



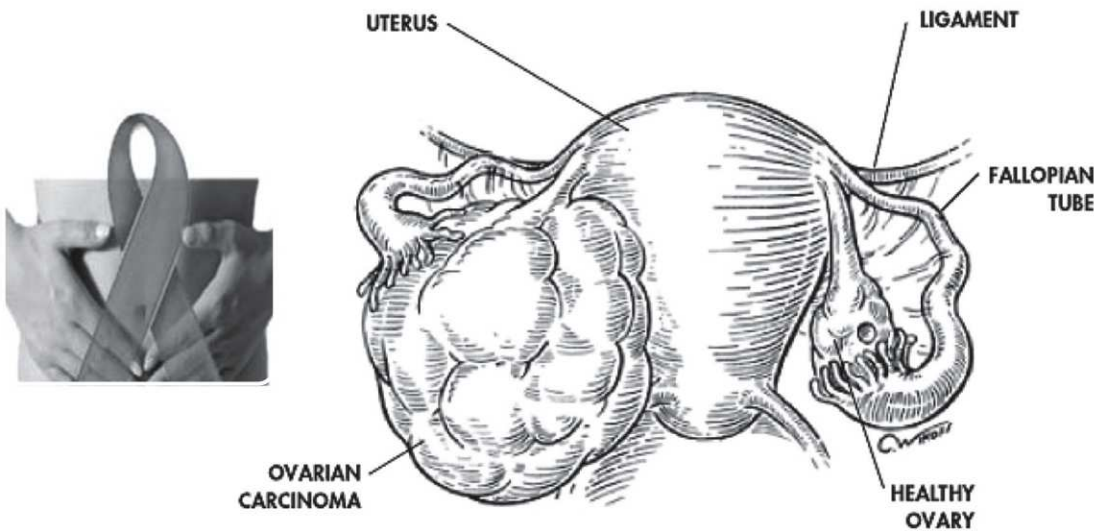
# آزمایشگاه پاتوبیولوژی و ژنتیک پارسه

نماب ۱۶ (نشریه ماهانه آزمایشگاه پارسه)



## معرفی آزمایشات ترکیبی CA-125 و HE4 و محاسبه فاکتور ROMA جهت تشخیص زودهنگام بدخیمی تخمدان

سالانه بیش از 200 هزار زن در سرتاسر جهان با سرطان تخمدان (ovarian cancer) شناسایی می شوند که بیشترین میزان وقوع این سرطان در ایالت متحده و اروپای شمالی و پایین ترین میزان وقوع، در آسیا و آفریقا می باشد. سرطان تخمدان، چهارمین عامل مرگ توسط سرطان در سراسر دنیا بوده و 5٪ کل مرگ و میرهای ناشی از سرطان را در زنان شامل می شود. تقریباً از میان هر 57 زن در ایالت متحده، 1 نفر در اثر این بیماری جان خود را از دست می دهد. در کشورهای توسعه یافته، بیش از 90٪ از سرطان های سینه با استفاده از ماموگرافی (mammography) در مراحل ابتدایی و قابل درمان شناسایی می شوند. این در صورتی است که میزان شناسایی سرطان های تخمدان در مراحل I/II کمتر از 30٪ می باشد و از سال 1973، تنها 12٪ از مرگ و میرهای ناشی از سرطان تخمدان کاسته شده است.



این آمار ترسناک بازتابی از فقدان ابزار مؤثر در تشخیص زودهنگام سرطان تخمدان می باشد. ماموگرافی و تست های غربال گری سرطان دهانه رحم با استفاده از پاپ اسمیر، منجر به شناسایی زودهنگام این سرطان ها در مراحل ابتدایی بیماری شده که هنوز تهاجمی نبوده و قابلیت درمان را دارند. این درحالی است که چنین ابزاری برای تشخیص زودهنگام سرطان تخمدان وجود ندارد.

### ❖ CA-125

مهم ترین تومورمارکری که در تشخیص سرطان تخمدان به کار می رود، CA-125 (cancer antigen-125) می باشد. CA-125 پروتئینی است که در سطح سلول ها تولید شده و به درون جریان خون آزاد می گردد. این پروتئین در مقادیر اندک در خون افراد سالم یافت می شود. سطوح این پروتئین در اغلب سلول های سرطانی تخمدان نسبت به سلول های نرمال افزایش یافته و در آزمایش CA-125 در واقع غلظت این پروتئین در خون بیمار سنجیده می شود. سطوح CA-125 از فردی به فرد دیگر متفاوت است، اما در اکثریت افراد سطح آن زیر 35 U/ml می باشد. بنابراین، نقطه ی حد (cutoff) برای افراد سالم، 35 در نظر گرفته می شود.

### ❖ Sensitivity and Specificity

نقش CA-125 در تشخیص زود هنگام سرطان تخمدان بحث برانگیز بوده و هنوز برای انجام طرح های گسترده ی غربال گری در میان زنانی که نشانه ای از بیماری ندارند، پذیرفته نشده است. اصلی ترین مشکل در استفاده از تست CA-125 به عنوان یک ابزار برای غربال گری، عدم حساسیت (sensitivity) و عدم توانایی برای شناسایی سرطان در مراحل ابتدایی آن می باشد. از طرفی سطوح CA-125 هم چنین می تواند در دیگر سرطان ها، شامل سرطان های که منشا آنها از آندومتر، لوله های رحمی، ریه ها، پستان، پانکراس و مجاری معدی-روده ای می باشد نیز افزایش بیابد. علاوه براین برخی از شرایط خوش خیم مانند آندومتریوز، برخی از بیماری های تخمدان و حاملگی نیز می توانند منجر به افزایش غلظت CA-125 شوند. بنابراین CA-125 نه تنها برای سرطان تخمدان کاملاً ویژه و مخصوص نمی باشد، بلکه از آنجا که سطوح این فاکتور در خون تمامی بیماران سرطانی افزایش نمی یابد، از حساسیت بالایی نیز برای تشخیص برخوردار نیست.

بنابراین هدف بسیاری از زیست شناسان، ارتقا تست تشخیصی سرطان تخمدان است، به گونه ای که قادر به شناسایی این سرطان در مراحل ابتدایی بیماری باشد.

## HE4 ❖

در سال 1999، مشخص شد که ژن پروتئین 4 ترشحی اپیدیدیم انسانی {human epididymis secretory protein4 (HE4)}، در سرطان تخمدان بیش از حد بیان می گردد. HE4 یک عضو با وزن ملکولی پایین (25kd) از خانواده whey acidic protein بوده که اصولاً در غشای بافت های تناسلی نرمال زنان، و در مجاری تنفسی بیان می شود. اولین گزارش مبتنی بر معرفی HE4 به عنوان یک بیومارکر سرمی قدرتمند برای سرطان تخمدان، در سال 2003 منتشر شد. اخیراً مور (Moore) و همکارانش مجموعه ای از مقالات را منتشر کرده اند که در آنها از ترکیب HE4، CA-125، و موقعیت یائسگی برای تشخیص زودهنگام تومور بدخیم تخمدانی استفاده نموده اند. مور و همکارانش از 259 زنی که برای توده های ضمیمه رحمی تحت عمل جراحی قرار گرفته بودند، نمونه سرم و ادرار تهیه کردند. سپس نمونه ها را برای ارزیابی سطوح 9 بیومارکر، CA-125، SMRP، HE4، CA72-4، inhibin، activin، osteopontin، EGFR، و ERBB2(Her2) مورد آزمایش قرار دادند. به عنوان یک مارکر تنها، HE4 بالاترین میزان حساسیت را (72.9%) با حالت اختصاصی بودن (specificity) 95% نشان داد. زمانی که CA-125 در ترکیب با HE4 مورد استفاده قرار گرفت، بیشترین میزان حساسیت (76.4%) با حالت اختصاصی بودن (specificity) 95% حاصل شد.

بنابراین HE4 بهترین مارکی است که می تواند به تنهایی برای تشخیص، در مرحله I بیماری مورد استفاده قرار بگیرد. با این وجود، ترکیب CA-125 و HE4 و ارزیابی همزمان این پروتئین ها در سرم بیمار، بیومارکری دقیق تر برای شناسایی سرطان تخمدان می باشد.

## ROMA ❖

اخیراً، الگوریتم پیش بینی سرطان تخمدان، که تحت عنوان الگوریتم ریسک بدخیمی تخمدان (Risk of Ovarian Malignancy Algorithm) یا ROMA شناخته می شود، به طور موفقیت آمیزی بیماران را با استفاده از HE4 و CA-125، برای سرطان تخمدان اپیتلیالی (EOC)، به دو گروه پرخطر و کم خطر طبقه بندی کرده است. این الگوریتم عبارت است از:

**Premenopausal:** predictive index (PI) =  $-12.0 + (2.38 \times \text{LN}(\text{HE4})) + (0.0626 \times \text{LN}(\text{CA125}))$

**Postmenopausal:** PI =  $-8.09 + (1.04 \times \text{LN}(\text{HE4})) + (0.732 \times \text{LN}(\text{CA125}))$

**Predicted probability:** (PP) =  $100 \times \exp(\text{PI}) / (1 + \exp(\text{PI}))$

زنان پیش از یائسگی:

ریسک بالا برای تشخیص سرطان تخمدان اپیتلیالی =  $\text{PP} \geq 11.4\%$

ریسک پایین برای تشخیص سرطان تخمدان اپیتلیالی =  $\text{PP} \leq 11.4\%$

زنان پس از یائسگی:

ریسک بالا برای تشخیص سرطان تخمدان اپیتلیالی =  $\text{PP} \geq 29.9\%$

ریسک پایین برای تشخیص سرطان تخمدان اپیتلیالی =  $\text{PP} \leq 29.9\%$

❖ آستانه ی انتخاب شده برای ROMA:



آزمایشگاه پاتوبیولوژی و ژنتیک پارسا مفتخر است به استحضار برساند که هم اکنون هر دو آزمایش CA125 و HE4 به همراه محاسبه فاکتور ROMA در این مرکز انجام میشود.