

بررسی اینهیبین به عنوان تومور مارکر در خانم‌های یائسه مبتلا به بدخیمی‌های تخمدان

تاریخ دریافت مقاله: ۱۳۸۸/۱۲/۰۳ تاریخ پذیرش: ۱۳۸۸/۱۲/۱۷

چکیده

میترا مدرس گیلانی
مهشید کریمی*

گروه زنان و زایمان، دپارتمان انکولوژی
بیمارستان ولیعصر، دانشگاه علوم پزشکی تهران

زمینه و هدف: اینهیبین یک گلیکوپروتئین دایمیریک با اثر مهارى برهیپوفیز است. پس از یائسگی، مقدار آن تا حد غیر قابل اندازه‌گیری پایین می‌آید اما در خانم‌های مبتلا به سرطان تخمدان و نیز در موارد عود تومور پس از عمل افزایش قابل ملاحظه‌ای در میزان اینهیبین دیده می‌شود. **روش بررسی:** طی یک مطالعه توصیفی-تحلیلی-مقطعی، تعداد ۵۱ خانم منوپوز مشکوک به کانسر تخمدان مراجعه‌کننده به بیمارستان ولیعصر مجتمع بیمارستانی امام‌خمينی تهران انتخاب و از میان آنها تعداد ۳۸ نفر که پس از جراحی طبق تایید پاتولوژی، مبتلا به کانسر تخمدان بودند، به عنوان گروه بیمار و نیز ۳۸ مورد از خانم‌های منوپوزی که جهت بررسی روتین مراجعه کرده و هیچگونه مشکلی در سونوگرافی و معاینه نداشتند، انتخاب شدند. CA125 و اینهیبین توتال در هر دو گروه و در گروه بیماران در مرحله پی‌گیری پس از عمل اندازه‌گیری شد. **یافته‌ها:** در ۳۸ خانم مبتلا به سرطان تخمدان مورد بررسی، ۱۳ نفر (۳۴/۲٪) دارای افزایش میزان اینهیبین بودند. از این میان افزایش اینهیبین در گروه سرور آدنوکارسینوما، در سه مورد (۱۸/۸٪) از ۱۶ مورد و در گروه گرانولوزا در هر سه مورد (۱۰۰٪)، در گروه موسینوس در سه نفر (۷۵٪) از چهار بیمار و در بین ۳۸ نفر گروه کنترل، فقط سه نفر (۷/۹٪)، ملاحظه شد ($p=0/005$). از ۳۸ بیمار مبتلا، شش بیمار عود داشتند که به‌وضوح دارای افزایش تیترا اینهیبین بودند ($p=0/001$). **نتیجه‌گیری:** اینهیبین سرم تومور مارکر خوبی در تشخیص زودرس تومورهای موسینوس و گرانولوزای تخمدان می‌باشد. استفاده از CA125 و اینهیبین با هم به‌طور مشخصی درصد موفقیت تشخیص تومورهای تخمدان را افزایش می‌دهد.

کلمات کلیدی: تومور مارکر، اینهیبین، سرطان تخمدان.

*نویسنده مسئول، تهران، انتهای بلوار کشاورز، مجتمع بیمارستانی امام‌خمينی، مرکز تحقیقات بهداشت باروری ولیعصر، کد پستی ۱۴۱۹۱
تلفن: ۶۶۹۳۹۳۲۰
email: mkarimi6471@yahoo.com

مقدمه

از آنجا که میزان پنج ساله بقاء در خانم‌های مبتلا به سرطان تخمدان با پیشرفت بیماری به ترتیب زیر کاهش می‌یابد، در مرحله I (۹۰٪) و در مرحله II (۷۰٪) و در مرحله III (۳۷٪) لذا تشخیص زود هنگام، باعث افزایش میزان بقا بیماران می‌شود.^{۱,۲} رایج‌ترین روش برای تشخیص در حال حاضر، سونوگرافی و تومور مارکر CA125 است.^۳ اگرچه سایر مارکرهای تشخیصی تومور از جمله CA19-9، CA15-3 نیز گاهی استفاده می‌شوند اما میزان اختصاصیت و حساسیت هر کدام متفاوت می‌باشد. CA125 در بیش از ۸۰٪ از تومورهای غیر موسینوسی تخمدان تولید می‌شود.^۴

اینهیبین یک گلیکوپروتئین دایمیریک است که توسط گنادها ترشح و توسط پالس هیپوفیز کنترل می‌شود.^۵ اینهیبین از دو زنجیره تشکیل

اینهیبین Inhibin در انواع سرطان‌های تخمدان تولید می‌شود، بنابراین اندازه‌گیری دقیق و کنترل آن در تشخیص اولیه سرطان‌های تخمدان و همچنین در موارد عود پس از جراحی مفید می‌باشد. ارزش آن به‌خصوص در خانم‌های یائسه جهت تشخیص زودرس سرطان تخمدان حائز اهمیت می‌باشد، زیرا مقدار آن پس از دوران یائسگی در حالت طبیعی بسیار کم می‌شود.^۱ مرگ و میر خانم‌ها به‌علت سرطان اپی‌تلیال تخمدان بیش از سایر سرطان‌های زنان می‌باشد. براساس آمار انجمن بین‌المللی زنان و مامایی شیوع سرطان اپی‌تلیال تخمدان ۱۵ مورد در ۱۰۰ هزار خانم گزارش شده است. این سرطان‌ها در بیشتر موارد در مراحل پیشرفته، تشخیص داده می‌شود و

جدول ۱- توزیع فراوانی مثبت بودن Inhibin A, B در گروه بدخیم و کنترل

گروه	Inhibin A, B	
	-	+
بدخیم	۲۵(۶۵/۸)	۱۳(۳۴/۲)
کنترل	۳۵(۹۲/۱)	۳(۷/۹)
مجموع	۶۰(۷۸/۹)	۱۶(۲۱/۱)

جراحی مشخص شد که چهار نفر مبتلا به موسینوس آدنوکارسینوما هستند که از بین آنها سه نفر دچار افزایش اینهیبین توتال بودند (۷۵٪). سه بیمار از مجموع ۳۸ نفر، دچار گرانولوزاسل تومور بودند که همه این موارد دچار افزایش اینهیبین توتال بودند (۱۰۰٪). در مجموع این مارکر به طور معنی داری در گروه بیمار بالاتر از گروه شاهد بود ($p=0/005$) (جدول ۱). تومور مارکر CA125 نیز برای همه بیماران اندازه گیری شد. اینهیبین توتال سرم در بیمارانی که مبتلا به گرانولوزاسل تومور و موسینوس کارسینوما بودند به طور مشخص بالاتر از سایر تومورهای تخمدان بود. از مجموع ۳۸ بیمار شش بیمار دچار عود بیماری شدند (۱۵/۷٪)، که در آنها هم اینهیبین توتال به طور قابل توجهی بالا بود (۱۵/۷٪).

بحث

مطالعه Robertson در سال ۲۰۰۲ نشان داد که Inhibin در خانم‌های مبتلا به سرطان موسینوس تخمدان در مرحله I و II قابل اندازه گیری می باشد. همچنین مشخص شده است که در موارد عود تومور سلول گرانولوزا Inhibin سرم افزایش می یابد. بنابراین این طور پیشنهاد شده است که شاید به عنوان تست حساسی به خصوص در مراحل اولیه تشخیص تومور مفید می باشد. این مطالعه نشان داد که اندازه گیری Inhibin در بیمارانی که مشکوک به تومور اولیه هستند و همچنین جهت بررسی عود بعد از درمان مفید می باشد.^{۱۱} بررسی دیگری توسط Robertson در سال ۲۰۰۴ در مورد Inhibin انجام شد. در این مقاله آمده است که Inhibin توسط تومورهای تخمدان مختلفی تولید و ترشح می شود.

اندازه گیری سطوح سرمی آن به کمک Immuno assay ممکن است به عنوان یک کمک تشخیصی مؤثر در مراحل اولیه این بیماری‌ها باشد و همچنین می تواند به عنوان یک تومور مارکر در

شده است. زنجیره α از سه ناحیه و زنجیره β از دو زیر واحد A و زیر واحد B که از نظر وزن مولکولی متفاوت هستند درست شده است.^۷ اینهیبین در خانم‌هایی که تخمدان‌هایشان فعال می باشد موجود است. اینهیبین A و اینهیبین B همراه با زیر واحدهای آنها توسط فولیکول‌های تخمدان و جسم زرد تولید می شوند بنابراین در طی سیکل قاعدگی و دوران حاملگی وجود داشته و اثر فیدبکی بر روی ترشح FSH دارند.^۸ بعد از دوران یائسگی همراه با کاهش فولیکول‌های تخمدان مقدار اینهیبین به تدریج کاهش می یابد تا جایی که دیگر قابل اندازه گیری نمی باشد.^۹ هدف از این مطالعه استفاده از اینهیبین در تشخیص مراحل اولیه سرطان تخمدان می باشد.

روش بررسی

در طی این مطالعه‌ی توصیفی تحلیلی مقطعی، ۳۸ خانم یائسه‌ای که مشکوک به تومور تخمدان بودند و جهت جراحی در بخش انکولوژی زنان بیمارستان ولیعصر (عج) از فروردین ماه ۸۴ لغایت آذر ماه ۸۷ بستری بودند، مورد بررسی قرار گرفتند.

گروه کنترل شامل ۳۸ مورد از خانم‌های یائسه‌ای که برای بررسی روتین به درمانگاه زنان مراجعه کرده و در معاینه بالینی و سونوگرافی بدون علائمی از تومور تخمدان و یا سایر سرطان‌ها بودند، انتخاب شدند. میانگین سن بیماران و گروه کنترل، ۵۴ سال و حداقل دو سال از شروع یائسگی آنها گذشته بود. با استفاده از روش ELISA و با کیت Biosource (Invitrogen آلمان) نمونه‌ها بررسی شد و اینهیبین توتال و CA125 برای هر دو گروه یک بار قبل از جراحی و یک بار هم برای بیمارانی که پس از جراحی جهت پی گیری به درمانگاه انکولوژی مراجعه می کردند، اندازه گیری شد.

اطلاعات آماری پس از پردازش با نرم افزار SPSS و پیراست ۱۶ آنالیز شد. در مقایسه تحلیلی از تست χ^2 استفاده و مقادیر $p < 0/05$ معنی دار تلقی شد.

یافته‌ها

در بین ۳۸ بیماری که از نظر پاتولوژی بدخیمی آنها تأیید شده و مبتلا به سرطان تخمدان بودند. ۱۳ خانم اینهیبین توتال بالا داشتند (۳۴/۲٪). ۱۶ بیمار از نظر پاتولوژی دچار سرورآدنوکارسینوما بودند که از بین آنها سه نفر اینهیبین توتال بالا داشتند (۱۸/۸٪). بعد از

وجود داشت ($p < 0/001$). در چهار خانمی که توسط Inhibin پی‌گیری می‌شدند هنگام عود دچار افزایش توتال Inhibin شدند.^{۱۳} Inhibin سرم مارکر حساسی برای تشخیص و کنترل بیماران مبتلا به گرانولوزاسل تومور و موسینوس تومور تخمدان می‌باشد و سطح این مارکر بعد از عمل جراحی به‌طور مشخصی کاهش می‌یابد. این مارکر می‌تواند در تشخیص عود کانسر تخمدان به‌خصوص دو نوع ذکر شده مفید باشد.^{۱۴}

در مطالعه حاضر از ۳۸ بیمار مبتلا به سرطان تخمدان ثابت شده توسط پاتولوژی: ۱۶ بیمار از نظر پاتولوژی دچار سرور آدنوکارسینوما بودند که از بین ۱۶ نفر سه نفر آنها اینهیبین A و B بالا داشتند (۱۸/۸٪) و نیز در گروه موسینوس تومور، سه مورد از چهار بیمار، Inhibin A, B افزایش داشت (۷۵٪) و در تومورهای گرانولوزا Inhibin نوع B سرم به‌طور معنی‌داری بالاتر از گروه‌های دیگر بود (۱۰۰٪).

در مطالعه ما مشخص شد که همراهی Inhibin با CA125 به‌خصوص در تومورهای موسینوس و گرانولوزا به‌طور معنی‌داری بالاتر بود ($p = 0/005$). در بیماران ما بعد از عمل جراحی میزان Inhibin B, A و CA125 به‌طور چشمگیری کاهش یافت ($p = 0/001$). شش مورد عود تومور در مطالعه ما وجود داشت:

یک مورد گرانولوزاسل تومور، سه مورد سرور آدنوکارسینوما، یک مورد موسینوس آدنوکارسینوما و یک مورد Clear cell. در مطالعه ما مشخص شد که Inhibin A, B بعد از جراحی کاهش می‌یابد و در بیماران با عود تومور افزایش پیدا می‌کند و در تشخیص این گروه نیز می‌تواند مفید باشد ($p = 0/001$).

تشخیص عود تومورها بعد از عمل جراحی مفید واقع شود. این مارکرها به‌خصوص برای خانم‌های یائسه که در این دوره به‌طور معمول سطح Inhibin در آنها بسیار کم و یا حتی منفی می‌باشد مفید است. روش جدید بررسی این مارکر یعنی (Elisa) می‌تواند توتال Inhibin را برای ما اندازه‌گیری کند که به‌خصوص در مورد تومورهای سلول گرانولوزا و یا تومورهای موسینوس بسیار کمک‌کننده است.^{۱۲}

مطالعه‌ای توسط Tsigkou در سال ۲۰۰۷ در مورد توتال Inhibin انجام شد. در این مطالعه نمونه خون خانم‌های یائسه جمع‌آوری شد. در گروه سرطان تخمدان اپی‌تلیالی Stag II-III (۸۹ نفر) تومورهای خوش‌خیم ۲۵ نفر، کانسر پستان ۱۰ نفر و کولون ۱۰ نفر، کانسر معده ۱۰ و ۹۵ نفر هم‌گروه کنترل جمع‌آوری شد. در گروه کانسر اپی‌تلیال نمونه خون بعد از جراحی هم‌اندازه‌گیری شد. در چهار مورد که مبتلا به تومور موسینوس Stag IIC بودند نمونه خون از پی‌گیری هم‌اندازه‌گیری شد.^{۱۳}

نتایج این مطالعه نشان داد که سطح Inhibin توتال به‌طور معنی‌داری بالاتر از تومورهای خوش‌خیم و یا تومورهای غیر تخمدان و یا گروه کنترل بود ($p < 0/001$).

بیماران مبتلا به سرور کارسینوما که ۴۰ نفر بودند یا موسینوس کارسینوما که ۱۷ نفر بودند بالاترین میزان Inhibin توتال را نشان دادند ($p < 0/001$). با ویژگی ۹۵٪ Inhibin توتال ۳۷ بیمار از ۴۰ بیمار مبتلا به تومور سرور (۹۳٪) و ۱۶ نفر از ۱۷ بیمار مبتلا به تومور موسینوس (۹۴٪) را تشخیص داد. کاهش واضحی در توتال Inhibin خانم‌های مبتلا به سرطان‌های انواع سرور و موسینوس بعد از جراحی

References

- Robertson DM, Pruyers E, Burger HG, Jobling T, McNeilage J, Healy D. Inhibins and ovarian cancer. *Mol Cell Endocrinol* 2004;225(1-2):65-71.
- Bast RC Jr, Klug TL, St John E, Jenison E, Niloff JM, Lazarus H, et al. A radioimmunoassay using a monoclonal antibody to monitor the course of epithelial ovarian cancer. *N Engl J Med* 1983;309(15):883-7.
- Holschneider CH, Berek JS. Ovarian cancer: epidemiology, biology, and prognostic factors. *Semin Surg Oncol* 2000;19(1):3-10.
- Meyer T, Rustin GJ. Role of tumour markers in monitoring epithelial ovarian cancer. *Br J Cancer* 2000;82(9):1535-8.
- Lappöhn RE, Burger HG, Bouma J, Bangah M, Krans M, de Bruijn HW. Inhibin as a marker for granulosa-cell tumors. *N Engl J Med* 1989;321(12):790-3.
- Vale W, Hsueh A, Rivier C, Yu J. The inhibin/activin family of hormones and growth factor. In: Sporn M, Roberts AB, editors. *Peptide Growth Factors and Their Receptors*. New York: Springer-Verlag; 1990. p. 211-48.
- Burger HG, Cahir N, Robertson DM, Groome NP, Dudley E, Green A, et al. Serum inhibins A and B fall differentially as FSH rises in perimenopausal women. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1998;48(6):809-13.
- Groome NP, Illingworth PJ, O'Brien M, Pai R, Rodger FE, Mather JP, et al. Measurement of dimeric inhibin B throughout the human menstrual cycle. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81(4):1401-5.
- Baird DT, Smith KB. Inhibin and related peptides in the regulation of reproduction. *Oxf Rev Reprod Biol* 1993;15:191-232.
- Burger HG. Inhibin. *Reprod Med Rev* 1992;1:1-20.

11. Robertson DM, Stephenson T, Pruyers E, Burger HG, McCloud P, Tsigos A, et al. Inhibins/activins as diagnostic markers for ovarian cancer. *Molecular and Cellular Endocrinology* 2002;191(1):97-103.
12. Ciriş M, Erhan Y, Zekioglu O, Bayramoglu H. Inhibin alpha and beta expression in ovarian stromal tumors and their histological equivalences. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2004;83(5):491-6.
13. Tsigkou A, Marrelli D, Reis FM, Luisi S, Silva-Filho AL, Roviello F, et al. Total inhibin is a potential serum marker for epithelial ovarian cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92(7):2526-31.
14. Burger HG, Baillie A, Drummond AE, Healy DL, Jobling T, Marners P, et al. Inhibin and ovarian cancer. *J Reprod Immunol* 1998;39(1-2):77-87.

Inhibin as a tumor marker of ovarian cancer in postmenopausal women

Received: February 22, 2010 Accepted: March 08, 2010

Abstract

Mitra Modarres Gilani. M.D.
Mahshid Karimi. M.D.*

Department of Obstetrics &
Gynecology, Oncology vali e asr
Hospital, Tehran University of
Medical Sciences.

Background: Inhibin is a dimeric glycoprotein that has a depressive effect on the anterior hypophys secretion. The level of this tumor marker is undetectable in menopause women. In patients with gynecological cancer, especially granulosa and epidermal-type (mucinous), ovarian cancers considerable increase in the serum level of inhibin has been reported. The increased level of inhibin has been reported in patients with recurrent ovarian cancer.

Methods: We measured total serum inhibin and CA125 tumor marker level in 38 postmenopausal women with pathologically confirmed ovarian cancer before and after surgery out of 51 suspected women. Our control group were postmenopausal women that attended to our clinic for routine gynecologic check up. Both tumor markers were measured in these patients too.

Results: Among 38 women with ovarian cancer, 13(34.2%) had elevated serum levels of total inhibin. Among the 16 women with serous adenocarcinoma, 3 patients (18.8%) had elevated serum levels of inhibin. All the three women with granulosa cell tumor had elevated serum levels of inhibin (100%) and 3 of 4(75%) women with mucinous ovarian cancer had the same result. three out of 38 women in control group had elevated serum levels of inhibin. Among all 38 patients, 6(15.7%) showed tumor recurrence, that all were concomitant with rising of both serum CA125 and Inhibin levels ($p=0/001$).

Conclusions: Serum inhibin level is a usefull tumor marker in granulosa cell and in mucinous tumor of ovary. In this study combined inhibin and CA125 assay showed better results in early detection of ovarian cancer in comparison to either CA125 or inhibin alone.

Keywords: Inhibin, tumor marker, ovarian cancer.

*Corresponding author: Keshavarz Blvd.,
Imam Khomeini Hospital, Vali-asr-
Repruductive Health Research Cecter,
Tehran, Iran.
Tel: +98-21-66939320
email: mkarimi6471@yahoo.com