

تأثیر افزودن اندازه گیری CA125 سرمی به سونوگرافی در افزایش دقت تشخیص بدخیمی قبل از جراحی در بیماران توده تخمدانی

دکتر ملیحه عرب*، دکتر مریم مکتبی**، دکتر هانیه ژام***، دکتر پریچهر کیمیایی****، شیرین دولو*****

دریافت: ۹۰/۵/۱۶، پذیرش: ۹۰/۸/۲

چکیده:

مقدمه و هدف: تشخیص صحیح توده های تخمدانی از نظر احتمال بدخیمی گاهی مشکل است و علت آن نمای متنوع این توده ها میباشد. تشخیص صحیح قبل از جراحی در برنامه ریزی درمانی مناسب برای بیمار بسیار مفید است. هدف از مطالعه حاضر تعیین افزایش دقت پیش بینی بدخیمی توده های تخمدان با افزودن مقدار CA125 به یافته های سونوگرافی است. **روش کار:** در یک مطالعه مقطعی ابتدا با استفاده از مدل پیش بینی بدخیمی با استفاده از یافته های سونوگرافی و سپس با ساختن مدل جدید بر مبنای سونوگرافی و مقدار CA125 سرم، سطح زیر منحنی (Recessive Operative Characteristics) ROC دو روش از نظر دقت تشخیص در گروه بیماران ۴۳۰ نفری جراحی شده توده تخمدان با استاندارد مقایسه گزارش پاتولوژی تعیین و مقایسه گردید. آنالیز داده ها با استفاده از نرم افزار SPSS18 و توسط آزمون رگرسیون لجستیک انجام شد. **نتایج:** مدل جدید OMPS2 بدین شکل محاسبه شد $OMPS2 = OMPS1 + 1.444(CA125 = 36 - 200)$ or $+3.842 (CA125 > 200)$ AUC (Area under Curve) منحنی ROC پیش بینی بدخیمی با فرمول OMPS2 معادل ۸۴/۳٪ و نسبت به فرمول OMPS1 که معادل ۷۸/۱٪ است، افزایش دارد.

نتیجه نهایی: افزودن اندازه گیری CA125 به نتایج سونوگرافی در پیش بینی بدخیمی توده های تخمدان نسبت به در نظر گرفتن سونوگرافی به تنهایی به دقت تشخیص می افزاید.

کلید واژه ها: آنتی ژن CA125 / سرطان های تخمدان / سونوگرافی

مقدمه:

جراحی دارد (۵) بهترین میزان بقاء کانسر تخمدان در بیمارانی است که به وسیله جراحان مجرب و در مراکز ریفرال سطح سوم جراحی میشوند (۸-۶، ۴). روشهای بسیار متنوعی در پیش بینی بدخیمی توده های تخمدانی وجود دارند، یافته های سونوگرافی و CA125 دو پیش بینی کننده اصلی هستند که در مطالعات وسیعاً از نظر حساسیت و ویژگی مورد توجه می باشند (۱۳-۹). نتایج یک مطالعه نشان داده است که اگر سونوگرافی توسط فرد مجرب انجام شود در پیش بینی بدخیمی به CA125 ارجحیت دارد، در این مطالعه افزودن CA125 به یافته های سونوگرافی پیشرفتی در دقت پیش بینی

تومورهای تخمدانی خود را بصورت توده آدنکس نشان میدهند که در حالات بسیار متفاوت خوش خیم و بدخیم مشترک هستند. تشخیص صحیح این توده ها از نظر احتمال بدخیمی گاهی مشکل است و علت آن نمای متنوع این توده ها می باشد (۲۰۱) تشخیص صحیح قبل از جراحی در برنامه ریزی درمانی مناسب برای بیمار بسیار مفید است (۳). در موارد احتمال بدخیمی متخصص زنان بیمار را به مراکز سطح سوم ارجاع میکند تا جراحی کاملتری انجام شود (۱، ۲، ۴) بقاء بیماران مبتلا به سرطان تخمدان وابستگی نزدیکی به میزان تومور باقیمانده در آخر

* استاد گروه زنان و زایمان دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی (drmarab@yahoo.com)

** دستیار گروه زنان و زایمان دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

*** دانشیار گروه پاتولوژی دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

**** استادیار گروه زنان و زایمان دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

***** کارشناس مامایی دانشگاه علوم پزشکی همدان

بدخیمی ایجاد نکرد (۱۴).

در مطالعه دیگری در کشور ایران مدل نمره دهی پیش بینی بدخیمی (OMPS) بر مبنای سن و ۴ یافته سونوگرافی شامل اندازه، منطقه توپر در توده، آسیت و دو طرفه بودن طراحی شد که بدخیمی را پیش بینی کند و بعنوان ابزاری ساده در پیش بینی بدخیمی توده تخمدانی ارائه شد (۱۵).

مدل دیگر اندکس پیش بینی بدخیمی (RMI) است که ویرایش های مختلف آن از شماره ۵-۱ نامگذاری شده و بر مبنای یافته های سونوگرافی، وضعیت یائسگی و سطح CA125 است (۱۹-۱۶، ۷).

مطالعه حاضر در نظر دارد که دقت مدل OMPS1 که بر مبنای یافته های سونوگرافی در بیماران ایرانی طراحی شده را در گروه جدید بیماران تعیین کند و سپس با افزودن اندازه گیری CA125 به آن، مدل جدیدی را بنام OMPS2 طراحی کند و مقایسه نماید که آیا این مدل جدید به دقت پیش بینی بدخیمی با مدل قبلی می افزاید یا خیر؟

روش کار:

در یک مطالعه مقطعی توده های آدنکس که از سال ۸۸-۱۳۸۵ تحت جراحی در ۸ مرکز بیمارستانی دانشگاهی شامل ۷ مرکز در شهر تهران و ۱ مرکز در شهر همدان قرار گرفته بودند بررسی شدند. بیمارانی که به علل دیگر مثل فیبروم، خونریزی و پرولاپس جراحی شده بودند از مطالعه خارج شدند و بیمارانی که توده آدنکس بیش از ۳ سانتی متر داشتند وارد مطالعه شدند.

۸۳۰ توده آدنکس جراحی شده وارد مطالعه شدند. در بیماران با استفاده از یافته های گزارش سونوگرافی و سن ثبت شده در پرونده و گزارش پاتولوژی بعد از جراحی پرسشنامه پر شد و سپس با استفاده از فرمول OMPS نمره بدخیمی محاسبه شد. فرمول OMPS به این شرح است:

(اگر تومور دو طرفه است) $+0/758$ (اگر آسیت وجود دارد) $+ 1/289$ (اگر تومور سولید است) $+ 1/72$ + اندازه تومور (سانتی متر) $\times 0/12 + 0/062 \times$ سن
سپس حساسیت، ویژگی، احتمال بدخیمی، منحنی ROC و سطح زیر منحنی (AUC) برای تعیین دقت این فرمول در پیش بینی بدخیمی در بیماران مورد بررسی محاسبه شد.

در قدم بعدی در ۴۱۱ نفر از بیماران که CA125 انجام داده بودند با آنالیز رگرسیون لوجستیک، تاثیر میزان CA125 سرمی در پیش بینی بدخیمی بصورت ضریب در کنار فرمول قبلی OMPS1 محاسبه شد، به این ترتیب OMPS2 طراحی شد.

تجزیه و تحلیل آماری داده ها با نرم افزار SPSS18 و با استفاده از میانگین، انحراف معیار، میانه و فاصله اطمینان ۹۵٪ محاسبه شد. به منظور تعیین بهترین نقطه عطف از معیارهایی مثل حساسیت، ویژگی، LR و اندکس یودن (Youden) استفاده گردید.

نتایج:

نتایج پاتولوژی بدخیم در ۶۸ مورد از ۸۳۰ مورد (۸/۲٪) ملاحظه شد. سن، اندازه تومور، نمای توپر، آسیت و دو طرفه بودن در موارد خوش خیم و بدخیم اختلاف معنی داری داشت. در این ۸۳۰ بیمار با استفاده از OMPS1، حساسیت ۶۸/۵٪، ویژگی ۷۵/۶٪ و LR معادل ۲/۸ برابر در پیش بینی بدخیمی ملاحظه شد.

در مرحله بعدی در ۴۱۱ بیمار، اندازه گیری CA125 نیز علاوه بر یافته های قبلی مدنظر قرار گرفت. در این گروه ۵۴ مورد از ۴۱۱ مورد (۱۳٪) بدخیمی گزارش شد. وجود اختلاف معنی دار در دو گروه خوش خیم و بدخیم در پارامترهای سن، اندازه تومور، نمای توپر، آسیت، دو طرفه بودن و میزان CA125 در جدول ۱ نشان داده شده است.

جدول ۱: مقایسه سن، یافته های سونوگرافی و میزان CA125 سرمی در تومورهای خوش خیم و بدخیم گروه مورد مطالعه

مقدار P	فاصله اطمینان ۹۵٪	خوش خیم تعداد: ۳۵۷	بدخیم تعداد = ۵۴	
<۰/۰۰۱	۸/۴ (۴/۳-۱۲/۵)	۳۷/۸ ± ۱۴/۱	۴۶/۱ ± ۱۵*	سن (سال)
<۰/۰۰۱	۳/۸ (۱/۹-۵/۷)	۸/۲ ± ۳/۹	۱۲ ± ۶/۷	اندازه تومور (سانتیمتر)
<۰/۰۰۱	۴۱/۲ (۲۷/۸-۵۴/۵)	۹۱ (۲۵/۵)	۳۶ (۶۶/۷)**	نمای توپر
۰/۰۰۱	۱۵/۱ (۳/۳-۲۶/۷)	۳۲ (۹)	۱۳ (۲۴/۱)	آسیت
۰/۰۰۵	۱۵/۱ (۲/۳-۲۷/۸)	۵۲ (۱۴/۶)	۱۶ (۲۹/۶)	دو طرفه بودن
<۰/۰۰۱	-۴۶/۹ (-۶۱/۴-۳۶/۳)	۲۷۶ (۷۴/۸)	۱۴ (۲۵/۹)	CA125 کمتر از ۳۵
۰/۰۰۱	۱۰/۶ (-۲/۶-۲۴)	۸۱ (۲۲/۷)	۱۸ (۳۳/۳)	CA125 بین ۳۶-۲۰۰
<۰/۰۰۱	۳۸/۵ (۲۵ و ۵۱/۴)	۹ (۲/۵)	۲۲ (۴۰/۷)	CA125 بیش از ۲۰۰
<۰/۰۰۱	۲۶۲ (۱۵۱ و ۳۷۲)	۳۳ ± ۴۹	۲۹۵ ± ۴۰۴	مقدار کمی CA125

* میانگین ± انحراف معیار ** (درصد)

اختصاصی در پیش بینی بدخیمی است (۲۴). نتایج مطالعه حاضر نشان داد که OMPS1 در این جمعیت ۸۳۰ نفری نیز دقت دارد و با حساسیت ۶۸/۵٪ و ویژگی ۷۵/۶٪ بدخیمی را پیش بینی می کند. در گروه ۴۱۱ نفری در نمره بدخیمی ۲/۳ از OMPS1، با انجام OMPS2، سطح زیر منحنی ROC از ۷۸/۱٪ به ۸۴/۳٪ رسید این یافته میتواند نقش OMPS1 که عمدتاً بر مبنای یافته های سونوگرافی است را بعنوان روش حساس و نقش OMPS2 را که نقش اندازه گیری CA125 را نیز در خود دارد بعنوان روش اختصاصی نشان دهد.

برای غربالگری بیماران جهت ارجاع به مراکز جراحی سطح سوم یا اجازه جراحی در مراکز سطح دوم، نیاز به حساسیت بالایی است لذا در نمره خیلی پایین در فرمول OMPS1 (زیر ۲/۳) که بدخیمی را رد میکند، نیازی به توجه به عدد CA125 نیست و در عدد بالاتر از ۲/۳، با استفاده از اندازه گیری CA125 و فرمول OMPS2 میتوان بطور اختصاصی تر بدخیمی را پیش بینی کرد.

در موارد بدخیم جراحی کامل و مرحله بندی کامل که کلیدهای اصلی بهبود بقاء هستند و در مراکز سطح سوم مقدور است با ارجاع به موقع بیمار تامین میشود (۲۷-۲۵). در اینجا لازم است اشاره شود که در بعضی موارد خوش خیم مثل آندومتريوم و سل (توبرکولوز) مقادیر CA125 خیلی بالا است که حتی توجه به آن در قدم اول میتواند گمراه کننده نیز باشد (۳، ۱۶).

نتیجه نهایی:

با اندازه گیری CA125 در OMPS2، دقت پیش بینی بدخیمی نسبت به یافته های سونوگرافی به تنهایی (OMPS1) بالا می رود و این امر بخصوص در موارد نمره بالاتر بدخیمی در OMPS1 مصداق دارد.

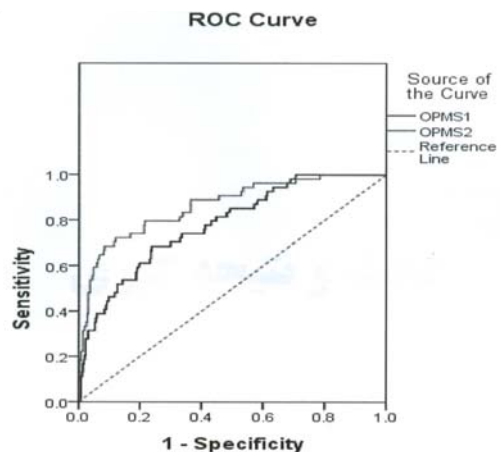
منابع:

1. Marjunath AP, Pratap K, Sujatha K, Vani R. Comparison of three risk of malignancy indices in evaluation of pelvic masses. *Gynecol Oncol* 2001; 81:225-9.
2. Yuen PM, Yu KM, YIP SK, Lan WC, Rogers MS, Chang A. A randomized prospective study of laparoscopy and laparotomy in the management of benign ovarian masses. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 197:109-14.
3. Campos Torres JC, Mauricette Derchain SF, Faundes A, Clementino Gontijo R, Zanglacomí Martinez E, Aparecida LL, et al. Risk of malig-

با محاسبه OMPS1 در گروه ۴۱۱ نفری، AUC در منحنی ROC معادل با ۷۸/۱٪ (با فاصله اطمینان ۹۵٪ بین ۷۱/۸ - ۸۴/۵) محاسبه شد. مقدار CA125 سرمی ارتباط معنی داری با گزارش بدخیمی داشت. نقطه عطف ۲۰۰ در پیش بینی بدخیمی در مطالعه حاضر معنی دار بود. عدد CA125 کمتر از ۳۶ تاثیر در احتمال بدخیمی نداشت. در آنالیز رگرسیون لوجستیک مقادیر CA125 سرمی ۲۰۰-۳۶ و بیش از ۲۰۰، ضریب رگرسیونی محاسبه شد و در نتیجه فرمول OMPS2 به شکل زیر محاسبه شد:

$$OMPS2 = OMPS1 + 1.444 (CA125=36-200) \text{ or} \\ + 3.842 (CA125>200)$$

اگر نمره بدخیمی طبق OMPS1 معادل یا بیش از ۲/۳ باشد که همه تومورهای بدخیم شناسایی میشوند (حساسیت ۱۰۰٪) و در این افراد با کاربرد فرمول OMPS2 در منحنی ROC مقدار AUC معادل ۸۴/۳٪ (با فاصله اطمینان ۹۵٪ بین ۷۸/۱-۸۹/۸) خواهد بود. در نمودار ۱، AUC منحنی ROC در استفاده از فرمول OMPS1 و OMPS2 مقایسه شده که دقت بیشتر را در OMPS2 نشان میدهد.



نمودار ۱: مقایسه AUC منحنی ROC در پیش بینی بدخیمی با OMPS2 و OMPS1

بحث:

سونوگرافی بعنوان روش حساس در پیش بینی بدخیمی شناخته شده است البته ویژگی آن نسبتاً کم است (۲۳-۸، ۲۰) در یک مطالعه نتایج سونوگرافی فقط در ۴۱٪ توده های تخمدان قادر به پیش بینی مثبت بدخیمی بود ولی ارزش پیش بینی منفی آن تا ۹۵٪ گزارش گردید (۱۶) لیکن اندازه گیری CA125 آزمایشی

- nancy index in preoperative evaluation of clinically restricted ovarian cancer. *Sao Paulo Med J* 2002;120(3):72-6.
4. Benedet JL, Bender H, Jones III , Ngan Hy S, Pecorelli S. FIGO staging classifications and clinical practice guidelines in the management of gynecologic cancers. *Int J Gynecol Obstet* 2000; 70:209-62.
 5. Bristow RE, Tomacruz RS, Armstrong DK. Survival effect of maximal cytoreductive surgery for advanced ovarian carcinoma during the platinum era: a meta- analysis. *J Clin Oncol* 2002; 20:1248-1259.
 6. Vernooij F, Heintz P, Witteveen E, Vendergraf Y. The outcomes of ovarian cancer treatment are better when provided by gynecologic oncologists and in specialized hospitals: a Systematic review. *Gynecol Oncol* 2007;105:801-12.
 7. Soegaard R, Knudsen A, Rix P. Risk of malignancy index in the preoperative evaluation of patients with adnexal masses. *Gynecol Oncol* 2003; 90:109-12.
 8. Valentin L. Use of morphology to characterize and manage common adnexal masses. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2004;18:71-89.
 9. Javitt MC. ACR Appropriateness criteria on staging and follow up of ovarian cancer. *J Am Coll Radiol* 2007;7:586-9.
 10. Szpurek O, Moszynski P, Zietkowiak W, Spaczynski M, Saydak S. An ultrasonographic morphological index for prediction of ovarian tumor malignancy. *Eur J Gynecol Oncol* 2005; 26(1): 51-4.
 11. Benjopibal M, Sun Sanevitayakul P, Phatihakorn C, Suphanit I , Lamurairat W. Sonographic morphological pattern in the pre-operative prediction of ovarian masses. *J Med Assoc Thai* 2003; 86(4):332-7.
 12. Depriest PD, Vartner E, Powell J. The efficacy of a sonographic morphology index in identifying ovarian cancer: A multi-institutional investigation. *Gynecol Oncol* 1994;55:174-8.
 13. Kinkel K, Hricak H, Iu Y, Tsuda K, Filly RA. Us characterization of ovarian masses: A meta-analysis. *Radiology* 2000;217:803-11.
 14. Valentin L. Prospective cross-validation of doppler ultra sound examination and gray – scale ultrasound imaging for discrimination of benign and malignant pelvic masses. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1999.14:273-283.
 15. Arab M , Yaseri M, Farzaneh M, Moridi A, Tehranian A, Sheibani K. The construction and validation of a new ovarian malignancy probability score (omps) for prediction of ovarian malignancy. *Iranian J Cancer Prev* 2010; 3(3): 132-38.
 16. Moolthiya W, Yuenyao P. The risk of malignancy index (rmi) in diagnosis of ovarian malignancy. *Asian Pacific J Cancer Prev* 2009; 10: 865-68.
 17. Leelahakorn S, Tang Jityamol S, Manusirivithaya. Comparison of ultrasound score, CA125, menopausal status , and risk of malignancy index in differentiating between benign and borderline or malignant ovarian tumors. *J Med Assoc Thai.* 2005.88:22-30.
 18. Obeidat BR, Amarin ZO, Latimer JA. Risk of malignancy index in the preoperative evaluation of Pelvic masses. *Int J Gynaecol Obstet* 2004; 85: 255-8.
 19. Uludoy S, Akbayir O, Numanoglu C. The risk of malignancy index in discrimination of adnexal masses. *Int J Gynecol Obstet* 2007; 96: 186-91.
 20. Enakpene CA, Omigbodun AO, Geocke TW, Odukogbe AT, Beckmann MW. Preoperative evaluation and triage of women with suspicious adnexal masses using risk of malignancy index. *J Obstet Gynecol* 2009;35(1):131-8.
 21. Diamandis EP, Scorialas A, Fracchioli S, Human Kallikrein 6(HK6): A new potential serum biomarker for diagnosing and prognosis of ovarian carcinoma. *J Clin Oncol* 2003;21:1035-43.
 22. Szpurek D, Moszynski K, Smolen A, Saydak S. Artificial neural network computer prediction of ovarian malignancy in women with adnexal masses. *Int J Gynecol Obstet* 2005;89:108-13.
 23. Valentin L, Hagen B, Tingulstad S, Eik. Nes S. Comparison of pattern recognition and logistic regression models for discrimination between benign and malignant pelvic masses: a prospective cross validation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001;18:357-65.
 24. Edgell T, Roussety GM, Barker G , Autelitano DJ, Allen D, Grant P, et al. Phase II biomarker trial of a multimarker diagnostic for ovarian cancer. *J Cancer Res Clin Oncol* 2010; 136: 1079-88.
 25. Medeiros LR, Fachel JM, Garry R, Stein AT, Furness S. Laparoscopy versus laparotomy for benign ovarian tumors. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; 3:1002-1010.
 26. Winter WE, Maxwell GL, Tian C, Carlson JW, Ozols RF, Rose PG. Prognostic factors for stage III epithelial ovarian cancer: A gynecologic oncology group study. *J Clin Oncol* 2007;23:3621-7.
 27. Trimbus JB, Vergote I, Bolis G, Vermorken JB, Mangioni C, Madronal C. Impact of adjuvant chemotherapy and surgical staging in early-stage ovarian carcinoma: european organization for research and treatment of cancer- adjuvant chemotherapy in ovarian neoplasm trial. *J Natl Cancer Inst* 2003;95:113-25.