

دور المستويات المصلية لـ CA125 في التمييز بين أورام المبيض السليمة والخبيثة

الدكتورة ميسون ديوب*

الدكتور محمد النقري**

رانيه زكي علي***

(تاريخ الإيداع 25 / 9 / 2014. قُبِلَ للنشر في 5 / 11 / 2014)

□ ملخص □

أجريت هذه الدراسة في مشفى الأسد الجامعي في اللاذقية عام 2013 وهي دراسة استرجاعية لمريضات الكتل المبيضية اللواتي قبلن في قسم التوليد وأمراض النساء خلال الفترة بين 2009/1/1 و2013/12/31. وقد كان الهدف منها دراسة التوزع العمري لآفات المبيض السليمة و الخبيثة و تحديد الأنماط النسيجية الأكثر شيوعاً و تحديد الأورام السليمة والخبيثة التي ترافقت مع مستوى $Ca125 \leq 35$ وحدة/مل و دراسة علاقة Ca125 مع آفات المبيض السليمة والخبيثة قبل و بعد سن الإياس ، و قد خلصت الدراسة إلى النتائج التالية :

- شملت الدراسة 148 مريضة تراوحت أعمارهن بين 13-78 سنة ، حيث كانت الآفات السليمة بأعلى نسبة ضمن الفئة العمرية 21-40 سنة أما الآفات الخبيثة كانت بأعلى نسبة ضمن الفئة العمرية 51-60 سنة.
- بالتشريح المرضي للآفات المبيضية شكلت الأورام الظهارية النسبة الأعلى من مجمل الأورام يليها أورام الخلايا المنشئة ثم أورام الحبال الجنسية - السدى و الأورام الإنتقالية بنفس النسبة.
- النسبة الأعلى لمستويات $Ca125 \leq 35$ وحدة/مل في الآفات السليمة كانت للاندومتريوز ثم الأورام المصلية، أما في الأورام الخبيثة فكانت النسبة الأعلى للأورام المصلية ثم المخاطية.
- أعلى حساسية لـ $ca125$ كانت في التنبؤ بالآفات السليمة بعد سن الإياس لكن بنوعية منخفضة تلاه التنبؤ بالآفات الخبيثة بعد سن الإياس مع نوعية عالية أيضاً.
- وكانت جودة الاختبار في التنبؤ بالآفات السليمة أو الخبيثة أعلى بعد سن الإياس مقارنة مع جودته قبل سن الإياس.

الكلمات المفتاحية: مبيض، سليم، خبيث، الإياس، حساسية، نوعية

* مدرسه - قسم التوليد وأمراض النساء - كلية الطب - جامعة تشرين - اللاذقية - سورية.

** أستاذ - قسم التوليد وأمراض النساء - كلية الطب - جامعة تشرين - سورية.

*** طالبة دراسات عليا (ماجستير) - قسم التوليد وأمراض النساء - كلية الطب - جامعة تشرين - سورية.

Role of serum levels of CA125 in distinguishing between benign and malignant ovarian tumors

Dr. Maison Dayob*
Dr. Muhammad Alnukary**
Rania Zaki Ali***

(Received 25 / 9 / 2014. Accepted 5 / 11 / 2014)

□ ABSTRACT □

○ This study was executed at Al Assad hospital, Lattakia . It is a retrospective study of ovarian mass patients who had been accepted in the department of gynecology during the period between 1/1/2009 and 31/12/2013. The aim was to study age distribution of benign and malignant tumors , and to study the relation between Ca125 and pre/postmenopausal benign and malignant tumors.

○ The study included 148patients . The patients' ages ranged between 13-78 years , and the majority of benign tumors occurred in the age group 21-40 years and the majority of malignant tumors occurred in the age group 51-60 years .

○ The commonest tumors were epithelial in origin followed by the germ cell tumors followed by sex cord stromal tumors and metastatic tumors.

○ In benign tumorsCa125 \geq 35u/ml was more frequently with endometriosis followed by serous tumors . and in malignant tumors was more frequently with serous tumors followed by mucinous tumors.

○ The highest sensitivity of ca125 level was in prediction postmenopausal benign tumors but with low specificity followed by prediction postmenopausal malignant tumors with high specificity.

○ The quality of the test was higher in postmenopausal benign/ malignant tumors compared to premenopausal tumors.

Key word: ovary, benign, malignant ,menopausal, sensitivity, specificity

*Assistant professor .Dept of Obestetric and Gynecology, Faculty of Medicine, Tishreen University.

** Professor. Dept of Obestetric and Gynecology, Faculty of Medicine, Tishreen University

*** Postgraduate Student. Dept of Obestetric and Gynecology, Faculty of Medicine, Tishreen University..

مقدمة :

يعتبر سرطان المبيض السبب الرئيسي للوفاة بين سرطانات الجهاز التناسلي في الولايات المتحدة [1]. احتمال إصابة المرأة بسرطان المبيض خلال حياتها 2% [2]. الإهتمام بالكشف المبكر عن سرطان المبيض كطريقة لإنقاذ عدد الوفيات أصبح أكبر باكتشاف الواسمات الورمية لسرطان المبيض (خصوصاً CA125) و التطور الحاصل في مجال التصوير بالصدى. [3] إنذار سرطان المبيض يتعلق بمرحلته عند التشخيص حيث أن معدل البقيا لخمس سنوات في حال التشخيص بالمرحلة الأولى للمرض أكثر من 90% [4]، وينخفض إلى 75-80% في حالة المرض المتقدم ، وإلى 25% في حال وجود انتقالات بعيدة . [4]

على الرغم من الإنذار الجيد في حال التشخيص المبكر إلا أن نسبة البقيا بشكل عام أقل من 45% . هذا المعدل المنخفض يعود بشكل أساسي إلى تأخر التشخيص عند 75% من المرضى إلى مرحلة انتشار السرطان خارج المبيضين وذلك بسبب الأعراض المبهمة . [5] معدل الوفيات من سرطان المبيض انخفض بشكل خفيف خلال 30 سنة الماضية . [4]

CA125 بروتين سكري ذو وزن ذري عالي يتواجد بتركيز عالية ضمن الخلايا الورمية ، تحديداً ضمن الخلايا السرطانية المبيضية مقارنةً مع باقي الخلايا . CA تعني (Cancer Antigen = المستضد السرطاني) . يقاس عادةً من عينة دموية لكن يمكن أن يقاس بواسطة عينات مأخوذة من سائل الجنب أو البريتوان . الفحوصات المخبرية كلها تعتمد على استخدام أجسام ضدية موجهة بشكل مباشر ضد بروتين CA125 (تقنية الأجسام الضدية وحيدة النسيلة) . [6]

يمكن أن يرافق ارتفاع مستوى CA125 عدة حالات سليمة و خبيثة ، من الحالات السليمة نذكر الحمل ، الطمث، الورم الليفي، التهاب البنكرياس ، الداء الحوضي الإلتهابي ، آفات الكبد، كيسات المبيض و أورامه السليمة . [7] و من الحالات الخبيثة نذكر سرطانات الرئة ، الثدي، البنكرياس و السبيل المعدي المعوي . [7] اكتشف في عام 1980 لكن لم يحدد دوره بدقة . في عام 1996 تم اجراء تعديلات على تحليل CA125 و أصبح يشار إليه أحياناً بتحليل CA125 2 . القيم الطبيعية لل CA125 في معظم المخابر : أقل من 35 وحدة/مل [6].

أهمية البحث وأهدافه:

نظراً لكون أورام المبيض تميل غالباً لأن تكون لا عرضية و تكشف في مراحل متأخرة ، فقد بذلت جهود حثيثة لتطوير وسائل دقيقة تساهم في الكشف المبكر عنها . لقد كانت نتائج المسح بالأمواج فوق الصوتية عبر البطن مشجعة لكنها محدودة من الناحية النوعية . وجد أن ل CA125 أهمية في الكشف المبكر عن أورام المبيض .

يهدف البحث إلى :

- دراسة التوزع العمري لآفات المبيض السليمة و الخبيثة
- دراسة التشريح المرضي لآفات المبيض السليمة و الخبيثة .
- تحديد الأنماط النسيجية المرافقة لقيم $Ca125 \leq 35$ وحدة/ مل في الآفات السليمة و الخبيثة .
- دراسة العلاقة بين المستويات المصلية ل CA125 و آفات المبيض السليمة و الخبيثة قبل وبعد سن الإياس .

طرائق البحث ومواده :

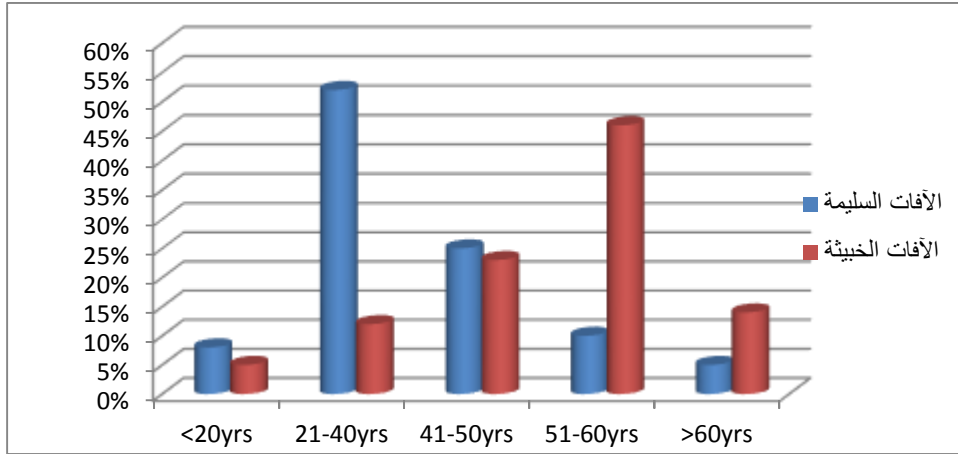
- قام البحث على دراسة إسترجاعية لسجلات مريضات كتلة ملحقات اللواتي تم قبولهن في مشفى الأسد الجامعي في اللاذقية خلال الفترة بين 2009-2013.
- تمت الدراسة على المريضات اللاتي راجعن بكتلة على الملحقات بسن النشاط التناسلي و ما حول و بعد سن الإياس المحضرات لإجراء عمل جراحي. حيث أجري لكل مريضة :
 - تصوير بالأموح فوق الصوتية للبطن قبل التداخل الجراحي لتقدير حجم الآفة و تقدير حالة الأعضاء الحوضية الأخرى.
 - سحب عينة دموية لتعيين قيمة الـ CA125.
 - متابعة التشريح المرضي للآفة المستأصلة ضمن العمل الجراحي و تصنيفها إلى سليمة أو خبيثة.

النتائج والمناقشة :**أولاً: دراسة التوزع العمري لآفات المبيض السليمة و الخبيثة:**

- شملت الدراسة 148 مريضة، يبين الجدول والمخطط رقم (1) التوزع العمري لآفات المبيض السليمة والخبيثة.
- من 148 مريضة كان لدينا 105 (70%) آفة سليمة و 43 (30%) آفة خبيثة. الآفات السليمة كانت بأعلى نسبة ضمن الفئة العمرية 21-40 سنة (52%) و بأقل نسبة ضمن الفئة العمرية < 60 سنة، أما الآفات الخبيثة كانت بأعلى نسبة ضمن الفئة العمرية 51-60 سنة (46%) و بأقل نسبة ضمن الفئة العمرية > 20 سنة. علماً أن أصغر المريضات كانت بعمر 13 سنة و أكبر المريضات كانت بعمر 78 سنة.
- هذا التوزع العمري مماثل للتوزع ضمن الدراسة الباكستانية لـ KRAMULLAH KHAN بعنوان (دراسة استرجاعية للأنماط السريرية لأورام المبيضية و تدبيرها في مستشفى سيدة ويلنجدون، لاهور 2009). وهذا يؤكد انتشار الآفات المبيضية السليمة ضمن فترة النشاط التناسلي، و انتشار الآفات المبيضية الخبيثة بعد سن الإياس .

الجدول رقم (1) التوزع العمري لآفات المبيض السليمة والخبيثة

النسبة المئوية	الآفات الخبيثة	النسبة المئوية	الآفات السليمة	
30%	العدد=43	70%	العدد=105	
5%	2	8%	8	>20 سنة
12%	5	52%	54	21-40 سنة
23%	10	25%	26	41-50 سنة
46%	20	10%	11	51-60 سنة
14%	6	5%	6	<60 سنة



المخطط رقم (1) التوزيع العمري لآفات المبيض السليمة والخبيثة

ثانياً: التشريح المرضي لآفات المبيض السليمة و الخبيثة :

- يبين الجدول رقم (2) نتائج التشريح المرضي للآفات السليمة و الخبيثة .
- حيث تشكل الأورام الظهارية النسبة الأعلى (56 %) من مجمل الأورام يليها الخلايا المنشأة (15%) ثم أورام الحبال الجنسية - السدى و الأورام الإنتقالية بنفس النسبة (5,5 %) أما الكيسات البسيطة تشكل نسبة (18 %) من مجمل الآفات . كما نلاحظ أن الأورام المصلية تشكل النسبة الأكبر بين الأورام الظهارية (33 %).
- بمقارنة دراستنا مع الدراسة الباكستانية نجد أن النسب متقاربة لنتائج التشريح المرضي إلا أن الدراسة الباكستانية لم تتضمن أورام انتقالية.

الجدول رقم (2) نتائج التشريح المرضي للآفات السليمة و الخبيثة

الآفات الخبيثة	الآفات السليمة	
	27 (26%)	الكيسات البسيطة
		أورام ظهارية
20 (47%)	29 (28%)	مصلية
10 (23%)	10 (10%)	مخاطية
1 (2%)		مشبهة ببطانة الرحم
	11 (9%)	اندومتريوز
2 (5%)		ظهارية غير متميزة
		أورام الحبال الجنسية - السدى
	2 (2%)	ورم خلايا قرابية
	5 (5%)	اورام ليفية
1 (2%)		أورام خلايا محبية
		اورام خلايا منشأة
	21 (20%)	كيسة شبيهة بالجلد
1 (2%)		ديسجرمينوما
8 (19%)		أورام انتقالية

ثالثاً: المستويات المصلية لـ ca125:

• في دراستنا كانت قيم $35 \leq ca125$ وحدة/مل تشكل نسبة 32,3% للأفات السليمة و 67,7% للأفات الخبيثة .
 • بالمقارنة مع دراسة تايلاندية لـ Mongkol Benjapibal و زملائه المجراة في مدينة بانكوك بين عامي 2003-2004 بعنوان التنبؤ بالمستويات لمصلية لـ ca125 عند النساء بكتل مبيضية قبل العمل الجراحي كانت قيم $35 \leq ca125$ وحدة /مل تشكل نسبة 68,6% للأفات السليمة و 31,4% للأفات الخبيثة .يمكن أن نعزو ذلك إلى اختلاف أنواع الأورام السليمة والخبيثة بين الدراستين.

رابعاً: قيم $35 \leq ca125$ وحدة /مل في الآفات السليمة:

• يبين الجدول رقم (3) أن النسبة الأعلى لمستويات $35 \leq ca125$ وحدة/مل كانت للإندومتريوز (23,5%) ثم الأورام المصلية والكيسات شبيهة بالجلد (20,5%) و أقل نسبة كانت للأورام القرابية (3%).

الجدول رقم (3) قيم $35 \leq ca125$ وحدة /مل في الآفات السليمة

عدد المريضات ذوات قيم $35 \leq ca125$ وحدة /مل	عدد المريضات الكلي	الآفات السليمة
6 (17,7%)	27	الكيسات الوظيفية
7 (20,5%)	29	أورام غدية مصلية
3 (8,8%)	10	أورام غدية مخاطية
8 (23,5%)	11	اندومتريوز
2 (6%)	5	أورام ليفية
7 (20,5%)	21	كيسات شبيهة بالجلد
1 (3%)	2	أورام خلايا قرابية
34	105	المجموع

خامساً: قيم $35 \leq ca125$ وحدة /مل في الآفات الخبيثة:

• يبين الجدول رقم (4) أن النسبة الأعلى لمستويات $35 \leq ca125$ وحدة/مل كانت للأورام المصلية (50%) ثم المخاطية و النقائل (21,5%) أما الأورام المشبهة ببطانة الرحم و أورام الخلايا الحبيبية كانت النسبة (0%).

الجدول رقم (4) قيم $35 \leq ca125$ وحدة /مل في الآفات الخبيثة

عدد المريضات ذوات قيم $35 \leq ca125$ وحدة /مل	عدد المريضات الكلي	الآفات الخبيثة
14 (50%)	20	أورام غدية مصلية
6 (21,5%)	10	أورام غدية مخاطية
0 (0%)	1	أورام مشبهة ببطانة الرحم
1 (3,5%)	2	كارسينوما غير متمايزة

أورام خلايا حبيبية	1	0(%)
ديسجرمينوما	1	1(3,5%)
النقائل	8	6(21,5%)
المجموع	43	28

سادساً : إجراء دراسة احصائية لتقييم قدرة **ca125** في التنبؤ بالآفات السليمة و الخبيثة قبل و بعد سن الإيأس:

• وذلك بالإعتماد على الحساسية والنوعية والقيمة التنبؤية الإيجابية والسلبية ورسم منحنيات روك وحساب المنطقة تحت منحنى روك.

1- الحساسية و النوعية و القيمة التنبؤية الإيجابية و السلبية ل**ca125** في التنبؤ بالآفات السليمة قبل وبعد سن الإيأس:

• يبين الجدول رقم (5) ارتفاع في حساسية **ca125** بعد سن الإيأس مع انخفاض في النوعية مقارنة مع قبل سن الإيأس.

الجدول رقم (5)

الحساسية	النوعية	القيمة التنبؤية الإيجابية	القيمة التنبؤية السلبية
66%	46%	87%	61%
76%	28%	61%	83%

• بالمقارنة مع دراسة بولندية أجريت عام 2012 بعنوان (الأداء التشخيصي قبل الجراحي للوغاريتمية خطر الخباثة المبيضية وعلاقتها مع إمرضية وسببية الأورام المبيضية الظهارية)، نتائجها موضحة في الجدول رقم (6) . نلاحظ ارتفاع بالحساسية بعد سن الإيأس مع ارتفاع في النوعية مقارنة مع قيمتها قبل سن الإيأس.

الجدول رقم (6)

الحساسية	النوعية	القيمة التنبؤية الإيجابية	القيمة التنبؤية السلبية
85,7%	71,6%	40%	95,8%
91,7%	75%	85,9%	84,4%

2- الحساسية والنوعية والقيمة التنبؤية الإيجابية والسلبية ل**ca125** في التنبؤ بالآفات الخبيثة قبل و بعد سن الإيأس:

• يبين الجدول رقم (7) ارتفاع في الحساسية و النوعية بعد سن الإيأس مقارنة مع القيم قبل سن الإيأس.

الجدول رقم (7)

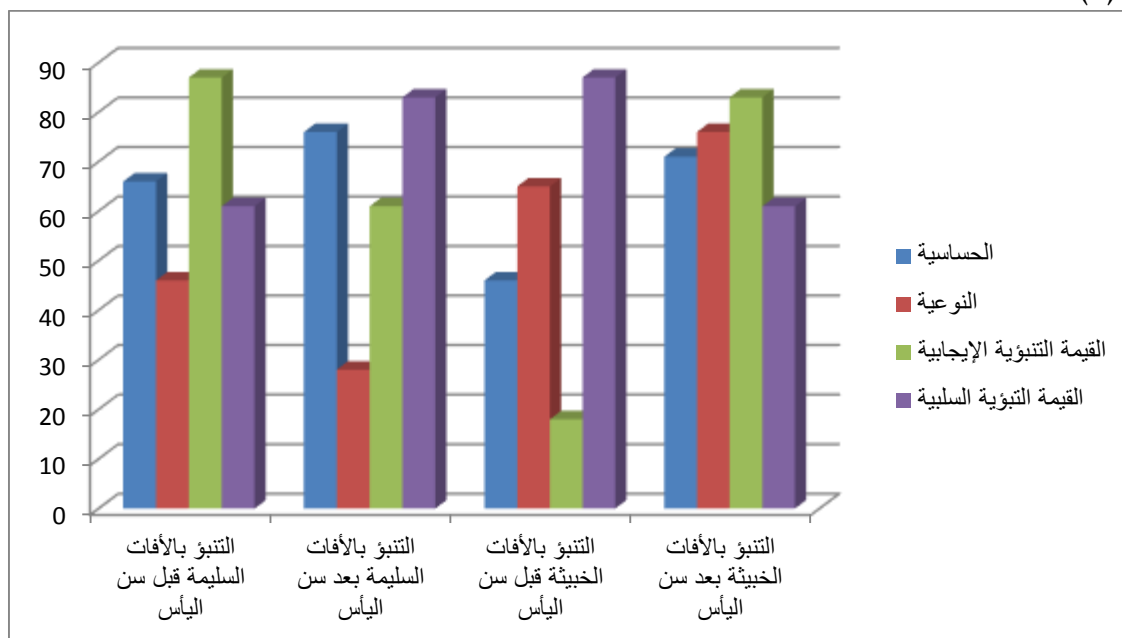
القيمة التنبؤية السلبية	القيمة التنبؤية الإيجابية	النوعية	الحساسية	
%87	%18	%65	%46	التنبؤ بالآفات الخبيثة قبل سن الإياس
%61	%83	%76	%71	التنبؤ بالآفات الخبيثة بعد سن الإياس

• بالمقارنة مع دراسة أجريت في بانكوك بين عامي 2003-2004 بعنوان (التنبؤ قبل الجراحة بالمستويات المصلية لـ ca125 عند النساء المصابات بكتلة على حساب المبيض)، نتائجها موضحة في الجدول رقم (8) ، حيث نلاحظ كذلك ارتفاع في الحساسية و النوعية بعد سن الإياس مقارنة مع القيم قبل سن الإياس وذلك في الآفات السليمة والخبيثة .

الجدول رقم (8)

القيمة التنبؤية السلبية	القيمة التنبؤية الإيجابية	النوعية	الحساسية	
%73,6	%42,3	%31,8	%81,5	التنبؤ بالآفات الخبيثة قبل سن الإياس في دراسة بانكوك
%66,7	%79,4	%58,8	%84,4	التنبؤ بالآفات الخبيثة بعد سن الإياس في دراسة بانكوك

• يمكن أن نلخص نتائج دراستنا من حيث الحساسية والنوعية والقيمة التنبؤية الإيجابية والسلبية بالمخطط رقم (2).



المخطط رقم (2)

3-مقارنة منحنيات روك للآفات السليمة قبل و بعد سن الإياس وجدنا النتائج المبينة في الجدول رقم (9)، حيث نلاحظ أن جودة الإختبار تزيد في مرحلة بعد سن الإياس مقارنة مع الجودة قبل سن الإياس.

الجدول رقم (9)

مساحة المنطقة تحت منحنى روك	
56,3%	مساحة المنطقة قبل الإيأس
73,9%	مساحة المنطقة بعد الإيأس

• و بالمقارنة مع دراسة أميركية لـ Richard G. Moore وزملائه عام 2007 بعنوان (استخدام عدة واسمات ورمية جديدة للإستقصاء عن سرطانات مبيضية في المريضات المصابات بكتل حوضية) ، نتائجها موضحة في الجدول رقم (10) ، نلاحظ أيضاً زيادة الجودة في الفترة بعد سن الإيأس.

الجدول رقم (10)

مساحة المنطقة تحت منحنى روك	
80,6%	مساحة المنطقة قبل الإيأس
86,5%	مساحة المنطقة بعد الإيأس

4-مقارنة منحنيات روك للآفات الخبيثة قبل و بعد سن الإيأس : وجدنا النتائج الموضحة في الجدول رقم (11)، حيث نلاحظ أن جودة الإختبار تزيد في مرحلة بعد سن الإيأس مقارنة مع الجودة قبل سن الإيأس.

الجدول رقم (11)

مساحة المنطقة تحت منحنى روك	
56,3%	مساحة المنطقة قبل الإيأس
73,9%	مساحة المنطقة بعد الإيأس

• و بالمقارنة مع دراسة بلجيكية في مستشفيات جامعة لوفين تمت بين 2005-2009 بعنوان (استخدام HE4 و CA125 كإختبار تشخيصي لسرطان المبيض : دراسة تحققية من خوارزمية خطر الخباثات المبيضية)، نتائجها موضحة في الجدول رقم (12) ، نلاحظ أيضاً زيادة الجودة في الفترة بعد سن الإيأس.

الجدول رقم (12)

مساحة المنطقة تحت منحنى روك	
85,6%	مساحة المنطقة قبل الإيأس
89,7%	مساحة المنطقة بعد الإيأس

• و بحسب النتائج نؤكد على أهمية اختبار ca125 كاختبار تنبؤي بأفات المبيض السليمة والخبيثة بعد سن الإيأس.

الاستنتاجات والتوصيات:**الاستنتاجات:**

- شيوع الآفات المبيضية السليمة في سن النشاط التناسلي، وشيوع الآفات الخبيثة بعد سن الإياس.
- بالتشريح المرضي للآفات المبيضية شكلت الأورام الظهارية النسبة الأعلى من مجمل الأورام يليها أورام الخلايا المنشئة ثم أورام الحبال الجنسية - السدى و الأورام الإنتقالية بنفس النسبة.
- النسبة الأعلى لمستويات Ca125 ≤ 35 وحدة/مل في الآفات السليمة كانت للإندومتريوز ثم الأورام المصلية ، أما في الأورام الخبيثة فكانت النسبة الأعلى للأورام المصلية ثم المخاطية.
- أعلى حساسية لـ ca125 كانت في التنبؤ بالآفات السليمة بعد سن الإياس لكن بنوعية منخفضة تلاح التنبؤ بالآفات الخبيثة بعد سن الإياس مع نوعية عالية أيضاً.
- وكانت جودة الاختبار في التنبؤ بالآفات السليمة أو الخبيثة أعلى بعد سن الإياس مقارنة مع جودته قبل سن الإياس.

التوصيات:

- تحديد المريضات عاليات الخطورة، وضرورة إجراء مراقبة دورية لهن للكشف المبكر عن آفات المبيض السليمة والخبيثة
- عدم التردد في إجراء تحليل ca125 نظراً لأهميته في تقييم الكتل المبيضية و خاصة بعد سن الإياس .
- ضرورة اجراء أبحاث مستقبلية حول مشاركة ca125 مع مشعرات ورمية أخرى تزيد من حساسية ونوعية وجودة الفحص.

المراجع :

- 1- SIEGEL R, NNAISHADHAM D, JEMEL A. *Cancer statistics, 2012* , A Cancer Journal for Clinicians USA, Vol. 62, No.1, 2012, pages 10–29.
- 2-National Cancer Institute. *Ovarian cancer screening* . NCI<<http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/genetics/breast-and-ovarian/healthprofessional/>>. (Accessed on July, 2011).
- 3- BALDWIN LM, TRIVERS KF, MATTHEWS B, et al. *Vignette-based study of ovarian cancer screening: do U.S. physicians report adhering to evidence-based recommendations*. Ann Intern Med USA, Vol. 156, No.3, 2012, 182-194.
- 4- BARNHOLTZ-SOLAN JS, SCHWARTZ AG, QURESHI F, et al. *Ovarian cancer: changes in patterns at diagnosis and relative survival over the last three decades*. Am J Obstet Gynecol USA, Vol. 189, 2003; 1120-1127.
- 5- American Cancer Society. *Cancer facts and figures 2007*. Atlanta, Ga.: American Cancer Society; 2007. <http://www.cancer.org/downloads/STT/CAFF2007PWSecured.pdf/>. (Accessed August 3, 2009).
- 6-HUSSAIN F. *Gynecologic Tumor Markers* .Medscape USA Available online March , 2009 . <www.emedicine.com>.
- 7- دهمان، إياد- الجامع في أمراض النساء، الطبعة الأولى، مؤسسة الصالحاني للطباعة، دمشق، 2010، 549.