

بررسی دقت تشخیصی (Accuracy) اندکس‌های ROMA، RMI و مقایسه آن با پارامترهای CA125، HE4 در احتمال خطر بدخیمی توده‌های آدنکس

چکیده

دریافت: ۱۳۹۹/۱۰/۱۴ ویرایش: ۱۳۹۹/۱۰/۲۱ پذیرش: ۱۴۰۰/۰۲/۲۵ آنلاین: ۱۴۰۰/۰۳/۰۱

زمینه و هدف: سرطان تخمدان پنجمین عامل مرگ و میر در جهان، در زنان مبتلا به سرطان است. با توجه به اینکه روش‌های تشخیصی جهت افتراق توده‌های خوش‌خیم از توده‌های بدخیم تخمدان حساسیت و ویژگی کامل ندارند، این مطالعه با هدف ارزیابی اعتبار CA-125 در مقایسه با عملکرد پارامترهای HE4، RMI و ROMA برای تعیین بهترین مارکر برای تمایز بین تومورهای خوش‌خیم و بدخیم تخمدان و کاتاف مناسب این مارکرها انجام شد.

روش بررسی: در این مطالعه مقطعی (Cross-sectional)، ۱۳۷ خانم دارای توده تخمدانی مراجعه‌کننده به درمانگاه زنان بیمارستان جامع بانوان آرش تهران، ایران از اردیبهشت ۱۳۹۶ تا اردیبهشت ۱۳۹۸ براساس معیار ورود، وارد مطالعه شدند. براساس میزان HE4، CA125، سرم و اطلاعات سونوگرافی، اندکس‌های ROMA و RMI برای بیماران تعیین شد و حساسیت و ویژگی HE4، RMI، ROMA و CA125 با نتایج هیستولوژی توده در زمان جراحی مقایسه شد.

یافته‌ها: برحسب سطح زیر منحنی ROC در مجموع بدون در نظر گرفتن وضعیت منوپوز بیماران، بالاترین ارزش تشخیصی را RMI با سطح زیر منحنی ۸۹٪ و فاصله اطمینان (۸۱/۶-۹۶/۴)٪ و سپس (۹۵٪-۸۰/۳)٪ HE4 (CA125=۸۷/۷ (CI/۹۵=۷۹/۱-۹۵/۴) در مرحله سوم (CA125=۸۷/۳ (CI/۹۵=۷۹/۱-۹۵/۴) و در آخر (۹۳/۶-۹۵/۷)٪ ROMA=۸۶/۲ (CI) داشتند. بر حسب منوپوز در بیماران پرمنوپوز HE4 بالاترین ارزش تشخیصی را بر طبق منحنی ROC داشت و در گروه منوپوز CA125 بالاترین ارزش تشخیصی را به دست آورد.

نتیجه‌گیری: به نظر می‌رسد استفاده از HE4 در پیش از یائسگی و CA125 در دوران منوپوز در تشخیص زود هنگام سرطان تخمدان در افراد دارای توده تخمدان مفید است.

کلمات کلیدی: بدخیمی، سرطان تخمدان، نشانگر تومور.

افسانه تهرانیان^{۱*}، اکرم قهقایی
نظام‌آبادی^۱، نسیم یارمحمدی^۱، مریم گنجه^۱، خدیجه ماجانی^۲، ریحانه آقاجانی^۳
۱- گروه زنان و مامایی، بیمارستان جامع بانوان آرش، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران.
۲- مرکز توسعه تحقیقات بالینی، بیمارستان جامع بانوان آرش، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران.
۳- گروه اپیدمیولوژی، دانشکده بهداشت دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران.
۴- گروه زنان، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران.

* نویسنده مسئول: تهران، بیمارستان جامع بانوان آرش، دانشگاه علوم پزشکی تهران، مرکز زنان و مامایی.
تلفن: ۰۲۱-۷۷۱۹۹۲۲
E-mail: afsanehtehrani@yahoo.com

مقدمه

درد لگن یا شکم و بی‌اشتهایی مبهم است بنابراین با عنوان "قاتل خاموش" شناخته می‌شود. بنابراین، وقوع بی‌صدا و پیشرفت آهسته دارد.^۱ دستورالعمل‌های مختلفی برای مدیریت سرطان‌های مختلف از جمله سرطان تخمدان در دسترس است. موسسه The National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) در رهنمون خود در مورد شناخت و مدیریت اولیه سرطان تخمدان به غربالگری زنانی که در مراقبت‌های اولیه علامت‌دار هستند تاکید کرد. فاکتور

سرطان تخمدان پنجمین عامل مرگ و میر در سراسر جهان در زنان مبتلا به سرطان است، و بیشترین مرگ و میر را در تمام سرطان‌های دستگاه تناسلی زنان دارد که اغلب در بیشتر موارد در مرحله پیشرفته تشخیص داده می‌شود. میانگین میزان بقا تنها در پنج سال ۵۰٪ است.^۱ از آنجا که نشانه‌های سرطان تخمدان مانند نفخ،

تومور که در حال حاضر برای تشخیص سرطان تخمدان مرسوم است در مقایسه با عملکرد پارامترهای HE4، RMI و ROMA انجام شد تا بهترین مارکر برای تمایز بین تومورهای خوش خیم و بدخیم تخمدان و برش‌های مناسب این مارکرها در زنان ایرانی تعیین و طرح‌ریزی شود.

روش بررسی

این مطالعه مقطعی در طی اردیبهشت ۱۳۹۶ تا اردیبهشت ۱۳۹۸ در بیمارستان جامع بانوان آرش تهران، ایران انجام شد. در این مطالعه ۳۰۰ خانم مراجعه‌کننده به درمانگاه بیمارستان آرش با تشخیص توده تخمدانی مورد بررسی قرار گرفتند که ۱۳۷ نفر دارای معیار ورود به مطالعه بودند. معیار ورود شامل داشتن توده آدنکس بالای سه سانتی‌متر بود.

در صورت باردار بودن، سن کمتر از ۱۸ و بالای ۹۰ سال، مصرف داروهای هورمونی، نارسایی کلیه، شک به تورشن تخمدان، سرطان تخمدان، مصرف آنتی‌بیوتیک‌ها، ترکیبات نیتریک اکساید و فلزات سنگین، ابتلا به عفونت‌های میکروبی، ابتلا به آندومتروز، لیومیوم رحمی، بیماری التهابی لگن، ابتلا به سیروز یا بدون آسیت، ابتلا به سایر سرطان‌ها از جمله: سرطان آندومتر، پستان، ریه، پانکراس و ابتلا به بیماری ایسکمی قلبی یا مغزی از مطالعه خارج شدند.

بعد از تایید این مطالعه در کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی تهران و کسب کد اخلاق، ابتدا فرم رضایت نامه اخلاق آگاهانه از بیماران گرفته شد، سپس پرسشنامه حاوی خصوصیات دموگرافیک، سابقه پزشکی و مامایی و بیماری فعلی برای آنها تکمیل شد. نداشتن قاعدگی به مدت یک سال و در صورت داشتن سابقه هیستریکتومی شامل CEA، HE4، AFP، CA125، BHCG و CA19 به روش ایمونوفلورسانس اندازه‌گیری شد. در این مطالعه میزان کات‌آف (Cut off) برای CA125، ۳۵ IU/ML و برای HE4، ۷۰ IU/ML در خانم‌های پیش یائسه و ۱۱۴/۴۳ IU/ML در زنان پست منوپوز در نظر گرفته شد.^{۱۱}

در بیماران تحت سونوگرافی واژینال، در صورت بزرگ بودن توده آدنکس ترکیبی از هر دو سونوگرافی شکمی و لگنی و در

اصلی در تشخیص این بیماری آگاه بودن پزشک و بیمار از وجود خطر سرطان تخمدان است. در نتیجه ارزیابی عوامل خطر خاص برای زنانی که با توده‌های لگنی مراجعه می‌کنند و استفاده از نشانگرهای زیستی حساس و خاص جهت تشخیص بسیار حیاتی است.^۳

از این رو تشخیص به‌موقع بیماری موجب ارائه مراحل مرحله‌بندی اولیه جراحی و به دنبال آن درمان مناسب در مراکز مجهز جراحی شده و به کنترل بیماری کمک می‌کند. چالش اصلی در این بیماران تشخیص تومور بدخیم پیش از جراحی است. تشخیص و افتراق بین توده چسبنده خوش‌خیم و بدخیم در تصمیم‌گیری در مورد مدیریت بالینی و برنامه‌ریزی جراحی در چنین بیمارانی بسیار مهم است، و باعث افزایش بقا بیماران می‌شود.^۴

در حال حاضر، ابزار استاندارد برای تشخیص سرطان تخمدان سونوگرافی لگن و اندازه‌گیری سطح آنتی‌ژن سرطان سرم ۱۲۵ (آنتی‌ژن کربوهیدرات ۱۲۵، CA-125 نیز نامیده می‌شود)، است. در صورتی که با وضعیت یائسگی ترکیب شود، شاخص بدخیمی خطر ساده و مقرون به صرفه در نظر گرفته شده است.^۷ اما با توجه به محدودیت‌های این روش و با هدف بهبود حساسیت، ویژگی و پیش‌بینی مثبت مارکرهای توموری در سرطان تخمدان، تعدادی از نشانگرهای زیستی جدید مورد مطالعه و ارزیابی قرار گرفته‌اند تا در ترکیب با CA-125 استفاده شوند. از این میان، پروتئین اپیدیدیم انسانی، Human Epididymis Secretory Protein 4 (HE4)، به‌عنوان یک مارکر امیدوارکننده شناخته شده که به‌طور ناچیز در اپیتلوم نرمال تخمدان و به میزان چشم‌گیری در سرطان اپیتلیال تخمدان ترشح می‌شود.^۸

از طرفی Moore و همکاران یک نمره عددی جدید برای پیش‌بینی خطر بدخیمی تخمدان به نام Risk of Ovarian Malignancy Algorithm (ROMA) که شامل نتایج CA-125 HE4 و وضعیت یائسگی است، ایجاد کردند.^۹ ROMA توسط بسیاری از محققان مورد مطالعه قرار گرفت و مشخص شد که این یک نشانگر زیستی امیدوارکننده برای پیش‌بینی سرطان تخمدان است.^{۱۰} با توجه به اینکه این روش‌های تشخیصی حساسیت و ویژگی کامل ندارند، این مطالعه با هدف ارزیابی اعتبار CA-125 به‌عنوان یک نشانگر

($P=0/001$). به‌جز متغیرهای CA19 (CA19) و متغیر BHCG ($P=0/36$) و اطلاعات (۰/۶۸) که از نظر آماری معنادار نبود (جدول ۱). اطلاعات بیماران با توجه به فراوانی نوع توده‌های تخمدان براساس نتیجه پاتولوژی در جدول ۲ گزارش شده است.

با توجه به نمودار شماره ۱ بر حسب سطح زیر منحنی ROC در مجموع بدون در نظر گرفتن وضعیت منوپوز بیماران بالاترین ارزش تشخیصی را RMI با سطح زیر منحنی ۰/۸۹ و فاصله اطمینان (۸۱/۶-۹۶/۴)٪ و سپس (۸۷/۷-۹۵/۳)٪ HE4 در مرحله سوم (۹۵/۴-۷۹/۱)٪ و CA125=۸۷/۳ (CA125) و در آخر (۹۳/۶-۷۸/۷)٪ ROMA=۸۶/۲ (CI)٪ داشتند. (جدول ۳).

بیشترین حساسیت در کل بیماران با توجه به جدول ۴ مربوط به شاخص CA125 با میزان ۷۳/۷٪ و کمترین مقدار آن مربوط به شاخص RMI با میزان ۶۳/۲٪ می‌باشد. بیشترین میزان ویژگی مربوط به شاخص RMI، ۹۶٪ و کمترین میزان ویژگی مربوط به شاخص HE4، ۷۳/۷٪ می‌باشد.

تمام آنالیزهای آماری با استفاده از نرم‌افزار software, version 24 (IBM SPSS, Armonk, NY, USA) برای توصیف متغیرهای کمی و کیفی به ترتیب از میانگین و انحراف معیار و فراوانی و درصد استفاده گردید. از آزمون Kolmogorov Smirnov test برای بررسی توزیع نرمال متغیرهای کمی پیوسته استفاده شد. اختلاف بین میانگین متغیرهای کمی با توزیع نرمال بین دو گروه از زنان با توده‌های آدنکس با استفاده از Students t test و از Chi square برای بررسی ارتباط معنا بین متغیرهای کیفی بین دو گروه استفاده شد.

منحنی ROC (Receiver operating characteristic) و سطح زیر منحنی AUC (Area under the curve) برای تعیین بهترین مقدار Cut off مناسب برای تمایز بین توده‌های آدنکس خوش‌خیم و بدخیم استفاده شد.

بهترین مقدار Cut off با توجه به بالاترین حساسیت با کمترین میزان مثبت کاذب انتخاب گردید. حساسیت، ویژگی، ارزش اخباری مثبت، ارزش اخباری منفی و accuracy برای شاخص خطر بدخیمی (RMI) با استفاده از نتایج فروزن به‌عنوان استاندارد طلایی (Gold standard) تعیین می‌گردد. در این افراد CA125، HE4، RMI و ROMA در یک آزمایشگاه واحد مورد بررسی قرار گرفت.

صورت (Virgin) بودن سونوگرافی شکمی توسط یک سونوگرافست واحد و با تجربه بیمارستان انجام شد. در بررسی سونوگرافی مولتی لوکولاریته (multilocularity)، مناطق جامد، دو طرفه بودن، وجود آسیت و متاستازهای شکمی بررسی شدند و هر کدام یک نمره گرفتند و با هم جمع زده شدند و به‌عنوان اسکور سونوگرافی اعلام شدند. (US SCORE).

اندکس ROMA براساس سطح CA125 و HE4 تعیین شد و براساس وضعیت منوپوز طبقه‌بندی شد. کات آف ROMA در خانم‌های پیش یائسگی ۱۱/۴٪ و برای پست منوپوز ۲۹/۹٪ و RMI به‌صورت ضرب مقادیر اسکور سونوگرافی (US SCORE) در وضعیت منوپوز و سطح CA125 سرم (U/ML) تخمین زده شد. کات آف ۲۰۰ را برای RMI انتخاب کردیم برای اینکه در اکثر مطالعات جهت افتراق توده خوش‌خیم از بدخیم استفاده شده بود.^{۱۲} تشخیص هیستوپاتولوژی به‌عنوان استاندارد طلایی برای افتراق توده خوش‌خیم از بدخیم در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

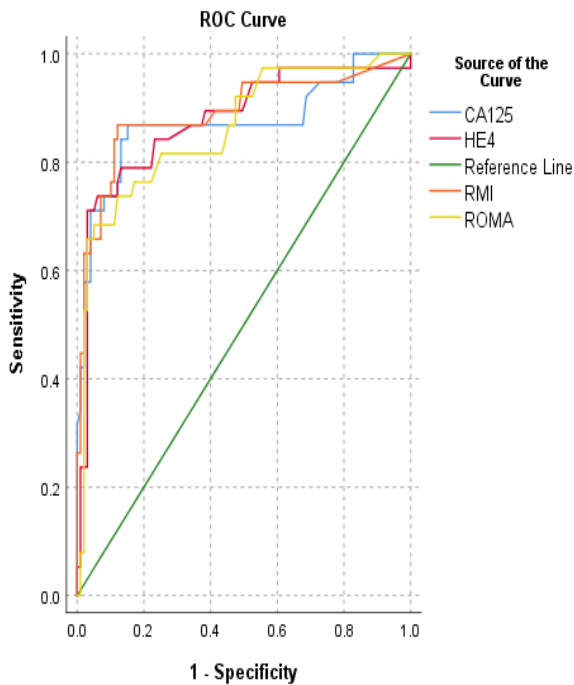
با توجه به بررسی‌ها و نتایج آزمایشات از ۱۳۷ بیمار، ۳۸ نفر (۲۷/۷٪) دارای توده‌های بدخیم و ۹۹ نفر (۷۲/۳٪) خوش‌خیم بودند. از مجموع ۱۳۷ نفر که با استفاده از معاینات بالینی و سونوگرافی با تشخیص کیست تخمدان وارد مطالعه شدند، ۱۰۴ نفر (۷۵/۹٪) پرمنوپوز و ۳۲ نفر (۲۳/۴٪) از بیماران Postmenopausal بودند. در بین زنان Premenopausal، ۱۴ نفر (۱۳/۵٪) دارای توده‌های بدخیم و ۹۰ نفر (۸۶/۵٪) خوش‌خیم بودند. همچنین در بین زنان Postmenopausal، ۲۴ نفر (۷۵٪) دارای توده‌های بدخیم و هشت نفر (۲۵٪) خوش‌خیم بودند. در گروه Postmenopausal اکثر توده‌های تخمدان در مقایسه با گروه Premenopausal بدخیم بودند ($P=0/001$).

میانگین سنی بیماران $39/3 \pm 13/1$ سال بود. (میانگین سن در بیماران با توده‌های بدخیم $51/2 \pm 11/8$ و در بیماران با توده‌های خوش‌خیم $34/7 \pm 10/7$ بود، ($P=0/001$)). همان‌طور که در جدول ۱ نشان داده شده است، همه‌ی متغیرهای مورد بررسی بین دو گروه از بیماران دارای توده‌های خوش‌خیم و بدخیم معنادار شده‌اند.

جدول ۱: مقایسه خصوصیات پایه در بیماران با توده‌های آدنکس خوش خیم در مقایسه با بیماران دارای توده‌های بدخیم

P	تعداد کل بیماران (نفر)	فراوانی بیماران با توده‌های بدخیم		متغیر
		(/۲۷/۷.۳۸)	(/۷۲/۳.۹۹)	
۰/۰۰۱	۳۹/۳±۱۳/۱	۵۱/۲±۱۱/۸	۱۰/۵±۳۴/۷	سن (میانگین±انحراف معیار) وضعیت یانسگی فراوانی (درصد)
۰/۰۰۱	۱۰۴(/۷۹/۵)	۱۴(/۳۶/۸)	۹۰(/۹۰/۹)	پیش منوپوز
۰/۰۰۱	۳۲(/۲۳/۴)	۲۴(/۶۳/۲)	۸(۸۱/۱)	منوپوز
۰/۰۰۱	۲/۵±۳	۴/۳±۴/۱	۱/۷±۲/۱	CEA (میانگین±انحراف معیار)
۰/۳۶	۴۶/۳±۷۱/۱	۵۲/۷±۳۱/۶	۴۳/۸±۸۱/۴	CA19-9 (میانگین±انحراف معیار)
۰/۰۰۵	۲/۵±۲/۱	۳/۳±۲	۲/۲±۲	AFP (میانگین±انحراف معیار)
۰/۶۸	۰/۸۲±۳/۲	۰/۹۷±۲/۴	۰/۷۶±۳/۵	BHCG (میانگین±انحراف معیار)
۰/۰۰۱		۲۹۱/۷±۲۰۸/۴	۴۹/۲±۶۰/۴	CA125 (میانگین±انحراف معیار)
۰/۰۰۱		۱۷۲۶/۹±۱۷۹۲/۸	۱۱۲/۷±۳۲۹/۶	RMI (میانگین±انحراف معیار)
۰/۰۰۱		۵۱/۰۸±۳۱/۳	۱۵/۱±۳۸/۵	ROMA (میانگین±انحراف معیار)
۰/۰۰۱		۱۶۷/۹±۱۴۹/۵	۴۷/۹±۵۵/۰۱	HE4 (میانگین±انحراف معیار)

نمودار ۱: منحنی RCO (Receiver operator curve) برای نمایش عملکرد شاخص خطر بدخیمی، CA125، HE4، ROMA و RMI



جدول ۲: فراوانی نوع توده‌های تخمدان براساس نتیجه پاتولوژی

توده خوش خیم	تعداد (درصد)
سرور سیست آدنوما	۲۰ (۱۴/۵۹)
فیروما	۱ (۰/۷۳)
موسینوس سیست آدنوما	۱۶ (۱۱/۶۷)
کیست درموتید	۱۸ (۱۴/۱۳)
کیست شکلاتی (اندومتریوما)	۱۲ (۸/۷۹)
کیست پاراووآرین	۱ (۰/۷۳)
کیست ساده	۱۴ (۱۰/۲۱)
کیست جسم زرد	۱۷ (۱۲/۴)
مجموع	۹۹ (۷۲/۳)
توده بدخیم	تعداد (درصد)
سرور سیست آدنوکارسینوما	۱۸ (۱۳/۱۳)
موسینوس سیست آدنوکارسینوما	۱۴ (۱۰/۲۱)
اندومتریوتید آدنوکارسینوما	۱ (۰/۷۲)
دیس ژرمینوما	۳ (۲/۱)
تومور یوکساک	۱ (۰/۷۲)
تومور گرانولوزاسل	۱ (۰/۷۲)
مجموع	۳۸ (۲۷/۷)

بحث

جدول ۳: ناحیه زیر منحنی (AUC) برای شاخص خطر بدخیمی و سایر پارامترهای مطالعه با توجه به وضعیت منوپوز

جمع کل	پیش از یائسگی	پس از یائسگی
RMI /۸۹(۸۱/۹۶-۶/۴)	/۷۳/۶(۵۷/۹۰-۱/۱)	/۹۳/۷(۶۴/۷-۱۰۰)
CA125 /۸۷/۳(۷۹/۹۵-۱/۴)	/۷۰/۹(۵۲/۸۹-۴/۴)	/۹۴(۸۲/۵-۱۰۰)
HE4 /۸۷/۷(۸۰/۹۵-۳)	/۷۴/۵(۵۲/۸۹-۴/۴)	۸۵/۷(۶۴/۷-۱۰۰)
ROMA ۸۶/۲(۷۸/۹۳-۷/۶)	۷۱/۱(۵۶/۸۵-۵/۶)	۸۷/۵(۶۷/۴-۱۰۰)

برای HE4، حساسیت ۵۰٪ و اختصاصیت ۹۵/۶٪ رسیدیم.

در پست منوپوز در کات آف به ۸۱/۵٪، حساسیت به ۸۷/۵٪ و اختصاصیت به ۷۵٪ برای HE4 به دست آمد. در مطالعه Romagnolo و همکاران این مقادیر در کات آف ۱۰۲/۳، حساسیت ۸۲ و اختصاصیت ۹۳/۲٪ و در مطالعه Wei حساسیت ۷۸/۳۸ و اختصاصیت ۹۶/۹۸ بوده است.^{۱۸،۱۷} در مطالعه Dayyani که از جمع‌بندی پنج مطالعه از مجموع ۱۹۷۵ بیمار بیان شده است در تست HE4، بدون بیان منوپوز یا پره‌منوپوز حساسیت ۸۱/۷٪ و اختصاصیت ۸۵/۱٪ رسیده است.^{۱۹}

در بررسی سطح ROMA در بیماران پره‌منوپوز در کات آف ۱۶/۶۵، حساسیت ۵۰٪ و اختصاصیت ۸۴/۶٪ بود که در مطالعه Romagnolo و همکاران در کات آف ۱۳/۲، حساسیت ۸۷ و اختصاصیت ۸۷/۱ و در مطالعه Wei حساسیت ۹۶/۳٪ اختصاصیت ۸۸/۵۳٪ بود.^{۱۸،۱۷} در بیماران منوپوز در مطالعه ما با کات آف ۲۹ حساسیت ۹۱/۷٪ و اختصاصیت ۸۷/۵٪ و در مطالعه دیگری در کات آف ۳۲/۵ حساسیت ۹۰٪ و اختصاصیت ۹۴/۳٪ و در مطالعه Wei حساسیت ۹۱/۸۹٪ و اختصاصیت ۹۶/۹۷٪ به دست آمده است.^{۱۸}

در مطالعه Dayyani بدون بررسی وضعیت منوپوز در کل حساسیت ۸۷/۲٪ و اختصاصیت ۸۵/۵٪ به دست آمده است.^{۱۹} به طور کلی به نظر می‌رسد در تمام شاخص‌ها باید تفاوتی در کات آف در بیماران منوپوز و پره‌منوپوز جهت رسیدن به نتیجه مناسب وجود داشته باشد. نکته مهم این است که انجام سونوگرافی نیاز به یک متخصص ماهر دارد، به دلیل اینکه بررسی سونوگرافی توده‌های لگن سبجکتیو (subjective) است و بسیار وابسته به تجربه و مهارت

مطالعه حاضر با هدف بررسی ارزش تشخیصی اندکس ROMA، RMI و میزان HE4، CA125 در زنان با توده تخمدان جهت تشخیص زودرس موارد بدخیم و ارجاع به انکولوژیست جهت دریافت درمان تخصصی صورت گرفت. در این مطالعه بیشترین ارزش تشخیصی بر حسب سطح زیر منحنی ROC بدون در نظر گرفتن وضعیت منوپوز بیماران RMI سپس HE4، در مرحله سوم CA125 و در آخر ROMA قرار داشت. این یافته‌ها متفاوت با یافته‌های موجود در مقاله S.Oranratanaphan بود. در مطالعه S.Oranratanaphan، ROMA با اختصاص سطح بیشتری از زیر منحنی ROC بالاترین ارزش تشخیصی را داشته است.^{۱۵} تفاوت در میان سطح زیر منحنی در این مطالعه با مطالعه ما چشمگیر نمی‌باشد و امکان دارد این تفاوت از تفاوت در تعداد کلی بیماران تحت بررسی ناشی شده باشد.

در مطالعه ما مشابه مطالعه S.Oranratanaphan سطح زیر منحنی در هر چهار مارکر بسیار نزدیک به هم می‌باشد.^{۱۵} در مطالعه ما، بر حسب منوپوز، در بیماران پره‌منوپوز HE4 بالاترین ارزش تشخیصی را بر طبق منحنی ROC دارد و در گروه منوپوز CA125 بالاترین ارزش تشخیصی را به دست آورده است.

Lykke و همکاران در مطالعه خود بر روی ۶۳۸ زن دارای توده لگن نشان دادند حساسیت CA125 در منوپوز و پره‌منوپوز از RMI، ROMA و HE4 بالاتر است و در پست منوپوز و پره‌منوپوز ویژگی HE4 از مورد دیگر بالاتر بود. در مقایسه RMI، ROMA بر خلاف مطالعه ما که ارزش تشخیصی ROMA بالاتر از RMI بود، در این مطالعه RMI در پره‌منوپوز ارزش تشخیصی بیشتر و هردو شاخص RMI، ROMA در پست منوپوز یکسان بود.^{۱۶} این تفاوت می‌تواند به دلیل نوع توده‌های مورد مطالعه و تعداد افراد مورد مطالعه باشد.

در مطالعه Romagnolo و همکاران، در کات آف ۷۶/۷، حساسیت ۸۲/۱۶٪ و اختصاصیت ۸۶/۶٪ برای شاخص CA125 در پره‌منوپوز را به دست آورد و در مطالعه Wei بدون بیان کات آف، حساسیت ۸۶/۴۹ و اختصاصیت ۹۰/۹ برای CA125 بدست آمده است.^{۱۸،۱۷} از نظر بررسی حساسیت تست‌ها در مطالعه ما با کات آف ۷۱/۳

جدول ۴: حساسیت، ویژگی، ارزش اخباری مثبت و منفی برای شاخص خطر بدخیمی و سایر پارامترهای مطالعه

	CA125	HE4	RMI	ROMA
(درصد)				
Cut-off	۱۳۱	۷۱/۳	۶۱۰/۵	۳۴
حساسیت	۷۳/۷	۷۱/۳	۶۳/۲	۶۵/۸
ویژگی	۸۷/۹	۷۳/۷	۹۶	۹۴/۹
ارزش اخباری مثبت	۲۴/۳	۵۱	۸۵/۷	۸۳/۳
ارزش اخباری منفی	۵۴/۵	۸۷	۸۷/۱	۸۷/۸
تعداد کل	۲۹/۲	۷۲/۹	۸۶/۸	۸۶/۸
Cut-off	۱۱۶/۵	۷۱/۳	۱۵۹/۵	۱۶/۶
حساسیت	۶۴/۳	۵۰	۶۴/۳	۵۰
ویژگی	۸۶/۷	۹۵/۶	۸۷/۸	۸۴/۶
ارزش اخباری مثبت	۴۲/۸	۶۳/۳	۴۵	۳۳/۳
ارزش اخباری منفی	۹۴	۹۲/۵	۹۴	۹۱/۵
پیش از یائسگی	۸۳/۶	۸۹/۴	۸۴/۶	۷۹/۸
Cut-off	۶۷/۵	۸۱/۵	۱۶۲	۲۹
حساسیت	۱۰۰	۸۷/۵	۱۰۰	۹۱/۷
ویژگی	۸۷/۵	۷۵	۸۷/۵	۸۷/۵
ارزش اخباری مثبت	۹۶	۹۱/۳	۹۶	۹۵/۶
ارزش اخباری منفی	۱۰۰	۶۶/۷	۱۰۰	۷۷/۸
پس از یائسگی	۹۶/۸	۸۴/۳	۹۶/۸	۹۰/۶

دوران منوپوز برای تشخیص زودهنگام سرطان تخمدان در افراد دارای توده تخمدان توصیه می‌شود.

سپاسگزاری: این مقاله حاصل پایان نامه با عنوان "بررسی شاخص خطر بدخیمی در توده‌های آدنکس (RMI) در بیماران مراجعه کننده به بیمارستان آرش تهران از سال ۱۳۹۶ تا سال ۱۳۹۸" وابسته به دانشگاه علوم پزشکی تهران در سال ۱۳۹۸ در مقطع تخصص با کد 9411190022 و کد اخلاق IR.TUMS.MEDICINE.REC.1396.4597 می‌باشد.

این پایان نامه با حمایت دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی، درمانی تهران انجام گردیده است و از پرسنل مرکز توسعه پژوهش‌های بالینی بیمارستان آرش جهت کمک در تهیه این مقاله سپاسگزاری می‌کنیم.

فردی می‌باشد اما آزمایش خون عینی است و نسبت به سونوگرافی در دسترس تر است.^{۱۶}

در مطالعه حاضر در بیماران پیش منوپوز با بررسی سطح زیر منحنی ROC و در نظر گرفتن کات‌آف مناسب، HE4 دارای بیشترین ارزش تشخیصی اختصاصیت در تشخیص سرطان در توده تخمدانی در بیماران بود. در مطالعه ما در کل CA125 هم از نظر سطح زیر منحنی ROC و هم با توجه به کات‌آف مناسب، حساسیت و اختصاصیت بهتری جهت تشخیص کنسر در توده تخمدان در خانم‌های منوپوز داشت. این مطالعه به صورت آینده‌نگر انجام شده است که از نقاط قوت این مطالعه می‌باشد. حجم نمونه نسبتاً کم، از نقاط ضعف مطالعه می‌باشد.

نتیجه‌گیری: استفاده از HE4 در پیش از یائسگی و CA125 در

References

1. Dochez V, Randet M, Renaudeau C, Dimet J, Le Thuaut A, Winer N, et al. Efficacy of HE4, CA125, risk of malignancy index and risk of ovarian malignancy index to detect ovarian cancer in women with presumed benign ovarian tumours: a prospective, multicentre trial. *J Clin Med* 2019;8(11):1784.
2. Rossing MA, Wicklund KG, Cushing-Haugen KL, Weiss NS. Predictive value of symptoms for early detection of ovarian cancer. *J National Cancer Institute* 2010;102(4):222-9.
3. Al Musalhi K, Al Kindi M, Al Aisary F, Ramadhan F, Al Rawahi T, Al Hatali K, et al. Evaluation of HE4, CA-125, risk of ovarian malignancy algorithm (ROMA) and risk of malignancy index (RMI) in the preoperative assessment of patients with adnexal mass. *Oman Med J* 2016;31(5):336.
4. Dora SK, Dandapat AB, Pande B, Hota JP. A prospective study to evaluate the risk malignancy index and its diagnostic implication in patients with suspected ovarian mass. *J Ovarian Res* 2017;10(1):1-9.
5. Bristow RE, Tomacruz RS, Armstrong DK, Trimble EL, Montz F. Survival effect of maximal cytoreductive surgery for advanced ovarian carcinoma during the platinum era: a meta-analysis. Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE): Quality-assessed Reviews [Internet]: Centre for Reviews and Dissemination (UK); 2002.
6. McGowan L. Patterns of care in carcinoma of the ovary. *Cancer* 1993;71(S2):628-33.
7. Al Al-Musalhi K, Al-Kindi M, Ramadhan F, Al-Rawahi T, Al-Hatali K, Mula-Abed W-A. Validity of cancer antigen-125 (CA-125) and risk of malignancy index (RMI) in the diagnosis of ovarian cancer. *Oman Med J* 2015;30(6):428.
8. Ferraro S, Braga F, Lanzoni M, Boracchi P, Biganzoli EM, Panteghini M. Serum human epididymis protein 4 vs carbohydrate antigen 125 for ovarian cancer diagnosis: a systematic review. *J Clin Pathol* 2013;66(4):273-81.
9. Moore RG, McMeekin DS, Brown AK, DiSilvestro P, Miller MC, Allard WJ, et al. A novel multiple marker bioassay utilizing HE4 and CA125 for the prediction of ovarian cancer in patients with a pelvic mass. *Gynecol Oncol* 2009;112(1):40-6.
10. Li F, Tie R, Chang K, Wang F, Deng S, Lu W, et al. Does risk for ovarian malignancy algorithm excel human epididymis protein 4 and CA125 in predicting epithelial ovarian cancer: a meta-analysis. *BMC Cancer* 2012;12(1):1-18.
11. Zhang P, Wang C, Cheng L, Zhang P, Guo L, Liu W, et al. Comparison of HE4, CA125, and ROMA diagnostic accuracy: a prospective and multicenter study for Chinese women with epithelial ovarian cancer. *Medicine* 2015;94(52).
12. Tian Y, Wang C, Cheng L, Zhang A, Liu W, Guo L, et al. Determination of reference intervals of serum levels of human epididymis protein 4 (HE4) in Chinese women. *J Ovarian Res* 2015;8(1):1-7.
13. Tingulstad S, Hagen B, Skjeldestad FE, Halvorsen T, Nustad K, Onsrud M. The risk-of-malignancy index to evaluate potential ovarian cancers in local hospitals. *Obstet Gynecol* 1999;93(3):448-52.
14. Al Al-Asadi J, Al-Maliki S, Al-Dahhhan F, Al-Naama L, Suood F. The accuracy of risk malignancy index in prediction of malignancy in women with adnexal mass in Basrah, Iraq. *Niger J Clin Pract* 2018;21(10):1254-9.
15. Oranratanaphan S, Wanishpongpan S, Termrungruanglert W, Triratnachat S. Assessment of Diagnostic Values among CA-125, RMI, HE4, and ROMA for Cancer Prediction in Women with Nonfunctional Ovarian Cysts. *Obstet Gynecol Int* 2018;2018.
16. Lycke M, Kristjansdottir B, Sundfeldt K. A multicenter clinical trial validating the performance of HE4, CA125, risk of ovarian malignancy algorithm and risk of malignancy index. *Gynecol Oncol* 2018;151(1):159-65.
17. Romagnolo C, Leon AE, Fabricio AS, Taborelli M, Polesel J, Del Pup L, et al. HE4, CA125 and risk of ovarian malignancy algorithm (ROMA) as diagnostic tools for ovarian cancer in patients with a pelvic mass: an Italian multicenter study. *Gynecol Oncol* 2016;141(2):303-11.
18. Wei S, Li H, Zhang B. The diagnostic value of serum HE4 and CA-125 and ROMA index in ovarian cancer. *Biomed Rep* 2016;5(1):41-4.
19. Dayyani F, Uhlig S, Colson B, Simon K, Rolny V, Morgenstern D, et al. Diagnostic performance of risk of ovarian malignancy algorithm against CA125 and HE4 in connection with ovarian cancer: a meta-analysis. *Int J Gynecol Cancer* 2016;26(9).

Evaluation of diagnostic accuracy of RMI and ROMA indices in comparison to HE4 and CA125 parameters for estimating the risk of malignancy of adnexal masses.

Abstract

Received: 3 Jan. 2021 Revised: 10 Jan. 2021 Accepted: 15 May. 2021 Available online: 22 May. 2021

Afsaneh Tehranian M.D.^{1,2*}
Akram Ghahghaei Nezamabadi M.D.¹
Nasim Yarmohammadi M.D.¹
Maryam Ganjeh M.D.¹
Khadije Maajaani Ph.D.³
Reihaneh Aghajani M.D.⁴

1- Department of Obstetrics and Gynecology, Arash Women's Hospital, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

2- Research Development Center, Arash Women's Hospital, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

3- Department of Epidemiology, School of public Health, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

4- Department of Obstetrics and Gynecology, School of Medicine, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

Background: Ovarian cancer is the fifth leading cancer-related cause of death in women worldwide and is often diagnosed at advanced stages. Regarding the low sensitivity and specificity of the currently available diagnostic techniques, in the present study, we aimed to evaluate the accuracy of RMI and ROMA indexes and comparing these two indexes with CA-125 and HE4 parameters for the diagnosis and differentiation between benign and malignant ovarian tumors. Also, we determined the optimal cut-off level of these markers in patients who attended Arash Women's Hospital.

Methods: In this cross-sectional study, we included 137 women with ovarian mass who were attended the gynecology clinic of Arash Women's Hospital, Tehran, Iran (April 2017-April 2019), and were eligible according to the inclusion criteria. We included patients with an adnexal mass over 3 cm. Our exclusion criteria were as the following: pregnancy, age under 18 and over 90 years, taking hormonal agents, renal failure, suspected ovarian torsion, ovarian cancer and taking antibiotics, nitric oxide compounds, and heavy metals. Based on serum CA125, HE4, and ultrasound findings, ROMA and RMI indexes were determined for each patient, and the sensitivity and specificity of HE4, RMI, ROMA, and CA125 were compared with the result of the operative histopathologic assessment.

Results: According to the area under the ROC curve, regardless of the patients' menopausal status, the highest diagnostic value was dedicated to RMI with 89% under the curve area and 95% confidence interval (81.6-96.4%). Diagnostic values of other markers were as the following: 87.7% (95%CI=80.3-95%) for HE4, 87.3% (95%CI=79.1-95.4%) for CA125, and 86.2% (95%CI=78.7-93.6%) for ROMA. In terms of menopausal status, HE4 had the highest diagnostic value in premenopausal patients, while in the menopausal group CA125 had the highest diagnostic value.

Conclusion: Measurement of HE4 before menopause and CA125 during menopause seems to be helpful in the early detection of ovarian cancers in women with ovarian masses.

Keywords: malignancy, ovarian cancer, tumor marker.

*Corresponding author: Department of Obstetrics and Gynecology, Arash Women's Hospital, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran.
Tel: +98-21-77719922
E-mail: afsanehtehranian@yahoo.com

