

بررسی ارزش تشخیصی CA125 و HE4 در مرحله‌بندی کانسر آندومتر

چکیده

دریافت: ۱۳۹۴/۰۴/۱۰ پذیرش: ۱۳۹۴/۰۶/۰۷ آنلاین: ۱۳۹۴/۰۷/۱۶

نرگس زمانی^۱

محمد حسین زمانی^۲

میترا مدرس گیلانی^{۳*}

۱- گروه زنان و زایمان، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران.

۲- دانشجوی دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران.

۳- گروه زنان و زایمان، دانشگاه علوم پزشکی تهران، فلوشیپ انکولوژی زنان، تهران، ایران.

زمینه و هدف: سرطان آندومتر شایعترین بدخیمی دستگاه ژنیتال در زنان می‌باشد. استفاده از روش‌های تشخیصی غیرتهاجمی مانند اندازه‌گیری بیومارکرهای سرمی CA125 و HE4 در صورتی که دقت تشخیص خوبی داشته باشند می‌توانند در فاز پیش از آغاز درمان جهت برنامه‌ریزی مناسب درمان برای بیمار به کار روند.

روش بررسی: در یک مطالعه مقطعی (Cross-sectional) ۶۸ بیمار که در فاصله زمانی بین آبان ۹۱ تا آبان ۹۳ با نمونه پاتولوژی کانسر آندومتر در بخش انکولوژی بیمارستان ولی عصر تحت عمل جراحی قرار گرفتند وارد مطالعه شدند. قبل از جراحی سطح سرمی بیومارکرها CA125 و HE4 اندازه‌گیری شد و دقت این تست‌ها برای تشخیص مرحله بیماری با روش‌های جراحی و پاتولوژیک مقایسه شد.

یافته‌ها: در این مطالعه از cut-off ۱۴۰ pM برای HE4 و cut-off ۳۵ kU/L برای مثبت بودن CA125 استفاده شد. از ۱۲ بیماری که میزان HE4 در آنها بیشتر از ۱۴۰ pmol/L بود یک نفر (۸/۳٪) درگیری میومتر کمتر از ۵۰٪ و ۱۱ نفر (۹۱/۷٪) با درگیری میومتر بیشتر از ۵۰٪ ($P < 0/001$) و همچنین یک نفر (۸/۳٪) در گروه درجه ۱، ۱۰ نفر (۸۳/۴٪) در گروه درجه ۲ و یک نفر (۸/۳٪) در گروه درجه ۳ قرار داشتند ($P < 0/035$). از ۲۶ بیماری که میزان CA125 در آنها بیشتر از ۳۵ kU/L بود، شش نفر (۲۳/۱٪) درگیری میومتر کمتر از ۵۰٪ و ۲۰ نفر (۷۶/۹٪) با درگیری میومتر بیشتر از ۵۰٪ ($P < 0/001$) و همچنین پنج نفر (۱۹/۲٪) در گروه درجه ۱، ۱۶ نفر (۶۱/۱٪) در گروه درجه ۲ و پنج نفر (۱۹/۲٪) در گروه درجه ۳ قرار داشتند ($P < 0/001$).

نتیجه‌گیری: میزان HE4 بیش از ۱۴۰ pmol/L و CA125 بیش از ۳۵ kU/L در Grade بالای تومور و تهاجم تومور به میومتر بیشتر دیده می‌شود.

کلمات کلیدی: سرطان آندومتر، مرحله، غدد لنفاوی، نفوذ به میومتر، استرومای سرویکس، grade، HE4، CA125.

* نویسنده مسئول: تهران، بلوار کشاورز، بیمارستان ولی عصر، بخش انکولوژی زنان

تلفن: ۰۲۱-۶۱۱۹۲۳۶۵

E-mail: mitra.modaresgilani@gmail.com

مقدمه

کانسر آندومتر شایعترین بدخیمی دستگاه تناسلی مونث است و حدود نیمی از کل موارد سرطان‌های مربوط به زنان را تشکیل می‌دهند^۱ و چهارمین سرطان شایع پس از پستان و ریه و کولورکتال بوده و هشتمین علت مرگ ناشی از بدخیمی در زنان است. اکثر بیماران دارای مراحل (Stage) اولیه بیماری پیش‌آگهی بسیار خوبی

دارند و طول عمر پنج ساله آنها حدود ۹۰٪ است.^۲ International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) در سال ۱۹۸۸، مرحله‌بندی کانسر آندومتر را از کلینیکال به جراحی تغییر داد.^۳ علاوه بر آن American Congress of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) مرحله‌بندی کامل از جمله بررسی سیتولوژی، لنفادنکتومی لگنی دو طرفه و پارائورت و رزکسیون کامل تومور را به‌عنوان جراحی اولیه پیشنهاد نموده است.^۴ اما لنفادنکتومی کار ساده‌ای نیست

غیر آندومترئوئید از طرح خارج و ۶۸ بیمار وارد طرح شدند. جهت آنالیز آماری داده‌ها از SPSS software, version 18 (SPSS, Inc., Chicago, IL, USA) استفاده گردید. نتایج داده‌های کمی به صورت میانگین \pm انحراف معیار و با استفاده از Student's t-test نمایش داده شد. داده‌های کیفی با فراوانی و درصد و به وسیله Chi-square test و Fisher's exact test بیان شدند. جهت تحلیل همبستگی از Pearson Correlation Coefficient استفاده گردید. $P < 0.05$ از نظر آماری معنادار در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

در این مطالعه ۸۰ بیمار مبتلا به سرطان آندومتر از نوع آندومترئوئید وارد شدند. در مجموع ۱۲ بیمار به دلیل وجود معیارهای خروج و عدم تکمیل یافته‌های مورد بررسی حذف شدند و ۶۸ بیمار تحت ارزیابی پایانی قرار گرفتند. از نظر سن، ۲۵ نفر (۳۶/۸٪) زیر ۵۰ سال و (۵۴/۴٪) ۳۷-۵۰ سال و (۸/۸٪) بالای ۷۰ سال سن داشتند.

از مجموع ۶۸ بیمار، ۵۶ مورد (۸۲/۴٪) HE4 کمتر از ۱۴۰ pmol/L و (۱۷/۶٪) HE4 بیشتر از ۱۴۰ pmol/L داشتند. از مجموع ۶۸ بیمار، ۴۲ نفر (۶۱/۸٪) CA125 کمتر از ۳۵ و ۲۶ نفر (۳۸/۲٪) CA125 بیشتر از ۳۵ kU/I داشتند.

بر اساس نتایج جدول ۱ اختلاف معناداری بین سطح سرمی HE4 با مرحله بیماری، میزان درگیری تومور، درجه، درگیری غدد لنفاوی و استرومای سرویکس وجود داشت.

از ۱۲ بیماری که میزان HE4 در آنها بیشتر از ۱۴۰ pmol/L بود، در مجموع یک نفر (۸/۳٪) در گروه درجه ۱، ۱۰ نفر (۸۳/۴٪) در گروه درجه ۲ و یک نفر (۸/۳٪) در گروه درجه ۳ قرار داشتند.

از این ۱۲ بیمار، هشت نفر (۶۶/۷٪) بدون درگیری لنفونود و چهار نفر (۳۳/۳٪) با درگیری آن، شش نفر (۵۰٪) بدون درگیری استرومای سرویکس و شش نفر (۵۰٪) با درگیری استرومای آن بودند. بر اساس این نتایج اختلاف معناداری بین سطح سرمی HE4 با مرحله بیماری، میزان درگیری میومتر، درجه تومور، درگیری غدد لنفاوی و درگیری استرومای سرویکس وجود داشت. در کل، ۱۴ نفر (۲۶/۹٪) از گروه درجه ۱، شش نفر (۶۶/۷٪) از

نیاز به بودن یک فلوشیپ انکولوژی زنان می‌باشد و علاوه بر آن لنفادنکتومی سبب یکسری عوارض از جمله ترومبوز وریدهای عمقی (DVT) لنفوسیت، ادم لنفاوی اندام‌های تحتانی، صدمات عصبی، عروقی و نیاز به تزریق خون می‌گردد.^{۶۵} در مرحله یک بیماری لنفادنکتومی سبب عوارض متوسط تا شدید در ۱۳٪ بیماران گردیده است.^۷ به همین دلیل در تعدادی از مراکز انجام لنفادنکتومی بستگی به وجود ریسک فاکتور جهت متاستاز به غدد لنفاوی، از جمله مرحله تومور، میزان نفوذ به میومتر دارد.^۸ امروزه اساس تشخیص و مرحله کانسر آندومتر، روش‌های جراحی و پاتولوژیک ناشی از آن می‌باشد اما استفاده از سایر روش‌های تشخیصی غیرتهاجمی مانند اندازه‌گیری بیومارکرهای HE4 و CA125 در صورتی که دقت تشخیصی خوبی داشته باشند می‌توانند به جای ارزیابی‌های پاتولوژیک به ویژه در فاز پیش از آغاز درمان جهت برنامه‌ریزی مناسب درمان برای بیمار انجام شود. اما این امر نیازمند اثبات کارایی این روش‌ها می‌باشد بر همین اساس بر آن شدیم تا در این مطالعه، میزان همخوانی Staging کانسر آندومتر (یافته‌های جراحی و هیستوپاتولوژیک) با سطح سرمی HE4 و CA125 به‌عنوان یک فاکتور پروگنوستیک (مانند عمق نفوذ تومور، درجه تومور، متاستاز به غدد لنفاوی) جهت کانسر آندومتر بررسی کنیم.

روش بررسی

این بررسی یک مطالعه مقطعی (Cross-sectional) بود که بر روی زنان مبتلا به کانسر آندومتر بستری در بخش انکولوژی زنان از آبان ۱۳۹۱ تا آبان ۱۳۹۳ انجام شد.

موارد پرتو درمانی پیشین لگنی، شیمی درمانی یا هورمون درمانی پیشین و عود دوباره سرطان از مطالعه خارج شدند. همه این بیماران تشخیص کانسر آندومتر آنها با نمونه بیوپسی یا کورتاژ تشخیصی آندومتر به اثبات رسیده بود و سطح سرمی HE4 و CA125 آنها پیش از جراحی اندازه‌گیری شد و همه آنها توسط فلوشیپ انکولوژی زنان تحت هیستریکتومی و سالپینگوآفورکتومی دو طرفه و لنفادنکتومی لگنی دو طرفه و گاهی تحت لنفادنکتومی پارائورت بیوپسی از امتنوم قرار گرفتند. در طی این مدت ۹۰ بیمار انتخاب شد که از بین آنها ۲۲ بیمار به دلیل عدم انجام HE4 و CA125 پیش از جراحی و پاتولوژی

جدول ۱: توزیع میزان HE4 مثبت و منفی بر حسب تفکیک متغیرهای پژوهش

P*	HE4 کمتر از ۱۴۰ pmol/L	HE4 بیشتر از ۱۴۰ pmol/L	متغیر
			FIGO
۰/۰۰۳	۴۷(۹۰/۴)	۵(۹/۶)	۱
	۶(۶۶/۷)	۳(۳۳/۳)	۲
	۳(۴۲/۹)	۴(۵۷/۱)	۳
			درگیری میومتر
۰/۰۰۱	۱(۱۰۰)	۰(۰)	منفی
	۳۷(۹۷/۴)	۱(۲/۶)	کمتر از ۵۰٪
	۱۸(۶۲/۱)	۱۱(۳۷/۹)	بیشتر از ۵۰٪
			گرید
۰/۰۳۵	۲۷(۹۶/۵)	۱(۳/۵)	۱
	۲۵(۷۱/۵)	۱۰(۲۸/۵)	۲
	۴(۸۰)	۱(۲۰)	۳
			درگیری لنف نود
۰/۰۰۷	۵۴(۸۵/۲)	۸(۱۴/۸)	منفی
	۲(۳۳/۴)	۴(۶۶/۶)	مثبت
			درگیری استرومای سرویکس
۰/۰۱۲	۴۸(۸۸/۹)	۶(۱۱/۱)	منفی
	۸(۵۷/۲)	۶(۴۲/۸)	مثبت

*آزمون آماری: Chi-square test، P<۰/۰۵ معنادار می‌باشد.

گروه درجه ۲ و شش نفر (۸۵/۷٪) از گروه درجه ۳ میزان CA125 بیشتر از ۳۵ kU/L داشتند.

در مجموع هیچ‌یک از بیماران با عدم درگیری میومتر، شش نفر (۱۵/۷٪) با درگیری میومتر کمتر از ۵۰٪، ۲۰ نفر (۶۸/۹٪) با درگیری میومتر بیشتر از ۵۰٪، پنج نفر (۱۷/۸٪) از گروه GI، ۱۶ نفر (۴۵/۷٪) از گروه GII، ۵ نفر (۱۰/۰٪) از گروه GIII، ۲۰ نفر (۳۳/۳٪) با عدم درگیری لنف‌نود، ۶ نفر (۱۰/۰٪) با درگیری لنف‌نود، ۱۶ نفر (۲۹/۴٪) با عدم درگیری استرومای سرویکس و ۱۰ نفر (۷۱/۴٪) با درگیری استرومای سرویکس میزان CA125 بیشتر از ۳۵ kU/L داشتند (جدول ۳).

بر اساس نتایج به‌دست آمده بین سطح سرمی CA125 در بیماران مبتلا به کانسر آندومتر با مرحله بیماری، میزان درگیری میومتر، Grade تومور، درگیری غدد لنفاوی و درگیری استرومای سرویکس ارتباط معناداری وجود داشت.

جدول ۲: توزیع میزان متغیرهای مطالعه در بیماران با HE4 بیشتر از ۱۴۰ pmol/L

متغیر	HE4 بیشتر از ۱۴۰ pmol/L
درگیری میومتر	
کمتر از ۵۰٪	۱(۸/۳)
بیشتر از ۵۰٪	۱۱(۹۱/۷)
درجه	
۱	۱(۸/۳)
۲	۱۰(۸۳/۴)
۳	۱(۸/۳)
درگیری لنف‌نود	
منفی	۸(۶۶/۷)
مثبت	۴(۳۳/۳)
درگیری استرومای سرویکس	
منفی	۶(۵۰)
مثبت	۶(۵۰)

جدول ۳: توزیع میزان CA125 مثبت و منفی بر حسب تفکیک متغیرهای مطالعه

P*	CA125 کمتر از ۳۵ kU/L	CA125 بیشتر از ۳۵ kU/L	متغیر
			FIGO
۰/۰۰۲	۳۸(۰/۷۳/۱)	۱۴(۰/۲۶/۹)	۱
	۳(۰/۳۳/۳)	۶(۰/۶۶/۷)	۲
	۱(۰/۱۴/۳)	۶(۰/۸۵/۷)	۳
۰/۰۰۰۱			درگیری میومتر
	۱(۰/۱۰۰)	۰(۰/۰)	منفی
	۳۲(۰/۸۴/۳)	۶(۰/۱۵/۷)	کمتر از ۵۰٪
	۹(۰/۳۱/۱)	۲۰(۰/۶۸/۹)	بیشتر از ۵۰٪
۰/۰۰۱			گرید
	۲۳(۰/۸۲/۲)	۵(۰/۱۷/۸)	۱
	۱۹(۰/۵۴/۳)	۱۶(۰/۴۵/۷)	۲
	۰(۰/۰)	۵(۰/۱۰۰)	۳
۰/۰۰۲			درگیری لنفنود
	۴۲(۰/۶۶/۷)	۲۰(۰/۳۳/۳)	منفی
	۰(۰/۰)	۶(۰/۱۰۰)	مثبت
۰/۰۰۶			درگیری استرومای سرویکس
	۳۸(۰/۷۰/۴)	۱۶(۰/۲۹/۶)	منفی
	۴(۰/۲۸/۶)	۱۰(۰/۷۱/۴)	مثبت

*آزمون آماری: Chi-square test, P<۰/۰۵ معنادار می‌باشد.

بحث

میانگین سن درگیری زنان به این بیماری ۶۱ سال می‌باشد. اکثریت زنان در زمان تشخیص بیماری بالای ۵۰ سال سن دارند.^{۱۰} در مطالعه ما بیش از ۶۰٪ افراد مبتلا به کانسر اندومتر بالای ۵۰ سال سن داشتند. در مطالعات مشابهی که از ایران در مورد کانسر اندومتر انجام شده است نیز متوسط سن ابتلا به این بیماری بالای ۵۰ سال بوده است. در مطالعه Zamani و همکاران میانگین سن ۵۳/۳ سال و در مطالعه Aminimoghaddam و همکاران، میانگین ۵۹/۹ سال گزارش شده است.^{۱۲}

مهمترین هدف ارزیابی پیش از عمل، دست یافتن به اطلاعاتی است که می‌تواند تیم جراحی را در هدایت دقیق‌تر و بهتر درمان هر فردی یاری رساند. ارزیابی پیش از عمل شامل بررسی خون،

جدول ۴: توزیع میزان متغیرهای مطالعه در بیماران با CA125 بیشتر از ۳۵ kU/L

متغیر	CA125 بیشتر از ۳۵ kU/L
درگیری میومتر	
کمتر از ۵۰٪	۶(۰/۲۳/۱)
بیشتر از ۵۰٪	۲۰(۰/۷۶/۹)
درجه	
۱	۵(۰/۱۹/۲)
۲	۱۶(۰/۶۱/۶)
۳	۵(۰/۱۹/۲)
درگیری لنفنود	
منفی	۲۰(۰/۷۶/۹)
مثبت	۶(۰/۲۳/۱)
درگیری استرومای سرویکس	
منفی	۱۶(۰/۶۱/۶)
مثبت	۱۰(۰/۳۸/۴)

OR: ۷/۴۴). همچنین این ارتباط در مورد عمق درگیری میومتر نیز درست است، هرچند ارتباطی بین سطح CA125 بیشتر از ۳۵ kU/L و نوع هیستولوژی تومور مشاهده نشد.^{۲۲} در مطالعه ما از ۲۶ بیماری که میزان CA125 بیشتر از ۳۵ kU/L داشتند، ۷۶/۹٪ درگیری میومتر بیشتر از ۵۰٪، ۶۱/۶٪ Grade II، ۱۹/۲٪ Grade III و همچنین ۷۶/۹٪ بدون درگیری لنفنود بودند.

بر اساس گزارش پاتولوژی ۷۶/۵٪ از بیماران در گروه FIGO I، ۱۳/۲٪ در گروه FIGO II و ۱۰/۳٪ در گروه FIGO III قرار گرفتند. در مطالعه‌ای که توسط Moore بر روی ۱۷۰ بیمار مبتلا به سرطان آندومتر صورت گرفته نتایج مشابهی در Stage بیماران به دست آمده است.

بر اساس گزارش پاتولوژی ۱/۵٪ فاقد درگیری میومتر، ۵۵/۹٪ درگیری میومتر کمتر از ۵۰٪ و ۴۲/۶٪ درگیری میومتر بیشتر از ۵۰٪ داشتند.^{۱۶} در مطالعه Zamani و همکاران عدم درگیری میومتر در درصد بالاتری از بیماران (۱۶٪) مشاهده می‌شود.^{۱۱} بر اساس گزارش پاتولوژی ۴۱/۲٪ درجه ۱، ۵۱/۵٪ درجه ۲ و ۷/۴٪ درجه ۳ داشتند و همچنین ۵۳٪ از بیماران درجه ۱ و ۳۳٪ درجه ۲ داشتند.^{۱۱} در مطالعه Aminimoghaddam و همکاران در پاتولوژی زنان مبتلا ۴۵/۱٪ گرید ۱، ۱۹/۳٪ گرید ۲ و ۳۵/۶٪ گرید ۳ گزارش شد.^{۱۲}

بر اساس گزارش مطالعه ما ۶۲ نفر (۹۱/۲٪) فاقد درگیری لنفنود و شش نفر (۸/۸٪) دارای درگیری لنفنود بودند. این در حالی است که در مطالعه Sebastianelli میزان درگیری لنفنود در بیماران ۴۰ مورد از ۱۸۶ بیمار (۲۱/۵٪) بوده است. بر اساس گزارش پاتولوژی ۵۴ نفر (۷۹/۴٪) فاقد درگیری استرومای سرویکس و ۱۴ نفر (۲۰/۶٪) دارای درگیری استرومای سرویکس بودند.^{۲۲} در مطالعه Sebastianelli میزان درگیری سرویکس ۱۸/۲٪ گزارش شده است که مشابه با مطالعه حاضر می‌باشد.

بر اساس نتایج به دست آمده بین سطح سرمی CA125 و HE4 در بیماران مبتلا به کانسر آندومتر با مرحله بیماری، میزان درگیری میومتر، Grade تومور، درگیری غدد لنفاوی و درگیری استرومای سرویکس ارتباط معناداری وجود دارد. بنابراین از این تست‌ها می‌توانیم در جهت برنامه‌ریزی درمانی مناسب برای بیماران استفاده نماییم.

سپاسگزاری: این مقاله حاصل بخشی از پایان‌نامه تحت عنوان

رادیولوژی و سیتولوژی می‌تواند گستره عمل را مشخص سازد. افزون بر آن، استفاده از بیومارکرها کاربرد گسترده‌ای در بررسی تومور آندومتر دارند.^{۱۳،۹}

یکی از این تومور مارکرها HE4 می‌باشد که در تعیین شدت تهاجم بیماری اهمیت دارد.^{۱۵،۴} در این مطالعه از Cut-off از pmol/L ۱۴۰ برای مثبت بودن HE4 استفاده شد که حدود ۱۷٪ از بیماران بالا گزارش شد. در پژوهش Moore و همکاران، سطح HE4 در ارزیابی میزان درگیری تومور مورد بررسی قرار گرفت و مشخص شد که سطح بالای ۷۰ pmol/L به طور معناداری در افراد با stage IA، کمتر از stage IB رویت می‌شود. همچنین بین میزان HE4 با درگیری لنفنود و درگیری خارج رحمی ارتباطی گزارش نشد. اگرچه بین میزان HE4 با عمق درگیری میومتر و درجه ضایعه ارتباط معناداری رویت شد.^{۱۷} در مطالعه ما نیز از ۱۲ بیماری که میزان HE4 در آنها بیشتر از pmol/L ۱۴۰ بود، یک نفر (۸/۳٪) درگیری میومتر کمتر از ۵۰٪ و ۱۱ (۹۱/۷٪) با درگیری میومتر بیشتر از ۵۰٪ و همچنین یک نفر (۸/۳٪) در گروه Grade I، ۱۰ (۸۳/۴٪) در گروه Grade II و یک نفر (۸/۳٪) در گروه Grade III قرار داشتند که هم‌راستا با مطالعات دیگر می‌باشد. در مطالعه Moore و همکاران نشان داده شد که HE4 در همه مراحل کانسر آندومتر افزایش می‌یابد و در مراحل اولیه کانسر نسبت به CA125 حساس‌تر بوده و از آن می‌توان به عنوان مارکر جهت تشخیص زودرس عود کانسر آندومتر و بررسی پاسخ به درمان استفاده نمود. به گزارش این پژوهشگران در اختصاصیت ۹۵٪، میزان حساسیت تشخیص فرد مبتلا از فرد سالم در HE4 ۴۵/۵٪ و در CA125 ۲۴/۵٪ می‌باشد.^{۱۶}

بیومارکر دیگری که در زمینه انکولوژی زنان به طور گسترده‌ای کاربرد دارد، CA125 می‌باشد. زمانی که از Cut-off بالاتر از ۳۵ kU/L استفاده شود، ۱۷٪ از متاستازها کشف می‌شوند.^۹ در این بررسی از مجموع ۶۸ بیمار، ۴۲ نفر (۶۱/۸٪) CA125 کمتر از ۳۵ kU/L و ۲۶ نفر (۳۸/۲٪) CA125 بیشتر از ۳۵ kU/L داشتند. در مطالعه Sebastianelli و همکاران پیشنهاد شده که میزان CA125 سرم پیش از عمل، تست ساده‌ای برای پیدا کردن بیماران با آدنوکارسینوما پیشرفته آندومتر می‌باشد.^{۱۸} در این بررسی مشخص شد ۵۶٪ از بیماران با stage بالا (III و IV) در مقابل ۱۶٪ از بیماران با Stage پایین، سطح CA125 بیشتر از ۳۵ kU/L داشتند ($P < 0/001$).

۹۴-۱۳۹۳ و کد می باشد که با حمایت دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی تهران اجرا شده است.

"بررسی ارزش تشخیصی HE4, CA125, MRI در Staging کانسر اندومتر" در مقطع دکترای تخصصی در رشته زنان و زایمان در سال

References

1. Ben-Shachar I, Pavelka J, Cohn DE, Copeland LJ, Ramirez N, Manolitsas T, et al. Surgical staging for patients presenting with grade 1 endometrial carcinoma. *Obstet Gynecol* 2005;105(3):487-93.
2. Chan JK, Wu H, Cheung MK, Shin JY, Osann K, Kapp DS. The outcomes of 27,063 women with unstaged endometrioid uterine cancer. *Gynecol Oncol* 2007;106(2):282-8.
3. Frederick PJ, Straughn JM Jr. The role of comprehensive surgical staging in patients with endometrial cancer. *Cancer Control* 2009;16(1):23-9.
4. Orr J, Chamberlain D, Kilgore L, Naumann W, Walker J, Berek J. Management of endometrial cancer. *ACOG Pract Bull* 2005;65:1-13.
5. Aalders JG, Thomas G. Endometrial cancer: revisiting the importance of pelvic and para aortic lymph nodes. *Gynecol Oncol* 2007;104(1):222-31.
6. Loeb S, Partin AW, Schaeffer EM. Complications of pelvic lymphadenectomy: do the risks outweigh the benefits? *Reviews in Urology* 2010;12(1):20-24.
7. Mohan DS, Samuels MA, Selim MA, Shalodi AD, Ellis RJ, Samuels JR, et al. Long-term outcomes of therapeutic pelvic lymphadenectomy for stage I endometrial adenocarcinoma. *Gynecol Oncol* 1998;70(2):165-71.
8. Trimble EL, Kosary C, Park RC. Lymph node sampling and survival in endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 1998;71(3):340-3.
9. Saarelainen S. Preoperative assesment of endometrial carcinoma [dissertation]. Finland: University of Tampere; 2013.
10. Creasman WT, Odicino F, Maisonneuve P, Beller U, Benedet JL, Heintz AP, et al. Carcinoma of the corpus uteri. *J Epidemiol Biostat* 2001;6(1):47-86.
11. Zamani F, Goodarzi S, Hallaji F, Zamiri A, Deilami T, Malek M, et al. Diagnostic value of pelvic MRI for assessment of the depth of myometrial invasion and cervical involvement in endometrial cancer: comparison of new versus old FIGO staging. *Iran J Radiol* 2012;9(4):202-08.
12. Aminimoghaddam S, Mahmoudzadeh F, Maghsoudnia A, Ghaemmaghami F. Intraoperative visualization, frozen section, and permanent pathology in endometrial cancer. *Tehran Univ Med J* 2014;72(9):617-22.
13. Sorosky JI. Endometrial cancer. *Obstet Gynecol* 2008;111(2 Pt 1):436-47.
14. Bignotti E, Ragnoli M, Zanotti L, Calza S, Falchetti M, Lonardi S, et al. Diagnostic and prognostic impact of serum HE4 detection in endometrial carcinoma patients. *Br J Cancer* 2011;104(9):1418-25.
15. Mutz-Dehbalaie I, Egle D, Fessler S, Hubalek M, Fiegl H, Marth C, et al. HE4 is an independent prognostic marker in endometrial cancer patients. *Gynecol Oncol* 2012;126(2):186-91.
16. Moore RG, Brown AK, Miller MC, Badgwell D, Lu Z, Allard WJ, et al. Utility of a novel serum tumor biomarker HE4 in patients with endometrioid adenocarcinoma of the uterus. *Gynecol Oncol* 2008;110(2):196-201.
17. Moore RG, Brown AK, Miller MC, Badgwell D, Lu Z, Allard WJ, et al. Utility of a novel serum tumor biomarker HE4 in patients with endometrioid adenocarcinoma of the uterus. *Gynecol Oncol* 2008;110(2):196-201.
18. Sebastianelli A, Renaud MC, Grégoire J, Roy M, Plante M. Preoperative CA 125 tumour marker in endometrial cancer: correlation with advanced stage disease. *J Obstet Gynaecol Can* 2010;32(9):856-60.

Utility of tumor marker HE4 and CA125 to predict staging in endometrioid adenocarcinoma of the uterus

Narges Zamani M.D.¹
 Mohammadhossein Zamani
 Medical student²
 Mitra Modaresgilani M.D.^{3*}

1- Department of Gynecology and Obstetrics, Vali-e-Asr Hospital, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

2- Student of School of Medicine, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

3- Department of Gynecology Oncology, Vali-e-Asr Hospital, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

Abstract

Received: 01 Jul. 2015 Accepted: 29 Aug. 2015 Available online: 08 Oct. 2015

Background: Endometrial carcinoma is considered the most common gynecological cancer in the world. Pelvic and para-aortic lymphadenectomy is widely advised based on FIGO staging system. The purpose of this study was to determine whether the biomarker human epididymis protein 4(HE4) correlates with depth of myometrial invasion, histologic grade and metastases in patients with endometrioid adenocarcinoma of the uterus.

Methods: This was a cross-sectional study in women with biopsy-proven endometrioid adenocarcinoma in the gynecological ward of Vali-e-Asr Hospital from October 2012 to October 2014. The concentrations of HE4 and CA125 were assessed before surgery and all surgical specimens were reviewed by dedicated gynecologic pathologists. The results were compared with the final histopathology report.

Results: A total of 80 patients were initially entered in this study. Twelve patients were excluded because they didn't have tumor marker. Most of patients (76%) was in stage I disease. Levels of serum HE4 greater than 140 PM and CA125 greater than 35 kU/L observed in 12(17%) and 26(38.2%) of patients, respectively. Of the 52 patients with stage I, 14(26.9%) had CA125 \geq 35 KU/L, compared with 6(66.7%) of the 9 patients with stage II and 6(85.7%) of the 7 patients with stage III (P<0.002). A significant increase in serum CA125 level was noted in patients with grade III tumors, deep myometrial invasion, cervical stromal involvement and nodal metastasis (P<0.001, P<0.0001, P<0.006, P<0.002). Among the group of patients with early stage disease a significant increase in serum CA125 was noted in patients with deep myometrial invasion. Five out of 52 patients (9.6%) in stage I had HE4 level \geq 140 PM, compared with 3 patients (33.3%) with stage II and 4 patients (57.1%) with stage III disease (P<0.003). A significant increase in serum HE4 level was noted in patients with grade III tumors, deep myometrial invasion, cervical stromal involvement and nodal metastasis (P<0.035, P<0.001, P<0.012, P<0.007).

Conclusion: Human epididymis protein 4 (HE4) and CA125 may be a useful markers preoperatively in the clinical decision making for determining the need for lymph node dissection in women with endometrial cancer.

Keywords: CA125, cross-sectional studies, endometrial cancer, HE4, lymph node excision, myometrium, neoplasm staging, tumor markers.

* Corresponding author: Department of Gynecology Oncology, Vali-e-Asr Hospital, Keshavarz Blvd., Tehran, Iran.
 Tel: +98- 21- 61192365
 E-mail: mitra.modaresgilani@gmail.com