



جامعة دمشق
كلية الطب البشري

العلاقة بين قيم B-HCG والحاجة للعلاج الكيميائي المتمم في الرضى العذارية

بمعه أمد لنيل درجة شهادة الدراسات العليا التخصصية في التوليد وأمراض النساء

إشراف

الأستاذ الدكتور

صلاح شيخة

برئاسة

الأستاذ الدكتور

كنعان السقا

إعداد الدكتورة

لينا عيسى

بِسْمِ اللّٰهِ الرَّحْمٰنِ الرَّحِیْمِ

كلمة شكر

الشكر لأعضاء الهيئة التدريسية في قسم التوليد وأمراض النساء .

الشكر المنصوص للأستاذ الدكتور صلاح شينة الذي أشرفه على هذا البحث.

والشكر للسادة الأساتذة أعضاء لجنة الحكم لتفضلهم بمناقشة هذا البحث .

الشكر للعاملين في الجهاز الطبي و الكادر التمريضي والجهاز الفني والإداري في هيئة المشفى.

محتويات البحث

رقم الصفحة	
5	القسم النظري
15	القسم العملي
16	منهج البحث
20	نتائج الدراسة
29	المناقشة
31	التوصيات
32	الملحق
34	المراجع

القسم النظري

أفات الطبقة المغذية الحملية

يشير مصطلح آفات الطبقة المغذية الحملية إلى طيف من الأورام الحملية الناجمة عن تكاثر الأرومة المغذية، وتقسّم إلى أورام رحوية وأورام غير رحوية. ويطلق على الأورام غير الرحوية مصطلح تنشؤات الطبقة المغذية الحملية، وأطلقت عليها الكلية الأمريكية للمولدين والنسائيين تعبير آفات الطبقة المغذية الحملية الخبيثة (2).

يتم تصنيف هذه الآفات وفق تصنيف الاتحاد الدولي للنسائية والتوليد (FIGO)، الجدول (1).

الجدول رقم (1) تصنيف آفات الطبقة المغذية الحملية وفق FIGO (2002)

Hydatidiform mole
Complete
Partial
Gestational trophoblastic neoplasia^a
Invasive mole
Choriocarcinoma
Placental site trophoblastic tumor
Epithelioid trophoblastic tumor

يتميز الحمل الرحوي نسيجياً بشذوذات في الزغابات الكوريونية التي تتكون من تكاثر الطبقة المغذية ووذمة اللحمية الزغابية. وتستخدم درجة تغيرات النسيج وغياب أو وجود الجنين أو عناصر مضغة لوصف الرحي كتامة أو جزئية (28).

الرحي العدارية التامة:

تبدو الزغابات الكوريونية عيانياً ككتلة من الحويصلات صافية، ومتباينة في الحجم. وتظهر نسيجياً بشكل نموذجي تنكس مائي ووذمة زغابية مع غياب الأوعية الدموية الزغابية، ودرجات مختلفة من التكاثر في الظهارة المغذية، وغياب العناصر الجنينية كالجنين والامنيون. إن التركيب

الصبغي للرحى التامة ثنائي الصيغة الصبغية diploid عادة ومن منشأ أبوي، تكون حوالي 85% من الحالات 46,XX، وفي باقي الحالات تكون من النمط 46,XY (18).

تملك الرحي التامة حدوث أعلى للخباثة مقارنة بالرحى الجزئية، سجّل حدوث داء مغذي مستمر (الداء المغذي المستمر بالتعريف تزايد قيم B-HCG او تشكل منحنى هضبي لها بعد إفراغ الرحي العدارية) في 18-28% من حالات الرحي التامة، مع التأكيد أن الإفراغ الباكر للرحى لا يخفض من هذا الخطر (22)(28).

الرحى العدارية الجزئية:

تتميز الرحي العدارية الجزئية بوجود عناصر جنينية وتغيرات رحوية بؤرية، مع وجود نتوءات لزغابات كوريونية غير موعاة ضمن اللحمية، أما الزغابات الموعاة الوظيفية فهي نادرة ومتفرقة. تكون عادة ثلاثي الصيغة الصبغية triploid - 69,XXY; 69,XXX; وبشكل أقل شيوعاً 69,XYY وهي مكونة من صيغة أموية واثنيتين من الأب (24)(28).

إن خطر الداء المغذي المستمر (رحى غازية أو كوريوكارسينوما) بعد الرحي الجزئية أخفض من الخطر بعد الرحي التامة، ونادراً ما يكون كوريوكارسينوما (21)(28).

الرحى الغازية:

يتميز هذا النمط الشائع من التنشؤ المغذي بفرط نمو مغذي مع غزو نسيجي واسع بالخلايا المغذية والزغابات وهي تخترق عميقاً ضمن العضلية الرحمية. وأحياناً تشتمل البريتوان، وما حول الرحم، أو قبة المهبل. وهي دائماً تنشأ من رحي تامة أو جزئية. وتغزو موضعياً ولكن تفنقر لقابلية إعطاء نقائل منتشرة (22)(28).

الكوريوكارسينوما الحملية:

وهي ورم خبيث تماماً، وهي تعتبر كارسينوما على حساب الظهارة الكوريونية. وتملك معدل حدوث يبلغ 30000/1 حمل، يتطور ثلثا حالاتها بعد حمل رحوي والثالث الأخير بعد حمل طبيعي، ويجب وضعها بالاعتبار عند استمرار النزف عند أي سيدة في سوابقها حمل. إن عوامل الخطر للتحول الكوريوني الخبيث غير معروفة، وتتطور النقائل بشكل باكر وعادة من نمط دموي بسبب ألفة الخلايا المغذية للأوعية الدموية. وأشيع المواقع هي الرئتين في 75% من الحالات، والمهبل في 50% منها (22)

الوبائيات:

إن حدوث الرحي العدارية ثابت نوعاً ما في الولايات المتحدة وأوروبا 1-2/1000 حمل، ويظهر أنها أكثر انتشاراً في بعض البلدان الآسيوية (5).

إن العمر الوالدي على طرفي السن الإنجابي هو عامل خطر للرحي العدارية، تملك المراهقات والسيدات بين 36-40 سنة خطراً أعلى بمقدار الضعفين، واللاتي فوق 40 سنة أعلى بـ 10 أضعاف (1).

يوجد خطر حقيقي مزداد للداء المغذي المتكرر، ويبلغ 1.5% للرحي التامة، و 2.7% للرحي الجزئية (8).

تتضمن عوامل الخطر الأخرى: وجود قصة عقم، وعديمات الولادة، وموانع الحمل الفموية، وعوز فيتامين A (20).

الأعراض:

يوجد عادة 1-2 شهر من انقطاع الطمث، ويمكن أن يوجد إقياء وغثيان هامين. وإن النزف الرحمي دائم تقريباً ويتراوح من تمشيح خفيف إلى النزف الغزير، ويحدث بشكل متقطع لفترة أسابيع أو أشهر. وتكون الأعراض صارخة أكثر مع الرحي التامة مقارنة بالجزئية (11).

تكون الرحم لينة القوام، وقد يصعب تمييز الكيسات اللوتئينية الضخمة عن الرحم المتضخمة بالمس المهبلي المشترك بالجس، ورغم ضخامة الرحم إلا أنه لا توجد فعالية جنينية (20).

التشخيص:

تراجع السيدات في معظم الحالات بعد فترة من انقطاع الطمث، ويسبقه عادة فترة من النزف غير المنتظم. إن الميزات الصدوية للرحى التامة هي وجود معقد صدوي ضمن الرحم مع فراغات كيسية عديدة بدون جنين أو كيس أمينيوني. أما الميزات الصدوية للرحى الجزئية فتتضمن مشيمة ثخينة، خزبية، مع وجود مضغة. وبشكل هام فإن الإيكو في بداية الحمل يحدّد ما يقارب ثلث السيدات مع رحى جزئية (27).

التدبير:

توجد قاعدتين أساسيتين في تدبير الحمل الرحوية: إفراغ الرحم، والمتابعة المنتظمة لتحري الداء المستمر. (22)(28)

يجري معظم الأطباء صورة صدر بسيطة قبل الإفراغ، أما الطبقي المحوري أو المرنان لتقييم الدماغ أو الكبد فإنها لا تجرى بشكل روتيني إلا إذا وجد دليل على داء خارج رحمي (22).

تتضمن التحاليل المخبرية: تحاليل دموية لتحري فقر الدم والزمرة الدموية، ومستوى خمائر الكبد لتقييم الاشتمال الكبدي، وعتار β HCG أساسي (22).

الإفراغ بالممص:

إن التوسيع والإفراغ بالممص هو التقنية المفضلة لإفراغ الرحم بغض النظر عن حجم الرحم، وهو إجراء آمن، وسريع، وفعال (23). تتم إزالة معظم أنسجة الرحم بتدوير بسيط لتقنية الممص مع حدوث تراجع بحجم الرحم خلال إفراغ محتوياته وترسل العينة للتشريح المرضي، وبعد الإفراغ يتم تسريب الأوكسيتوسين، ويمكن للجراح أن يساعد في انطمار الرحم بتمسيد لطيف للرحم خلال الإفراغ، والذي يسمح أيضاً بتقييم حجم الرحم خلال الإفراغ، ويمكن أن يساعد

الإيكو خلال الإفراغ في تحديد الإفراغ التام. إن استخدام الإرجوتامين على شكل ميترجين (0.2 مغ كل 2-4 ساعات) بعد الإفراغ منصوح به. ويجب إعطاء الأمينوغلوبولين المضاد- D للمريضات سلبيات الزمرة (22).

لا ينصح بتكرار إفراغ الرحم لأنه لا ينقص من خطر حدوث التنشؤ المغذي بعد الرحوي، ويمكن أن يسبب انتقاب رحم أو التصاقات رحمية او نزف مهدد للحياة (22)(28).

طرق الإفراغ الأخرى:

يستخدم خزع الرحم لإفراغ الرحم في حالات نادرة فقط، ويسبب فقدان أكبر للدم وزيادة حدوث الداء المستمر، وفي حالات محددة قد يلجأ لاستئصال الرحم (2).

المراقبة بعد الإفراغ:

إن المراقبة المستمرة أساسية لدى السيدات مع حمل رحوي بعد الإفراغ، إن الهدف بعيد الأمد هو تأكيد التراجع الكامل للداء المغذي مع العلاج الكيماوي عند الضرورة.

إن الخطوات التالية أساسية في المراقبة (23):

- منع الحمل لمدة 6 أشهر على الأقل باستخدام موانع هرمونية. (23)
- عيار β HCG قاعدي بعد 48 ساعة من الإفراغ، ثم تراقب العيارات كل 1-2 أسبوع مادامت مرتفعة، وهو أساسي لتحري الداء المغذي المستمر. ويتم تحريه حتى يتراجع إلى مستوى غير مقيس. (23)
- لا تستطب المعالجة الكيماوية مادام العيار مستمر بالتراجع، إن الارتفاع أو الثبات في القيمة يستدعي التقويم من أجل الداء المستمر وغالباً المعالجة. يعني ارتفاع القيمة تكاثراً مغذياً وعادة خبائة ما لم تكن السيدة حامل مرة أخرى. (23)
- حالما يعود β HCG للطبيعي فإنه يراقب لمدة 6 أشهر، وإذا بقي غير مقيس توقف المتابعة ويسمح بالحمل. (23)

تملك هذه المراقبة المكثفة درجة عالية من عدم التزام المريضات. ولحسن الحظ فإن المراقبات الحديثة تقترح أن متابعة β HCG لمدة 6 أشهر بعد أن يصبح غير مقيس غير ضرورية، ولم

يجد الباحثون تطور أي حالة داء مستمر لدى السيدات اللاتي أصبح β HCG لديهن سلبى (3). تصبح القيمة سلبية خلال فترة وسطية تبلغ 7، 9 أسابيع في الرحم الجزئية والتامة على الترتيب. (3)

على الرغم من أنه ليس إجراء روتيني في المتابعة إلا أن الفحص الصدوي بعد الإفراغ يمكن أن يظهر عقيدات رحمية أو فرط توعية والتي قد تكون منبئات مرافقة لتنشؤ مغذي لاحق (7)،

عوامل الخطورة للداء المستمر بعد إفراغ الحمل الرحوي (22):

- عمر الأم (كلما تقدم عمر الأم تزداد خطورة تحول الحمل الرحوي للخبث)
 - طريقة الإفراغ: إن الإفراغ بالممص هي أفضل الطرق وأسلمها مقارنة مع تجريف الرحم أو استئصال الرحم أو خزع الرحم أو الإسقاط العفوي للحمل الرحوي.
 - مستوى β HCG في المصل قبل الإفراغ < 100.000 وحدة دولية/ليتر.
 - عيار β HCG في المصل بعد الإفراغ وهو العامل الرئيسي الأهم.
 - وجود الكيسات المبيضية اللوتينية ثنائية الجانب، ولكنها عامل تنبؤي ضعيف
- يجدر بالذكر أن الصفات النسيجية للحمل الرحوي لا تساعد في التنبؤ بحدوث الداء المستمر بشكل راسخ (22).

يبين الجدول (2) معايير تشخيص التنشؤ المغذي بعد الرحوي.

الجدول رقم (2) معايير تشخيص التنشؤ المغذي بعد الرحوي أو الداء المغذي المستمر (FIGO, 2002).

✚	تسطح قيمة β HCG في المصل ($\pm 10\%$) لأربع قياسات خلال فترة 3 أسابيع أو أكثر - الأيام 1، 7، 14، 21.
✚	ارتفاع قيمة β HCG أكثر من 10% خلال 3 مقاييسات أسبوعية متتالية أو أكثر، خلال فترة أسبوعين أو أكثر - الأيام 1، 7، 14.
✚	بقاء قيمة β HCG قابلة للتحري لمدة 6 أشهر أو أكثر.
✚	التصنيف النسيجي كوريوكارسينوما.

دور HCG في المراقبة:

إن هرمون HCG هو غليكوبروتين يتألف من تحت وحدتين: ألفا وبيتا، تماثل تحت الوحدة ألفا نظيراتها في باقي الهرمونات الغليكوبروتينية "LH, TSH"، أما تحت الوحدة بيتا فهي التي تعطي النوعية. (28)

يعتبر هذا الهرمون مؤشر هام على الحمل والداء المغذي الحلمي، وإن تقييم متتالي لـ HCG يمكن أن يستخدم لتشخيص الحمل الطبيعية وغير الطبيعية. (28)(22)

يمكن بقياس قيم B-HCG كشف تطور الرحي العدارية إلى أحد أشكال الداء المغذي المستمر، ففي حال تناقص قيم B-HCG فهذا يعني تراجع المرض أما في حال تزايد قيم B-HCG أو تشكل منحنى هضبي لها فهذا يشخص الداء المغذي المستمر (2).

أجريت دراسة على 600 مريضة رحي عدارية وجد فيها أن المريضات اللاتي طورن داء مغذي انتقالي لم تتراجع لديهن قيم B-HCG باستثناء حالة واحدة وأن 64% من السيدات اللاتي كانت قيم B-HCG < 2000 ميلي وحدة دولية/ مل في الأسبوع الرابع بعد الإفراغ قد طورن داء مغذي مستمر وهن بحاجة لعلاج كيماوي متم (26).

لم يلاحظ Khoo ورفاقه (2009) وجود أهمية أو علاقة قوية بين B-HCG وخطر الداء المغذي المستمر في الحمل الرحوية، وعلى العكس من ذلك فقد وجدت دراسات أخرى أن قياس B-HCG يمكن أن يكون مفيداً في التنبؤ الباكر بالداء المستمر بعد الرحوي (26)(19).

توصلت دراسة Kizaki ورفاقه (2012) على 395 مريضة يابانية أن استخدام منحنى تراجع B-HCG بعد الإفراغ يمكن أن يفيد في تحديد خطر تطور الداء المستمر، وخاصة لدى السيدات مع مطاوعة سيئة للمتابعة.

وجد بحث Mousavi ورفاقه (2014) الذي اشتمل على 260 مريضة أن قيمة B-HCG قبل الإفراغ لا تملك علاقة هامة مع التطور للداء المغذي المستمر لاحقاً على الرغم من أن القيم لدى السيدات بدون تطور داء مستمر كانت أعلى من السيدات اللاتي تطور لديهن داء مستمر، ولكن مراقبة قيمة B-HCG بعد أسبوع وأسابيعين بعد الإفراغ يمكن أن تكون منبئاً مقبولاً، وبالخصوص فإن معدل التناقص في الأسبوع الثاني بعد الإفراغ أكثر موثوقية و عامل أقوى منذر للتطور للداء المستمر، وقد كان Kang ورفاقه (2012) قد توصلوا في بحثهم الذي ضم

450 سيدة إلى أن نسبة التراجع في قيم B-HCG في الأسبوع الثاني بعد الإفراغ هي المشعر الأكثر موثوقية لتطور الداء المستمر والحاجة للعلاج الكيماوي.

سجلت نتيجة مماثلة دراسة Kim ورفاقه (2012) على 100 مريضة، أن الاختلاف بين قيم B-HCG بين السيدات اللاتي حدث لديهن هجوع عفوي والسيدات اللاتي تطور لديهن داء مغذي مستمر قد أصبح واضحاً بدءاً من الأسبوع الثاني بعد إفراغ الرحم.

بينما Kimiaee ورفاقه (2014) فقد ذكروا أن قيم B-HCG في اليوم 21 بعد الإفراغ تملك القدرة التنبؤية الأعلى لتطور الداء المغذي المستمر.

العلاج:

إن الإحالة لمركز متخصص مفضلة بشكل عام. يعطى العلاج الكيماوي بعامل وحيد للتشؤ بدون انتقالات أو تشؤ منخفض الخطورة مننقل (مجموع نقاط تقييم المريضة حسب WHO 6 أو أقل) (9). إن الميتوتركسات والأكتينومايسين-د فعالين في العلاج بشكل مماثل للمشاركة بينهما، ولكن الميتوتركسات أقل سمية. وكليهما يحقق الشفاء، ولا حاجة للاستشفاء للبدء بالعلاج، ونظرياً فإن كل السيدات بدون انتقالات أو منخفضة الخطورة شافية بهذه الأدوية إذا عولجت باكراً (20).

عندما تصنف المريضة عالية الخطورة (مجموع نقاط تقييم المريضة حسب WHO 7 أو أكثر) فإن المعالجة الكيماوية المشتركة _ومع ازدياد السمية_ تحقق معدلات شفاء بين 67-85%. وواحد مناشيع الأنظمة المتبعة هو نظام EMA-CO والمؤلف من: Etoposide, Methotrexate, ActinomycinD, Cyclophosphamide, and Oncovin (vincristine). (22).

ملاحظة:

تقييم المريضة حسب الجدول الانذاري WHO في الملحق.

القسم العملي

المبحث الأول

منهج البحث

عنوان البحث:

العلاقة بين قيم B-HCG والحاجة للعلاج الكيماوي المتمم في الرحي العدارية

The relationship between B—HCG values and the need to adjuvant chemotherapy in the hydatidiform mole.

هدف البحث:

-دراسة إمكانية تحديد إنذار مريضات الرحي العدارية بناء على قيم B-HCG قبل وبعد الافراغ.
-تحديد المريضات اللواتي بحاجة لعلاج كيماوي بناء على تبدلات قيم B-HCG بعد افراغ الرحي.

مبررات البحث:

تحدث آفات الطبقة المغذية بنسبة 1-2% من الحمل، مع اختلافات جغرافية وعرقية في معدل حدوثها. ويتطور حوالي 15% منها إلى داء مستمر. تحدث الكوريوكارسينوما؛ وهي الشكل الخبيث لها؛ بمعدل 1/30000 حمل (22).

- تأتي أهمية البحث من كون الرحي العدارية السليمة من الناحية التشريحية المرضية ومن ناحية الشفاء التام يمكن أن تتطور إلى أحد أشكال GTN الخبيثة من ناحية الغزو وإعطاء نقائل بعيدة وبالتالي زيادة معدل المراضة والوفيات لمريضات الرحي العدارية فيما لو أهملت ولم تتابع بالشكل الصحيح

- يمكن متابعة المريضة بقياس قيم B-HCG لكشف تطور الرحي العدارية إلى أحد أشكال GTN ففي حال تناقص قيم B-HCG عقب الإفراغ فهذا يعني تراجع المرض أما في حال تزايد قيم B-HCG أو تشكل منحني هضبي لها فهذا يشخص GTN وبالتالي الحاجة للعلاج الكيماوي.(2)

طرائق ومواد البحث:

نوع البحث:

هذا البحث من النمط الوصفي المستقبلي.

مكان البحث:

شعبة أورام الطبقة المغذية- الهيئة العامة لمستشفى التوليد وأمراض النساء الجامعي - دمشق.

فترة البحث:

المريضات المراجعات خلال الفترة بين 2014/2/15 إلى 2015/2/15

عينة البحث:

السيدات المراجعات لشعبة المغذية واللاتي شخص لديهن رحي عدارية في مشفانا . وتم تقسيمهن إلى مجموعتين:

المجموعة الأولى : وهي مجموعة السيدات اللاتي احتجن لعلاج كيماوي متم بسبب استمرار الداء المغذي.

المجموعة الثانية: وهي مجموعة السيدات اللاتي تراجع الداء لديهن بشكل عفوي .

معايير الاشتمال:

✓ حمل رحوي مثبت بالتشريح المرضي.

✓ الالتزام بجدول المتابعة.

معايير الاستبعاد:

- ☒ مريضات الكورويوكارسينوما.
- ☒ إنهاء الحمل الرحمي بطريقة غير طريقة الإفراغ بالميمص.
- ☒ إجراء أكثر من إفراغ.
- ☒ صعوبة المتابعة.

طريقة العمل:

أخذت الموافقات التسلسلية اللازمة للبدء بالدراسة من مجلس قسم التوليد وأمراض النساء، وكلية الطب البشري، وجامعة دمشق.

عند قبول المريضة في البحث وضبطها بالنسبة لمعاييره يتم إجراء تصوير صدوي وفحص سريري بالإضافة للتحاليل المخبرية اللازمة متضمنة عيار B-HCG "وهي قيمة قبل الإفراغ".

إجراء إفراغ للرحم بالميمص، وإرسال المجروفات للتشريح المرضي.

تم تقسيم المريضات بعد ظهور نتيجة التشريح المرضي إلى مجموعتين: مجموعة الرحي العدارية الكاملة، ومجموعة الرحي العدارية الجزئية.

عيار B-HCG في الأيام 7، 14، 21 بعد الإفراغ، وتحديد نمط تغير القيم إلى "تزايد مستمر، هضبة، تناقص مستمر".

متابعة المريضة صدوياً لكشف التبدلات الصدوية التي يمكن مشاهدتها عند مريضات الرحي العدارية "كيسات لوتئينية، كثافات رحمية". وسريرياً بمراقبة النزف المهبلي أو أي عرض يشير إلى انتقالات بعيدة.

متابعة المريضات حسب الجدول المعتمد بالمشفى وتحديد المريضات اللاتي احتجن علاج كيمائي بسبب تطور الداء المغذي المستمر.

بعد جمع البيانات تم ترميزها وإدخالها إلى الحاسب باستخدام برنامج إكسل Microsoft Office Excel 2000 ضمن جداول محددة وتمثيلها بيانياً.

عرضت البيانات الوصفية على شكل نسب مئوية، ومتوسط حسابي، وتم ابتداءً منحنى ROC وحساب المساحة تحت المنحني.

المبحث الثاني

نتائج البحث

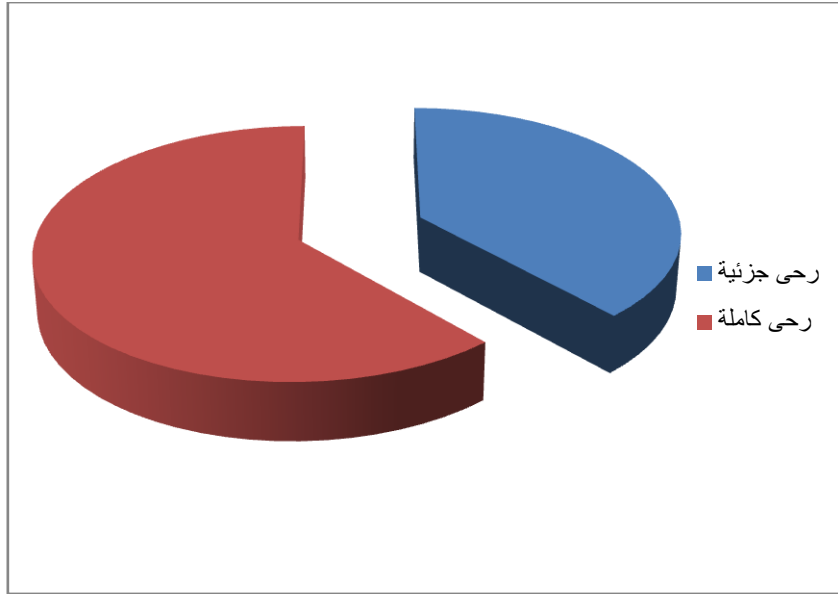
وصف عينة البحث :

بلغ عدد حالات آفات الطبقة المغذية التي دخلت في البحث 60 حالة. وكان تقسيم عينة البحث وفق الجدول (3).

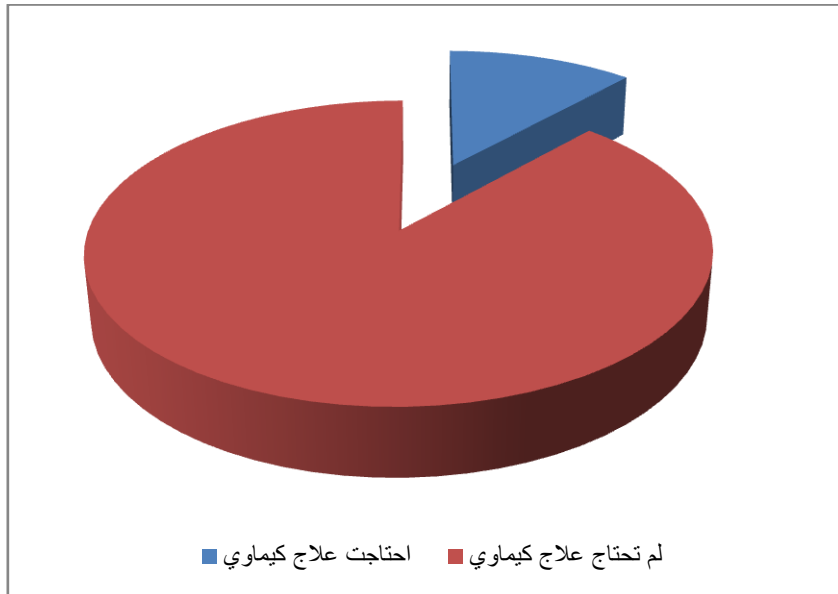
الجدول (3) توزع عينة البحث

العدد (%)	n=60	
رحى جزئية	23 (38.33%)	حسب التصنيف النسيجي
رحى كاملة	37 (61.67%)	
احتاجت للعلاج الكيماوي	7 (11.67%)	حسب الحاجة للعلاج الكيماوي
لم تحتج للعلاج الكيماوي	53 (88.33%)	

احتاجت علاج كيماوي	لم تحتج علاج كيماوي	
1 (4.3%)	22 (95.6%)	رحى جزئية
6 (16.2%)	31 (83.7%)	رحى كاملة



المخطط (1) يبين توزع المريضات في عينة البحث حسب التصنيف النسيجي



المخطط (2) توزع المريضات في عينة البحث حسب الحاجة للعلاج الكيميائي

بيانات عامة عن المريضات:

يبين الجدول (4) بعض البيانات العامة عن المريضات في عينة البحث وفق المجموعتين المدروستين، ولم يكن هناك فروق هامة بينهما بالنسبة لكل من عمر السيدة وعدد الحمل السابقة والعمر الحولي عند الإفراغ ($P>0.05$).

الجدول (4) يبين خصائص عمر المريضات في عينة البحث

قيمة مستوى الدلالة	مجموعة بدون علاج كيميائي	مجموعة العلاج الكيماوي	
P > 0.05	6.2 ± 25.1	6.4 ± 24.6	عمر المريضة
	2.2 ± 3.2	1.8 ± 3.6	عدد الحمل السابقة
	2.2 ± 9.6	2.4 ± 10.2	العمر الحولي عند الإفراغ

نتائج الاستقصاء عن قيم B-HCG قبل الإفراغ:

تم تحديد قيم B-HCG قبل الإفراغ لدى المريضات في عينة البحث وفق الفئات التالية، وأجري حساب النسب المئوية لتوزع كل فئة حسب المجموعتين المدروستين، وكان الجدول (5).

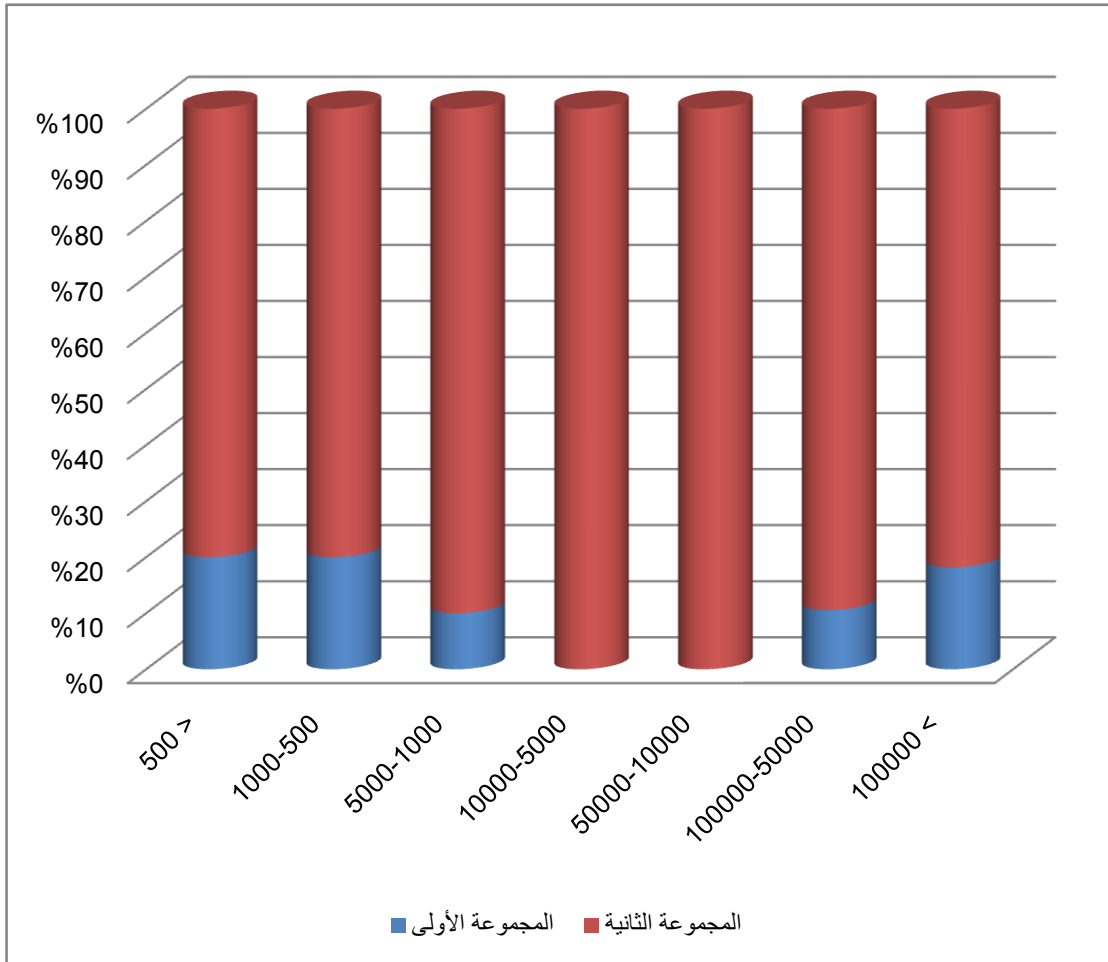
الجدول (5) توزع المريضات في عينة البحث حسب قيم B-HCG قبل الإفراغ

المجموعة الثانية	المجموعة الأولى	العدد (n)	B-HCG مل وحدة/مل
4 (80%)	1 (20%)	5	500 >
4 (80%)	1 (20%)	5	1000-500
9 (90%)	1 (10%)	10	5000 - 1000
3 (100%)	0	3	10000-5000
7 (100%)	0	7	50000 - 10000

(%89.47) 17	(%10.53) 2	19	100000-50000
(%81.82) 9	(%18.18) 2	11	100000 <

نجد من الجدول السابق عدم وجود فروق ذات دلالة في الحاجة لاحقاً للعلاج الكيماوي اعتماداً على قيمة B-HCG قبل الإفراغ ($P > 0.05$).

يوضح المخطط (3) النتائج السابقة بيانياً.



المخطط (3) يبين توزيع المريضات وفق قيمة B-HCG قبل الإفراغ حسب المجموعتين

نتائج الاستقصاء عن المتوسط الحسابي لقيم B-HCG:

تم حساب المتوسط الحسابي لقيم B-HCG في مجموعتي البحث خلال الفترات الزمنية المتعاقبة، ويبين الجدول (6) النتائج المسجلة مع مقدار التغير الأسبوعي.

الجدول (6) المتوسط الحسابي لقيم B-HCG لدى المريضات في عينة البحث مع التغير الأسبوعي

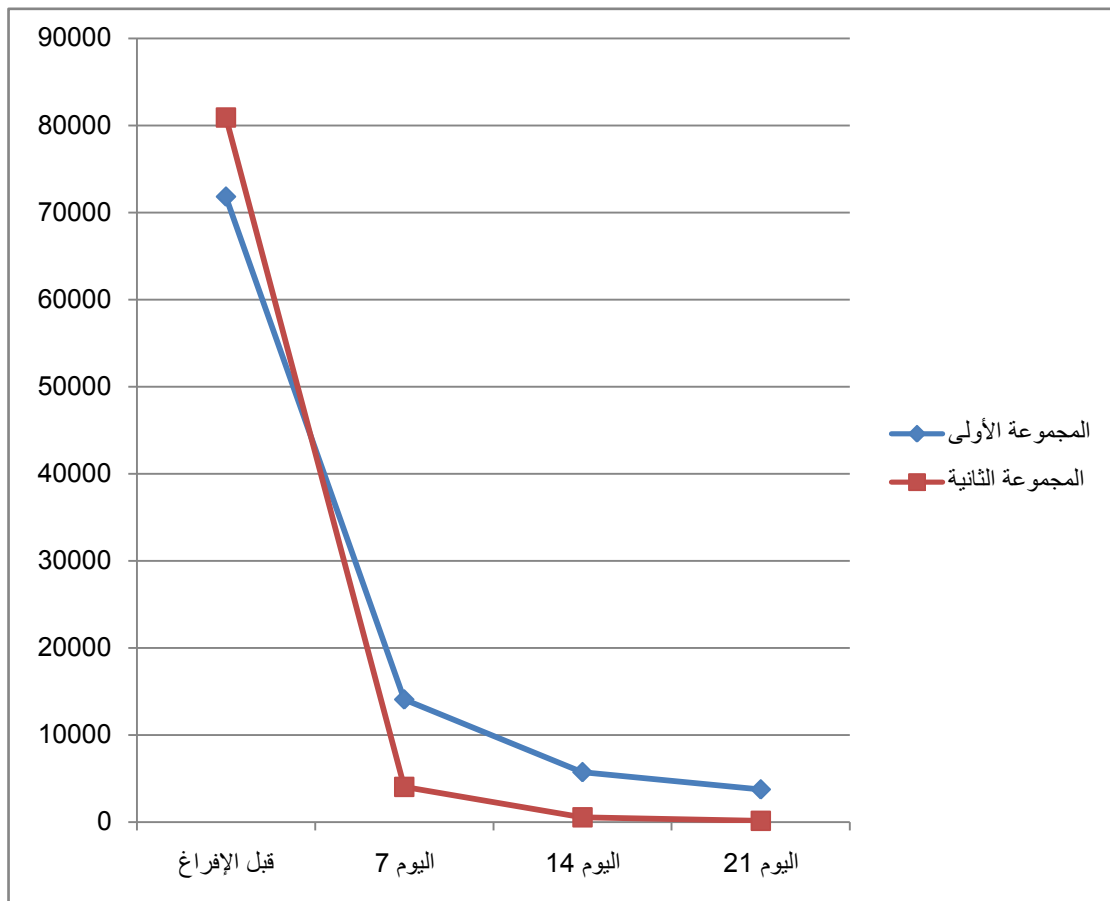
المجموعة الثانية		المجموعة الأولى		
التغير	المتوسط الحسابي	التغير	المتوسط الحسابي	
##	80915,7	##	71804,6	قبل الإفراغ
%95.03 -	4024,4	%80.42 -	14059,3	اليوم 7
%86.30 -	551,2	%59.36 -	5713,6	اليوم 14
%73.75 -	144,7	%34.68 -	3732,1	اليوم 21

أجري تحديد للتغير في المتوسط الحسابي لقيم B-HCG خلال الفترات الزمنية المختلفة وكانت النتائج:

التغير بين (قبل الإفراغ- اليوم 14): تراجع بمقدار 92% في مريضات المجموعة الأولى، و 99.3% في مريضات المجموعة الثانية.

التغير بين (قبل الإفراغ- اليوم 21): تراجع بمقدار 94.8% في مريضات المجموعة الأولى، و 99.8% في مريضات المجموعة الثانية.

B- نجد من المخطط (4) والنتائج السابقة أن كل السيدات حدث لديهن تراجع هام في قيم HCG في اليوم السابع بعد الإفراغ.



المخطط (4) يبين التغير في المتوسط الحسابي لقيم B-HCG لدى المريضات في عينة البحث

نتائج الاستقصاء عن تغير قيم B-HCG لدى المريضات في عينة البحث:

تم تبويب نتائج قياس قيمة B-HCG لدى المريضات في عينة البحث في الجدول (7) وفق ثلاث فئات (تناقص - هضبة - زيادة) مقارنة بالتحليل السابق.

الجدول (7) تغير نتائج قياس B-HCG في عينة البحث وفق الفترة الزمنية

اليوم 21	اليوم 14	اليوم 7	الفئة	المجموعة
0 (-)	3 (42.86%)	7 (100%)	تناقص	المجموعة الأولى (n=7)
2 (28.57%)	4 (57.14%)	0 (-)	هضبة	
5 (71.43%)	0 (-)	0 (-)	زيادة	
50 (94.34%)	52 (98.11%)	53 (100%)	تناقص	المجموعة الثانية (n=53)
3 (5.66%)	1 (1.89%)	0 (-)	هضبة	
0 (-)	0 (-)	0 (-)	زيادة	

نجد من الجدول أن التغير بين عيار اليوم 14 واليوم 21 كان هو المهم في تحديد مريضات المجموعة الأولى اللاتي احتجن للعلاج الكيماوي.

ملاحظات:

مقارنة عيار اليوم السابع مع عيار قبل الإفراغ.

تم متابعة السيدات اللاتي كان لديهن هضبة في النتيجة اليوم 21 لأسبوع إضافي، حيث حدث تناقص بالقيمة لدى السيدات في المجموعة الثانية ولم يحتجن لعلاج كيميائي. أما مريضات المجموعة الأولى فقد استمرت القيمة الهضبية لدى مريضة وحدثت زيادة في القيمة في مريضة ثانية.

نتائج الاستقصاء عن علاقة قيمة حدية للـ B-HCG والحاجة للعلاج الكيميائي:

تم حساب قيمة حدية *cutoff value* لعيار B-HCG حسب الفترة الزمنية بعد الإفراغ تستطيع التنبؤ بالداء المغذي المستمر والحاجة للعلاج الكيميائي المتمم. ووجد الجدول (8) الذي يبين القيمة الحدية المسجلة والحساسية والنوعية عندها.

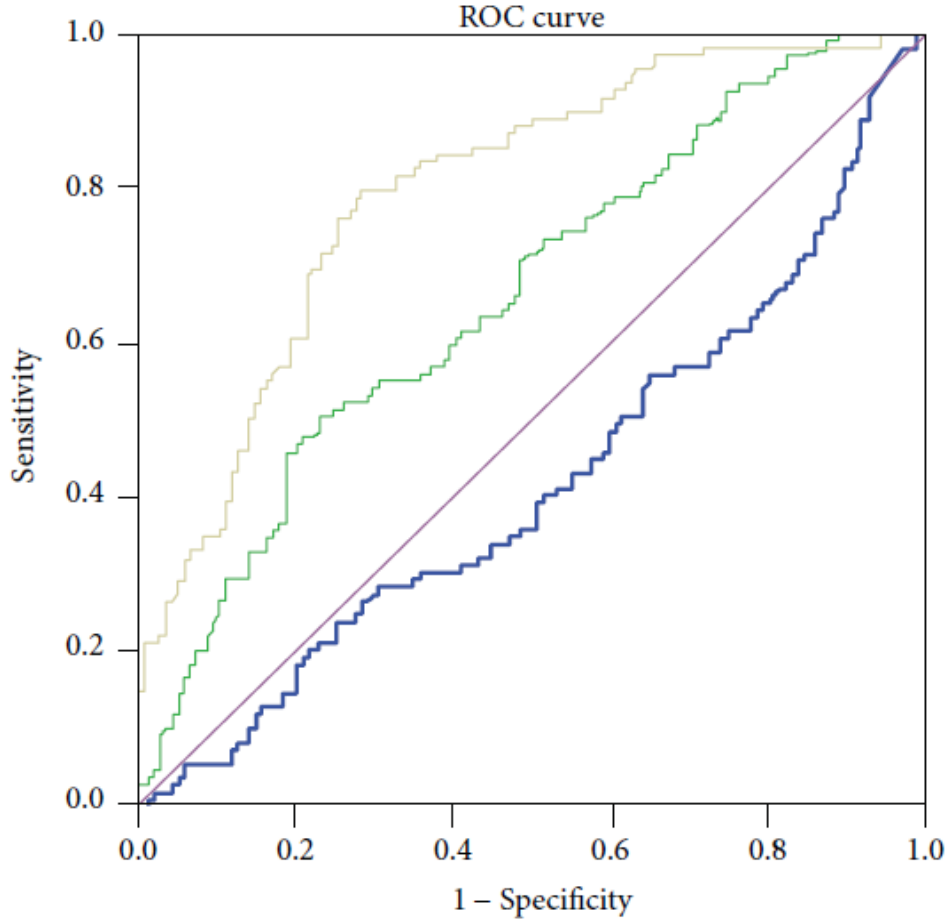
إن القيمة الحدية هي القيمة التي يوجد عندها أفضل تناسب بين الحساسية والنوعية.

الجدول (8) يبين القيمة الحدية للـ B-HCG بعد الإفراغ للتنبؤ بالحاجة للعلاج الكيميائي

النوعية	الحساسية	القيمة الحدية	
%77	%38	7200	اليوم 7
%77	%50	1640	اليوم 14
%72	%80	815	اليوم 21

تم رسم مخطط منحنى ROC لدراسة العلاقة بين قيم B-HCG والحاجة للعلاج الكيميائي المتمم، ثم تم حساب مقدار المساحة تحت منحنى ROC وتم حساب الحساسية والنوعية لعدة قيم للـ B-HCG في عينة البحث وفق المخطط (5).

وجد من المخطط أن المساحة تحت المنحني كانت 0.56 بالنسبة لقيم اليوم 7، وكانت 0.63 بالنسبة لقيم اليوم 14، بينما وصلت إلى 0.81 بالنسبة لقيم اليوم 21، وبالتالي فإن قيم اليوم 21 أكثر تنبؤاً بتطور الداء المستمر ويليهما قيم اليوم 14 حيث المساحة تحت المنحني أقرب للواحد، بينما قيم اليوم السابع هي الأضعف لاقتراب المساحة تحت المنحني من 0.5



المخطط (5) يمثل منحني ROC بين قيم B-HCG والحاجة للعلاج الكيماوي المتمم

المناقشة

تملك الآفات الرحمية معدلات عالية للشفاء بفضل حساسية أنسجتها للعلاج الكيماوي، ولكن يمكن أن تتطور لخباثات مهددة للحياة(20).

لا يوجد مشعر موثوق لتحديد تطور الداء المغذي المستمر باكراً بعد إفراغ الرحمى العدارية والحاجة لاحقاً للعلاج الكيماوي، وأجريت عدة دراسات مقارنة لتحديد عوامل خطر، ولكن لم يتم التوصل إلى عامل تنبؤي قوي، وواحد من أهم العوامل المدروسة هو عيار B-HCG قبل الإفراغ و/أو ديناميكية تغير القيمة بعد الإفراغ ولكن مع نتائج متضاربة (17)(13)(12)(4)(26)(19).

أجري هذا البحث لتقييم دور قيم B-HCG في التنبؤ بتطور الداء المغذي المستمر والحاجة للعلاج الكيماوي. ضم البحث 60 مريضة أجري لها إفراغ للرحى العدارية بواسطة الممص مع مراقبات متكررة لـ B-HCG، احتاجت 7 مريضات منهن للعلاج الكيماوي لاحقاً.

كانت مجموعتا البحث مضبوطتين بالنسبة لكل من عمر السيدة وعدد الحمل السابقة والعمر الحلمي عند الإفراغ.

كان المتوسط الحسابي لقيم B-HCG قبل الإفراغ أعلى في مجموعة المريضات اللاتي لم يحتجن لعلاج كيماوي، وهو ما وجدته بحث سابق على 260 مريضة وقد يعود هذا الارتفاع إلى العمر الحلمي المتقدم والتأخر بالتشخيص (17).

لم يكن هناك فارق هام في تطور الداء المستمر والحاجة للعلاج الكيماوي اعتماداً على قيمة B-HCG قبل الإفراغ ($P>0.05$)، وهو ما يتوافق مع بحث Mousavi ورفاقه (2014) حيث

وجدوا أن قيمة B-HCG قبل الإفراغ لا تملك علاقة هامة مع تطور الداء المغذي الخبيث المستمر، ووافقه بحث Khoo ورفاقه (2009).

وجد البحث أن عيار B-HCG في اليوم السابع كان في حال تناقص في كل الحالات ولا يمكن الاعتماد عليه في التنبؤ بالحاجة للعلاج الكيماوي لاحقاً، بينما كانت القيم في الأيام 14، و 21 هي الأهم في التنبؤ بالحاجة للعلاج الكيماوي المتم حيث كانت المساحة تحت منحنى ROC أقرب للواحد.

وجدت أبحاث سابقة ترابطاً هاماً بين الداء المغذي المستمر ومستوى B-HCG بعد أسبوع أو أسبوعين من الإفراغ وتوصلت إلى أن معدل التناقص في اليوم 14 بعد الإفراغ أكثر موثوقية و عامل أقوى منذر لتطور استمرارية الداء وبالتالي العلاج الكيماوي (17)(13)، وكانت المساحة تحت المنحنى بالنسبة لقيم الأسبوع الثاني بعد الإفراغ 0.759% (13)، أما بحث Kang ورفاقه (2012) فقد سجل دور قياس قيمة B-HCG بعد أسبوعين من الإفراغ في التنبؤ بالداء المغذي المستمر مع حساسية 64.2% ونوعية 78.3%.

أما بحث Kimiaee ورفاقه (2014) فقد سجل أن قياس B-HCG في اليوم 21 بعد الإفراغ يعد اختبار جيد للتمييز بين المريضات اللاتي سوف يدخلن في هدأة عفوية والمريضات اللاتي سوف يطورن داء مستمر وكانت المساحة تحت المنحنى تساوي 0.9 مع حساسية 83% ونوعية 89%.

سجل Wolfberg ورفاقه (2005) هذا الدور التنبؤي الهام لقيم B-HCG بعد الإفراغ، وسجلت دراسة دانماركية حديثة عن دور B-HCG في توقع الخباثة أن المساحة تحت المنحنى كانت 0.84 مع حساسية 69% ونوعية 97.5% (16).

وكخلاصة فإن تغيرات قيمة B-HCG بعد الإفراغ وبالتحديد في اليوم 14، و 21 هام للتنبؤ بالحاجة للعلاج الكيماوي لاحقاً، بينما لم يكن للقيم خلال الفترة الباكرة بعد الإفراغ أهمية، وهو ما يفيد في حالة السيدات مع مطاوعة سيئة للمتابعة (15)

التوصيات

- ❖ عدم اعتماد قيمة B-HCG قبل الإفراغ كعامل تنبؤي بالحاجة للعلاج المتمم.
- ❖ استخدام تغيرات قيم B-HCG في اليوم 14 و 21 بعد الإفراغ في التنبؤ بالداء المغذي المستمر.
- ❖ في حال المريضات غير المطاوعات أو صعوبة التواصل فإنه يمكن إغفال عيار B-HCG في الفترة القريبة بعد الإفراغ لصالح العيار في اليوم 14، و 21 بعد الإفراغ.

المحق

استبيان البحث

رقم المريضة:

اسم المريضة:

رقم الإضبارة:

رقم الهاتف:

العنوان:

العمر:

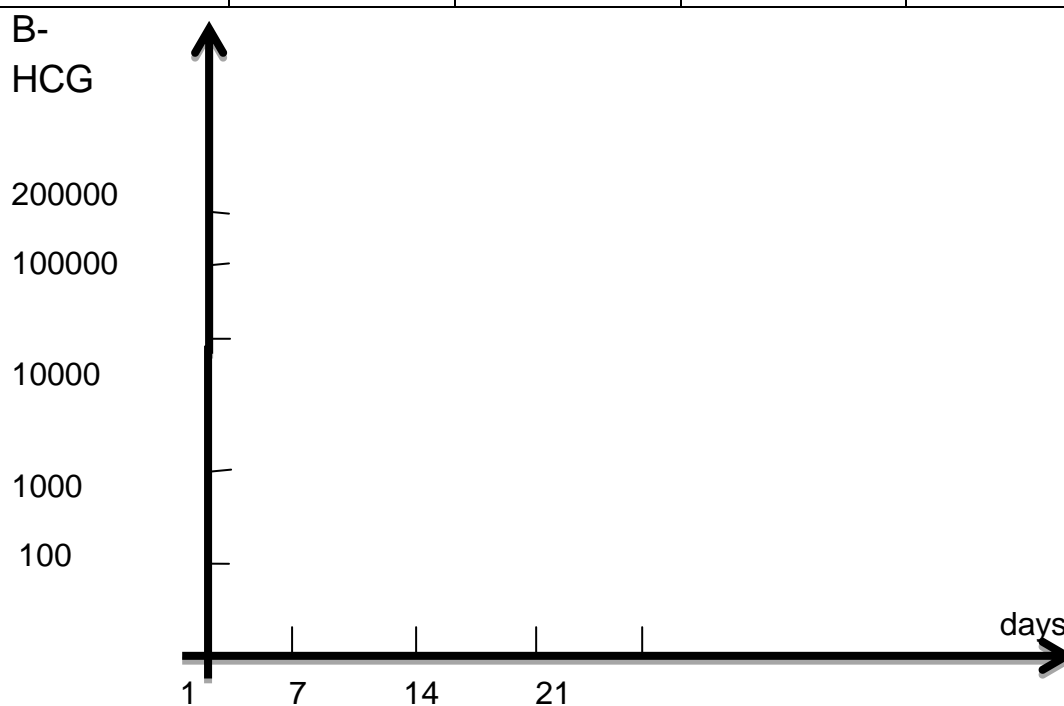
العمر الحمل عند القبول:

عدد الحمل السابقة:

تاريخ الإفراغ:

التشريح المرضي:

اليوم الواحد والعشرون	اليوم الرابع عشر	اليوم السابع	اليوم الاول	
				B-HCG
				صدويًا
				سريريًا



ملاحظة إحصائية

منحني ROC:

وهو عبارة عن منحني يتم رسمه بناءً على احتمال تمثيل قيم كمية (مستوى B-HCG مثلاً) ومتغير اسمي بفئتين من مثل احتاجت للعلاج الكيماوي / لم تحتج للعلاج الكيماوي ، ويفيد هذا المنحني في حساب المساحة الواقعة تحته لدراسة احتمال أن تعبر القيم المدروسة عن المتغير الاسمي المدروس ويفيد أيضاً في تحديد النقطة الفاصلة المثلى cutoff التي يمكن اعتبار القيم عندها ممثلة أم لا، ومساحة المنطقة الواقعة تحت منحني ROC عبارة عن قيمة تتراوح بين 0 و1 وعندما تساوي هذه القيمة 0.5 فذلك يعني أن لا علاقة للقيم المدروسة بالمتغير الاسمي المدروس أما إذا كانت قريبة من القيمة 0 أو القيمة 1 فذلك يعني أن القيم تمثل المتغير التابع تمثيلاً صحيحاً وتميز بين فئتي المتغير الاسمي وتختلف القيمة 0 عن القيمة 1 في حساسية القيم ونوعيتها (الإيجابية الحقيقية عند الاقتراب من الواحد الصحيح والسلبية الحقيقية عند اقترابها من القيمة 0، وينتج عن حساب المساحة المذكورة قيمة مستوى الدلالة فإذا كانت هذه القيمة أصغر من 0.05 فإنه يمكن اعتبار القيم تميز تمييزاً جيداً بين فئتي المتغير الاسمي إذا كنا نريد أن نقرر عند مستوى الثقة 95%.

ويتبع هذا المنحني عادةً قيم محسوبة للحساسية والنوعية لاختيار القيمة الحديقي المثلى التي تحقق الحساسية العالية والنوعية العالية معاً.

المراجع

- 1-Altman AD, Bently B, Murray S, et al (2008) Maternal age-related rate of gestational trophoblastic disease. *ObstetGynecol* 112:244
- 2-American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG): Bulletin #53. (2004) Diagnosis and treatment of gestational trophoblastic disease. *ObstetGynecol* 103:1365
- 3-Chan KK, Huang Y, Tam KF, et al (2006) Single-dose methotrexate regimen in the treatment of low-risk gestational trophoblastic neoplasia. *Am J ObstetGynecol* 195:1282,
- 4-Cole LA, Butler SA, Khanlian SA et al., (2006) Gestational trophoblastic diseases: 2. HyperglycosylatedhCG as a reliable marker of active neoplasia,” *Gynecologic Oncology*. 102(2):151–159.
- 5-Drake RD, Rao GG, McIntire DD, et al (2006) Gestational trophoblastic disease among Hispanic women: A 21-year hospital-based study. *GynecolOncol* 103:81,
- 6-FIGO Oncology Committee (2002) FIGO staging for gestational trophoblastic neoplasia 2000. *Int J GynecolObstet* 77:285
- 7-Garavaglia E, Gentile C, Cavoretto P, et al (2009) Ultrasound imaging after evacuation as an adjunct to beta-hCG monitoring in posthydatidiform molar gestational trophoblastic neoplasia. *Am J ObstetGynecol* 200(4):417.e1
- 8-Garrett LA, Garner EIO, Feltmate CM, et al (2008) Subsequent pregnancy outcomes in patients with molar pregnancy and persistent gestational trophoblastic neoplasia. *J Reprod Med* 53:481
- 9-Horowitz NS, Goldstein DP, Berkowitz RS (2009) Management of gestational trophoblastic neoplasia. *SeminOncol* 36(2):181
- 10-Kang WD, Choi HS, Kim SM. (2012) Prediction of persistent gestational trophoblastic neoplasia: the role of hCG level and ratio in 2 weeks after evacuation of complete mole,” *Gynecologic Oncology*, 124(2):250–253.

- 11-Kerkmeijer LG, Massuger LF, Ten Kate-Booij MJ, et al (2009) Earlier diagnosis and serum human chorionic gonadotropin regression in complete hydatidiform moles. *ObstetGynecol* 113:326
- 12-Khoo SK, Baartz D, Sidhu M, Yip WL, Tripcony L. (2009) Analysis of risk factors for persistent gestational trophoblastic disease, *Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 49(6): 657–659.
- 13-Kim BW, Cho H, Kim H et al., (2012) Human chorionic gonadotrophin regression rate as a predictive factor of post molar gestational trophoblastic neoplasm in high-risk hydatidiform mole: A case-control study,” *European Journal of Obstetrics Gynecology and Reproductive Biology*, 160(1):100–105.
- 14-Kimiaee P, Ashrafi-vand S, Mansournia MA, Bakhtiyari M, Mirzamoradi M, Bakhtiyari Z. (2014) Predictive values of different forms of human chorionic gonadotropin in postmolar gestational trophoblastic neoplasia. *Int J Gynecol Cancer*. 24(9):1715-22.
- 15-Kizaki S, Matsui H, Usui H, Shozu M, Hanawa S, Yamamoto E, Kikkawa F (2012) Normal human chorionic gonadotropin regression curves in uneventful postmolar patients. *J Reprod Med*. 57(5-6):243-8.
- 16-Lybol C, Sweep FC, Ottevanger PB, Massuger LF, Thomas CM. (2013) Linear regression of postevacuation serum human chorionic gonadotropin concentrations predicts postmolar gestational trophoblastic neoplasia. *Int J Gynecol Cancer*. 23(6):1150-6
- 17-Mousavi AS, Karimi S, Gilani MM, Akhavan S, Rezayof E. (2014) Does Postevacuation Human Chorionic Gonadotropin Level Predict the Persistent Gestational Trophoblastic Neoplasia?. *ISRN Obstetrics and Gynecology* Volume 2014, Article ID 494695
- 18-Niemann I, Petersen LK, Hansen ES, et al (2006) Predictors of low risk of persistent trophoblastic disease in molar pregnancies. *ObstetGynecol* 107:1006
- 19-Okamoto T, Matsuo K, Niu R, Osawa M, Suzuki H. (2001) Human chorionic gonadotropin (hCG) β -core fragment is produced by degradation of hCG or free hCG β in gestational trophoblastic tumors: a possible marker for early detection of persistent postmolar gestational trophoblastic disease,” *Journal of Endocrinology*. 171(3):435–443.
- 20-Schorge JO (2008) Gestational trophoblastic disease. In Schorge JO, Schaffer JI, Halvorson LM, et al (eds), *Williams Gynecology*. New York, McGraw-Hill, p 755

- 21-Seckl MJ, Fisher RA, Salerno G, et al (2000) Choriocarcinoma and partial hydatidiform moles. *Lancet* 356:36
- 22-Soper JT (2006) Gestational trophoblastic disease. *ObstetGynecol* 108:176-187
- 23-Soper JT (2003) Role of surgery and radiation therapy in the management of gestational trophoblastic disease. *Best Pract Res ClinObstetGynaecol*; 17:943–957.
- 24-Wolf NG, Lage JM (1995) Genetic analysis of gestational trophoblastic disease: A review. *SeminOncol* 22:113
- 25-Wolfberg AJ, Feltmate C, Goldstein DP, et al (2004) Low risk of relapse after achieving undetectable hCG levels in women with complete molar pregnancy. *ObstetGynecol* 104:551
- 26-Wolfberg AJ, Berkowitz RS, Goldstein DP, Feltmate C, Lieberman E, (2005) PostevacuationhCG levels and risk of gestational trophoblastic neoplasia in women with complete molar pregnancy,” *Obstetrics and Gynecology*, 106(3):548–552.
- 27-Zhou Q, Lei XY, Xie Q, et al (2005) Sonographic and Doppler imaging in the diagnosis and treatment of gestational trophoblastic disease: A 12-year experience. *J Ultrasound Med* 24:15
- 28-Up To Date 2013.