



## بررسی میزان صحت سطوح سرمی پیش از جراحی CA-125 و HE-4 در مرحله بندی جراحی بیماران مبتلا به سرطان تخمدان مراجعه کننده به کلینیک زنان بیمارستان امام خمینی اهواز

فاطمه چراغی (MD)<sup>۱</sup>، مهوش زرگر (MD)<sup>۱</sup>، امیررضا بوالخیر (MD)<sup>۱\*</sup>

<sup>۱</sup> بخش زنان و زایمان، دانشکده پزشکی اهواز، دانشگاه جندی شاپور اهواز

پذیرش مقاله: ۹۸/۹/۱۰

دریافت مقاله: ۹۸/۷/۱

### چکیده

زمینه: با توجه به غیراختصاصی بودن علائم سرطان اپیتلیالی تخمدان و اهمیت مرحله بندی تومور و میزان تمایز بافت شناختی تومور در نحوه درمان و تعیین پیش آگهی مبتلایان، هدف از این مطالعه تعیین ارتباط سطح سرمی پیش از جراحی He4 و CA125 با مرحله بندی جراحی و درجه تمایز بافت شناختی تومور اپیتلیالی تخمدان است.

مواد و روش ها: طی این مطالعه مقطعی که در سال های ۹۲-۱۳۹۰ بر روی ۲۹ فرد دچار کانسراپیتلیالی تخمدان انجام شد، مرحله بندی تومور به روش FIGO و درجه تمایز بافت شناختی بر اساس پاتولوژی تعیین شد و قبل از جراحی سطح سرمی He4 و CA125 بیماران جمع آوری شد. سپس همبستگی آماری دو تومور مارکر با مرحله جراحی و میزان تمایز سرطان تخمدانی- نوع اپیتلیالی سنجیده شد.

یافته ها: در این مطالعه نشان داده شد که میان سطح سرمی He4 و CA125 با مرحله بندی کانسر تخمدان و درجه تمایز بافت شناختی آن ارتباط معناداری وجود ندارد ( $p > 0/05$ ). سطح سرمی دو تومور مارکر و به طور معناداری با هم مرتبطند ( $p < 0/001$ ).

نتیجه گیری: بر اساس این مطالعه نمی توان بر اساس سطح سرمی He4 و CA125 میان مراحل کانسر تخمدان و درجه تمایز بافت شناختی آن افتراق گذاشت. اما میان سطوح سرمی He4 و CA125 همبستگی معنی داری وجود دارد.

واژگان کلیدی: کانسر اپیتلیالی تخمدان، مرحله بندی جراحی، He4، CA125

\*\* اهواز، بخش زنان و زایمان، دانشکده پزشکی اهواز، دانشگاه جندی شاپور اهواز

## مقدمه

سرطان تخمدان از شایع‌ترین بدخیمی‌های جهان و پنجمین علت مرگ ناشی از سرطان‌ها در میان زنان می‌باشد. در ایران سرطان تخمدان هشتمین سرطان شایع زنان می‌باشد و میزان بقای پنج ساله آن ۶ درصد گزارش شده است (۱). میزان خام بروز سرطان تخمدان در ایران ۲/۳ در هر صد هزار نفر زن در سال ۲۰۰۴-۲۰۰۵ گزارش شده است (۱).

سرطان تخمدان دارای انواع هیستوپاتولوژیک متعدد می‌باشد. در ایران میزان شیوع این فرم‌ها به ترتیب ۸۱/۶ درصد نوع اپی‌تلیالی، ۱۲/۲ درصد نوع ژرم سل و ۵/۱ درصد نوع گرانولوزاسل گزارش شده است.

سن میانگین سرطان تخمدان در ایران پایین‌تر از کشورهای غربی می‌باشد و درصد بالایی از بیماران در مراحل بالا (Advanced stage) تشخیص داده می‌شوند (۲). میزان مرگ و میر سرطان تخمدان حدود ۷۵ درصد می‌باشد اما تشخیص آن در مراحل اولیه بیماری، این میزان مرگ و میر را به حدود ۱۰ درصد می‌رساند (۳).

مراحل اولیه سرطان تخمدان، علائم غیراختصاصی و مبهم می‌باشد بنابراین اغلب بیماران در مراحل بالای بیمار مراجعه می‌کنند به همین دلیل شاخص‌های توموری (tumor markers) مختلفی برای غربالگری و تشخیص

انواع سرطان‌ها به ویژه سرطان تخمدان معرفی شده‌اند (۴). یکی از قدیمی‌ترین شاخص‌های توموری به ویژه برای نوع اپی‌تلیالی سرطان تخمدان CA<sub>125</sub> (cancer Antigen 125) می‌باشد. گرچه این

شاخص در بیش از ۸۰ درصد موارد پیشرفته بدخیمی تخمدان افزایش می‌یابد اما تنها ۵۰ درصد از بیماران مرحله یک (Stage<sub>1</sub>) سرطان تخمدان، سطوح بالای CA<sub>125</sub> دارند (۵). به علاوه CA<sub>125</sub> در بسیاری از شرایط خوش‌خیم ژنیکولوژیک و غیرژنیکولوژیک و همچنین

در خانم‌های یائسه افزایش می‌یابد (۶).

He4 (Human Epididymis protein4) شاخص جدید معرفی شده برای سرطان تخمدان می‌باشد (۷) و (۸). این شاخص از طریق مقایسه ردیف‌های بیان RNA در سلول‌های اپی‌تلیالی نرمال و بدخیم تخمدان کشف شده است (۹ و ۱۰).

مطالعات نشان داده‌اند، استفاده همزمان از هر دو شاخص حساسیت معادل ۷۶/۴۶ درصد و اختصاصیت معادل با ۱۰۰ درصد برای تشخیص و همچنین عود سرطان تخمدان دارند (۸). مرحله‌بندی (Staging) سرطان تخمدان که از طریق جراحی میسر می‌شود. گامی پر اهمیت در درمان سرطان تخمدان است. این عمل در زمان جستجوی جراحی و طبق سیستم بازننگری شده فیگو (FIGO) انجام می‌گیرد. مرحله‌بندی مناسب کاملاً ضروری است زیرا هم بروی پیش‌آگهی و هم بر روی روش بعدی درمان - شامل نیاز به شیمی درمانی یا رادیوتراپی مؤثر می‌باشد. به علاوه مرحله‌بندی میزان گسترش تومور را مشخص می‌کند. اهمیت مرحله‌بندی در سرطان تخمدان نسبت به سایر سرطان‌ها ویژه می‌باشد. زیرا متاستازهای میکروسکوپی مسئله‌ی جدی در درمان پس از عمل می‌باشند. مطالعات نشان داده‌اند که ۳۰ درصد از بیمارانی که در جراحی اولیه تصور می‌شد در مرحله یک و دو باشند، به دلیل همین متاستازهای میکروسکوپی، در لاپاراتومی وسیع‌تر مشخص شد که مبتلا به بیماری پیشرفته‌تری هستند. متأسفانه در کشور ما و بسیاری دیگر، مرحله‌بندی - عمدتاً به دلیل مهارتی - به طور کامل انجام نمی‌گیرد و به این دلیل که عدم مرحله‌بندی مناسب، منجر به درمان نامناسب بسیاری از بیماران می‌شود. مطالعه بر روی شاخص‌های توموری که علاوه بر تشخیص اولیه و پیگیری بتوانند مرحله

آسیت به همراه توده‌ی لگنی در معاینه / خونریزی واژینال به همراه توده لگنی در معاینه / افزایش قابل توجه سایز توده در معاینات دوره‌ای.

۲- معیارهای رادیوگرافیک برای ورود به مطالعه شامل:  
- توده‌های لگنی دارای اجزاء توده‌ای (Solid) در سونوگرافی / اندازه بزرگ‌تر از ده سانتیمتر در سونوگرافی / وجود سپتاهای ضخیم و متعدد در سونوگرافی / وجود پاپیلاهای داخلی در سونوگرافی / وجود ساختمان ندولار در سونوگرافی / وجود مقادیر زیاد مایع آزاد شکمی در سونوگرافی / افزایش قابل توجه سایز توده در ارزیابی‌های دوره‌ای سونوگرافیک / در صورت عدم وضوح سونوگرافی، وجود سپتاهای یا ندولاریتی در ارزیابی سی تی اسکن با کنتراست خوراکی یا وریدی.

پس از انتخاب بیمارانی که معیارهای بالینی و رادیولوژیک آن‌ها مطرح کننده بدخیمی نوع اپیتلیالی تخمدان است، آن‌ها کاندید عمل جراحی شدند.

### اندازه‌گیری‌های آزمایشگاهی

پیش از انجام عمل جراحی، حداقل ۲CC از نمونه خونی آن‌ها گرفته شده و برای بررسی سطوح  $CA_{125}$  و  $He_4$  به آزمایشگاه طبی ارسال شد. نمونه‌های خونی در دمای ۲۵-۲۰ ظرف مدت حداکثر ۱۲hr به آزمایشگاه ارسال شدند. از کیت EIA شرکت  $He_4$  Can Ag امریکا و کیت  $CA_{125}$  از شرکت Mono bind آلمان برای سنجش به ترتیب  $CA_{125}$  و  $He_4$  استفاده شد. سپس بیماران به روش لاپراتومی یا لاپاراسکوپي مورد جراحی و مرحله‌بندی بر اساس سیستم فیگو قرار گرفتند. مرحله‌بندی به صورت جداگانه توسط دو نفر جراح متخصص زنان بررسی و مرحله مورد توافق دو جراح در مطالعه در نظر گرفته شد.

تومور را بر اساس میزان افزایش سطوح سرمی خود پیش‌بینی نمایند رو به گسترش است (۴). در میان معدود مطالعات انجام شده در این زمینه، در یک مطالعه سطوح بالای  $HE-4$  با مراحل بالای تومور و نوع سروری سرطان تخمدان مرتبط بوده است (۱۱). ضمن آنکه استفاده از این شاخص برای مرحله‌بندی و تهاجم میومتری سرطان اندومتری در حال گسترش است (۱۲). در راستای همین هدف، ما در این مطالعه به دنبال بررسی ارتباط سطوح سرمی پیش از جراحی دو شاخص توموری مطرح در سرطان تخمدان نوع اپیتلیالی یعنی  $CA_{125}$  و  $He_4$  با مرحله‌بندی این نوع تومور بر اساس سیستم فیگو (FIGO) هستیم تا بتوانیم ارزش این شاخص‌ها را در پیشگویی مرحله‌ی سرطان تخمدان بسنجیم و بدین ترتیب بر اساس میزان افزایش سطوح سرمی این شاخص‌ها نتایج مرحله‌بندی جراحی سرطان تخمدان را تصحیح کرده و روش درمانی بعدی - شیمی درمانی یا رادیوتراپی - بیمار را به نحو مؤثرتری تعیین نماییم.

### مواد و روش‌ها

۳۸ بیمار مبتلا با توده‌ی لگنی مشکوک به بدخیمی مراجعه کننده به کلینیک زنان بیمارستان امام خمینی (ره) که برای ارزیابی جراحی کاندید شده‌اند، در حفاصل سال‌های ۱۳۹۰ تا ۱۳۹۲ به صورت مقطعی (Cross Sectional) و غیرتصادفی وارد مطالعه شدند. معیارهای ورود به مطالعه شامل دو بخش بالینی و رادیوگرافیک (سونوگرافی) بود.

۱- معیارهای بالینی شک به بدخیمی برای ورود بیماران به مطالعه شامل:

- سن بیمار حداقل ۳۵ سال / توده‌های لگنی که ثابت (fix) و سفت (firm)، باندولاریتی متعدد می‌باشند.

## ارزیابی جراحی

در طی مرحله‌بندی در صورت وجود مایع آسیب، نمونه‌ای از آن جهت بررسی سیتولوژیک گرفته شد. سپس صفاق با ۱۰۰cc-۵۰ مایع نرمال سالین در لگن، فضاهای پاراکولیک و ناحیه‌ی زیر دیافراگم شستشو داده شد. سپس بررسی تمام سطوح صفاق روده‌ای و احشایی دیگرانجام شد. چنانچه تومور محدود به یک تخمدان می‌بود بر اساس تمایل به حاملگی آینده<sup>۱</sup> USO و در غیر این صورت BSO+TAH<sup>۱</sup> انجام شد. هر زمان که ممکن باشد انجام جراحی کاهش سلولی، کاهش سایز تومور و رساندن گره‌های لنفاوی به اندازه‌ی باقی مانده (کوچک‌تر یا مساوی یک سانتی‌متر) انجام شد و چنانچه تومور محدود به لگن می‌بود روش‌های زیر انجام شد:

۱- اومنتکتومی اینفراکولیک، ۲- بیوسی از تمام نواحی مشکوک یا چسبندگی‌ها، ۳- ارزیابی و نمونه‌برداری از گره‌های لنفاوی پارآنورتیک و لگنی و ۴- بیوسی روتین از کلدوساک، دیواره‌ی جانبی راست و چپ لگن و فضاهای پاراکولیک راست و چپ. ضمن این روش مرحله‌بندی تومور تخمدان بر اساس سیستم به روز شده‌ی فیگو برای سرطان تخمدان انجام شد.

## ارزیابی پاتولوژیک

آنگاه نمونه‌های مایع آسیب جهت بررسی سیتولوژی و نمونه‌ گرفته شده از عمل جراحی به آزمایشگاه پاتولوژی ارسال شد و درجه‌ی تمایز توموری بر اساس میزان نسبی بافت‌های اپیتلیال بالغ و نابالغ، فعالیت میتوزی تعیین شد. به‌علاوه نوع هیستوپاتولوژیک تومور تخمدانی توسط آزمایشگاه پاتولوژی توسط یک پاتولوژیست تعیین شد. بیمارانی که در ارزیابی

پاتولوژیک سرطان غیرتخمدانی یا ضایعات خوش‌خیم تخمدانی گزارش شود از مطالعه حذف شدند. سپس نتایج ناشی از مرحله‌بندی جراحی بر اساس سیستم فیگو، نتایج آزمایشگاهی سطوح CA<sub>125</sub> و He<sub>4</sub> و نتایج ناشی از بافت‌شناسی تومور و درجه‌ی تمایز آن جمع‌آوری شد. برای ارزیابی ارتباط سطوح سرمی CA<sub>125</sub> و He<sub>4</sub> با یافته‌های مرحله‌بندی، نتایج بافت‌شناختی و درجه‌ی تمایز تومور، رگرسیون خطی به کار گرفته شد. حداقل بازه مورد قبول برای He<sub>4</sub> ۷۰ پیکو مول در لیتر و CA<sub>125</sub> ۶۰ و ۳۵ واحد در میلی‌لیتر به ترتیب برای خانم‌های یائسه و غیر یائسه در نظر گرفته شد. از آزمون کای دو جهت ارتباط سنجی متغیرهای کیفی و آزمون تی جهت مقایسه داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار SPSS ویرایش ۱۹ استفاده شد.

## یافته‌ها

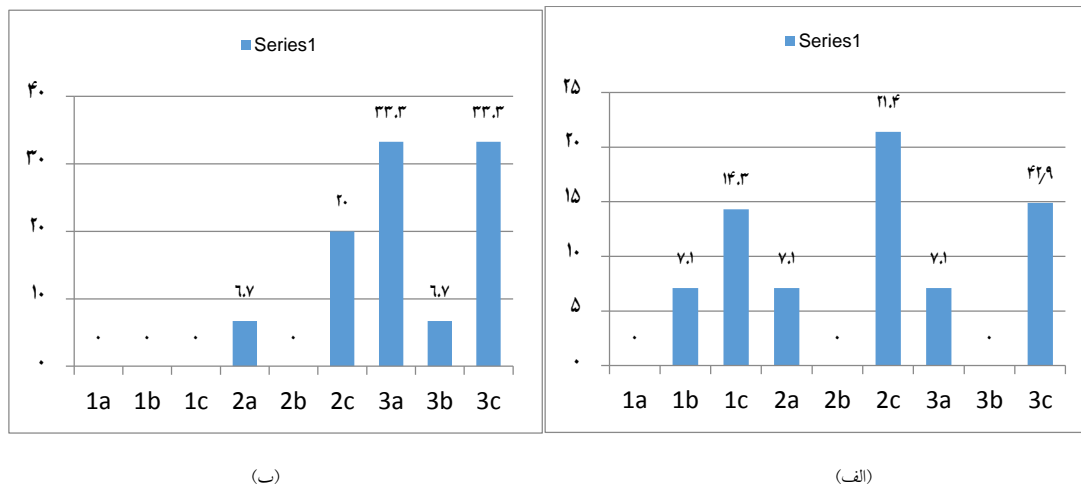
از ۳۸ بیماری که در ارزیابی اولیه وارد مطالعه شدند ۶ بیمار به دلیل کسب معیار خروج از جمله پاتولوژی غیراپیتلیالی و ۳ بیمار نیز به دلیل عدم ادامه همکاری از مطالعه خارج شدند. در نهایت ۲۹ فرد که دارای معیارهای ورود به مطالعه و فاقد معیارهای خروج از مطالعه بودند وارد مطالعه شدند و آنالیز آماری بر روی داده‌های این ۲۹ بیمار انجام شد. میانگین سنی افراد شرکت کننده در مطالعه ۵۰/۸۳±۱۳/۹۵ سال بود. از میان ۲۹ فرد شرکت کننده در مطالعه، ۱۵ تن از آنان یائسه و میانگین سنی آنان ۶۲/۱۲±۵/۸۱ سال و ۱۴ نفر آن‌ها غیر یائسه و میانگین سنی آن‌ها ۳۸/۷±۷/۷۱ سال بود.

<sup>1</sup> unilateral salpingoophorectomy:

<sup>2</sup> Bilateral salpingoophorectomy and tatal abdominal hystrectomy

غیریائسه به صورت مجزا- در نمودار ۱ آورده شده است.

شایع‌ترین مرحله سرطان تخمدان در کل (۳۷/۹ درصد) ۳c بود. درصد فراوانی هر یک از مراحل کانسر تخمدان در افراد شرکت کننده - یائسه و



نمودار ۱) درصد فراوانی مراحل کانسر تخمدان در خانم‌های یائسه (الف)، درصد فراوانی کانسر تخمدان در خانم‌های غیریائسه (ب)  
 Fig 1) Frequency of ovarian cancer in postmenopausal women (A), Ovarian cancer frequency in non-postmenopausal women (B)

تخمدان چه به صورت کلی در تمام افراد شرکت کننده و چه در هر زیر گروه بیماران یائسه‌ها و غیر یائسه ارتباط معناداری وجود نداشت ( $p > 0.05$ ) (جدول ۲ و ۳). در این مطالعه نشان داده است که میان سطح سرمی دو تومور مارکر  $CA_{125}$  و  $He_4$  ارتباط معناداری وجود دارد ( $p < 0.01$ ) (جدول ۲).

شایع‌ترین نوع پاتولوژیک سرطان اپیتلیالی تخمدان سرورسیست آدنوکارسینوما (۴۱/۴ درصد) بود. درصد فراوانی هر نوع پاتولوژی سرطان تخمدانی اپیتلیالی در افراد مورد مطالعه - یائسه و غیر یائسه به صورت مجزا- در جدول ۱ آورده شده است.

جدول ۱) درصد فراوانی انواع پاتولوژی سرطان تخمدانی

فراوانی نوع پاتولوژی	اپیتلیالی در افراد مورد مطالعه	
	یائسه (درصد)	غیریائسه (درصد)
موسینوس آدنوکارسینوم	۱۳/۳	۱۴/۳
آندومتروید آدنوکارسینوم	۰	۱۳/۳
ایترمدیت آدنوکارسینوم	۶/۷	۱۳/۳
پاپیلری سرورز آدنوکارسینوم	۴۰	۱۴/۳
سرورسیست آدنوکارسینوم	۴۰	۴۲/۹

جدول ۲) ارتباط میان دو تومور مارکر  $CA_{125}$  و  $He_4$  با مرحله و درجه تمایز کانسر تخمدان و نیز با همدیگر در بیماران شرکت کننده در مطالعه

متغیر	F	P
He-4	مرحله جراحی	۰/۳۴۹
	درجه تمایز	۰/۱۱۳
CA-125	مرحله جراحی	۰/۸۰۲
	درجه تمایز	۰/۲۵۶
CA125	مرحله جراحی	۰/۱۸
	درجه تمایز	۰/۵۰۶
He-4	CA-125	۰/۰۰۱

در مطالعه‌ای که انجام شد نشان داده شد که میان دو تومور مارکر  $CA_{125}$  و  $He_4$  با مرحله و درجه تمایز کانسر

جدول ۳) ارتباط میان ۲ تومور CA-125 و He-4 با مرحله و درجه تمایز کانسر تخمدان و در بیماران یائسه

	و غیر یائسه				
	غیر یائسه		یائسه		
	P	R	P	R	
He-4	مرحله جراحی	۰/۲۵۰	۰/۳۲۹	۰/۱۴۷	۰/۳۹۳
	درجه تمایز	۰/۲۲۹	۰/۳۴۳	۰/۱۴۸	۰/۳۹۲
CA-125	مرحله جراحی	۰/۰۶۹	۰/۰۵	۰/۵۵۲	۰/۱۶۷
	درجه تمایز	۰/۵۰۹	۰/۱۹۳	۰/۴۱۸	۰/۲۲۸

### بحث

تومور مارکر CA125 از سال‌ها قبل جهت تشخیص کانسر تخمدان مورد استفاده قرار می‌گرفته است و تقریباً در ۸۰ درصد کانس‌های اپیتلیالی تخمدان افزایش پیدا می‌کرده است اما صرفاً در ۵۰ درصد موارد در مرحله اولیه افزایش دارد (۱۳). این تومور مارکر علاوه بر تشخیص کانسر تخمدان جهت پایش درمان و یافتن زود هنگام موارد عود به دنبال درمان نیز مورد استفاده قرار گرفته است (۱۴). تومور مارکر He4 که محصول ژن WFDC2 است و این ژن بر روی کروموزوم ۲۰ و بازوی q12-13 قرار دارد اولین بار در سلول‌های اپیتلیالی اپیدیدیم یافت شد (۱۵). این تومور مارکر در انواع متعدد هیستولوژیک کانسر اپیتلیالی تخمدان ترشح می‌شود (۱۶) و یکی از مزیت‌های این تومور مارکر بر CA125 اختصاصیت بالاتر به‌ویژه در خانم‌های قبل از سن یائسگی است.

در مطالعه‌ای که انجام شد، نشان داده شد که میان سطوح سرمی این دو تومور مارکر، CA125 و He4، با مرحله و درجه تمایز بافتی کانسر تخمدان ارتباط معناداری وجود ندارد، چه به‌صورت کلی در همه بیماران دچار کانسر تخمدان و چه در زیر گروه بیماران یائسه و غیر یائسه. کمتر مطالعاتی در زمینه ارتباط میان تومور مارکرها با مرحله و درجه تمایز کانسر تخمدان انجام شده است، که نتایج حاصل از مطالعه ما با برخی از آن‌ها تطابق و با برخی دیگر در تضاد است که در ادامه اشاره می‌شود.

در مطالعه‌ای که در بیمارستان شهر بوستون در خلال سال ۲۰۰۸ بر روی ۱۳۹ بیمار دچار کانسر تخمدان در مراحل اولیه (شامل مراحل یک و دو) و ۱۱۹ بیمار دچار کانسر تخمدان در مراحل بالاتر (شامل مراحل سه و چهار) انجام شد، چنین نتیجه گرفتند که سطوح سرمی تومور مارکر CA125 در مراحل اولیه با مراحل بالاتر اختلاف معناداری وجود ندارد و بر اساس سطح سرمی این تومور مارکر نمی‌توان این مراحل اولیه و پیشرفته را از هم متمایز نمود، که با نتیجه مطالعه ما مطابقت دارد. اما نشان داده شد که سطوح سرمی تومور مارکر He4 به‌طور معناداری میان مراحل اولیه و پیشرفته کانسر تخمدان متفاوت است ( $p < 0.01$ ) (۱۷). در مطالعه ما ارتباط میان تومور مارکر He4 با مرحله کانسر بر اساس سیستم مرحله‌بندی فیگو معنادار نبود ( $p = 0.064$ ). که یک علت این مسأله می‌تواند ناشی از حجم نمونه به نسبت کمتر در مطالعه ما می‌باشد و اگر به عدد p value دقت کنیم متوجه می‌شویم که این عدد به سطح معناداری ( $\alpha = 0.05$ ) نزدیک است. و شاید این ارتباط در حجم نمونه بیشتر معنادار گردد. در مطالعه ذکر شده به تعیین ارتباط میان سطوح سرمی هر تومور مارکر با هر مرحله کانسر به‌طور جداگانه پرداخته نشد. همچنین به ارتباط سطوح این تومور مارکرها با درجه تمایز نیز اشاره‌ای نشده. در مطالعه‌ای دیگر در چین بر روی ۶۰ بیمار دچار سیستم آدنوکارسینومای تخمدان در سال‌های ۲۰۱۱-۲۰۱۲ انجام شد، نشان داده شد که میان سطح تومور مارکر He4 در بیماران دچار تومورهای با تمایز اندک (High grade) با بیماران دچار تومورهای با تمایز بالا (low grade) اختلاف معناداری وجود دارد ( $p < 0.02$ ). اما این اختلاف در مورد تومور مارکر CA125 معنادار نبود ( $p = 0.052$ ). لذا این مطلب نشان می‌دهد که سطح سرمی تومور مارکر CA125

نمی‌تواند به عنوان یک شاخص در درجه تمایز بافت شناختی تومور سیست آدنوکارسینوهای تخمدان مطرح باشد (۱۸).

در مطالعه یک مطالعه که در کره‌ی جنوبی بر روی ۷۸ بیمار دچار توده لگنی که ۴۵ تن از آنان دچار کانسر اپیتلیایی تخمدان بودند، انجام شد، نشان داده شد که میان تومور مارکر  $He_4$  با درجه تمایز بافت شناختی تومور ارتباط معناداری وجود ندارد ( $p=0.114$ ) که با مطالعه ما مطابقت دارد (۱۱).

در برخی از مطالعات صرفاً افراد دچار تومور سیست آدنوکارسینوم تخمدان مورد مطالعه قرار گرفتند اما در مطالعه ما و در مطالعه پیک و همکاران علاوه بر سیست آدنوکارسینوم سایر بافت‌های تومورال اپیتلیایی تخمدان نیز وجود داشتند. رفتار تومورهای اپیتلیایی مختلف در ترشح یک تومور مارکر خاص براساس میزان تمایز متفاوت است.

در مطالعه پیک نیز نشان داده شد که سطوح تومور مارکر  $CA_{125}$  و  $He_4$  به طور معناداری در مراحل بالا (سه و چهار) و درجه تمایز پایین تومور (دو و سه) نسبت به مراحل پایین و درجه تمایز بالای کانسر تخمدان افزایش دارد ( $p$  value به ترتیب برابر با ۰/۰۱۵ و ۰/۰۱۳). در مطالعه ما نیز نشان داده شد که سطح تومور مارکر  $CA_{125}$  با مرحله کانسر اپیتلیایی تخمدان بر اساس سیستم مرحله‌بندی فیگو در زیر گروه بیماران غیربائسه ارتباط معناداری ندارد اما عدد  $p$  value برابر با ۰/۰۶۹ بود که به سطح معناداری  $\alpha=0.05$  نزدیک است و همان‌طور که ذکر کردیم احتمالاً با افزایش حجم نمونه این عدد معنادار می‌گردد.

در مطالعه عبدالعزیز و همکاران، در کشور مصر بر روی ۹۹ بیمار دچار توده‌های لگنی که ۴۱ تن آنان دچار کانسر تخمدان بودند انجام شد، نشان داده شد که میان تومور مارکر  $CA_{125}$  و  $He_4$  با مرحله و درجه تمایز کانسر

تخمدان ارتباط معناداری وجود دارد ( $\alpha=0.05$ ) و نشان داده شد که تومور مارکر  $He_4$  به عنوان تنها تومور مارکر بیشترین حساسیت را در یافتن کانسر تخمدان دارد (حساسیت: ۸۲/۹ درصد) و ترکیب دو تومور مارکر  $CA_{125}$  و  $He_4$  بیشترین حساسیت را در یافتن مراحل اولیه کانسر تخمدان دارا است (حساسیت: ۹۰/۲ درصد) (۱۹). بنابراین استفاده از این دو تومور مارکر به صورت ترکیبی می‌تواند مکمل هم باشند و همدیگر را پوشش دهند. چرا که تومور مارکر  $CA_{125}$  از یک سو به دلیل ویژگی به نسبت کمتر، در وضعیت‌های خوش‌خیم و یا شرایط غیر ژینکولوژیک نیز بالا می‌رود و از دیگر سو در ۵۰ درصد موارد تومورهای تخمدانی نرمال می‌باشد که هر دوی این محدودیت را و  $He_4$  پوشش می‌دهد چرا که از ویژگی بالاتری برخوردار است و هم در اغلب مواردی که  $CA_{125}$  ممکن است نرمال باشد، بالا می‌رود. لذا استفاده هر دو مارکر امکان یافتن تومورهای تخمدان را در مراحل ابتدایی میسرتر می‌نماید.

در مطالعه ما نشان داده شد که میان دو تومور مارکر  $CA_{125}$  و  $He_4$  ارتباط معناداری وجود دارد ( $p<0.001$ ) که با سایر مطالعات تطابق دارد.

در مطالعه دیگر که بر روی ۱۷۶ بیمار در کره جنوبی، چنین نتیجه گرفته شد که میان دو تومور مارکر  $CA_{125}$  و  $He_4$  ارتباط معنادار مثبتی وجود دارد ( $p<0.001$ ) و  $r=0.5$  (۲۰). در آن مطالعه ارتباط میان این دو تومور مارکر نسبت به مطالعه ما ضعیف‌تر است و همچنین افزایش این دو تومور مارکر به‌طور همزمان در برخی انواع هیستوپاتولوژیک کانسر تخمدان مثل موسینوس سیست آدنوکارسینوم تخمدان، کارسینوم‌های تمایز نیافته، آدنوکارسینوم متاستاتیک و تومورهای ترکیبی آشکار نبود و این موضوع لزوم بررسی نمودن هر دو تومور مارکر را می‌طلبد. در مطالعه دیگر که در هلند بر روی ۱۰۰ بیمار

تومورمارکر He4 با مرحله کانسر در بیماران دچار کانسر تخمدان دارای p value برابر با ۰/۰۶۴ و در مورد CA125 با مرحله کانسر در بیماران دچار کانسر تخمدان در زیر گروه بیماران غیربایئسه برابر با ۰/۰۶۹ بود که همان طور که ذکر شد به سطح معناداری  $\alpha=0/05$  نزدیک است، لذا توصیه می شود مطالعه ای دیگر با حجم نمونه بالاتری و به صورت چند مرکزی و با چک نمودن سایر تومورمارکرها انجام شود تا بتواند محدودیت های این مطالعه را پوشش دهد و جبران نماید.

#### سپاس و قدردانی

این مطالعه بر گرفته از پایان نامه دکترای حرفه ای پزشکی امیررضا بوالخیر تحت نظارت دکتر چراغی و دکتر زرگر انجام شده است.

این مطالعه تحت حمایت مالی دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز به شماره تصویب ۱۲۸۲ ع انجام شده است.

#### تضاد منافع

هیچ گونه تعارض منافی توسط نویسندگان بیان نشده است.

## References:

1. Arab M, Khayamzadeh M, Tehranian A, et al. Incidence Rate of Ovarian Cancer in Iran in Comparison with Developed Countries. *Indian J Cancer* 2010; 47(3): 322-7.
2. Khodabakhshi R, Yahyazadeh-Jabbari SH, Gohari MR, et al. Treatment and prognosis of epithelial ovarian cancer: five year multi-center study. *Saudi Med J* 2008 Dec;29(12):1735-8.

دچار کانسر اپیتلیایی تخمدان انجام شد، نشان داده شد که میان سطوح دو تومورمارکر CA125 و He4 در کانسر سرورز اپیتلیال ( $\gamma=0/35$ ,  $p=0/008$ ) و کانسر اندومترئید تخمدان ( $\gamma=0/31$ ,  $p=0/037$ ) ارتباط معناداری وجود دارد (۲۱). این مطالعه نیز نشان می دهد که ارتباط میان این دو تومور مارکر فقط در دو نوع بافت شناختی ذکر شده وجود دارد. لذا اندازه گیری یک تومور مارکر به تنهایی جهت یافتن انواع متعدد کانسر تخمدان کفایت نمی کند.

#### نتیجه گیری

بر اساس این مطالعه، علی رغم اینکه میان سطوح سرمی He4 و CA125 در بیماران مبتلا به کانسر اپیتلیایی تخمدان همبستگی معنی داری وجود دارد اما نمی توان بر اساس سطح سرمی He4 و CA125 میان مراحل کانسر تخمدان و درجه تمایز بافت شناختی آن افتراق گذاشت.

#### پیشنهادات

در مطالعه ما نشان داده شد که میان سطح این دو تومور مارکر با مرحله کانسر اپیتلیایی تخمدان بر اساس سیستم مرحله بندی فیگو و درجه تمایز بافت شناختی آن ارتباط معناداری وجود ندارد. هر چند این ارتباط در مورد

3. Ren J, Cai H, Li Y, et al. Tumor Markers for Early Detection of Ovarian Cancer. *Expert Rev Mol Diagn* 2010; 10(6): 787-98.
4. Gibbs RS, Karlan BY, Haney AF, et al. Ovarian and Fallopian Tube Cancers, Danforth's Obstetrics and Gynecology. 10<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Lippincot, Williams & Wilkins, 2008, 1136.

5. Bast RC, Badgwell D, Lu Z, et al. New Tumor Markers: CA125 and Beyond. *Int J Gynecol Cancer* 2005; 15(S3): 274-81.
6. Woolas RP, Xu FJ, Jacobs IJ, et al. Elevation of Multiple Serum Markers in Patients with Stage I Ovarian Cancer. *J Natl Cancer Inst* 1993; 85(21): 1748-51.
7. Nolen B, Velikokhatnaya L, Marrangoni A, et al. Serum Biomarker Panels for the Discrimination of Benign from Malignant Cases in Patients with an Adnexal Mass. *Gynecol Oncol* 2010; 117(3): 440-5.
8. Moore RG, Brown AK, Miller MC, et al. The Use of Multiple Novel Tumor Biomarkers for the Detection of Ovarian Carcinoma in Patients with a Pelvic Mass. *Gynecol Oncol* 2008; 108(2): 402-8.
9. Hough CD, Sherman-Baust CA, Pizer ES, et al. Large-Scale Serial Analysis of Gene Expression Reveals Genes Differentially Expressed in Ovarian Cancer. *Cancer Res* 2000; 60(22): 6281-7.
10. Schummer M, Ng WV, Bumgarner RE, et al. Comparative Hybridization of an Array of 21,500 Ovarian cDNAs for the Discovery of Genes Overexpressed in Ovarian Carcinomas. *Gene* 1999; 238(2): 375-85.
11. Paek J, Lee SH, Yim GW, et al. Prognostic Significance of Human Epididymis Protein 4 in Epithelial Ovarian Cancer. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2011; 158(2): 338-42.
12. Moore RG, Miller CM, Brown AK, et al. Utility of Tumor Marker HE4 to Predict Depth of Myometrial Invasion in Endometrioid Adenocarcinoma of the Uterus. *Int J Gynecol Cancer* 2011; 21(7): 1185-90.
13. Kristjansdottir B, Levan K, Partheen K, et al. Diagnostic Performance of the Biomarkers HE4 and CA125 in Type I and Type II Epithelial Ovarian Cancer. *Gynecol Oncol* 2013; 131(1): 52-8.
14. Zhen S, Bian LH, Chang LL, et al. Comparison of Serum Human Epididymis Protein 4 and Carbohydrate Antigen 125 as Markers in Ovarian Cancer: A Meta-Analysis. *Mol Clin Oncol* 2014; 2(4): 559-66.
15. Hellström I, Raycraft J, Hayden-Ledbetter M, et al. The HE4 (WFDC2) Protein is A Biomarker for Ovarian Carcinoma. *Cancer Res* 2003; 63(13): 3695-700.
16. Kondalsamy-Chennakesavan S, Hackethal A, Bowtell D, et al. Differentiating Stage 1 Epithelial Ovarian Cancer from Benign Ovarian Tumours Using A Combination of Tumour Markers HE4, CA125, and CEA and Patient's Age. *Gynecol Oncol* 2013; 129(3): 467-71.
17. Yurkovetsky Z, Skates S, Lomakin A, et al. Development of A Multimarker Assay for Early Detection of Ovarian Cancer. *J Clin Oncol* 2010; 28(13): 2159-66.
18. Zhu YF, He LS, Zhang ZD, et al. Expression of Serum Human Epididymal Secretory Protein E4 at Low Grade and High Grade Serous Carcinomas. *Asian Pac J Trop Med* 2012; 5(12): 925-30.
19. Abdel-Azeez HA, Labib HA, Sharaf SM, et al. HE4 and Mesothelin: Novel Biomarkers of Ovarian Carcinoma in Patients with Pelvic Masses. *Asian Pac J Cancer Prev* 2010; 11(1): 111-6.
20. Park Y, Lee JH, Hong DJ, et al. Diagnostic Performances of HE4 and CA125 for the Detection of Ovarian Cancer from Patients with Various Gynecologic and Non-Gynecologic Diseases. *Clin Biochem* 2011; 44(10-11): 884-8.
21. Lawicki S, Będkowska GE, Gacuta-Szumarska E, et al. The Plasma Concentration of VEGF, HE4 and CA125 as A New Biomarkers Panel in Different Stages and Sub-Types of Epithelial Ovarian Tumors. *J Ovarian Res* 2013; 6(1): 45.

*Original Article*

# Correlation of Preoperative HE-4 and CA<sub>125</sub> with Ovarian Cancer Staging in Ahvaz Imam Khomeni Hospital

F. Cheraghi (MD)<sup>1\*</sup>, M. Zargar (MD)<sup>1</sup>, AR. Bolkheir (MD)<sup>1\*\*</sup>

<sup>1</sup> Department of Obstetrics and Gynecology, School of Medicine, Jondishapoor University of medical science, Ahvaz, Iran

(Received 23 Sep, 2019 Accepted 1 Dec, 2019)

## Abstract

**Background:** Given that ovarian cancer symptoms are nonspecific and that appropriate surgical staging and pathological grading are important for the best treatment and prognosis of patients, this study aimed to determine the correlation of preoperative serum levels of CA<sub>125</sub> and He4 with staging and grading.

**Materials and Methods:** This cross-sectional study recruited 29 patients with epithelial ovarian cancer who underwent staging based on FIGO protocol and grading by pathologist during 2011-13. Serum CA<sub>125</sub> and He4 were determined preoperatively to measure the correlation of these tumor markers with staging and grading.

**Results:** We did not observe a significant correlation between preoperative serum levels of CA<sub>125</sub> and He4, and ovarian epithelial cancer staging and grading (P>0.05). However, serum levels of CA<sub>125</sub> and He4 were significantly correlated with each other (P>0.001).

**Conclusion:** Based on this study, we cannot differentiate epithelial ovarian cancer surgical staging or pathological grading by preoperative CA<sub>125</sub> and He4 serum levels.

**Keywords:** Ovarian epithelial cancer, Surgical staging, He4, CA<sub>125</sub>.

©Iran South Med J.All right reserved

Cite this article as: Cheraghi F, Zargar M, Bolkheir AR. Correlation of Preoperative HE-4 and CA-125 with Ovarian Cancer Staging in Ahvaz Imam Khomeni Hospital. Iran South Med J 2020; 22(6): 371-380

Copyright © 2020 Cheraghi, et al. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-noncommercial 4.0 International License which permits copy and redistribute the material just in noncommercial usages, provided the original work is properly cited.

\*\*Address for correspondence: Department of Obstetrics and Gynecology, School of Medicine, Jondishapoor University of medical science, Ahvaz, Iran. Email: bolkhayramirreza@yahoo.com

\*\*ORCID: 0000-0003-0877-2569

Website: <http://bpums.ac.ir>  
Journal Address: <http://ismj.bpums.ac.ir>