تاریخ دریافت مقاله: ۱۳۸۴/۴/۱۸ تاریخ پذیرش مقاله: ۱۳۸۴/۶/۷ پژوهنده مجله پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی سال ۱۰، شماره ۳، مرداد و شهریور ۱۳۸۴، صفحات ۱۶۱ تا ۱۶۵

مقایسه میزان CA-125 در پلورال افیوژن ناشی از بدخیمی و عفونت سلی

دكتر شروين شكوهى ا*، دكتر مهدفت سمن آبادى ، دكتر لطيف حُـــِكار "

چکیده

سابقه و هدف: عفونت ها و بدخیمی ها اعم از اولیه و ثانویه جزء علل التهابی تجمع مایع در فضای پلور می باشند. سل از علل عفونی پلورال افیوژن دارای سیر تحت حاد یا مزمن شیبه سیر بدخیمی ها بوده ولی رویکرد کاملا متفاوتی را لازم دارد. CA-125 نشانگر گلیکوپروتئینی با وزن مولکولی ۲۰۰ کیلودالتون است که در سطح بعضی از سلول های طبیعی یافت شده و در روند التهاب ناشی از بدخیمی یا عفونت سطح آن در سرم افزایش می یابد. در درگیری پلور با عفونت سلی یا بدخیمی نیز مقدار آن در مایع پلور افزایش نشان می دهد. این مطالعه به منظور اندازه گیری مقدار ۲۵-125 در افیوژن پلور ناشی از بدخیمی و سلی و تعیین نقطه برش آن در نوع سلی انجام گرفته است

مواد و روشها: ایس مطالعه از نوع توصیفی ـ تشخیصی میباشاد که طی سالهای ۱۳۸۳-۸۶ در بیمارستانهای تابعه دانشگاه علوم پزشکی شهیادبهشتی صورت گرفته است. به این منظور در بین مبتلایان به افیوژن پلور، موارد با علل خوش خیم از مطالعه حذف و در موارد با تشخیص شهیادبهشتی صورت گرفته است. به این منظور در بین مبتلایان به افیوژن پلور، موارد با علل خوش خیم از مطالعه حذف و در موارد با تشخیص قطعی بدخیمی (با استفاده از کشت و اسمیر خلط یا مایع قطعی بدخیمی (با استفاده از کشت و اسمیر خلط یا مایع لاواژ یا PCR مایع پلور و یا بیوپسی پلور) مقدار در در نظر گرفته شد. برای تعیین نقطه برش مقدار مقایسه مقادیر از آزمون Mann-whitney استفاده شد. و مقادیر ۱۶۰۰۰ و درای اعتبار آماری در نظر گرفته شد. برای تعیین نقطه برش مقدار ۱۲۵-۱۵۵ از منحنی ROC استفاده شد.

یافته ها: در مجموع ۲۷ بیمار مبتلا به پلورال افیوژن سلی و ۲۳ بیمار مبتلا به بدخیمی مورد بررسی قرار گرفتند. میانگین سطح ۱۵۰-۵۸ در مبتلایان به پلورال افیوژن سلی ۲۱۱ و ۱۵۹/۱±۲۱۶ و احد در میلی لیتر بود، که حاکی از اختلاف معنی دار بین دو گروه بود (۲۰/۰). نقطه مناسب برش مقدار ۲۵-۵۸ برای تشخیص پلورال افیوژن سلی از پلورال افیوژن ناشی از بدخیمی بین ۲۵۳۵–۲۲۱/۰ و احد در میلی لیتر محاسبه گردید. به طوری که مقادیر کمتر از این اعداد به نفع پلورال افیوژن ناشی از سل و مقادیر بالاتر از آن به نفع پلورال افیوژن ناشی از بدخیمی می باشد.

نتیجه گیری: به نظر می رسد میزان CA-125 مایع پلور را بتوان به عنوان یک شاخص تشخیصی در موارد افیوژن پلور به منظور تمایز روند سلی از بدخیمی استفاده کرد.

واژگان کلیدی: بدخیمی، افیوژن پلور، تومور مارکر، CA-125، عفونت سلی

مقدمه

تجمع مایع در فضای پلور ممکن است طی یک روند التهابی و یا در مـواردی نیز بدون آن ایجاد شود. در ایجاد پلورال افیوژن غیرالتهابی،

افزایش فشار هیدروستاتیک، کاهش فشار انکوتیک و تغییر درناژ لنفاتیک نقش عمدهای دارند. در موارد غیر التهابی، فضای پلور

^{*} نویسنده مسؤول: استادیار، متخصص بیماریهای عفونی و گرمسیری، مرکز تحقیقات بیماریهای عفونی و گرمسیری دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، آدرس برای مکاتبه: تهران خیایان کمالی، بیمارستان لقمان حکیم ـ بخش عفونی ـ کد پستی: ۱۳۳۳۶ خیایان کمالی، بیمارستان لقمان حکیم ـ بخش عفونی ـ کد پستی: ۱۳۳۳۶

دستیار بیماریهای عفونی و گرمسیری، بیمارستان لقمان حکیم، دانشگاه علوم پزشکی شهیدبهشتی

[.] دانشیار، متخصص بیماریهای عفونی و گرمسیری، مرکز تحقیقات بیماریهای عفونی و گرمسیری، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

حاوی مقادیر کمی مایع ترانسوداتیو با غلظت کم پروتئین و مقادیر کم LDH و تعداد کمی سلول، اغلب لنفوسیت، ماکروفاژ و سلولهای اندوتلیال است، اما در التهاب ناشی از عفونت واکنش متقابل بین ارگانیسم و سلولهای دفاعی بدن و ترشح سیتوکینها و کموکینها منجر به تغییراتی در نفوذپذیری عروق می شود. تجمع مایع در پلور می تواند ناشی از سل فعال ریوی گسترش یافته به پلور یا سل نقاط دور دست مثل تخمدان، لگن و صفاق بوده و یا به علت بیماریهای غیرعفونی درگیر کننده دستگاه تنفس تحتانی باشد. بدخیمیهای غیرعفونی درگیر کننده دستگاه تنفس تحتانی باشد. بدخیمیهای نقاط مختلف بدن نیز می تواند باعث تجمع مایع در پلور گردد. انباشت مایع در فضای پلور در جریان عفونت سلی یا بیماری بدخیم نسبتاً آهسته و بی سر و صدا بوده و افتراق آن دو از همدیگر مشکل نسبتاً آهسته و بی سر و صدا بوده و افتراق آن دو از همدیگر مشکل است (۱).

CA-125 یک گلیکویروتئین با وزن مولکولی ۲۰۰KD است که در سطح سلولهای تخمدانی و بعضی سلولهای طبیعی و التهابی وجود دارد. پرولیفراسیون سلولی منجر به آزاد شدن این آنتی ژن در سرم می شود. این پروتئین در ابتدا به عنوان نشانگر توموری اختصاصی تخمدان شناخته شد اما بتدريج مشخص شد كه التهاب بدون ايجاد پلے مورفیسم (مراحل اولیه حاملگی، سیکل قاعدگی، PID، اندومتریوز و...) نیز موجب افزایش این تومور مارکر می شود و در ادامه روشن گردید که عفونت سلی مناطق مختلف بدن و نیز روند بدخیمی می تواند باعث افزایش سطح سرمی این پروتئین شود و در نتیجه اندازه گیری آن در سرم به منظور افتراق عفونت سلی از روند بدخیمی با محدودیت قابل توجهی روبرو گردید به طوری که نقش CA-125 در حـد يـک واكـنشگـر فاز حاد و به عنوان يک عامل در تعیین پاسخ به درمان، تقلیل داده شد(۲). مطالعات محدودی برای بررسی وضعیت CA-125 در مایع پلور مبتلایان به سل یا بدخیمی ها انجام گرفته است. این مطالعه با هدف تعیین مقدار CA-125 در پلورال افیوژنهای سلی و بدخیم و به منظور به دست آوردن نقطه برشی (Cut-off) از مقدار این پروتئین برای افتراق نوع بدخیم از سلى انجام گرفت.

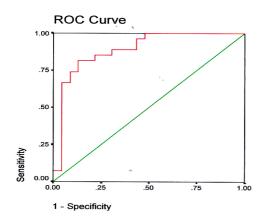
مواد و روشها

این تحقیق به روش توصیفی ـ تشخیصی طی سالهای ۸۶-۱۳۸۳ در بیمارستانهای تابعـه دانشـگاه علـوم پزشـکی شـهید بهشـتی (لقمان حکیم، لبافی نژاد، مسیح دانشوری) انجام شد. به این منظور

بعد از کسب اجازه از مسؤولین بیمارستانها و بیماران، مبتلایان به افیوژن پلور که علت عارضه سل یا بدخیمی زمینهای بود، مورد مطالعه قرار گرفتند. مبتلایان به پلورال افیوژن ناشی از بیماریهای عفونی غیر سلی یا سایر بیماریهای خوش خیم از مطالعه حذف شدند. بیماریهای بدخیم بر اساس بررسیهای پاتولوژیک نمونههای بیوپسی و سیتولوژی مایع پلور و سل با استفاده از کشت و اسمیر خلط یا لاواژ معده، بیوپسی پلور و RCR مایع پلور آنان با روش شد. بعد از ثبت مشخصات بیماران نمونه مایع پلور آنان با روش استاندارد اخر و در آزمایشگاه مسعود با روش (CLIA) اندازه گیری شد. به علت نرمال نبودن توزیع مقدار CA-125 در آن در دو گروه مورد مطالعه با استفاده از آزمون عقدار CA-125 مقایسه آن در دو گروه مورد مطالعه با استفاده از آزمون اماری در نظر گرفته شد. برای تعیین نقطه برش (cut-off point) مناسب افتراق موارد سلی از بدخیمی، از منحنی ROC استفاده شد.

يافتهها

در ایس بررسی ۲۷ بیمار مبتلا به سل ریوی (۱۸ مرد و ۹ زن) با میانگین سنی $10^{17} \pm 10^{17}$ سال و ۲۳ بیمار مبتلا به تومور بدخیم (۱۲ مرد و ۷ زن) با میانگین سنی $10^{17} \pm 10^{17}$ سال مورد بررسی قرار گرفتند.



نمودار ۱– منمنی ROC مربوط به مقادیر CA-125 در مبتلایان به پلورال افیوژن ناشی از بدفیمی و یا سل، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، ۱۳۸۳

در بین بیماران مبتلا به بدخیمی، ۱۸ مورد بدخیمی ریه در بین بیماران مبتلا به بدخیمی، ۱۸ مورد تومور تخمدان (۷۸/۳))، یک مورد تومور تخمدان

(%2/۳)، یک مورد لنفوم (%2/٪) و یک مورد استئوسارکوم متاستاتیک به پلور (%2/٪) داشتند. میانگین سطح CA-125 در مبتلایان به سل CA-125 در مبتلایان به سل CA-115 و و در مبتلایان به تومور بدخیم CA-127 و و در میلی لیتر اندازه گیری شد که اختلاف معنی داری بین دو گروه نشان داد (CA-125). به طوری که میانگین رتبه CA-125 در بیماران مبتلا به توبرکلوز وبدخیمی به ترتیب CA-127 و CA و مجموع رتبه های آنها CA-128 بود. بر اساس یافته های ارایه شده در جدول CA و نمودار CA-125 مناسب ترین مقدار CA-125 برای افتراق پلورال افیوژن سلی از بدخیمی، CA-125 واحد در میلی لیتر محاسبه شد.

مِدول ۱- مساسیت و میزان فطای مثبت کاذب مقادیر CA-125 در افتراق پلورال افیوژن ناشی از بدفیمی عفونت سلی

		<u> </u>
خطای مثبت کاذب	حساسيت	مقدار CA-125) (IU/ml)
/.٣/٤	'/.V/£	9/0
/A/V	7.VE/1	177
7.18	7.75/1	771/0
7.18	/.VV/A	707/0
7.EV/A	/.97/٣	V10

ىحث

نتایج این مطالعه نشان داد مقدار CA-125 در افراد مبتلا به پلورال افیوژن ثانویه به بدخیمی مشخصاً بالاتر از موارد افیوژن ثانویه در سل میباشد. به گونهای که میانگین این مقدار در توبرکلوز ۱۵۹/۱±۲۱۶ و در موارد بدخیمی ۱۵۹/۱±۲۱۶ بوده است (p<٠/٠١). براساس این نتایج، محدوده مناسبی که بتواند به تمایز پلورال افیوژن سلی از موارد بدخیمی کمک کند معادل ۲۲۲/۵-۲۵/۵ میباشد به طوری که موارد بالاتر از این حد به عنوان بدخیمی و موارد پائین تر از آن به عنوان عفونت سلی باید مورد توجه قرار گیرد.

ایس نحوه برخورد در بیماران مبتلا به افیوژن پلور با سابقه نسبتاً غیرمشخص و غیرکلاسیک بسیار مفید است چرا که عملاً ازمان روند بیماری چه در موارد بدخیمی و چه در موارد سلی تمایز این دو را در مواردی بسیار مشکل و حتی نیازمند به انجام تستهای پرهزینه و گاهی مهاجم میکند که می توان از آنها اجتناب نمود (۳).

نکته دیگر آنکه این محاسبات موجب تغییر نگرش و قابلیت این شاخص گردیده چرا که با توجه به علل متعددی که موجب افزایش

CA-125 می شوند، قابلیت تشخیص این تست عملاً محدود به استفاده از آن به عنوان یک شاخص پاسخ به درمان بوده است.

Thakur و همکاران عنوان نمودند که سل صفاقی و شکمی می تواند منجر به افزایش CA-125 در سرم شده که مقدار آن با درمان مناسب کاهش می یابد و به این ترتیب می توان میزان پاسخ به درمان را با توجه به این شاخص مشخص نمود (٤).

MasMR نیز طی یک مطالعه ارزش تشخیصی CA-125 را برای تعییان بدخیمی زیر سوال برد (۵) وی عنوان نمود در غالب موارد بدخیمیهای با انفیلتراسیون صفاقی می توانند منجر به افزایش سطوح CA-125 در سرم شوند. وی میانگیان سطح CA-125 در موارد بدخیمی تخمدان را ۲۰۲۱۹ فراحد در میلی لیتر تعیین نمود.

اما CA-125 و همکاران به معرفی یک مورد پلوریت سلی پرداختند که سطح CA-125 سرم در آن ۱۱۵۰ واحد در میلیلیتر بود (۱). آنها مشخص نمودند که سلولهای پلور با آنتی بادیهای علیه CA-125 رنگ می گیرد و روشن گردید که منشا CA-125 در واقع از سلولهای التهابی پلور بوده است و برای ترشح CA-125 حتماً نیازی به تغییرات مورفولوژیک بدخیمی در سلولها نمیباشد. ما نیز عملاً بر این نکته تاکید داریم که مقدار CA-125 هم در موارد عفونت مزمن سلی و هم در موارد بدخیمی افزایش مییابد ولی بر اساس یافتههای این مطالعه مقدار این تومور مارکر در موارد بدخیم بسیار بالاتر از عفونت سلی بوده و احتمالاً می تواند راهنمای مفیدی برای افتراق روند عفونت سلی از بدخیمی باشد.

اگرچه CA-125 به عنوان در دسترس ترین تومور مارکر در بررسی ما مورد مطالعه Hamamoto و همکاران ما مورد مطالعه قرار گرفت ولی مطالعه افزایش قابل توجه مشخص نمود که تنها CA-125 در موارد سلی افزایش قابل توجه می یابد و افزایش سایر نشانگرها از جمله SLX, TPA, CEA NSE چندان چشمگیر نمی باشد (۷).

Aoki و همکاران به مقایسه مقادیر ADA در مایع پلور و ۲۸ مورد سرم و انترفرون گاما مایع پلور در ۱۱ مورد پلورزی سلی و ۲۸ مورد غیرسلی پرداخته و عنوان نمودند که مقادیر ADA مایع پلور و کمروه همپوشانی قابل توجهی دارد. اگرچه میانگین آن در موارد پلوریت سلی نسبت به عفونتهای دیگر بالاتر بود (۸).

Ichiki و همكاران طى يىك مطالعه با بررسى مقادير CA-125, SLX, CEA سرم مشخص نمودند كه اين شاخصها به

برای مقدار CA-125 براساس ترسیم منحنی ROC جهت افتراق پلورال افیوژن ناشی از عفونت سلی با بدخیمی پیشنهاد شده است. نقاط ضعف مطالعه حاضر عبار تند از:

ا. تعداد کم نمونه مورد بررسی که مشخصا خود را در مقدار انحراف معیار بالای نتایج CA-125 در موارد بدخیمی نشان می دهد.
۲. بررسی بیماران مبتلا به بدخیمی با تشخیصهای متنوع (اولیه یا ثانو به).

 ۳. نداشتن معیار واحد تشخیصی جهت تشخیص سل و استفاده از روشهای متنوع در تشخیص آن.

3. رد نکردن بدخیمیهای تخمدان در خانمهای مورد مطالعه. در مجموع نتایج این مطالعه نشان داد که مقدار CA-125 مایع پلور هـم در موارد عفونت سلی و هم در موارد بدخیمی افزایش می یابد، ولی مقدار ایـن افزایش در موارد بدخیم بصورت معنی داری بیشتر اسـت ($p<\cdot\cdot\cdot$). همچنین نقطه بـرش مناسب برای تمایز این دو حالت در موارد مشکوک و غیرکلاسیک 707/0-71/0 می باشد، به گونهای که مقادیر بالاتر از آن می تواند مطرح کننده بدخیمی باشد.

تشكر و قدرداني

نویسندگان این مقاله از همکاری بیماران شرکت کننده در این طرح و نیز مساعدت مسؤولین و اساتبد محترم بیمارستان مسیحدانشوری که انجام طرح را امکانپذیر نمودند، تشکر و قدردانی می نمایند.

ترتیب در ۱۹۷۸٪، ۳۹/۵٪ بیماران مبتلا به سل ریوی وجود داشته که بعد از درمان با داروهای ضد سلی متوسط مقادیر SLX و SLX سرم مشخصاً کاهش یافته است. ولی در دو مورد از بیماران که به علت نارسایی تنفسی فوت نمودند مقدار CA-125 سرم بعد از درمان تغییری نکرده بود که برهمین اساس نقش تعیین پیش آگهی نیز برای CA-125 مطرح گردید (۹).

Tomita و همکاران نیز به مطالعه بالینی و توزیع بافتی CA-125 در بیماران مبتلا به افیوژن پلور پرداختند. آنها در بررسی بر روی ۵۱ بیمار مبتلا به افیوژن پلور ثانویه به بدخیمی و ۳۸ بیمار با افیوژن جنبی خوشخیم مشخص نمودند که CA-125 در موارد افیوژن جنبی خوشخیم مشخصاً نسبت به موارد دیگر بالاتر میباشد و همچنین CA-125 در مایع افیوژن پلور هم توسط سلولهای بدخیم و هم توسط سلولهای مزوتلیال فعال شده تولید میشود (۱۰) در واقع می توان عنوان نمود که مطالعه ما گام تکمیلی مطالعه ایشان بود چرا که در بررسی ما نیز روشن شد مقدار CA-125 در موارد بدخیم مشخصاً بالاتر از عفونت سلی است و در عین حال یک محدوده مناسب برای CA-125 جهت تمایز موارد بدخیم از سلی مشخص گردید.

در اکثر مطالعات قبلی بیشتر مقدار ۱25-CA در سرم مورد توجه قرار گرفته بود، در حالی که در این مطالعه مقادیر تومور مارکر در مایع پلور مورد بررسی قرار گرفته و نقطه برش (cut-off point)

REFERENCES=

- 1. Hamm H, Light RW. Parapneumonic effusion and empyema. Eur Respir J 1997; 10:1150-6.
- 2. Nebhani M, Boumzgou K, Brams S, Laghzaoui M, El Attar H, Bouhya S, et al. Pelvic tuberculosis mimicking bilateral ovarian tumor. A case report. J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris). 2004; 33(2):145-7.
- 3. Li HJ, Shen K, Lang JH, Wu M, Huang HF, Pan LY. Benign ovarian tumor with ascites and high serum levels of CA125: report of 3 cases. Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi 2003; 38(3):147-9 {abstract}
- 4. Thakur V, Mukherjee U, Kumar K. Elevated serum cancer antigen 125 levels in advanced abdominal tuberculosis. Med Oncol 2001;18(4): 289-91
- 5. Mas MR, Comert B, Saglamkaya U, Yamanel L, Kuzhan O, Ateskan U, et al. CA-125: a new marker for diagnosis and follow-up of patients with tuberculous peritonitis. Dig Liver Dis 2000; 32(7):595-7.
- 6. Hirose T, Ohta S, Sato I, Matsuda M, Arai T, Katsura T, et al. Tuberculous pleuro-peritonitis showing increased levels of CA125. Nihon Kyobu Shikkan Gakkai Zasshi 1997; 35(2):196-200. {abstract}
- 7. Hamamoto Y, Koyama H, Hashihira M, Taniguchi T, Hashimoto K, Osako T. Clinical studies on nine cases with miliary tuberculosis: serum level of tumor markers and bronchoscopy in differential diagnosis. Kekkaku 1994; 69(11):681-7. {abstract}
- 8. Aoki Y, Katoh O, Nakanishi Y, Kuroki S, Yamada H. A comparison study of IFN-gamma, ADA, and CA-125 as the diagnostic parameters in tuberculous pleuritis. Respir Med 1994; 88(2):139-43.

- 9. Ichiki H, Shishido M, Nishitani K, Takatsugi K, Nishiyama S, Yano M, et al. A comparison study of IFN-gamma, ADA, and CA-125 as the diagnostic parameters in tuberculous pleuritis. Nihon Kyobu Shikkan Gakkai Zasshi 1993; 31(12):1522-7. {abstract}
- 10. Tomita Y. Clinical evaluation and tissue distribution of CA-125 in patients with pleural effusion. Igaku Kenkyu 1989; 59(3):90-6. {abstract}