

مقایسه میزان CA-125 در پلورال افیوژن ناشی از

بدخیمی و عفونت سلی

دکتر شروین شکوهی^{۱*}، دکتر مهدفت سمن‌آبادی^۲، دکتر لطیف گمکار^۳

چکیده

سابقه و هدف: عفونت‌ها و بدخیمی‌ها اعم از اولیه و ثانویه جزء علل التهابی تجمع مایع در فضای پلور می‌باشند. سل از علل عفونی پلورال افیوژن دارای سیر تحت حاد یا مزمن شبیه سیر بدخیمی‌ها بوده ولی رویکرد کاملاً متفاوتی را لازم دارد. CA-125 نشانگر گلیکوپروتئینی با وزن مولکولی ۲۰۰ کیلودالتون است که در سطح بعضی از سلول‌های طبیعی یافت شده و در روند التهاب ناشی از بدخیمی یا عفونت سطح آن در سرم افزایش می‌یابد. در درگیری پلور با عفونت سلی یا بدخیمی نیز مقدار آن در مایع پلور افزایش نشان می‌دهد. این مطالعه به منظور اندازه‌گیری مقدار CA-125 در افیوژن پلور ناشی از بدخیمی و سلی و تعیین نقطه برش آن در نوع سلی انجام گرفته است

مواد و روش‌ها: این مطالعه از نوع توصیفی - تشخیصی می‌باشد که طی سالهای ۸۴-۱۳۸۳ در بیمارستانهای تابعه دانشگاه علوم پزشکی شهیدبهشتی صورت گرفته است. به این منظور در بین مبتلایان به افیوژن پلور، موارد با علل خوش‌خیم از مطالعه حذف و در موارد با تشخیص قطعی بدخیمی (با استفاده از شرح بافت شناسی نمونه‌های بیوپسی و سیستمولوژی مایع پلور) و سلی (با استفاده از کشت و اسمیر خلط یا مایع لاواژ یا PCR مایع پلور و یا بیوپسی پلور) مقدار CA-125 در مایع پلور به روش *chemiluminesca immunoassay* اندازه‌گیری شد. برای مقایسه مقادیر از آزمون *U Mann-whitney* استفاده شد و مقادیر $p < 0/05$ دارای اعتبار آماری در نظر گرفته شد. برای تعیین نقطه برش مقدار CA-125 از منحنی ROC استفاده شد.

یافته‌ها: در مجموع ۲۷ بیمار مبتلا به پلورال افیوژن سلی و ۲۳ بیمار مبتلا به بدخیمی مورد بررسی قرار گرفتند. میانگین سطح CA-125 در مبتلایان به پلورال افیوژن سلی $159/1 \pm 214$ و در مبتلایان به تومورهای بدخیم $2149/2 \pm 4513/6$ واحد در میلی‌لیتر بود، که حاکی از اختلاف معنی‌دار بین دو گروه بود ($p < 0/01$). نقطه مناسب برش مقدار CA-125 برای تشخیص پلورال افیوژن سلی از پلورال افیوژن ناشی از بدخیمی بین $221/5 - 253/5$ واحد در میلی‌لیتر 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 می‌باشد.

نتیجه‌گیری: به نظر می‌رسد 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 مواردی 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

^{۱*} نویسنده مسؤل: استادیار، متخصص بیماریهای عفونی و گرمسیری، مرکز تحقیقات بیماریهای عفونی و گرمسیری دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، آدرس برای مکاتبه: تهران خیابان کمالی، بیمارستان لقمان حکیم - بخش عفونی - کد پستی: ۱۳۳۳۴
Email: shsh_50@yahoo.com

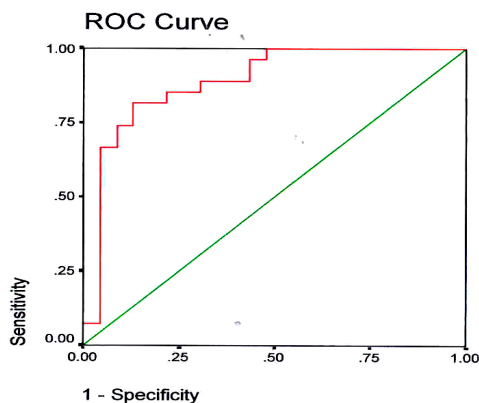
^۲ دستیار بیماریهای عفونی و گرمسیری، بیمارستان لقمان حکیم، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

^۳ دانشیار، متخصص بیماریهای عفونی و گرمسیری، مرکز تحقیقات بیماری‌های عفونی و گرمسیری، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

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 PCR مایع پلور تشخیص داده شد. بعد از ثبت مشخصات بیماران نمونه مایع پلور آنان با روش استاندارد اخذ و در آزمایشگاه مسعود با روش (CLIA) chemiluminescence immunnassay مقادیر CA-125 در آن اندازه‌گیری شد. به علت نرمال نبودن توزیع مقدار CA-125 مقایسه آن در دو گروه مورد مطالعه با استفاده از آزمون U Mann Whitney انجام شد و مقادیر $p < 0.05$ دارای اعتبار آماری در نظر گرفته شد. برای تعیین نقطه برش (cut-off point) مناسب افتراق موارد سلی از بدخیمی، از منحنی ROC استفاده شد.

یافته‌ها

در این بررسی ۲۷ بیمار مبتلا به سل ریوی (۱۸ مرد و ۹ زن) با میانگین سنی 37.3 ± 13.9 سال و ۲۳ بیمار مبتلا به تومور بدخیم (۱۶ مرد و ۷ زن) با میانگین سنی 57.9 ± 17.7 سال مورد بررسی قرار گرفتند.



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

۱۳۸۳

در بین بیماران مبتلا به بدخیمی، ۱۸ مورد بدخیمی ریه (۷۸/۳٪)، یک مورد تومور معده (۴/۳٪)، یک مورد تومور تخمدان

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 ارگانیسیم و سلولهای دفاعی بدن و ترشح سیتوکین‌ها و کموکین‌ها منجر به تغییراتی در نفوذپذیری عروق می‌شود. تجمع مایع در پلور می‌تواند 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 غیر عفونی درگیر کننده دستگاه تنفس تحتانی باشد. بدخیمی‌های نقاط مختلف بدن نیز می‌تواند 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 است (۱).

CA-125 یک گلیکوپروتئین 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 می‌شود. این پروتئین در ابتدا به عنوان نشانگر توموری اختصاصی تخمدان شناخته شد اما بتدریج مشخص شد که التهاب بدون ایجاد پلی مورفیسم (مراحل اولیه حاملگی، سیکل قاعدگی، PID، اندومتریوز و...) نیز موجب افزایش این تومور مارکر می‌شود و در ادامه روشن گردید که عفونت سلی مناطق مختلف بدن و نیز روند بدخیمی می‌تواند باعث افزایش سطح سرمی این پروتئین شود و در نتیجه اندازه‌گیری آن در سرم به منظور افتراق عفونت سلی از روند بدخیمی با محدودیت قابل توجهی روبرو گردید به طوری که نقش CA-125 در حد یک واکنش‌گر فاز حاد و به عنوان یک عامل در تعیین پاسخ به درمان، تقلیل داده شد (۲). مطالعات محدودی برای بررسی وضعیت CA-125 در مایع پلور مبتلایان به سل یا بدخیمی‌ها 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 سلی انجام گرفت.

مواد و روش‌ها

این تحقیق به روش توصیفی - تشخیصی طی سالهای ۸۴-۱۳۸۳ در بیمارستان‌های تابعه دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی (لقمان حکیم، لپافی‌نژاد، مسیح دانشوری) انجام شد. به این منظور

CA-125 می‌شوند، 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 می‌تواند منجر به افزایش CA-125 در سرم شده که مقدار آن با درمان مناسب کاهش می‌یابد و به این ترتیب می‌توان میزان پاسخ به درمان را با توجه به این شاخص مشخص نمود (۴).

MasMR نیز طی یک مطالعه ارزش تشخیصی CA-125 را برای تعیین بدخیمی زیر سوال برد (۵) وی عنوان نمود در غالب موارد بدخیمی‌های با انفیلتراسیون صفاقی می‌توانند منجر به افزایش سطوح CA-125 در سرم شوند. وی میانگین سطح CA-125 در موارد بدخیمی تخمدان را $106/19 \pm 75$ واحد در میلی لیتر تعیین نمود.

اما Hiroso و همکاران به معرفی یک مورد پلوریت سلی پرداختند که سطح CA-125 سرم در آن 1150 واحد در میلی لیتر بود (۶). آنها مشخص نمودند که سلولهای پلور با آنتی بادی‌های علیه CA-125 رنگ می‌گیرد 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 تأکید 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 می‌تواند 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 قرار گرفت ولی مطالعه Hamamoto و همکاران مشخص نمود که تنها CA-125 در موارد سلی افزایش قابل توجه می‌یابد و افزایش سایر نشانگرها از جمله SLX, TPA, CEA NSE چندان چشمگیر نمی‌باشد (۷).

Aoki و همکاران به مقایسه مقادیر ADA در مایع پلور و CA-125 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 CA-125 سرم بین دو گروه همپوشانی قابل توجهی دارد. اگرچه میانگین آن در موارد پلوریت سلی نسبت به عفونت‌های دیگر بالاتر بود (۸).

Ichiki و همکاران طی یک مطالعه با بررسی مقادیر CA-125, SLX, CEA سرم مشخص نمودند که این شاخص‌ها به

یک مورد لنفوم (۳/۴٪) و یک مورد استئوسارکوم متاستاتیک به پلور (۳/۴٪) داشتند. میانگین سطح CA-125 در مبتلایان به سل $159/1 \pm 214$ و در مبتلایان به تومور بدخیم $2149/2 \pm 4513/6$ واحد در میلی لیتر اندازه‌گیری شد که اختلاف معنی‌داری بین دو گروه نشان داد ($p < 0/01$). به طوری که میانگین رتبه CA-125 در بیماران مبتلا به توبرکلوز و بدخیمی به ترتیب ۱۶/۶ و ۳۶ و مجموع رتبه‌های آنها ۴۴۷ بود. بر اساس یافته‌های ارائه شده در جدول ۱ و نمودار ۱، مناسب‌ترین مقدار CA-125 برای افتراق پلورال افیوژن سلی از بدخیمی، $253/5 - 221/5$ واحد در میلی لیتر محاسبه شد.

جدول ۱- مساسیت و میزان خطای مثبت کاذب مقادیر CA-125 در افتراق پلورال افیوژن ناشی از بدخیمی عفونت سلی

مقدار CA-125 (IU/ml)	حساسیت	خطای مثبت کاذب
۹/۵	۷/۴٪	۳/۴٪
۱۷۳	۷۴/۱٪	۸/۷٪
۲۲۱/۵	۷۴/۱٪	۱۳٪
۲۵۳/۵	۷۷/۸٪	۱۳٪
۷۱۵	۹۶/۳٪	۴۷/۸٪

بحث

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 $159/1 \pm 214$ و در موارد بدخیمی $2149/2 \pm 4513/6$ بوده است ($p < 0/01$). براساس این نتایج، محدوده مناسبی که بتواند به تمایز پلورال افیوژن سلی از موارد بدخیمی کمک کند معادل $221/5 - 253/5$ می‌باشد به طوری که موارد بالاتر از این حد به عنوان بدخیمی و موارد پائین‌تر از آن به عنوان عفونت سلی باید مورد توجه قرار گیرد.

این نحوه برخورد در بیماران مبتلا به افیوژن پلور با سابقه نسبتاً غیرمشخص و غیرکلاسیک بسیار مفید است چرا که عملاً از زمان 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 می‌توان 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

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 عبارتند از:

۱. تعداد کم نمونه مورد بررسی که مشخصاً خود را در مقدار انحراف معیار بالای نتایج CA-125 در موارد بدخیمی نشان می دهد.
 ۲. بررسی بیماران مبتلا به بدخیمی با تشخیص های متنوع (اولیه یا ثانویه).
 ۳. نداشتن معیار واحد تشخیصی جهت تشخیص سل و استفاده از روش های متنوع در تشخیص آن.
 ۴. رد نکردن بدخیمی های تخمدان در خانم های مورد مطالعه.
- در مجموع نتایج این مطالعه نشان داد که مقدار CA-125 مایع پلور هم در موارد عفونت سلی و هم در موارد بدخیمی افزایش می یابد، ولی مقدار این افزایش در موارد بدخیم بصورت معنی داری بیشتر است ($p < 0.01$). همچنین نقطه برش مناسب برای تمایز این دو حالت در موارد مشکوک و غیرکلاسیک ۲۵۳/۵-۲۲۱/۵ می باشد، به گونه ای که مقادیر بالاتر از آن می تواند مطرح کننده بدخیمی باشد.

تشکر و قدردانی

نویسندگان این مقاله از همکاری بیماران شرکت کننده در این طرح و نیز مساعدت مسؤولین و اساتید محترم بیمارستان مسیح دانشوری که انجام طرح را امکان پذیر نمودند، تشکر و قدردانی می نمایند.

ترتیب در ۱/۱۶/۹، ۳۹/۵، ۴۴/۴٪ بیماران مبتلا به سل ریوی وجود داشته که بعد از درمان با داروهای ضد سلی متوسط مقادیر SLX و CA-125 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 خوش خیم مشخص نمودند که CA-125 در موارد افیوژن بدخیم مشخصاً نسبت به موارد دیگر بالاتر می باشد و همچنین CA-125 در مایع افیوژن پلور هم توسط سلولهای بدخیم و هم توسط سلولهای مزوتلیال فعال شده تولید می شود (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 CA-125 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}