

گایدلاین غربالگری سرطان تخمدان

■ دکتر محمد اکبری دانشگاه علوم پزشکی آزاد تنکابن
■ دکتر سیدهاشم میرمظلومی آزمایشگاه ژنتیک پزشکی خاتم

چکیده

سرطان تخمدان پنجمین سرطان شایع در زنان و علت اصلی مرگ و میر به علت سرطان زنانگی می باشد. در سال ۲۰۰۸ حدود ۲۲۰۰۰ زن مبتلا به سرطان تخمدان شناسایی شدند که حدود ۱۵۵۰۰ نفر از آنها فوت شدند. در حدود یک هفتادم زنان در طول زندگی دچار سرطان تخمدان می شوند.

کلید واژگان: سرطان سینه، سرطان تخمدان، غربالگری، اولتراساوند.

مقدمه

شایع ترین علت شناخته شده در ارتباط با پیشرفت سرطان تخمدان، سن بالا است و سایر عوامل افزایش ریسک شامل: ناباروری، اندومتریوز و درمان های هورمونی پس از قاعدگی هستند. به علاوه، برخی از مطالعات ثابت کرده اند که استفاده از تکنیک های لقاح خارج از رحم خطر ابتلا به سرطان تخمدان را افزایش خواهد داد (البته برخی از مطالعات این فرضیه را رد می کنند). ذکر این نکته ضروری است که عوامل افزایش ریسک سرطان تخمدان - جدای از سن بالا - اثر قابل توجهی در بروز سرطان ندارند و این میزان خطر بیشتر از ۲ یا ۳ برابر جمعیت نرمال نمی باشد. در گذشته توصیه برای غربالگری سرطان تخمدان بصورت سنتی بر اساس یک یا دو مورد بود: یکی برای زنان دارای ریسک متوسط و دیگری برای زنان در معرض افزایش ریسک سرطان. اما امروزه، با شناسایی جهش هایی که عامل ابتلا به سرطان تخمدان می باشند، گایدلاین های توصیه شده برای غربالگری به دو گروه تقسیم می شوند:

۱- زنان دارای ریسک ابتلا به سرطان تخمدان به صورت ارثی که موتاسیون مورد نظر در آنها از طریق آزمایش ژنتیم مشخص شده است.

۲- زنانی که دارای سابقه خانوادگی ابتلا به این سرطان می باشند.

در گایدلاین های امروزه جهت غربالگری سرطان تخمدان، این مفاهیم و تعاریف گنجانده شده است.

انواع ریسک سرطان تخمدان

*** زنان دارای میزان خطر نزدیک به ریسک جمعیت عمومی (که معمولاً سه برابر جمعیت**

عمومی می باشد) این گروه شامل موارد زیر می باشند:

- وقوع سرطان سینه در سن ۴۱ سالگی و یا بالاتر و یا یهودی هایی که از تبار اشک نازی نیستند.

- زنان دارای سابقه ناباروری که تحت درمان باروری قرار گرفته اند و یا IVF انجام داده اند.

- سابقه اندومتریوز (جدا شدن بافت دیواره رحم).

- سابقه هورمون درمانی برای علاج علائم یائسگی.

*** زنان دارای خطر افزایشی (سه تا شش برابر میزان جمعیت عمومی)**

این گروه شامل موارد زیر می باشد:

- فامیل درجه یک دارای سرطان تخمدان (مادر، خواهر یا دختر)



آزمایشات غربالگری سرطان تخمدان

شماری از آزمایشات به عنوان روش‌های مرسوم غربالگری سرطان تخمدان توصیه شده است. روش‌های رایج‌تر که دارای داده‌های بالینی فراوانی هستند، شامل: اولتراساند ترانس واژینال و آزمایش سرم خون برای تشخیص مارکر CA-125 می‌باشند. در مورد سایر مارکرهای سرم خون، اطلاعات کمتری وجود دارد. اخیراً با استفاده از روش نوین پروتئومیکس شناسایی مارکرهای دارای وزن ملکولی کمتر به صورت همزمان قابل انجام می‌باشد.

1- CA125

این مارکر، پروتئینی است که در بیش از ۹۰ درصد لایه سرطان‌های تخمدان اپیتلیال (که شایع‌ترین نوع آن است) تولید می‌شود. در نتیجه از این مارکر به عنوان اصلی‌ترین مارکر غربالگری سرطان تخمدان استفاده می‌شود. در بزرگ‌ترین تحقیق انجام شده تا کنون، ۲۲۰۰۰ زن بعد از یائسگی که در معرض خطر متوسط سرطان تخمدان بوده‌اند، به صورت راندوم برای آزمایش مارکر CA-125 و یا آزمایشات روتین سالانه، مورد مطالعه قرار گرفتند. در این مطالعه، زنانی که سرطان تخمدان آنها با آزمایش این مارکر مشخص شد، دارای شانس بقای بیشتری بودند، هر چند که تعداد مرگ و میر در بین دو گروه تحت مطالعه، تفاوتی نداشت. بعلاوه، هرچند ۸۷۳۲ زن مورد غربالگری قرار گرفتند، تنها شش سرطان تخمدان شناسایی شد که سه نفر در مراحل پیشرفته بودند.

سایر مطالعات نیز نشان داد که میزان مارکر CA-125 در حدود ۲ تا ۳ درصد در زنان بعد از یائسگی بیشتر است. با توجه به این یافته و این واقعیت که نسبت وقوع سرطان تخمدان پایین است، استفاده از مارکر CA-125 جهت غربالگری در تشخیص خطر ابتلا، آنچنان کارآمد نیست. برای بهبود استفاده از این مارکر، پیشنهاد شد که میزان تغییرات غلظت این پروتئین در جریان خون در زمان‌های مختلف بررسی گردد. این روش در مطالعه‌ای بر روی زنان در معرض خطر سرطان تخمدان در انگلستان در حال انجام است که جامعه آماری آن شامل ۲۰۰۰۰۰ نفر می‌باشد.

۲- اولتراساند ترانس واژینال

روش‌های تصویر برداری زیادی در غربالگری‌ها مورد استفاده قرار می‌گیرد. به وضوح ثابت شده است که روش اولتراساند ترانس واژینال کارآمدترین روش تصویر برداری جهت غربالگری روتین سرطان

- سابقه سرطان سینه تا قبل از ۴۰ سالگی

- سابقه سرطان سینه قبل از ۵۰ سالگی و یک یا چند فامیل نزدیک دارای

سرطان سینه و یا تخمدان در هر سنی

- دو یا چند فامیل نزدیک دارای سرطان سینه تا قبل از سن ۵۰ سالگی و یا

سرطان تخمدان در هر سنی

- یهودی‌های تبار اشکنازی دارای سابقه سرطان سینه تا قبل از ۵۰ سالگی

- یهودی‌های تبار اشکنازی دارای خویشاوند درجه یک و دو که تا قبل از

۵۰ سالگی مبتلا به سرطان سینه بوده و یا دچار سرطان تخمدان در هر سنی شده‌اند.

این موارد از مطالعاتی به دست آمده‌اند که هیچگونه اطلاعات ژنتیکی از بیماران در دسترس نبوده است. برای افرادی که از نظر روابط خانوادگی در معرض خطر بوده اما از نظر ژنتیکی مبتلا نمی‌باشند، خطر ابتلا به سرطان تخمدان کمتر خواهد بود.

وجود موتاسیون در ژن‌های BRCA1/2 بروز سرطان را افزایش می‌دهد که شایع‌ترین سرطان در ارتباط با این ژن‌ها سرطان سینه و تخمدان است.

*** زنان دارای خطر وراثت ژن‌های شناخته شده (احتمالاً شش برابر بیشتر نسبت به جمعیت عمومی)**
این گروه شامل موارد زیر می‌باشند:

- وجود جهش در ژن‌های BRCA1/2، این ژن‌ها در رشد سلول، تقسیم سلولی و تعمیر DNA آسیب دیده (که در طول زندگی فرد به کرات رخ می‌دهد) دخیل می‌باشند. وقوع جهش در این ژن‌ها سبب افزایش میزان خطر ابتلا به سرطان می‌گردد که شایع‌ترین آنها سرطان سینه و تخمدان است.

- وقوع جهش در ژن مسوول ترمیم DNA آسیب دیده که سبب بروز سرطان ارثی به نام سندروم سرطان کولون فاقد پولیپ و یا سندروم لینچ می‌شود.

وقوع جهش‌ها در ژن‌های شناخته شده، به میزان زیادی ریسک ابتلا به سرطان سینه و یا تخمدان در زن‌های دارای سابقه خانوادگی و زیر سن ۵۰ سال را افزایش می‌دهد. شواهد نشان می‌دهد زنانی که دارای سابقه خانوادگی قوی سرطان سینه هستند اما هیچگونه جهشی در ژن‌های BRCA1/2 ندارند، در معرض خطر افزایشی سرطان نمی‌باشند. به همین دلیل در روش‌های غربالگری جدید، انجام مشاوره ژنتیک و آزمایشات ژنتیک اکیدا توصیه می‌شود.

مطالعاتی انجام پذیرد تا نتایج مطلوب تری از آن بدست آید.

برای تعیین ریسک ابتلا در موارد ارثی، مشاوره ژنتیک نیز توصیه می شود.

*** زنان دارای ریسک ابتلای توارثی (دارای خطر ۶ برابر جمعیت عمومی)**

- زمانی که نتایج غربالگری سرطان تخمدان تاثیری در کاهش میزان مرگ و میر ناشی از این بیماری ندارد، زنانی که موتاسیون ژن های دخیل در سرطان تخمدان را به ارث برده اند، باید به دو روش ذکر شده تحت غربالگری قرار گیرند. در زنان دارای جهش در ژن های BRCA1/2، MSH2، MLH1 و MSH6 این غربالگری ها باید بین سنین ۳۰ تا ۳۵ سال انجام شود. برای زنان دارای موتاسیون ژن BRCA2 این غربالگری ها باید بین سنین ۳۵ تا ۴۰ سال انجام شود.

بحث

با توجه به محدودیت های غربالگری سرطان تخمدان و همچنین نتایج مثبت کاذب و منفی کاذب، روش های جراحی در جدا کردن بخشی از تخمدان در گیر (salpingo - oophorectomy) در زنان دارای سابقه خانوادگی برای کاهش ریسک، جزء گزینه های درمان در نظر گرفته می شود. به نظر می رسد گاید لاین واحدی برای غربالگری سرطان سینه و تخمدان موجود نباشد و متدهای مختلف موارد متفاوتی را ارایه می کنند. (شکل ۱-)

Current Screening Guidelines

- "Routine screening for ovarian cancer by US tumor markers, or pelvic examination is not recommended.
(American Cancer Society, AAFP and ACOG)
- There is insufficient evidence to recommend for or against the screening of asymptomatic women at increased risk of developing ovarian cancer."
(Canadian Task Force on Perinatal Health Examination)
- Counsel high risk women about potential harms and benefits of screening.
(ACP)

تخمدان می باشد. در مطالعه ای که غربالگری به روش اولتراساند بر روی ۱۴۴۶۹ زن در معرض ریسک متوسط سرطان سینه به انجام رسید، ۱۱ سرطان از ۱۷ مورد که با این روش غربالگری شده اند، در مراحل اولیه (STAGE I) شناسایی شدند که ۲ مورد از آنها دارای گرید بالا بوده اند.

۳- ترکیب مارکر CA-15 و اولتراساند

مطالعات زیادی در مورد روش های غربالگری ترکیبی از دو روش ذکر شده در بالا صورت گرفته است. نتایج این مطالعات نشان می دهد که روش غربالگری ترکیبی دارای حساسیت بالاتری در تشخیص سرطان تخمدان است اما میزان نتایج مثبت کاذب بالاتر می باشد. در مطالعه ای برای غربالگری سرطان های ریه، روده و تخمدان که بر روی ۲۸۸۱۶ زن انجام شد، روش ترکیبی مورد استفاده قرار گرفت. ۳۹۰۰۰ زن هم به صورت راندوم به عنوان گروه کنترل در نظر گرفته شدند که تنها آزمایشات روتین سالانه را انجام می دادند. ارزش تشخیص روش ترکیبی در حدود ۲۳.۵ درصد بوده که در مقایسه با روش جداگانه (۳.۷ درصد) قابل تامل است.

گاید لاین های غربالگری سرطان تخمدان

*** زنان دارای ریسک نزدیک به جمعیت عمومی (خطر ابتلا نزدیک ۳ درصد بیشتر)**
- در این گونه موارد غربالگری سرطان تخمدان توصیه نمی شود. آزمایشات روتین سالانه و بررسی ساختار لگن تحت نظر متخصص زنان کفایت می کند.

*** زنان در معرض خطر ابتلا با ریسک بالا (دارای شانس ۳ تا ۳ برابر جمعیت عمومی)**

- تا کنون هیچ فرضیه ای اثبات نشده است که غربالگری سرطان تخمدان با روش های موجود، سبب کاهش تعداد مرگ و میر ناشی از این سرطان می شود.

- اگر بعد از بررسی های دقیق، غربالگری به هر یک از دو روش ذکر شده انجام شد، توصیه می شود که در غالب یک برنامه گسترده تحقیقاتی -