نویسنده مسئول: کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران

Email: hosseinseyedagha@gmail.com

Copyright © 2017 Journal of Ilam University of Medical Science. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution International 4.0 International License (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>) which permits copy and redistribute the material, in any medium or format, provided the original work is properly cited.

## مقدمه

پلاسم (تومور) بوده و نیازمند بررسی مسایل مربوط به شیمی درمانی می‌باشد. محققین در حال تلاش برای تشخیص عوامل پیش‌بینی کننده وجود نئو پلاسم در طول دوره پیگیری کوتاه‌تر برای بیمارانی که بهبود یافته‌اند می‌باشند که باعث کاهش فاصله زمانی بین تشخیص حاملگی مولار و تشخیص وجود نئو پلاسم می‌شود (۳). تفاوت زیادی بین میزان شیوع GTN در نقاط مختلف دنیا وجود دارد (۴). برای مثال در برخی نواحی آسیا مانند ژاپن، میزان ابتلا به این سرطان حدود ۳ برابر اروپا یا آمریکای شمالی است. در ایتالیا و آمریکا مطالعات نشان داده‌اند که مصرف کم کاروتون در مواد غذایی ممکن است خطر ابتلا به این بیماری را افزایش دهد (۵-۷). البته مطالعات دیگری هم هستند که تا کنون نظر قطعی درباره تاثیر مواد غذایی بر ابتلا به مول کامل را بیان نکرده‌اند (۸). در ایران نیز مطالعاتی در این زمینه انجام شده اما میزان شیوع متفاوتی را گزارش کرده‌اند. برای مثال میزان شیوع GTN در بیمارستان یحیی نژاد بابل ۱/۳۰۱ بارداری، در کاشان ۱/۵۰۶ زایمان زنده و در دانشگاه علوم پزشکی ایران ۱/۵۴۳ زایمان زنده گزارش شده است. که این تفاوت‌ها می‌تواند ناشی از تفاوت‌های جغرافیایی، مواد غذایی مصرفی، عوامل اقتصادی و اجتماعی و عوامل ژنتیکی افراد مختلف باشد. برخی مطالعات افزایش سن مادر را به عنوان یکی از عوامل خطر مرتبط با مول کامل بیان کرده‌اند و برخی دیگر احتمال ابتلا به این بیماری را برای مادران جوان‌تر بیش تر بیان کرده‌اند (۹-۱۲). تحلیل بقا مجموعه‌ای از روش‌های آماری است برای تحلیل داده‌هایی که در آن‌ها متغیر پاسخ، زمان باقی مانده تا یک رخداد می‌باشد. یکی از مهم‌ترین ویژگی این داده‌ها این است که دارای مشاهدات سانسور شده هستند. سانسور زمانی اتفاق می‌افتد که ما اطلاعات دقیقی درباره زمان رخداد برای افراد نداشته باشیم و فقط بدانیم که در بازه‌ای از زمان اتفاق افتاده است. سه نوع سانسور وجود دارد که رایج‌ترین آن سانسور راست است. در سانسور راست ما می‌دانیم که رخداد از یک زمانی به بعد برای فرد اتفاق افتاده است اما زمان دقیق آن را نمی‌دانیم. از تحلیل بقا در بسیاری از رشته‌ها مثل پزشکی، داروسازی، اپیدمیو لوزی، مهندسی و

نهو پلاسم (تومور) تروفو بلاستیک حاملگی (Gestational Trophoblastic Neoplasia) نوعی بیماری (سرطان) نادر با قابلیت درمان بالا است که از محصولات حاملگی (لقالح) داخل رحم می‌باشد (۱). این بیماری در برگیرنده بازه‌ای از اختلالات مرتبط با حاملگی است که شامل اختلالات در آستانه سرطان مرتبط با مول هیداتی فرم کامل و ناقص، و اختلالات سرطانی مول مهاجم، کوریوکارسینوما و تومور تروفو بلاستیک نادر محل جفت می‌باشد. این اشکال سرطان محدود به تومور‌های تروفو بلاستیک حاملگی هستند (۲). تشخیص مول هیداتی فرم معمولاً به صورت اتفاقی در سونوگرافی و یا با مراجعت فرد باردار با خونریزی زود هنگام در زمان حاملگی، اتفاق می‌افتد. بعد از تخلیه بافت مولار از رحم، بین ۱۸-۲۸ درصد از زنان با حاملگی مولار هیداتی فرم کامل، عالی‌می از وجود این نئو پلاسم را نشان می‌دهند (۳). پیشرفت‌ها در مدیریت و پیگیری پروتوكل‌ها سبب شده تا نرخ‌های کلی درمان، با حفظ توانایی باروری، تا ۹۸ درصد افزایش یابد، در حالی که حدود ۶۰ سال پیش، اکثر زنان مبتلا به بیماری‌های سرطانی فوت می‌کردند. این موفقیت را می‌توان در قالب گسترش درمان‌های موثر، استفاده از هورمون جفتی انسانی حاملگی به عنوان یک شاخص بیو‌لوزیکی و متمرکز سازی مراقبت پزشکی بیان کرد (۲). حاملگی مول هیداتیدی فرم کامل، ۱ در ۱۰۰۰ حاملگی اتفاق می‌افتد. پس از تخلیه رحم از بافت تروفو بلاستیک، زنان مورد پیگیری قرار گرفته و میزان مایع پلاسمایی hCG آن‌ها به صورت دوره‌ای اندازه گیری می‌شود. وضعیت بیماران تا رسیدن به بهبودی بررسی می‌شود که منظور از بهبودی کاهش خود به خودی (ناگهانی) سطح hCG تا سطحی (به میزانی) که دیگر قابل تشخیص نباشد و باقی ماندن در همان سطح در طول یک دوره پیگیری ۶ ماهه می‌باشد. این استاندارد به طور موثری در شناسایی عود بیماری موثر است، که البته نیازمند منابع بوده، باعث تأخیر در حاملگی شده و معیاری برای نا مطلوب بودن معنی دار است (۳). ثابت ماندن سطح hCG در بالا ترین مقدار (قله) و یا افزایش آن نشان دهنده وجود نئو

مطالعه شدند. برای تحلیل این داده‌ها از مدل پارامتری وایبل استفاده شد. منظور از سانسور راست در این پژوهش، بیمارانی هستند که تا پایان مطالعه به بیماری GTN مبتلا نشدند و یا در زمان پیگیری اطلاعاتی درباره ابتلای آن‌ها به این بیماری در دسترس نبوده است. برای تمام افراد اطلاعاتی چون سن هنگام تشخیص حاملگی مولار، نژاد (ایرانی، افغانی)، تعداد حاملگی (۱ تا ۵)، تعداد فرزندان سالم (۰ تا ۴)، سابقه سقط (دارد، ندارد)، خونریزی واژینال (دارد، ندارد)، سن حاملگی (GA)، ارتفاع رحم (UH)، مدت زمان بین تخلیه رحم تا تشخیص GTN (بر اساس هفت‌ه) و تیتر  $\beta$  Human Gonadotropin (Chorionic Gonadotropin) در ۴ زمان متوالی به فاصله یک هفته ثبت شد. بعد از انجام تحلیل‌های اولیه، به دلیل کوچک بودن حجم نمونه در برخی سطوح متغیرهای تعداد حاملگی و تعداد فرزندان سالم، نمونه‌های ۳ سطح از این متغیرها را با هم ترکیب کرده تا حجم نمونه به مقدار معقولی برسد. برای این منظور متغیر تعداد حاملگی ۲ را با ترکیب سطوح ۳، ۴ و ۵ متغیر تعداد حاملگی و متغیر تعداد فرزندان سالم ۲ را با ترکیب سطوح ۲، ۳ و ۴ متغیر تعداد فرزندان سالم ساختیم و تحلیل‌ها را دوباره انجام دادیم. کلیه تحلیل‌ها با نرم افزار R انجام شد و سطح معنی داری ۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

### یافته‌های پژوهشی

در مجموع ۲۰۰ بیمار با حاملگی مولار به این مطالعه وارد شدند که ۱۱ نفر (۵/۵٪) آن‌ها افغانی و بقیه ایرانی بودند. میانگین سن بیماران هنگام تشخیص حاملگی مولار  $26/9 \pm 5/6$  سال بود. میانگین و میانه بقای بیماران به ترتیب  $7/84$  و ۸ هفته بود. تعداد حاملگی ۱ دارای بیش ترین فراوانی، ۸۴ نفر (۴۲٪) و حاملگی ۵ دارای کم ترین فراوانی، ۲ نفر (۱٪) بود. تعداد فرزند سالم ۰ دارای بیش ترین فراوانی، ۱۰۲ نفر (۵/۱٪) و تعداد فرزند سالم ۴ دارای کم ترین فراوانی، ۱ نفر (۰/۵٪) بود. ۳۵ نفر (۱۷/۵٪) سابقه سقط داشتند و ۱۷۶ نفر (۸۸٪) خونریزی واژینال داشتند. در ۲۳ نفر (۱۱/۵٪) ارتفاع رحم بیشتر از ۲ واحد از سن جنین

اقتصاد نیز استفاده می‌شود (۱۳). رایج ترین و ساده ترین مدلی که برای تحلیل داده‌های بقا از آن استفاده می‌شود مدل نیمه پارامتری کاکس است. یکی از دلایل شناخته شده بودن این روش این است که نیازمند هیچ گونه فرض توزیعی برای متغیر پاسخ (زمان بقا) نیست. این مدل‌ها از نوع مدل‌های ضربی هستند چرا که تاثیر متغیرهای کمکی روی متغیر پاسخ به صورت ضربی است. اما در موقعي که توزیع زمان بقا معلوم است روش‌های پارامتری نسبت به روش‌های ناپارامتری و یا نیمه پارامتری ارجحیت دارند. معروف ترین مدل‌های بقای پارامتری، مدل نمایی، وایبل، لگ نرمال، لگ لجستیک و گاما تعمیم یافته هستند که پر کاربرد ترین آن‌ها، مدل وایبل است و در آن فرض می‌شود متغیر پاسخ (زمان بقا) دارای توزیع وایبل می‌باشد. البته در این شرایط هم مدل نیمه پارامتری کاکس تقریب مناسبی برای مدل پارامتری می‌باشد (۱۴).

هدف از اجرای این پژوهش بررسی عوامل خطر مرتبط با سرطان تروفو بلاستیک حاملگی با بررسی متغیرهایی چون سن زن در هنگام تشخیص، نژاد، تعداد حاملگی، تعداد فرزندان سالم، سابقه سقط، خونریزی واژینال، سن حاملگی (GA)، ارتفاع رحم (UH) و تیتر  $\beta$ HCG در چهار زمان بر اساس روش تحلیل بقای پارامتری وایبل می‌باشد.

### مواد و روش‌ها

این تحقیق یک مطالعه هم گروهی گذشته نگر است که از طریق مراجعه به پرونده ۹۸۵۴ زن حامله مراجعه کننده به بیمارستان‌های امام حسین، شهداء، طالقانی و مهدیه تهران در طول سال‌های ۸۲ تا ۹۲ انجام گرفته است. اولین تیتر  $\beta$ HCG برای این بیماران حداقل تا ۴۸ ساعت بعد از کورتاژ اندازه گیری شده و پس از آن نیز به صورت هفتگی تا رسیدن سه تیترزا پی در پی به سطح نرمال ادامه داشته و سپس بیماران به مدت ۶ ماه مورد پیگیری قرار گرفتند. تمامی این افراد حداقل دارای ۴ تیتر  $\beta$ HCG ثبت شده بودند. از این تعداد، ۲۰۰ مورد حاملگی مولار کامل و ناقص که بر اساس نتیجه پاتولوژی تشخیص داده شده بودند وارد

ارتفاع رحم از سن حاملگی به مقدار بیش تر از ۲ واحد نیز تاثیر معنی داری روی بقای بیماران دارد ( $p<0.05$ )، به طوری که خطر ابتلا به GTN برای زنانی که حاصل این تفاضل برای آن ها کم تر از ۲ واحد است،  $0.34\%$  کم تر از سایر زنان است. اگر چه خطر ابتلا به GTN برای زنانی که سابقه سقط نداشتند،  $14\%$  کم تر از زنانی بود که سابقه سقط داشتند و برای زنانی که حداقل  $1$  فرزند سالم به دنیا آورده بودند، حداقل  $35\%$  بیش تر از زنانی بود که  $3.2\%$  و یا  $4\%$  فرزند سالم به دنیا آورده بودند و برای زنانی که حاملگی دوم به بعد خود را تجربه می کردند، تقریبا  $9\%$  کم تر از سایر زنان بود، اما هیچ کدام از لحاظ آماری معنی دار نبودند. هم چنین خطر ابتلا به GTN برای بیمارانی که خونریزی واژینال نداشتند،  $13\%$  کم تر از بیمارانی بود که خونریزی داشتند اما این مقدار نیز به لحاظ آماری معنی دار نبود. بر اساس این مدل اثر معنی داری برای متغیر های سن، نژاد و تعداد حاملگی نیز مشاهده نشد (جدول ۲).

بزرگتر بود. در کل،  $29$  نفر ( $14/5\%$ ) از بیماران به GTN مبتلا شدند و  $171$  نفر ( $85/5\%$ ) سانسور شدند. نتایج مربوط به عوامل دموگرافیک بیماران در جدول ۱ نشان داده شده است. با استفاده از باقیمانده های اسکنفیلد (Schoenfeld) مشاهده شد که فرض متناسب بودن خطرات (PH) برای تمام متغیرها برقرار است (که در اینجا آورده نشده است). تحلیل ها نشان داد میزان رشد تیتر  $\beta$ HCG از هفته اول تا هفته دوم تاثیر معنی داری روی بقای بیماران دارد ( $p<0.001$ )، به طوری که افزایش یک درصدی مقدار تیتر  $\beta$ HCG در هفته دوم، نسبت به هفته اول، خطر ابتلا به GTN را به مقدار  $19\%$  کاهش می دهد. به عبارت دیگر در افرادی که تیتر  $\beta$ HCG در هفته دوم نسبت به هفته اول برای آن ها کم تر است میزان بقا بیش تر است. البته با توجه به این که مقادیر متغیر  $2$ ، به غیر از  $13$  مورد، همگی منفی هستند، منظور از افزایش در این متغیر، افزایش در جهت منفی است که نشان دهنده عدد منفی بزرگ تر است. هم چنین بزرگ تر بودن

جدول ۱. عوامل دموگرافیک و بالینی در بیماران

P-value*	تعداد (درصد)	متغیر
$<0.001$	(۹۴) ۱۸۹ (۵/۵) ۱۱	تزاد
$<0.001$	(۱۷/۴) ۳۵ (۸۲/۱) ۱۶۵	ایرانی
$<0.001$	(۸۷/۶) ۱۷۶ (۱۱/۹) ۲۴	افغانی
$<0.001$	(۴۱/۸) ۸۴ (۳۵/۸) ۷۲ (۲۱/۹) ۴۴	سابقه سقط
$<0.001$	(۵۰/۷) ۱۰۲ (۳۱/۸) ۶۴ (۱۶/۹) ۳۴	داده
$<0.001$	(۸۶/۶) ۱۷۴ (۱۱/۴) ۲۳	ندارد
		تعداد حاملگی $2$
$<0.001$	(۴۱/۸) ۸۴ (۳۱/۸) ۶۴ (۱۶/۹) ۳۴	۱
		۲
		۳
		۴ و اوپر
		تعداد فرزندان سالم $2$
$<0.001$	(۵۰/۷) ۱۰۲ (۳۱/۸) ۶۴ (۱۶/۹) ۳۴	۰
$<0.001$	(۸۶/۶) ۱۷۴ (۱۱/۴) ۲۳	۱
		۲ و اوپر
		تفاضل ارتفاع رحم از سن جنین
$<0.001$	(۸۶/۶) ۱۷۴ (۱۱/۴) ۲۳	$<2$ $>2$

\*آزمون کای دو

جدول ۲. نتایج مدل پارامتری واibil

P-value	نسبت خطر	ضریب رگرسیون	متغیر
.۰/۶۱	۱/۰۱	.۰/۰۷۹	سن
			نژاد
.۰/۴۸	۱/۲۳	.۰/۲۰۴۴	ایرانی
---	---	۱	افغانی
.۰/۶۱	۰/۸۶	-.۰/۱۴۵۳	سابقه سقط
.۰/۶۴	۰/۸۷	-.۰/۱۳۷۴	خونریزی واژینال
			تعداد حاملگی ۲
---	---	۱	۱
.۰/۷۶	۰/۹۱	-.۰/۰۹۷۷	۲
.۰/۸۹	۰/۹۲	-.۰/۰۸۳۱	۵ و ۳
			تعداد فرزندان سالم
.۰/۳۴	۱/۳۵	.۰/۳۰۲۳	.
.۰/۴۴	۱/۴۸	.۰/۳۹۲۲	۱
---	---	۱	۴ و ۲
.۰/۰۳	۰/۶۶	-.۰/۴۰۹۷	* تفاضل ارتفاع رحم از سن چنین *
.۰/۹۶	۱/۰۰	.۰/۰۰۱۴	Grow1
<.۰/۰۱	۰/۸۱	-.۰/۲۰۹۸	* Grow2
.۰/۲۶	۰/۹۲	-.۰/۰۷۸۵	Grow3

\* معنی دار در سطح  $p < 0.05$ 

معنی داری روی بقای بیماران دارد ( $p < 0.05$ ) به طوری که خطر ابتلا به GTN برای زنانی که حاصل این تفاضل برای آن ها کم تر از ۲ واحد است،  $0.34$  کم تر از سایر زنان است. با توجه به مقدار قابل توجه نسبت خطر برای بقیه عوامل مورد بررسی، مانند داشتن سابقه سقط و یا داشتن خونریزی واژینال، این عوامل تاثیر معنی داری را نشان ندادند که به نظر می رسد به دلیل کم بودن حجم نمونه باشد. در مطالعه کاشانیان و همکاران تاثیر متغیر های سن مادر، پاریتی و گروایدیتی، گروه خونی و RH مادر، سابقه حاملگی مولار قبلی، ازدواج فامیلی، سابقه سقط خود به خودی، روش جلوگیری از بارداری و نژاد بررسی شد که از این میان، تنها متغیر های سن مادر بالا تر از ۳۵ سال و کم تر از ۲۰ سال، سابقه حاملگی مولار قبلی، ازدواج فامیلی، سابقه سقط خور به خودی قبلی و نژاد ایرانی به عنوان عوامل مستعد کننده به دست آمدند (۱۵). در مطالعه استیگراد و همکاران که در سال ۲۰۰۳ در مورد اپیدمیو لوزی حاملگی مولار انجام شده، افزایش سن مادر باعث افزایش خطر ابتلا به GTN شده و نژاد و ژنتیک نیز به عنوان عوامل مهم برای مول هیداتی فرم

## بحث و نتیجه گیری

در این مطالعه، عوامل موثر بر ابتلا به GTN برای زنان با حاملگی مولار کوتایز شده که در بین سال های ۸۲ تا ۹۲ به یکی از بیمارستان های امام حسین، شهداء، طلاقانی و مهدیه مراجعه کرده اند، با استفاده از مدل پارامتری واibil مورد بررسی و تحلیل قرار گرفت. با استفاده از مانده های اسکنفیلد نشان داده شد که فرض خطرات متناسب (PH) برای تمام متغیر ها برقرار است. یکی از ویژگی های مهم مدل پارامتری واibil این است که اگر فرض PH برای داده ها برقرار باشد، فرض زمان شکست شتاب دار (AFT) هم برقرار است. بررسی ها نشان داد میزان رشد تیتر  $\beta$ HCG از هفته اول تا هفته دوم تأثیر معنی داری روی بقای بیماران دارد ( $P < 0.001$ ). به طوری که افزایش یک درصدی مقدار تیتر  $\beta$ HCG در هفته دوم، نسبت به هفته اول، خطر ابتلا به GTN را به مقدار  $0.19$  کاهش می دهد. به عبارت دیگر در افرادی که تیتر  $\beta$ HCG در هفته دوم نسبت به هفته اول برای آن ها کم تر است میزان بقا بیش تر است. هم چنین بزرگ تر بودن ارتفاع رحم از سن حاملگی به مقدار بیش تر از ۲ واحد نیز تأثیر

این مطالعه عوامل مرتبط با ابتلا به GTN برای بیماران با حاملگی مولار کورتاژ شده، با استفاده از روش پارامتری واپیل مورد بررسی قرار گرفت. مدل واپیل از رایج ترین مدل های پارامتری مورد استفاده در تحلیل بقا است. در این مقاله که به منظور بررسی عوامل موثر بر ابتلا به GTN برای زنان با حاملگی مولار انجام گرفت، فرض شد که زمان بقا دارای توزیع واپیل است. نتایج این مطالعه نشان داد که افزایش تیتر  $\beta$ HCG از هفته اول به هفته دوم، اثر معنی داری روی زمان ابتلا به GTN دارد. هم چنین بزرگ تر بودن ارتفاع رحم از سن حاملگی به مقدار بیشتر از ۲ واحد نیز تاثیر معنی داری روی بقا بیماران دارد. البته به نظر می رسد کم بود حجم نمونه از معنی داری اثر سایر متغیرها جلوگیری کرد. لذا پیشنهاد می شود مطالعات آتی با حجم نمونه های بیشتر انجام گیرد.

### سپا سگزاری

بدینوسیله از کلیه همکاران گروه آمار زیستی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی و دانشگاه علوم پزشکی تهران، تشکر و قدردانی می شود.

گزارش شده اند اما در این مطالعه ارتباطی بین گروایدیتی و رژیم غذایی با مول مشاهده نشد (۱۶). در مطالعه اسمیت تاثیر گروایدیتی بر روی GTD نا مشخص ذکر شده است (۱۷). پالمر در مطالعه خود که در سال ۱۹۹۱ انجام داد، پس از بررسی اثر مصرف قرص های ضد بارداری روی ایجاد مول، نشان داد خطر ایجاد مول در زنانی که از این قرص ها برای پیشگیری از حاملگی استفاده می کنند کمی بیش تر از زنانی است که اصلا از این قرص ها استفاده نکرده اند (۱۸). البته این اختلاف از لحاظ آماری معنی دار نبود. در مطالعه بگشاوه نیز عوامل موثر بر ابتلا به GTN برای زنان با حاملگی مولار کورتاژ شده، گروه خونی ABO بیماران و سن بیماران بود (۱۹). البته عوامل دیگری چون سابقه حاملگی مولار، تعداد فرزندان سالم به دنیا آورده برای هر زن، فاصله زمانی بین آغاز بار داری و شروع شیمی درمانی و وضعیت ایمنی بیمار در شروع درمان به عنوان عوامل تاثیر گذار بر پاسخ به شیمی درمانی یا عمل جراحی ذکر شدند. اگر چه با بهبود روش های تشخیصی و روش های درمانی در دهه های اخیر، میزان خطرات ناشی از ابتلا به GTN کاهش یافته است اما با شناخت بیش تر و بهتر عوامل خطر مرتبط با آن، نرخ ابتلا به آن را هر چه بیشتر کاهش داد. در

### References

1. Feng F, Xiang Y, Li L, Wan X, Yang X. Clinical parameters predicting therapeutic response to surgical management in patients with chemotherapy resistant gestational trophoblastic neoplasia. *Gynecol Oncol* 2009 Jun; 113:312-5.
2. Seckl MJ, Sebire NJ, Berkowitz RS. Gestational trophoblastic disease. *Lancet* 2010; 376:717-29.
3. Wolfberg AJ, Feltmate C, Goldstein DP, Berkowitz RS, Lieberman E. Low risk of relapse after achieving undetectable HCG levels in women with complete molar pregnancy. *Obstet Gynecol* 2004; 104:551-4.
4. Palmer JR. Advances in the epidemiology of gestational trophoblastic disease. *J Reprod Med* 1994; 39:155-62.
5. Berek JS. Novaks B. *Gynecology*. Lippincott Williams Wilkins Publication. 2007; P.1712.
6. Parazzini F, La Vecchia C, Mangili G, Caminiti C, Negri E, Cecchetti G, et al. Dietary factors and risk of trophoblastic disease. *Am J Obstet Gynecol* 1988; 158:93-9.
7. Berkowitz RS, Cramer DW, Bernstein MR, Cassells S, Driscoll SG, Goldstein DP. Risk factors for complete molar pregnancy from a case-control study. *Am J Obstet Gynecol* 1985; 152:1016-20.
8. Semer DA, Macfee MS. Gestational trophoblastic disease epidemiology. *Semin Oncol* 1995; 22:109-12.
9. Schorge JO, Goldstein DP, Bernstein MR, Berkowitz RS. Recent advances

- in gestational trophoblastic disease. *J Reprod Med* 2000; 45:692-700.
10. Altieri A, Franceschi S, Ferlay J, Smith J, La Vecchia C. Epidemiology and aetiology of gestational trophoblastic diseases. *Lancet Oncol* 2003; 4:670-8.
  11. Hancock BW, Tidy JA. Current management of molar pregnancy. 1<sup>th</sup> ed. 2015; New York Springer Publication. P.432-5.
  12. Moodley M, Tunkyi K, Moodley J. Gestational trophoblastic syndrome: an audit of 112 patients. A South African experience. *Int J Gynecol Cancer J Int Gynecol Cancer Soc* 2003; 13:234-9.
  13. Klein JP. Survival analysis techniques for censored and truncated data. 2<sup>th</sup> ed. New York Springer Publication. 2005; P. 538.
  14. Kleinbaum DG. Survival analysis a self-learning text. 3<sup>th</sup> ed. 2012 edition. New York Springer Publication. 2011; P.716.
  15. Kashanian M, Baradaran HR, Teimoori N. Risk factors for complete molar pregnancy a study in Iran. *J Reprod Med* 2009; 54:621-4.
  16. Steigrad SJ. Epidemiology of gestational trophoblastic diseases. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2003; 17:837-47.
  17. Rozenholc A, Dodge J, Breguet M, Sauthier P. Gestational Trophoblastic Disease: Opportunities for a National Registry Collaboration. *Int J Gynecol Cancer* 2016;26:1182-5.
  18. Jr P. Oral contraceptive use and gestational choriocarcinoma. *Cancer Detect Prev* 1990; 15:45-8.
  19. Bagshawe KD. Risk and prognostic factors in trophoblastic neoplasia. *Cancer* 1976; 38:1373-85.

## Determination of Risk Factors of Gestational Trophoblastic Neoplasia for Women with Molar Pregnancy with Weibull Model

Baghestani A<sup>1</sup>, Seyedagha H<sup>2\*</sup>, Yousefi M<sup>2</sup>, Bakhtiyari M<sup>3</sup>

(Received: September 28, 2015)

Accepted: April 18, 2016)

### Abstract

**Introduction:** Gestational trophoblastic neoplasia (GTN) is a highly curable tumor arising from conception in the uterus. The purpose of this study is to investigate risk factors for the cancer among women with a molar pregnancy.

**Materials & methods:** This is a retrospective cohort study containing 200 women with molar pregnancy conducted between 2003 and 2013. Age at diagnosis, race, gravidity, parity, history of abortion, vaginal bleeding, gestational age, uterine height,  $\beta$ -human chorionic gonadotropin ( $\beta$ -hCG) during the first 28 days after uterine evacuation and status of catching to GTN were entered into analysis using the weibull model.

**Findings:** The mean of age in patients was  $26.9 \pm 6.59$ . The mean and median of survival time were 7.84 and 8 weeks

respectively. During the study, 32 patients were diagnosed with gestational trophoblastic neoplasia. The  $\beta$ -hCG growth variable from the first to the second week and the indicative variable which represented that the uterine height compared to the gestational age and was more than two were significant at 0.05.

**Discussion & conclusions:** The results of this study showed that the  $\beta$ -hCG growth variable from the first to the second week and the indicative variable which represented that the uterine height compared to the gestational age was more than two were the most important factors related to time to GTN for women with molar pregnancy.

**Keywords:** Survival analysis, Weibull model, Molar pregnancy, Trophoblastic

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

2. Students Research Committee, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran

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

\*Corresponding author Email:hosseinseyedagha@gmail.com