

Effect of Serum Levels of P53, CA125, CA19-9 and Oestradiol in Prognosis of Patients with Endometrial Carcinoma

Amir Vahedi^{1*}, Ali Dastranj¹, Bahareh Mehramoz¹, Mehri Jafari Shobeiri², Elahe Ouladehsahebmadarek², Maniegh Sanyah Melli², Parvin Mostafa Gharabaghi², Parvin Bastani², Majid Mahallei³, Morteza Ghojzadeh⁴

¹Department of Pathology, School of Medicine, Center for Women's Health Research Zahra, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran

²Department of Obstetrics and Gynecology, School of Medicine, Center for Women's Health Research Zahra, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran

³Department of Pediatrics, School of Medicine, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran

⁴Digestive Disease Research Center, School of Medicine, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran

Received: 29 Jun, 2013 Accepted: 1 Sep, 2013

Abstract

Background and Objectives: Endometrial carcinoma is one of the most common women gynecological malignancies. Unfortunately, screening programs in endometrial carcinoma is not successful such as cervical carcinoma. The aim of this research was to evaluate the tests in predictive of endometrial carcinoma prognosis for preoperation approach and treatment.

Material and Methods: In a cross-sectional study, 24 patients with endometrial carcinoma were investigated. Preoperative serum levels of P53, CA125, CA19-9, oestradiol in comparison with prognostic pathologic factors were evaluated, and the obtained results were analyzed.

Results: The mean age of study was 54/7+6/7 years. Serum levels of CA125 in endometrioid, serous, and clear cell carcinoma was 176, 270, and 480U/ml, Serum levels of CA19-9 was 157, 125, and 380 U/ml, Serum levels of P53 was 5/2, 9, and 12 ng/ml, Serum levels of oestradiol was 31/5, 47/5, and 120 Iu/ml. Serum levels of P53, CA125, Ca19-9, oestradiol in patients with endometrial carcinoma was higher than normal range. Also serum levels of these markers in patients with poor prognosis, like grade 3, clear cell carcinoma type, and extra uterine invasion is higher.

Conclusion: The high preoperative serum levels of P53, CA125, Ca19-9, oestradiol were associated with poor prognosis. Therefore, serious intervention could be helpful in this regard.

Keywords: Endometrial Carcinoma, CA125, CA19-9, P53, Oestradiol

Corresponding author

Email:Amirvahedy@gmail.com

مقاله پژوهشی

تاثیر سطح سرمی استرادیول، CA125، CA19-9 و P53 بر پیش آگهی بیماران مبتلا به کارسینوم آندومتر

امیر واحدی^{۱*}، علی دسترنج^۱، بهاره مهرآموز^۱، مهري جعفری شبیری^۲، الهه اولاد صاحب مدارک^۳، منیژه سیاح ملی^۴، پروین مصطفی قره‌باغی^۲، پروین باستانی^۲، مجید محله‌ای^۲، مرتضی قوجازاده^۲

^۱گروه پاتولوژی، دانشکده پزشکی، مرکز تحقیقات سلامت زنان الزهرا (س)، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران
^۲گروه زنان و مامایی، دانشکده پزشکی، مرکز تحقیقات سلامت زنان الزهرا (س)، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران
^۳گروه کودکان، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران
^۴مرکز تحقیقات بیماریهای گوارش و کبد، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران

دریافت: ۹۲/۴/۸ پذیرش: ۹۲/۶/۱۰

چکیده

زمینه و اهداف: کارسینوم آندومتر جزو شایعترین بدخیمی‌های ژنیکولوژیک در زنان می باشد. متأسفانه برنامه‌های بیماری‌یابی در کاهش شیوع کارسینوم آندومتر موفقیت مشابهی مثل برنامه‌های بیماری‌یابی کارسینوم مهاجم سرویکس نداشته است. هدف از این مطالعه بررسی تستهای سرمی در تخمین پروگنوز کارسینوم برای طرح‌ریزی پروتکل درمانی، قبل از انجام عمل جراحی نهایی می باشد.

مواد و روش‌ها: در یک مطالعه مقطعی تعداد ۲۴ بیمار مبتلا به کارسینوم آندومتر از نظر سطوح سرمی فاکتورهای CA125، CA19-9، P53 و استرادیول، قبل از عمل جراحی در مقایسه با یافته‌های پاتولوژیک بعد از عمل مورد بررسی قرار گرفتند.

یافته‌ها: سن بیماران مورد مطالعه بین ۳۸ تا ۶۱ سال با میانگین 54.7 ± 6.7 سال بود. سطح سرمی CA125 در کارسینومهای آندومتریوئید، سروزی و Clear Cell به ترتیب ۱۷۶، ۲۷۰ و ۴۸۰ U/ml و سطح سرمی CA19-9 به ترتیب ۱۲۵، ۱۵۷ و ۳۸۰ U/ml و سطح سرمی P53 به ترتیب ۹ و ۱۲ ng/ml و سطح سرمی استرادیول به ترتیب ۳۱/۵، ۴۷/۵ و ۱۲۰ IU/ml بود. سطح سرمی مارکرهای CA125، CA19-9، P53 و استرادیول، در بیماران مبتلا به کارسینوم آندومتر، افزایش قابل ملاحظه‌ای نسبت به سطوح نرمال این مارکرها نشان می‌دهد و همچنین در بیمارانی که پروگنوز ضعیف‌تری دارند یعنی کانسر با Grade III، نوع هیستولوژیک Clear Cell Ca و تهاجم به خارج از آندومتر، نسبت به دیگر بیماران بالاتر بود.

نتیجه‌گیری: مقادیر سرمی بالای این مارکرها می‌تواند قبل از انجام عمل جراحی، نشان‌دهنده پروگنوز ضعیف بیماری باشد. و نیازمند مداخلات جدی‌تری باشد.

کلید واژه‌ها: کارسینوم آندومتر، CA125، CA19-9، P53، استرادیول

*ایمیل نویسنده رابط: Amirvahedy@gmail.com

مقدمه

رخ می‌دهد و بیشتر از نوع سروز پاپیلری می‌باشد و اکثراً به علت جهش در P53 اتفاق می‌افتد. برخی از موارد کانسر آندومتر نیز سالها پس از پرتو‌نابی به لگن به سایر دلایل دیده می‌شوند و از انواع آندومتریوئید یا پاپیلاری سروز هستند (۱ و ۲). بعضی از پولیپ‌های آندومتر در افراد منوپوز بخصوص اگر اندازه بزرگ داشته باشند، قابلیت تبدیل شدن به کانسر آندومتر را دارند. از نظر میکروسکوپی تقریباً ۸۰٪ تومورهای اپی تلیال بدخیم آندومتر، آدنوکارسینوم‌های معمولی است که می‌تواند به انواع با تمایز خوب (گرید I، ۵۰٪ موارد) با تمایز متوسط (گرید II، ۳۵٪ موارد)

کارسینوم آندومتر شایعترین بدخیمی ژنیکولوژیک در کشورهای پیشرفته است. این بیماری بطور تپیک در زنان مسن ایجاد می‌شود و ۸۰٪ بیماران در زمان تشخیص یائسه می‌باشند. شیوع این کانسر حدود ۱۴/۵ درصد هزار زن گزارش شده است (۱). کارسینوم آندومتر به دو دسته تقسیم می‌شود، شایعترین فرم آن در اثر ازدیاد هورمون استروژن و در زمینه آندومتر هیپرپلاستیک اتفاق می‌افتد که به شکل کارسینوم آندومتریوئید خواهد بود و بیشتر به علت موتاسیون در PTEN, K-ras و بتا کاتنین رخ می‌دهد. فرم دیگر غیر وابسته به استروژن بوده، در زمینه آندومتر آتروفیک

بررسی قرار گرفته CA19-9 است که ذکر شده در تمام انواع کانسره‌های آندومتر به خصوص انواع با تمایز بالا مثبت می‌باشد (۲). پروتئین P53 سرم نیز در بسیاری از تومورها از جمله پستان، ریه، و کولون بالا می‌رود و وجود آن با پروگنوز بد همراه است (۵و۶). ولی مطالعات اندک و بعضاً متناقضی در مورد ارتباط P53 سرم با پارامترهای پاتولوژیک و پیامد بالینی بعمل آمده است (۷و۸). در مطالعه دیگری که توسط Jose Remohi در دانشگاه والنسیا انجام شد رابطه بین استرادیول سرم و ضخامت آندومتر را مورد بررسی قرار گرفت که ضخامت آندومتر در مواردی که استرادیول بالای 400 pg/ml باشد بیشتر است (۹). هدف از این مطالعه آن است که ارتباط سطوح سرمی مارکرهای CA125، CA19-9، P53 و استرادیول را با نوع هیستولوژیک کانسر آندومتر، FIGO STAGES، و عوامل پروگنوستیک میکروسکوپی از جمله عمق تهاجم به میومتر، تهاجم عروقی، درگیری آدنکسها و درگیری لنف نودها مورد بررسی قرار دهیم، که اگر ارتباط معنی داری بین هر کدام از فاکتورهای فوق و نوع کانسر دیده شود با تخمین پیش آگهی در تعیین خط مشی درمانی نیز بسیار کمک کننده خواهد بود.

مواد و روش‌ها

مطالعه حاضر یک مطالعه مقطعی است که بر روی بیماران مبتلا به کانسر آندومتر در مراکز آموزشی درمانی الزهرا و طالقانی تبریز در طول سال ۱۳۹۰ و ۱۳۸۹ انجام شده است. تشخیص کارسینوم آندومتر در بیماران مورد مطالعه، به وسیله بیوپسی آندومتر یا کورتاژ تشخیصی مطرح شده است. معیارهای خروج از مطالعه شامل سابقه عمل جراحی دستگاه ژنیتال و نیز ابتلا به سایر کانسرها از جمله کانسره‌های تخمدان، سرویکس، پستان و دستگاه گوارش و همینطور تومورهای کارسینوسارکوم رحمی دارای اجزاء اپی تلیالی و مزانشیمی بودند. قبل از عمل جراحی نهایی، از بیماران شرح حال کامل اخذ شده و علاوه بر بررسی‌های روتین رادیولوژیک و آزمایشگاهی یک نمونه خون جهت جداسازی سرم به آزمایشگاه فرستاده شده است. سرم جدا شده در دمای -70°C درجه سانتیگراد فریز شده و جهت اندازه‌گیری سطح سرمی تومورمارکرها مورد بررسی نگه داشته شده است. سپس بیماران تحت عمل جراحی هیسترنکتومی و FIGO Surgical staging قرار گرفته‌اند. عمل جراحی شامل سالپنگوآووفرکتومی دو طرفه و نمونه برداری از غدد لنفاوی لگنی و همچنین در موارد پیشرفته انجام اومتونکتومی و نمونه‌برداری از غدد لنفاوی پارائورتیک بود. نمونه‌های بدست آمده در آزمایشگاه پاتولوژی مورد بررسی قرار گرفته و تشخیص نوع کانسر و یافته‌های پروگنوستیک پاتولوژیک از جمله تهاجم تومور به میومتر، وجود تهاجم عروقی یا لنفاتیک، درگیری آدنکسها، تخمدانها و غدد لنفاوی به دقت یادداشت گردید. در نهایت Grading سیستمیک FIGO بر اساس یافته‌های پاتولوژیک و جراحی انجام و بیماران به سه گرید تقسیم‌بندی شدند. نمونه‌های سرمی اخذ شده از بیماران بعد از جمع‌آوری، در آزمایشگاه بیوشیمی به دمای اتاق رسانده شد و اندازه‌گیری سطح سرمی فاکتورهای استرادیول، CA125، CA19-9 و P53 به روش

و با تمایز ضعیف (گرید III، ۱۵٪ موارد) تقسیم شود. سیستم سه درجه‌ای FIGO ابتدا بر اساس الگوی رشد (نسبت مناطق غددی و Solid) تعریف گردید ولی شروطنی برای آتیبی هسته‌ای نیز دارد. اخیراً یک سیستم دو درجه‌ای (High Grade و Low Grade)، عمدتاً براساس معیارهای ساختاری، پیشنهاد شده است، ولی سیستم درجه‌بندی FIGO مقبولیت بیشتری دارد (۱). متأسفانه برنامه‌های بیماری‌یابی در کاهش کارسینوم آندومتر موفقیت مشابهی مثل برنامه‌های بیماری‌یابی کارسینوم مهاجم سرویکس نداشته است. پاپ اسمیر روتین در تشخیص این تومور کارایی لازم را ندارد و حتی با Scarping سرویکس موفقیت این روش در تشخیص تومور فقط ۶۰٪ می‌باشد و با Vaginal Pool Material به ۷۵٪ می‌رسد. هر چند در بعضی مطالعات سیتولوژی آندومتر در تشخیص کارسینوم آندومتر حساسیت بالایی نشان داده است. چندین روش سیتولوژیک دیگر به منظور افزایش Positive Rate بکار رفته است مثل آسپیراسیون آندومتر، Tampon Smear، لاواژ آندومتر، Endometrial Brushing و ساکشن کورتاژ. از بین این روش‌ها، بسیاری از محققین مورد آخر را ترجیح می‌دهند ولی قابلیت انجام آنها به طور وسیع وجود ندارد و تومورهای آندومتر هنوز یکی از مشکلات تشخیصی هستند (۳). بعد از تشخیص کانسر آندومتر درمان معمول انجام هیسترنکتومی شکمی توتال همراه با سالپنگوآووفرکتومی دو طرفه (TAH-BSO) است. اگر تهاجم تومور به بیش از ۵۰٪ میومتر، تومور گرید III، درگیری سرویکس، انتشار خارج رحمی، اجزای ناخوشایند هیستولوژیک مثل سرروز، Clear cell و یا تمایز نیافته مشاهده شود و عقده‌های لنفاوی بزرگ قابل لمس دیده شود، همراه با هیستونکتومی بایستی هرچه سریعتر Staging جراحی انجام شود که شامل بیوپسی از غدد لنفاوی لگنی و پارائورتیک می‌باشد. در بیمارانی که فاکتورهای پیش آگهی ضعیف دارند و آنها را در ریسک بالایی از عود قرار می‌دهد، رادیوتراپی نیز انجام می‌شود که می‌تواند قبل یا بعد از عمل باشد (۱). بر اساس مطالب فوق، بررسی فاکتورهای پروگنوستیک در آندوکارسینوم آندومتر، جهت طرح‌ریزی درمان اهمیت دارد. از جمله این فاکتورها می‌توان به Stage جراحی (سیستم FIGO)، نوع میکروسکوپی، گرید میکروسکوپی و تمایز تومور، گسترش به سرویکس و تهاجم به میومتر، عروق لنفاوی و یا عروق خونی اشاره کرد. لذا می‌توان گفت تخمین پروگنوز بیماری به طور گسترده‌ای بسته به مطالعات پاتولوژیک روی بافت بدست آمده از راه بیوپسی آندومتر یا کورتاژ و یا ترجیحاً عمل جراحی نهایی می‌باشد. و از طرفی طرح‌ریزی درمان و تصمیم به انجام جراحی وسیع و انجام رادیوتراپی یا شیمی‌درمانی جهت بهبود پیش آگهی بیماری با توجه به فاکتورهای پروگنوستیک صورت می‌گیرد (۱). تاکنون تومور مارکرها زیادی در کانسره‌های آندومتر هم برای تشخیص و هم مونیتورینگ درمان مورد بررسی قرار گرفته‌اند. از جمله CA125 که ذکر شده در آندومتر ترشچی نرمال به روش ایمونوهیستوشیمی مثبت است، در هیپرپلازی آتیبیکال و کانسر آندومتر نیز مثبت می‌باشد و مثبت شدن آن با احتمال بیشتر متاستاز همراه است (۴و۲). مارکر دیگری که مورد

الایزا انجام گردید. اندازه‌گیری نمونه‌ها توسط دستگاه awareness در آزمایشگاه مرکز آموزشی درمانی طالقانی انجام شد و پرسنل انجام‌دهنده آزمایشات فوق از نام و تشخیص بیماران اطلاعی نداشتند. روش تجزیه و تحلیل آماری داده‌ها: برای آنالیز داده‌های بدست آمده از نرم افزار SPSS-V 16 استفاده شد. متغیرهای مورد بررسی در این مطالعه یعنی نوع هیستولوژیک تومور و یافته‌های پروگنوستیک پاتولوژیک آنها با فاکتورهای اندازه‌گیری شده مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت و ارتباط متغیرهای فوق با یکدیگر توسط آزمون Kruskal wallis و U Mann Whitney و آزمون ضریب همبستگی اسپیرمن و آزمون توصیفی تفاوت میانگین برای گروه‌های مستقل بررسی شد. بنا به محدودیت‌های آماری به علت حجم پائین نمونه، انجام بعضی از آزمونهای آماری مقدور نبود.

یافته‌ها

سن بیماران مورد مطالعه بین ۳۸ تا ۶۱ سال با میانگین $54/7 \pm 6/7$ سال بود. در مطالعه ما هیچ تفاوت معنی‌داری بین سن بیماران با تشخیص پاتولوژیک بعد از عمل و یا سایر فاکتورهای مورد بررسی وجود نداشت. یافته‌های پاتولوژیک بدست آمده از بیماران مورد مطالعه که بطور معمول برای تشخیص نهایی و تخمین پروگنوز بیماری از آنها استفاده می‌شود، در جدول ۱ نشان داده شده است. سطح سرمی CA125 در کارسینومهای آندومتریوتید، سروزی و Clear Cell به ترتیب ۲۷۰، ۱۷۶ و ۴۸۰ U/ml و سطح سرمی CA19-9 به ترتیب ۱۲۵، ۱۵۷ و ۳۸۰ U/ml

جدول ۱: فراوانی یافته‌های ایده‌میولوژیک و پاتولوژیک بیماران مورد بررسی

درصد	تعداد	یافته‌ها
۱۶/۷	۴	>50
۴۵/۸	۱۱	$50-60$
۳۷/۵	۹	<60
۲۵	۶	I
۵۰	۱۲	II
۲۵	۶	III
۷۰/۹	۱۷	کارسینوم آندومتریوتید
۱۶/۸	۴	کارسینوم سروزی
۴/۱	۱	کارسینوم میکسد
۸/۲	۲	کارسینوم Clear Cell
۷۹	۱۷	میومت
۱۲/۵	۴	عروق
۲۰/۸	۱	لنفاتیک
۸/۳	۲	ضمائم

جدول ۲: ارتباط سطح سرمی بیومارکرها با فاکتورهای پروگنوستیک

P53 (NI<0/37ng/ml)	Oestradiol (IU/ml)	CA19-9 (NI<25U/ml)	CA125 (NI<39U/ml)	فاکتور پروگنوستیک/ بیومارکر
۵/۲	۳۱/۵	۱۲۵	۱۷۶	کارسینوم آندومتریوتید
۹	۴۷/۵	۱۵۷	۲۷۰	کارسینوم سروزی
۲/۷	۳۰	۱۰۹	۱۴۰	کارسینوم میکسد
۱۲	۱۲۰	۳۸۰	۴۸۰	کارسینوم Clear Cell
۲/۱	۲۷	۶۷/۶	۹۴	I
۶/۴	۳۳/۶	۱۴۶/۵	۲۰۶	II
۸/۷	۵۶/۶	۱۹۸	۳۰۰	III
۲	۲۶/۴	۵۷/۲	۶۴/۸	منفی
۶/۹	۴۰/۷	۹۶/۸	۲۳۷	مثبت
۵/۹	۳۷/۷	۱۳۹/۶	۲۰۱/۸	کل موارد

و سطح سرمی P53 به ترتیب ۵/۲، ۹ و ۱۲ ng/ml و سطح سرمی استرادیول به ترتیب ۳۱/۵، ۴۷/۵ و ۱۲۰ IU/ml بود. میانگین سطوح سرمی مارکرهای اندازه‌گیری شده در گریدهای ۱ تا ۳ و نیز انواع محدود به آندومتر و یا مهاجم تومور در جدول ۲ نشان داده شده است. همانطور که از این جدول برمی‌آید، در اکثریت بیماران مورد مطالعه سطح سرمی این مارکرها افزایش قابل ملاحظه‌ای نسبت به سطوح نرمال این مارکرها نشان می‌دهد و همچنین در بین این بیماران، بیمارانی که پروگنوز ضعیف‌تری دارند یعنی کانسر با Grade III، نوع هیستولوژیک Clear Cell Carcinoma و تهاجم به خارج از آندومتر، نسبت به دیگر بیماران سطح سرمی بالاتری را نشان دادند. نظر به تعداد کم بیماران مورد بررسی انجام تست‌های آماری و تعیین P.Value میسر نگردید. در نهایت آزمون ضریب همبستگی برای موارد مورد مطالعه انجام گردید و نشان داد که بین سطوح سرمی مارکرهای مورد مطالعه و سن بیماران همبستگی وجود ندارد ($r=-0/01$, $N=24$, $P=0/47$). ولی آزمون همبستگی بین مارکرهای مورد مطالعه نشان داد که بین سطوح سرمی مارکرهای CA125، CA19-9، ($N=24$, $P<0/001$)، $r=0/83$ و نیز بین CA125 و استرادیول ($N=24$, $P=0/001$)، $r=0/62$ و بین CA125 و P53 ($N=24$, $P<0/001$)، $r=0/71$ نیز همبستگی قوی وجود دارد. از طرف دیگر بین CA19-9 و استرادیول ($N=24$, $P=0/001$)، $r=0/62$ و CA19-9 و P53 ($N=24$, $P<0/001$)، $r=0/71$ همبستگی قوی و استرادیول با P53 ($N=24$, $P=0/01$)، $r=0/46$ همبستگی متوسط وجود دارد.

بحث

کanser آندومتر به عنوان یکی از شایعترین بدخیمی‌های ژنیکولوژیک مسئول بسیاری از موارد مرگ و میر و مورییدی زنان می‌باشد (۱). بنابراین تلاش برای تشخیص هرچه سریعتر و پیشگیری و درمان موثر و متناسب با درجه پیشرفت بیماری یکی از اهداف مطالعات وسیع این حوزه از دانش پزشکی می‌باشد. بر اساس رفتارهای موجود، تشخیص بیماری تنها از طریق اقدامات تهاجمی مثل انجام کورتاژ و یا بیوپسی آندومتر و یا انجام عمل جراحی اکسیزیونال و بررسی‌های میکروسکوپی میسر می‌باشد (۳). از طرف دیگر برای طرح‌ریزی درمان نهایی و تصمیم به انجام جراحی‌های وسیعتر و یا انجام درمانهای کمکی مثل رادیوتراپی یا شیمی‌درمانی، اطلاعات بیشتری جهت Grading و تخمین پروگنوز بیماری مورد نیاز است. این اطلاعات شامل سن بیمار، میزان درگیری بافت‌های رحمی، تهاجم تومور به بافت میومتر و همچنین میزان تهاجم به بافت‌های مجاور، عروق یا سیستم لنفاوی (Staging جراحی)، و نوع هیستولوژیک تومور می‌باشد (۱). بنابراین گردآوری این اطلاعات علاوه بر این که مستلزم انجام اقدامات تهاجمی است نیاز به زمان طولانی هم دارد. لذا دستیابی به روشهای تشخیصی ساده تر مثل استفاده از تستهای بیوشیمی، آن هم قبل از انجام عمل جراحی نهایی بسیار مفید خواهد بود. مطالعات فراوانی در زمینه تومور مارکرهای کanser آندومتر انجام شده است و این مارکرها به عنوان وسیله‌ای برای تشخیص نوع تومور و همچنین سنجش پروگنوز بیماری مورد بررسی قرار گرفته‌اند (۲-۴). در مطالعه Huang و همکاران در سالهای ۱۹۸۵ تا ۲۰۰۵ بر روی ۵۴ بیمار مبتلا به تومور کارسینوسارکوم در نیویورک آمریکا انجام شد، میانگین CA125 در این بیماران ۱۱۸ u/ml گزارش گردید و این میزان در بیماران مبتلا به بیماری خارج رحمی و نوع مهاجم تومور بطور معنی داری بالاتر بود ($P<0/001$). در این مطالعه، محققین سطح CA125 را بعد از انجام عمل جراحی نیز اندازه‌گیری کردند و نتایج نشان داد که بالا باقی ماندن سطح CA125 بعد از عمل جراحی بعنوان یک عامل پروگنوستیک ضعیف احتمال مرگ و میر را افزایش می‌دهد (۱۰). در مطالعه‌ای که توسط Sebastianelli و همکاران در سالهای ۱۹۹۳ تا ۲۰۰۳ بر روی ۲۵۴ بیمار مبتلا به کanser آندومتر در شهر کبک کانادا انجام شد، سطح سرمی CA125 به طور معنی‌داری در بیماران مبتلا به گرید III در مقایسه با گریدهای I و II افزایش نشان داد ($P<0/001$) (۱۱). در این مطالعه سطح CA125 یک افزایش معنی دار در بیماران مبتلا به کanser مهاجم به میومتر نشان داده است ($P<0/001$). این محققین حتی نشان دادند که در گروه بیماران مبتلا به کanser مهاجم حتی در Stage I نیز یک افزایش واضح در سطح این مارکر وجود دارد ($P<0/006$). در این مطالعه محققین ارتباطی بین سطح CA125 و نوع هیستولوژیک کanser پیدا نکردند ($P=0/2$) (۱۱). در مطالعه ما میانگین سطوح سرمی مارکرهای تحت بررسی در نوع هیستولوژیک Clear Cell Ca نسبت به انواع هیستولوژیک دیگر، سطوح بالاتری را نشان دادند و این موضوع در مورد همه مارکرهای مورد بررسی در مطالعه ما صادق بود. در مطالعه ای که توسط Podezaski و همکاران بر روی

۲۰ فرد سالم و ۶۲ بیمار مبتلا به هیپرپلازی یا کanser آندومتر انجام شد، مارکرهای CA125 و CA19-9 به روش ایمونوهیستوشیمی در آندومترهای نرمال و کانسره‌های آندومتر مورد مطالعه قرار گرفت که CA125 در اکثر آندومترهای نرمال و ۶۸ درصد کارسینوما مثبت بود ولی CA19-9 فقط در درصد کمی از آندومترهای نرمال و در ۶۰ درصد کارسینوما مثبت بود. آنها به این نتیجه رسیدند که CA125 در سلولهای غددی آندومتر نرمال نیز بیان می‌شود ولی بیان CA19-9 وابسته به شیوع فنوتیپ لویس A است (۱۲). در مطالعه‌ای که در سال ۲۰۰۰ توسط Barbati و همکاران انجام شده P53 سرم در کانسره‌های ژنیکولوژیک از جمله تخمدان، آندومتر و سرویکس مورد مطالعه قرار گرفت که با در نظر گرفتن cut off سطح 200 pg/ml این فاکتور در ۲۳ درصد موارد کanser تخمدان، ۱۶ درصد موارد کanser آندومتر، و ۱۴ درصد کanser سرویکس مثبت بود. میزان این فاکتور در انواع مختلف هیستولوژیک تومورها و نیز staging تفاوت چندانی نداشت، ولی با گروه کنترل تفاوت واضحی داشت. آنها نتیجه‌گیری کردند که بررسی P53 سرم می‌تواند به عنوان یک ابزار کمکی در تشخیص آزمایشگاهی کانسره‌های ژنیکولوژیک قبل از عمل بکار رود. همچنین می‌توان به عنوان یک وسیله آلترناتیو و مقایسه ای برای تشخیص موتاسیون ژن P53 بکار برد (۱۵-۱۳). در مطالعه ای که توسط Romehi دانشگاه والنسیا انجام شد رابطه بین استرادیول سرم و ضخامت آندومتر مورد بررسی قرار گرفت و نشان داده شد که در مواردی که سطح سرمی استرادیول بالای 400 pg/ml باشد، ضخامت آندومتر افزایش یافته است ($P=0/018$) (۹). نتایج مطالعه ما نیز هم راستا با مطالعات پیشین، نشان‌دهنده ارزش بالینی این بیومارکرها در تشخیص و ارزیابی پروگنوز بیماران مورد مطالعه بود. بر اساس این نتایج، در اکثریت بیماران مورد مطالعه سطح سرمی این مارکرها بالاتر از نرمال بود. همچنین بیمارانی که بر اساس فاکتورهای معمول تخمین پروگنوز، پیش آگهی بدتری داشتند، میانگین سطح سرمی بالاتری از این مارکرها داشتند. به عبارت دیگر همبستگی خوبی بین فاکتورهای پاتولوژیک و مارکرهای مورد مطالعه وجود داشت. به طوریکه در بیماران مبتلا به نوع هیستولوژیک Clear Cell Carcinoma، کanser با Grade III و کانسره‌های مهاجم، سطوح بالاتری از این مارکرها دیده شد در طول مدت مطالعه تعداد کمی از بیماران مبتلا به آدنوکارسینوم آندومتر مورد بررسی قرار گرفت. لذا با توجه به تعداد کم بیماران، انجام تستهای آماری مقدور نشد. گرچه بررسی مقادیر سرمی مارکرهای اندازه‌گیری شده، نشان‌دهنده اختلاف بارز با سطوح سرمی نرمال آنها می‌باشد.

نتیجه‌گیری

اندازه‌گیری مارکرهای سرمی CA125، CA19-9، P53 و استرادیول، قبل از انجام عمل جراحی نهایی در بیماران مبتلا به آدنوکارسینوم آندومتر، می‌تواند در تعیین پروگنوز آنها نقش مهمی داشته باشد. مطالعات بیشتری با تعداد بیشتری از بیماران برای تایید بیشتر این فرضیه توصیه می‌گردد.

References

1. Rosai J. *Endometrial Carcinoma*. In: Rosai & Ackerman's Surgical Pathology. 10th ed. Mosby, Elsevier, 2011; PP: 1492-1508.
2. Kurman RJ, Blaustein A. In: *Blaustein's Pathology of the Female Genital Tract*. 7th ed. Mosby, Elsevier, 2002; PP: 578-642.
3. Wang Y, Cao R, Jin H, Huang Y, Zhang X, Cong Q, et.al. Altered protein expression in serum from endometrial hyperplasia and carcinoma patients. *J Hematol Oncol* 2011; **4**: 15. doi: 10.1186/1756-8722-4-15.
4. Nair RR, Johnson JK. A Dictionary to Tumor Markers and The Methods of Estimation. *J Adv Bio tech* 2008; **5**(3): 22-32.
5. Angelopoulou K, Diamandis EP, Sutherland DJ, Kellen JA, Bunting PS. Prevalence of serum antibodies against the p53 tumor suppressor gene protein in various cancers. *Int J Cancer* 1994; **58**: 480-487.
6. Hammel P, Boissier B, Chaumette MT, Piedbois P, Rotman N, Kouyoumdjian JC, et.al. Detection and monitoring of serum p53 antibodies in patients with colorectal cancer. *Gut* 1997; **40**(3): 356-361.
7. Green JA, Robertson LJ, Campbell IR, Jenkins J. Expression of the p53 gene and presence of serum autoantibodies in ovarian cancer: correlation with differentiation. *Cancer Detect Prev* 1995; **19**(3): 151-155.
8. Gadducci A, Ferdeghini M, Buttitia F. Preoperative serum antibodies against the p53 protein in patients with ovarian and endometrial cancer. *Anticancer Res* 1996; **16**(4): 3519-3523.
9. Remohi J, Ardiles G, Garcí'a-Velasco JA, Gaita'n P, Simo'n C, Pellicer A. Endometrial thickness and serum estradiol concentrations as predictors of outcome in oocyte donation. *Human Reproduction* 1997; **10**(5): 2271-2276.
10. Huang GS, Chiu LG, Gebb JS, Gunter MJ, Sukumvanich P, Goldberg GL, et.al. Serum CA125 predicts extra uterine disease and survival in uterine carcino sarcoma. *Gynecol Oncol* 2007; **107**(3): 513-517.
11. Sebastian Elli 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): 856-860.
12. Podczaski E, Kaminski PF, Zaino R. CA I25 and CA 19-9 Immunolocalization in Normal, Hyperplastic, and Carcinomatous Endometrium. *Cancer* 1993; **71**(8): 2551-2556.
13. Barbati A, Mariani L, Porpora MG, Anceschi M, Collini P, Lauro V. Serum evaluation of P53 protein in patients with gynecological cancer. *Anticancer Res* 2000; **20**(3): 1033-1035.
14. Tabrizi AD, Vahedi A, Esmaily HA. Malignant endometrial polyps: Report of two cases and review of literature with emphasize on recent advances. *J Res Med Sci* 2011; **16**(4): 574-579.
15. Dastranj A, Vahedi A, Esmaily H, Sayyah Melli M, Jafari Shobeiri M, Mostafa Gharabaghi P, et.al. Liquid based endometrial cytology in diagnosis of high-grade endometrial carcinoma with emphasis in recent advances and tissue correlation. *Life Science Journal* 2013; **10**(4s): 432-435.