 **ROMA** : گامی به سوی تشخیص زودرس سرطان تخمدان

سرطان تخمدان چهارمین عامل مرگ ومیر توسط سرطان در زنان در سراسر دنیا می باشد و  5% مرگ ومیر ناشی از سرطان در زنان را تشکیل میدهد . این درحالیست که ابزاری برای تشخیص زود هنگام سرطان تخمدان وجود ندارد. لازم بذکر است که 90% سرطان پستان با استفاده از ماموگرافی در مراحل اولیه و قابل درمان ، شناسایی میگردند و هم چنین غربالگری سرطان رحم با استفاده از پاپ اسمیر قابل انجام است که موجب شناسائی زودرس سرطان در مراحل اولیه میگردند در این مرحله سرطان هنوز تهاجمی نشده و قابلیت درمان دارد.



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

**: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 غربالگری در میان زنانی که نشانه ای از بیماری ندارند، پذیرفته نشده است. اصلی ترین مشکل در استفاده از تستCA-125 به عنوان یک ابزار برای غربالگری، 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 هایی که منشا آنها از آندومتر، لوله های رحمی، ریه ها، پستان، پانکراس و مجاری معدی - روده ای می باشد نیز افزایش یابد. 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 کاملا 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 اصولا" 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. اخیرا" مور (Moore) و همکارانش مجموعه ای از مقالات را منتشر کرده اند که در آنها از ترکیب CA-125، HE4، و موقعیت یائسگی برای تشخیص زودهنگام تومور بدخیم تخمدانی استفاده نموده اند. مور و همکارانش از 259 زنی که برای توده های ضمائم 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، activin، inhibin، 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 مارکری است که می تواند به تنهایی برای تشخیص در مرحله I بیماری مورد استفاده قرار بگیرد. با این وجود ترکیب CA-125 و HE4  ارزیابی همزمان این پروتئین ها در سرم بیمار، بیومارکری دقیق تر برای شناسایی سرطان تخمدان می باشد.

**ROMA**اخیرا" 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 HE4و CA-125، برای سرطان تخمدان اپیتلیالی (EOC)، به دو گروه پرخطر و کم خطر طبقه بندی کرده است.این الگوریتم عبارت است از:

 predictive index (PI) = -12.0 + (2.38 × LN (HE4)) + (0.0626 × LN (CA125)) **:Premenopausal**

**: Postmenopausal** PI= - 8.09 + (1.04 × LN (HE4)) + (0.732 × LN (CA125))

**Predicted probability** (PP) = 100 × exp (PI)/ (1 + exp (PI)) **:**

**آستانه ی انتخاب شده برای ROMA:**

**زنان پیش از یائسگی:**

 = PP≥ 11.4%ریسک بالا برای تشخیص سرطان تخمدان اپیتلیالی

 = PP≤ 11.4%ریسک پایین برای تشخیص سرطان تخمدان اپیتلیالی

**زنان پس از یائسگی:**

 = PP≥ 29.9%ریسک بالا برای تشخیص سرطان تخمدان اپیتلیالی

 = PP≤ 29.9%ریسک پایین برای تشخیص سرطان تخمدان اپیتلیالی