دوماهنامه طبّ جنوب
پژوهشکده زیست- پزشکی خلیج فارس
دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی بوشهر
سال بیست و دوم، شماره ۶، صفحه ۳۸۰ - ۳۷۱ (بهمن و اسفند ۱۳۹۸)

Iran South Med J 2020; 22(6): 371-380

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

فاطمه چراغی (MD)[1]، مهوش زرگر (MD)[1]، امیررضا بوالخیر (MD)[1]**

[1] بخش زنان و زایمان، دانشکده پزشکی اهواز، دانشگاه جندی شاپور اهواز

(دریافت مقاله: ۹۸/۷/۱ پذیرش مقاله: ۹۸/۹/۱۰)

چکیده

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

مواد و روش‌ها: طی این مطالعهٔ مقطعی که در سال‌های ۹۲-۱۳۹۰ بر روی ۲۹ فرد دچار کانسراپیتلیالی تخمدان انجام شد، مرحله‌بندی تومور به روش **FIGO** و درجه تمایز بافت شناختی بر اساس پاتولوژی تعیین شد و قبل از جراحی سطح سرمی **He4** و **CA125** بیماران جمع‌آوری شد. سپس همیستگی آماری دو تومور مارکر با مرحله جراحی و میزان تمایز سرطان تخمدانی- نوع اپیتلیالی سنجیده شد.

یافته‌ها: در این مطالعه نشان داده شد که میان سطح سرمی **He4** و **CA125** با مرحله‌بندی کانسر تخمدان و درجه تمایز بافت شناختی آن ارتباط معناداری وجود ندارد ($p>0/05$). سطح سرمی دو تومور مارکر و به‌طور معناداری با هم مرتبطاند ($p<0/001$).

نتیجه‌گیری: بر اساس این مطالعه نمی‌توان بر اساس سطح سرمی **He4** و **CA125** میان مراحل کانسر تخمدان و درجه تمایز بافت‌شناختی آن افتراق گذاشت. اما میان سطوح سرمی **He4** و **CA125** همبستگی معنی‌داری وجود دارد.

واژگان کلیدی: کنسر اپیتلیالی تخمدان، مرحله‌بندی جراحی، **He4**، **CA125**

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

Email:bolkhayramirreza@yahoo.com
****ORCID: 0000-0003-0877-2569**

[Downloaded from ismj.bpums.ac.ir on 2026-11-04]

[DOI: 10.29252/ismj.22.6.371]

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 سالهٔ آن ۶ درصد گزارش شده است (۱). میزان خام بروز سرطان تخمدان در ایران ۲/۳ در هر صدهزار نفر زن در سال ۲۰۰۵-۲۰۰۴ 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 ومیر سرطان تخمدان حدود ۷۵ درصد می‌باشد اما تشخیص آن در مراحل اولیه بیماری، این میزان مرگ ومیر 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_{125} (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 ($Stage_1$) سرطان تخمدان، سطوح بالای CA_{125} دارند (۵). به‌علاوه CA_{125} 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 بازنگری شده فیگو (FIGO) انجام می‌گیرد. مرحله‌بندی مناسب کاملاً ضروری است زیرا هم برروی 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 مرحلهٔ یک و دو باشند، به دلیل همین متاستازی‌های 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 مرحلهٔ

[Downloaded from ismj.bpums.ac.ir on 2026-11-04]

[DOI: 10.29252/ismj.22.6.371]

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 سروزی سرطان تخمدان مرتبط بوده است (۱۱). ضمن آنکه استفاده ازاین 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 اپیتلیال یعنی CA_{125} و He4 با مرحله‌بندی این نوع تومور بر اساس سیستم فیگو (FIGO) هستیم تا بتوانیم ارزش این شاخص‌ها را در پیشگویی مرحله‌ی سرطان تخمدان بسنجیم و بدین‌ترتیب 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 حدفاصل 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. 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/ اندازهٔ بزرگ‌تر از ده سانتیمتر در سونوگرافی/ وجود سپتاهای ضخیم و متعدد در سونوگرافی/ وجود پاپیلاهای داخلی در سونوگرافی/ وجود ساختمان ندوولار 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 سپتاها یا ندولاریتی در ارزیابی سی تی اسکن با کنتراست خوراکی یا وریدی.

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

اندازه‌گیری‌های آزمایشگاهی

پیش از انجام عمل جراحی، حداقل ۲CC از نمونهٔ 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 Can Ag He_4 امریکا و کیت CA_{125} از شرکت Mono bind آلمان برای سنجش به‌ترتیب CA_{125} و He_4 استفاده شد. سپس بیماران به روش لاپراتومی یا لاپاراسکوپی مورد جراحی و مرحله‌بندی بر اساس سیستم فیگو قرار گرفتند. مرحله‌بندی به‌صورت جداگانه توسط دو نفر جراح متخصص زنان بررسی و مرحله مورد توافق دو جراح در مطالعه در نظر گرفته شد.

[Downloaded from ismj.bpums.ac.ir on 2026-11-04]

[DOI: 10.29252/ismj.22.6.371]

ارزیابی جراحی

در طی مرحله‌بندی در صورت وجود مایع آسیب، نمونه‌ای از آن جهت بررسی سیتولوژیک گرفته شد. سپس صفاق با ۵۰-۱۰۰cc 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 USO[1] و در غیر این صورت BSO+TAH[2] انجام شد. هر زمان که ممکن باشد انجام جراحی کاهش سلولی، کاهش سایز تومور و رساندن گره‌های لنفاوی به اندازهٔ باقی‌مانده (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 پاراآنورتیک 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 نمونهٔ گرفته شده از عمل جراحی به آزمایشگاه پاتولوژی ارسال شد و درجهٔ 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_{125} و He_4 و نتایج ناشی از بافت شناسی تومور و درجهٔ تمایز آن جمع‌آوری شد. برای ارزیابی ارتباط سطوح سرمی CA_{125} و He_4 با یافته‌های مرحله‌بندی، نتایج بافت‌شناختی و درجه تمایز تومور، رگرسیون خطی به کار گرفته شد. حداقل بازه مورد قبول برای He_4 ۷۰ پیکو مول در لیتر و CA_{125}، ۶۰ و ۳۵ واحد در میلی‌لیتر به‌ترتیب برای خانم‌های یائسه و غیریائسه 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

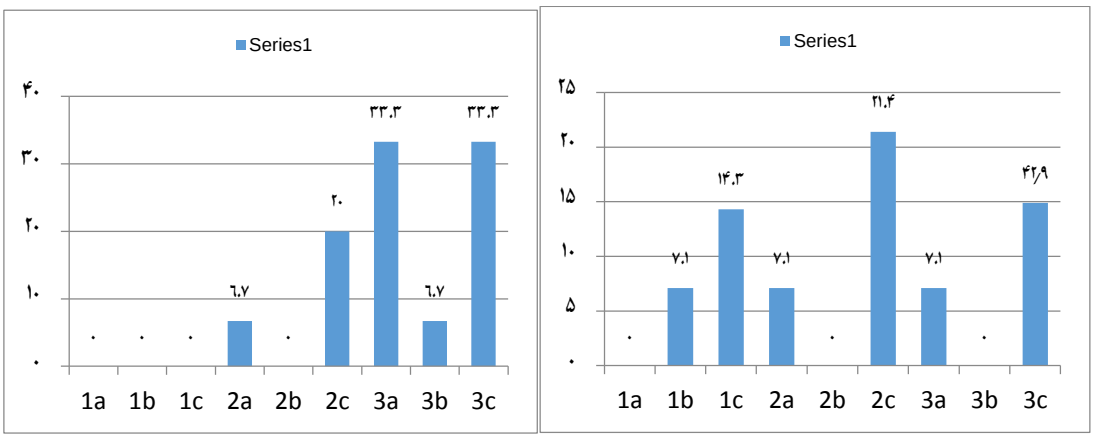
از ۳۸ بیماری که در ارزیابی اولیه وارد مطالعه شدند ۶ بیمار به دلیل کسب معیار خروج از جمله پاتولوژی غیراپیتلیالی و ۳ بیمار نیز به دلیل عدم ادامه همکاری از مطالعه خارج شدند. در نهایت ۲۹ فرد که دارای معیارهای ورود به مطالعه و فاقد معیارهای خروج از مطالعه بودند وارد مطالعه شدند و آنالیز آماری بر روی داده‌های 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 نفرآن‌ها غیریائسه و میانگین سنی آن‌ها ۳۸/۷±۷/۷۱ سال بود.

[1] unilateral salpingoophorectomy:
[2] Bilateral salpingoophorectomy and tatal abdominal hystrectomy

[Downloaded from ismj.bpums.ac.ir on 2026-11-04]
[DOI: 10.29252/ismj.22.6.371]

شایع‌ترین مرحله سرطان تخمدان در کل (۳۷/۹ درصد) 3c بود. درصد فراوانی هر یک از مراحل کانسر تخمدان در افراد شرکت کننده – یائسه و غیریائسه به صورت مجزا- در نمودار ۱ آورده شده است.



(ب) (الف)

نمودار ۱) درصد فراوانی مراحل کنسر تخمدان در خانم‌های یائسه (الف)، درصد فراوانی کنسر تخمدان در خانم‌های غیریائسه (ب)

Fig 1) Frequency of ovarian cancer in postmenopausal women (A), Ovarian cancer frequency in non-postmenopausal women (B)

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

جدول ۱) درصد فراوانی انواع پاتولوژی سرطان تخمدانی اپیتلیالی در افراد مورد مطالعه

فراوانی نوع پاتولوژی	یائسه (درصد)	غیریائسه (درصد)
موسینوس آدنوکارسینوم	۱۳/۳	۱۴/۳
آندومتروید آدنوکارسینوم	۰	۱۳/۳
اینترمدیت آدنوکارسینوم	۶/۷	۱۳/۳
پاپیلری سروز آدنوکارسینوم	۴۰	۱۴/۳
سروز سیست آدنوکارسینوم	۴۰	۴۲/۹

در مطالعه‌ای که انجام شد نشان داده شد که میان دو تومور مارکر CA_{125} و He_4 با مرحله و درجه تمایز کانسر تخمدان چه به‌صورت کلی در تمام افراد شرکت کننده و چه در هر زیر گروه بیماران یائسه‌ها و غیریائسه ارتباط معناداری وجود نداشت ($p>۰/۰۵$) (جداول 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 ($p<۰/۰۰۱$) (جدول ۲).

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	۰/۰۶۴
	درجه تمایز	۰/۲۸۲	۰/۱۳
	CA-125	۰/۸۰۲	۰/۰۰۱
همبستگی CA125	مرحله جراحی	۰/۲۵۶	۰/۱۸
	درجه تمایز	۰/۱۲۹	۰/۵۰۶
	He-4	۰/۸۰۲	۰/۰۰۱

[Downloaded from ismj.bpums.ac.ir on 2026-11-04]

[DOI: 10.29252/ismj.22.6.371]

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

	متغیر	یائسه		غیریائسه	
		R	P	R	P
همبستگی He-4	مرحله جراحی	۰/۳۹۳	۰/۱۴۷	۰/۳۲۹	۰/۲۵۰
	درجه تمایز	۰/۳۹۲	۰/۱۴۸	۰/۳۴۳	۰/۲۲۹
همبستگی CA-125	مرحله جراحی	۰/۱۶۷	۰/۵۵۲	۰/۵	۰/۰۶۹
	درجه تمایز	۰/۲۲۸	۰/۴۱۸	۰/۱۹۳	۰/۵۰۹

بحث

تومور مارکر CA_{125} 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).

تومورمارکر He_4 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 اپیلیالی تخمدان ترشح می‌شود (۱۶) و یکی از مزیت‌های این تومور مارکر بر CA_{125} 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، CA_{125} و He_4، 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 غیریائسه. کمتر مطالعاتی در زمینهٔ ارتباط میان تومورمارکرها 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 تومورمارکر CA_{125} 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 He_4 به‌طور معناداری میان مراحل اولیه و پیشرفته کانسر تخمدان متفاوت است ($p<۰/۰۱$) (۱۷). در مطالعه ما ارتباط میان تومور مارکر He_4 با مرحله کانسر بر اساس سیستم مرحله‌بندی فیگو معنادار نبود ($p=۰/۰۶۴$). 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 ($\alpha=۰/۰۵$) 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 به طور جداگانه پرداخته نشد. همچنین به ارتباط سطوح این تومور مارکرها با درجه تمایز نیز اشاره‌ای نشد. در مطالعه‌ای دیگر در چین بر روی ۶۰ بیمار دچار سیست آدنوکارسینومای تخمدان در سال‌های ۲۰۱۲ -۲۰۱۱ انجام شد، نشان داده شد که میان سطح تومور مارکر He_4 در بیماران دچارتومورهای با تمایز اندک (High grade) با بیماران دچار تومورهای با تمایز بالا (low grade) اختلاف معناداری وجود دارد ($p<۰/۰۲$). اما این اختلاف در مورد تومور مارکر CA_{125} معنادار نبود ($p=۰/۰۵۲$). لذا این مطلب نشان می‌دهد که سطح سرمی تومور مارکر CA_{125}

[Downloaded from ismj.bpums.ac.ir on 2026-11-04]
[DOI: 10.29252/ismj.22.6.371]

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

در مطالعهٔ یک مطالعه که در کره‌ی جنوبی بر روی ۷۸ بیمار دچار توده لگنی که ۴۵ تن از آنان دچار کانسر اپتیلیایی تخمدان بودند،انجام شد، نشان داده شد که میان تومورمارکر He_4 با درجه تمایز بافت شناختی تومور ارتباط معناداری وجود ندارد (p=۰۱۱۴) که با مطالعهٔ ما مطابقت دارد (۱۱).

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

در مطالعهٔ 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 کانسرتخمدان 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 اپیتلیالی تخمدان بر اساس سیستم مرحله‌بندی فیگو در زیر گروه بیماران غیریائسه ارتباط معناداری ندارد اما عدد p value برابر با ۰/۰۶۹ بود که به سطح معناداری α=۰/۰۵ نزدیک است و همان‌طور که ذکر کردیم احتمالاً با افزایش حجم نمونه این عدد معنادار می‌گردد.

در مطالعهٔ 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 تومورمارکر CA_{125} و He_4با مرحله و درجه تمایز کانسر تخمدان ارتباط معناداری وجود دارد (α=۰/۰۵) 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). بنابرین استفاده از این دو تومور مارکر به‌صورت ترکیبی می‌تواند مکمل هم باشند و همدیگر را پوشش دهند. چرا که تومور مارکر CA_{125} از یک سو به‌دلیل 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<۰/۰۰۱) که با سایر مطالعات تطابق دارد.

در مطالعهٔ دیگر که بر روی ۱۷۶ بیمار در در کره جنوبی، چنین نتیجه گرفته شد که میان دو تومور مارکر CA_{125} و He_4 ارتباط معنادار مثبتی وجود دارد (p<۰/۰۰۱ و r=۰/۵) (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 مطالعهٔ دیگر که در هلند بر روی ۱۰۰ بیمار

[Downloaded from ismj.bpums.ac.ir on 2026-11-04]

[DOI: 10.29252/ismj.22.6.371]

دچار کانسر اپیتلیایی تخمدان انجام شد، نشان داده شد که میان سطوح دو تومورمارکر CA_{125} و He_4 در کانسر سروز اپیتلیال (p=۰/۰۰۸، γ=۰/۳۵) و کانسر اندومتروئید تخمدان (p=۰/۰۳۷، γ=۰/۳۱) ارتباط معناداری وجود دارد (۲۱). این مطالعه نیز نشان می‌دهد که ارتباط میان این دو تومور مارکر فقط در دو نوع بافت شناختی ذکر شده وجود دارد. لذا اندازه‌گیری یک تومور مارکر به تنهایی جهت یافتن انواع متعدد کانسر تخمدان کفایت نمی‌کند.

نتیجه‌گیری

بر اساس این مطالعه، علی‌رغم اینکه میان سطوح سرمی He_4 و CA_{125} در بیماران مبتلا به کانسر اپیتلیالی تخمدان همبستگی معنی‌داری وجود دارد اما نمی‌توان بر اساس سطح سرمی He_4 و CA_{125} میان مراحل کانسر تخمدان و درجه تمایز بافت‌شناختی آن افتراق گذاشت.

پیشنهادات

در مطالعه ما نشان داده شد که میان سطح این دو تومور مارکر با مرحله کانسر اپیتلیالی تخمدان بر اساس سیستم مرحله‌بندی فیگو و درجه تمایز بافت شناختی آن ارتباط معناداری وجود ندارد. هر چند این ارتباط در مورد تومورمارکر He_4 با مرحله کانسر در بیماران دچار کانسر تخمدان دارای p value برابر با ۰/۰۶۴ و در مورد CA_{125} با مرحله کانسر در بیماران دچار کانسر تخمدان در زیر گروه بیماران غیریائسه برابر با ۰/۰۶۹ بود که همان‌طور که ذکر شد به سطح معناداری α=۰/۰۵ نزدیک است، لذا توصیه می‌شود مطالعه‌ای دیگر با حجم نمونه بالاتری و به‌صورت چند مرکزی و با چک نمودن سایر تومورمارکرها انجام شود تا بتواند محدودیت‌های این مطالعه را پوشش دهد و جبران نماید.

سپاس و قدردانی

این مطالعه بر گرفته از پایان نامه دکترای حرفه‌ای 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

هیچ‌گونه تعارض منافعی 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.

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. 10th ed. Philadelphia: Lippincot, Williams & Wilkins, 2008, 1136.

[Downloaded from ismj.bpums.ac.ir on 2026-11-04]

[DOI: 10.29252/ismj.22.6.371]

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, Jacabs 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.

[Downloaded from ismj.bpums.ac.ir on 2026-11-04]

[DOI: 10.29252/ismj.22.6.371]

Iran South Med J 2020; 22(6): 371-380

Original Article

Correlation of Preoperative HE-4 and CA_{125} with Ovarian Cancer Staging in Ahvaz Imam Khomeni Hospital

F. Cheraghi (MD)[1*], M. Zargar (MD)[1], AR. Bolkheir (MD)[1**]

[1] 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_{125} 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_{125} 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_{125} and He4, and ovarian epithelial cancer staging and grading ($P>0.05$). However, serum levels of CA_{125} 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_{125} and He4 serum levels.

Keywords: Ovarian epithelial cancer, Surgical staging, He_4, CA_{125}.

©Iran South Med J.All right sreserved

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

[Downloaded from ismj.bpums.ac.ir on 2026-11-04]

[DOI: 10.29252/ismj.22.6.371]