

بررسی ارزش تشخیصی میزان CA 125, CA 19-9, CA 15-3 مایع پلور در افتراق افیوژن پلورال بدخیم از خوش خیم

امید عمادیان (M.D.) * فرهاد نقش‌وار (M.D.) * ژیلدا ترابی‌زاده (M.D.) * افشین آگاه (M.D.) **

چکیده

سابقه و هدف: سالانه حدود یک میلیون نفر در جهان دچار تجمع غیرعادی مایع در پرده جنب (Pleural Effusion) می‌شوند. شایع‌ترین و مهم‌ترین علل آن شامل بیماری‌های عفونی و بدخیمی‌ها می‌باشد. از آنجایی که بسیاری از تومورهای بدخیم بدون درگیری مستقیم فضای پلور سبب پیدایش افیوژن پلورال می‌گردند، بررسی سیتولوژیک مایع پلور در این حالات از حساسیت پایینی برخوردار است. امروزه تحقیقات فراوانی به منظور رفع این نقص در حال انجام است که بررسی نشانگرهای تومورال موجود در مایع پلور از جمله آن‌ها می‌باشد. هدف از انجام این تحقیق، بررسی ارزش تشخیصی میزان CA 125, CA 19-9 و CA 15-3 مایع پلور در افتراق افیوژن پلورال بدخیم از خوش خیم می‌باشد.

مواد و روش‌ها: در این بررسی از ۱۰۰ بیمار بستری در بیمارستان امام خمینی ساری (طی سال ۸۳-۸۲) که دارای افیوژن پلورال بودند، پس از انجام توراکوستز، مایع پلورال تهیه گردید. ۱۰-۵ سی‌سی نمونه به مدت ۱۰ دقیقه با دور ۲۰۰۰ بار در دقیقه سانتریفوژ گردید. مایع سربار در منهای ۲۰ درجه منجمد گردید و پس از جمع‌آوری تمامی نمونه‌ها، میزان سه نشانگر تومورال CA 125, CA 19-9, CA 15-3 با استفاده از کیت Can Ag و تکنیک Elisa در هر نمونه اندازه‌گیری شد. از ته بار هر نمونه در لوله برای مطالعه سیتولوژی و تعیین حضور سلول بدخیم پس از انجام رنگ‌آمیزی‌های پاپانیکولانو و گیمسا استفاده شد. اطلاعات به دست آمده توسط نرم‌افزار آماری SPSS مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت و حساسیت، ویژگی و کارایی متغیرها تعیین گردید.

یافته‌ها: ۶۳ مرد (۶۳ درصد) که بین ۲۰ تا ۹۴ ساله بودند (متوسط ۶۱/۵۵ سال) و ۳۷ زن (۳۷ درصد) که بین ۳۲ تا ۸۱ ساله بودند (متوسط ۶۵/۷۰ سال) مجموعه بیماران را تشکیل می‌دادند. بیماران به چهار دسته ذیل تقسیم گردیدند:

I: بدخیم = مالیگنانت (۲۱ بیمار). II: پاراملیگنانت (۹ بیمار). III: آمپیم/پاراپنومونیک (۱۲ بیمار) IV: سایر علل خوش خیم مانند نارسایی احتقانی قلب (CHF)، نارسایی مزمن کلیوی (CRF) و دیابت (۵۸ بیمار). مقایسه میزان سه نشانگر تومورال بین گروه I (بدخیم) = مالیگنانت که دارای سیتولوژی یا بیوپسی مثبت برای سلول بدخیم می‌باشند) و گروه II (پاراملیگنانت که بیمار سرطان شناخته شده‌ای در بدن داشته ولی سیتولوژی مایع پلور و بیوپسی پلور منفی می‌باشد) اختلاف معنی‌دار آماری نشان نداد ($P < 0/05$) ولی میزان این سه نشانگر تومورال بین گروه‌های I و II با گروه‌های خوش خیم III و IV دارای اختلاف آماری بود ($P = 0/000$).

CA 15-3 در آستانه تشخیصی ۳۵ u/mL بالاترین کارایی (۸۹ درصد) را نشان داد و دارای حساسیت ۸۰٪ و ویژگی ۹۰ درصد، ارزش اخباری مثبت (PPV) = ۸۲ درصد و ارزش اخباری منفی (NPV) = ۹۱ درصد بود. CA 19-9 در آستانه تشخیصی ۳۵ u/mL بالاترین کارایی (۸۳ درصد) بوده و حساسیت ۶۷ درصد، ویژگی ۸۹ درصد، و PPV = ۷۴ درصد و NPV = ۸۶ درصد، NPV = ۷۸ درصد را داشت. CA 125 در آستانه تشخیص ۵۰۰ u/mL بالاترین کارایی (۷۸ درصد) را داشته و حساسیت ۵۰٪، و ویژگی ۸۸ درصد، PPV = ۶۵ درصد و NPV = ۷۹ درصد را نشان داد.

استنتناج: از نشانگرهای تومورال می‌توان در افتراق افیوژن پلورال بدخیم از خوش خیم استفاده نمود و از بین این سه نشانگر تومورال، CA 15-3 بیش‌ترین حساسیت، ویژگی و کارایی را دارا می‌باشد.

واژه‌های کلیدی: افیوژن پلورال خوش خیم، افیوژن پلورال بدخیم، CA 19-9, CA 125, CA 15-3

* این تحقیق طی شماره ۲۱-۸۲ در شورای پژوهشی دانشگاه ثبت شده و با حمایت مالی دانشگاه علوم پزشکی مازندران انجام شده است.

* متخصص آسیب‌شناسی، عضو هیأت علمی (استادیار) دانشگاه علوم پزشکی مازندران ☒ ساری: بلوار خزر - دانشکده پزشکی

** دستیار آسیب‌شناسی دانشگاه علوم پزشکی مازندران

☎ تاریخ دریافت: ۸۳/۳/۲۳ تاریخ انجام اصلاحات: ۸۳/۶/۲ تاریخ تصویب: ۸۳/۱۰/۲۳

مقدمه

تومور یا بافت میزبان در پاسخ به حضور تومور در بدن ترشح می‌شوند، به عنوان مثال می‌توان از اسید فسفاتاز، آلکالن فسفاتاز، CA 15-3, CA 19-9, CA 125, PSA, AFP, CEA نام برد (۷، ۱). افزایش این نشانگرها در سرم بیماران مبتلا به بدخیمی‌های گوناگون به منظور پی‌گیری موفقیت درمان و ارزیابی شکل متاستاتیک آن مورد استفاده می‌باشد، CA 15-3 برای سرطان پستان CA 125 برای سرطان تخمدان و CA 19-9 برای سرطان پانکراس از جمله آن‌ها می‌باشد (۸ تا ۱۰).

سرطان‌های گوارشی، پستان و تخمدان از جمله بدخیمی‌های شایع محل مطالعه حاضر بوده که سبب پیدایش افیوزن پلورال بدخیم نیز می‌گردند. از آن جا که مشکل حساسیت پایین سیتولوژی مایع در این بررسی وجود دارد و به علاوه حساسیت و ویژگی‌های گوناگون با تفاوت‌های گاه قابل ملاحظه در آستانه تشخیصی مختلف (Cut off) در مطالعات قبلی برای نشانگرهای تومورال در مایع پلورال ارائه گردیده است، هدف از انجام این مطالعه، بررسی ارزش تشخیصی سه نشانگر فوق و تعیین آستانه تشخیصی هر کدام، نزد بیماران بستری در بیمارستان امام ساری بوده است.

مواد و روش‌ها

۱۰۰ بیمار مبتلا به افیوزن پلورال که طی سال ۸۳-۸۲ در بیمارستان امام خمینی ساری بستری گردیدند، پس از انجام توراکوستز در چهار گروه ذیل قرار گرفتند. بدیهی است که روش استاندارد طلایی (سیتولوژی مثبت که به معنای یافتن سلول بدخیم در مایع پلورال و نیز بیوپسی پرده پلور که به معنای یافتن تومور در بیوپسی بافتی است) ملاک قطعی طبقه‌بندی بدخیمی در بیماران می‌باشد.

افیوزن پلورال مشکل بالینی حداقل یک میلیون نفر در سال می‌باشد (۱). علل به وجود آورنده آن بسیار گسترده بوده و بیماری‌های خوش‌خیم مانند عفونت‌ها، نارسایی قلبی، کبدی، بیماری‌های روماتولوژیک و داروها از یک سو و سرطان‌های کشته‌ریه و سایر ارگان‌های احشایی در سوی دیگر طیف قرار می‌گیرند. اولین اقدام برای شناسایی علت پیدایش افیوزن پلورال، انجام توراکوستز می‌باشد. مایع به دست آمده تحت بررسی‌های بیوشیمیایی (قند، پروتئین و...) و نیز سیتولوژی قرار گرفته و در یکی از دو دسته مهم و شایع‌تر پلورال افیوزن اگزوداتیو (بدخیمی‌ها و علل عفونی به صورت شایع، مسؤل پیدایش آن می‌باشند) و یا پلورال افیوزن ترانسوداتیو (نارسایی قلبی، نارسایی کبدی، بسیاری از عفونت‌های ویرال-باکتریال و داروها سبب تشکیل آن می‌گردند) قرار می‌گیرد. بدیهی است که شناسایی موارد بدخیم در کوتاه‌ترین زمان ممکن و با استفاده از قابل اعتمادترین روش‌ها، از دیدگاه پزشکان بالینی دارای اهمیت بسیار است.

حساسیت سیتولوژی برای تشخیص بدخیمی‌ها با استفاده از بررسی میکروسکوپی مایع افیوزن پلورال رنگ آمیزی شده بین ۵۰ تا ۶۰ درصد می‌باشد و دلیل اصلی کارآیی نسبتاً پایین آن، این است که موارد بسیاری از بدخیمی‌ها، بدون درگیری مستقیم پرده پلور و با مکانیسم انسداد مجاری لنفاوی سبب پیدایش افیوزن می‌گردند و در این حالت امکان جست‌وجوی سلول بدخیم چندان زیاد نخواهد بود (۲، ۳).

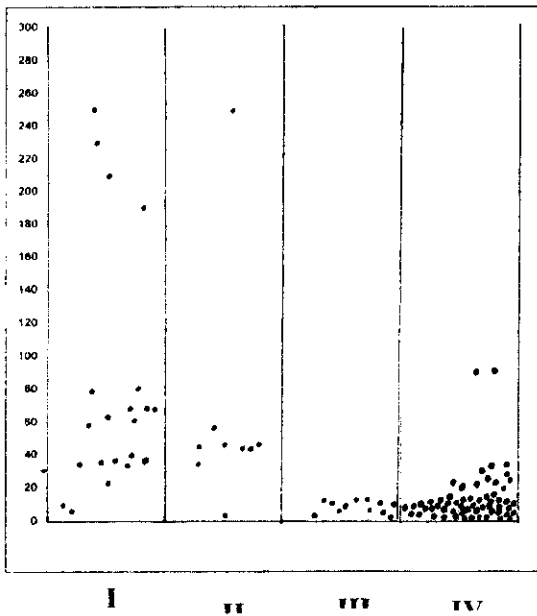
لذا امروزه روش‌های گوناگون تکمیلی به منظور رفع این نقص، طراحی و پیشنهاد گردیده است. در این راستا هم‌اکنون اندازه‌گیری نشانگرهای تومورال مورد توجه بسیار است (۴ تا ۶) نشانگرهای تومورال شامل آنزیم، هورمون و آنتی‌ژن انکوفاصل می‌باشد که توسط

آماري SPSS مورد تجزيه و تحليل قرار گرفت و حساسيت، ويژگي و کارآيي متغيرها تعيين گرديد.

يافته‌ها

مطالعه روی ۱۰۰ بیمار دچار پلورال افیوژن انجام شده است که ۶۳ نفر مرد (۶۳ درصد) ۳۷ نفر زن (۳۷ درصد) می‌باشند. محدوده سنی بیماران ۲۰-۹۴ سال (متوسط ۶۳/۰۷ سال) بوده و محدوده سنی مردان ۹۴-۲۰ سال (متوسط ۶۱/۵۵) و زنان ۸۱-۳۲ سال (متوسط ۷۰/۶۵ سال) می‌باشد.

میزان متوسط CA₁₅₋₃ در گروه I، II، III و IV به ترتیب ۸۰/۵۵، ۶۲/۸۸، ۱۰/۰۸، ۱۰/۱۵ بوده که توزیع مقادیر CA₁₅₋₃ در گروه چهارگانه در نمودار شماره ۱ نشان داده شده است.



نمودار شماره ۱: مقادیر CA₁₅₋₃ در گروه (بدخیم)، II (پاراملیگنانت)، III (آمپیم - پاراپنومونیک)، IV سایر علل خوش خیم

۱- افیوژن بدخیم (مالیگنانت): دارای سیتولوژی یا بیوپسی مثبت (۲۱ نفر).

۲- افیوژن پاراملیگنانت: بیمار، بدخیمی شناخته شده‌ای همراه با افیوژن پلورال دارد ولی سیتولوژی مایع پلور از نظر سلول تومورال منفی است. جهت رد نمودن سایر علل احتمالی، از کشت میکروبی مایع و یافته‌های پاراکلینیک و شرح حال بیمار نیز استفاده شد.

۳- آپیم - پاراپنومونیک: کشت میکروبی مثبت است و پاسخ مناسب به آنتی بیوتیک‌ها وجود دارد، در حالی که بیمار دارای ارتشاح ریوی با سرفه، تب و خلط چرکی می‌باشد (۱۲ نفر).

۴- سایر علل خوش خیم: دیابت، نارسایی مزمن کلیه، نارسایی قلبی و کبدی، شرح حال، نتایج معاینات یافته‌های پاراکلینیک و فقدان سلول بدخیم در سیتولوژی مایع پلور، ملاک طبقه‌بندی این گروه از بیماران می‌باشد (۵۸ نفر). طیف تومورهای ایجادکننده افیوژن پلورال در گروه اول، شامل SCC^۱ ریه (۳ نفر) آدنوکارسینوم پستان (۲ نفر)، آدنوکارسینوم کولون (۵ نفر)، آدنوکارسینوم معده (۳ نفر) و آدنوکارسینوم با منشأ ناشناخته (۵ نفر) بود. لنفوم غیرهوچکینی، لوسمی لنفوسیتییک مزمن (CLL)، SCC ریه، آدنوکارسینوم کولون و معده از بدخیمی‌های شناخته شده در بیماران گروه پاراملیگنانت بود.

حدود ۵ تا ۱۰ سی‌سی مایع پلور از طریق توراکوستز تهیه شد و با دور ۲۰۰۰ بار در دقیقه به مدت ۱۰ دقیقه، سانتریفوژ شد. از سر بار آن جهت اندازه‌گیری نشانگرهای تومورال با استفاده از کیت Can Ag به روش Elisa واز ته بار آن برای رنگ‌آمیزی پایانی کولانو و گیمسا به منظور تهیه اسلاید سیتولوژی استفاده گردید. اطلاعات به دست آمده توسط نرم‌افزار

1. Squamous. Cell. carcinoma

در نمودار ۱ و ۲ و ۳ محور افقی، گروه‌های چهارگانه و محور عمودی، میزان نشانگرهای تومورال در مایع پلور می‌باشد. و نقاط مشخص شده در نمودار، توزیع مقادیر نشانگرهای تومورال مایع پلور بیماران مورد مطالعه را نشان می‌دهد. محدوده تغییرات و میزان متوسط هر کدام از نشانگرهای تومورال در گروه‌های چهارگانه در جدول شماره ۱ آورده شده است.

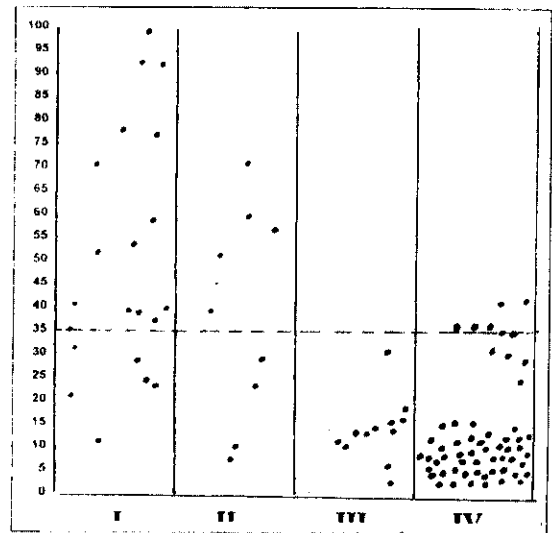
جدول شماره ۱: میزان متوسط حداقل - حداکثر تغییرات نشانگرهای تومورال CA₁₂₅-CA₁₅₃ در مایع پلور در گروه I (بدخیم)، II (پاراملیگنانت).

نشانگر	I	II	III	IV
متوسط CA ₁₅₃	۸۰/۵۵	۶۲/۸۸	۱۰/۰۸	۱۰/۱۵
محدوده CA ₁₅₃	(۷-۲۵۰)	(۴-۲۵۰)	(۲-۱۵)	(۱-۹۲)
متوسط CA ₁₂₅	۴۶/۵۵	۴۰/۳۲	۱۲/۵	۱۳/۶۹
محدوده CA ₁₂₅	(۱۱-۹۸)	(۱۰-۷۲)	(۳-۳۲)	(۳-۴۸)
متوسط CA ₁₂₅	۵۶۵/۱۵	۵۲۸/۸	۲۴۰/۶۶	۱۹۶/۳۶
محدوده CA ₁₂₅	(۹۵-۹۱۵)	(۱۷۵-۶۶۵)	(۵۰-۶۵۰)	(۵۵-۶۲۵)

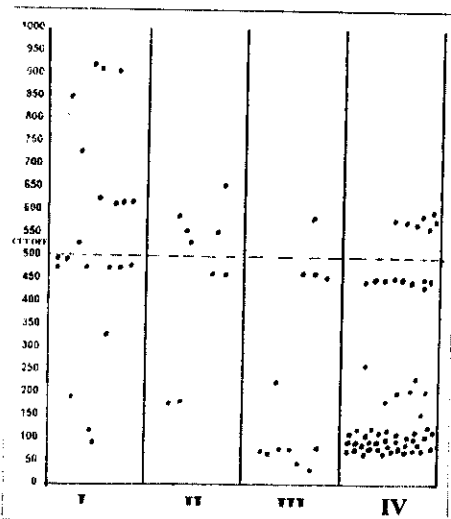
بین مقادیر به دست آمده نشانگر تومورال در گروه‌های I، II اختلاف آماری وجود ندارد ($P < 0.05$) ولی بین گروه خوش خیم (III, IV) و بدخیم (I, II) اختلاف آماری مشاهده می‌شود ($P = 0.000$) در قدم بعدی گروه‌های (I, II) به عنوان علل بدخیم افیوزن پلورال و گروه‌های (III, IV) به عنوان علل خوش خیم افیوزن پلورال قرار گرفتند. در افیوزن بدخیم، ۱۶ نفر مرد (۵۲/۴ درصد) و ۱۴ نفر زن (۴۶/۶ درصد) با دامنه سنی ۲۸-۸۷ سال (متوسط ۶۲/۷۶ سال) و در افیوزن خوش خیم، ۴۴ نفر مرد (۶۲/۸۵ درصد) و ۲۶ نفر زن (۳۷/۱۵ درصد) با دامنه سنی ۲۰-۹۴ سال (متوسط ۶۳/۲ سال) قرار داشتند.

میزان CA₁₅₃-CA_{19.9}-CA₁₂₅ در گروه بدخیم و خوش خیم به ترتیب (بدخیم) ۷۲/۶، ۴۵/۷، ۵۴/۶۹

میزان متوسط CA_{19.9} در گروه‌های چهارگانه به ترتیب ۴۹/۵۵، ۴۰/۳۲، ۱۳/۵، ۱۳/۶۹ می‌باشد که توزیع مقادیر آن در نمودار شماره ۲ نشان داده شده است. میزان متوسط CA₁₂₅ در گروه‌های چهارگانه ۵۶۵/۱۵، ۵۲۸/۸، ۲۴۰/۶۶، ۱۹۶/۴۶ می‌باشد که توزیع مقادیر آن در نمودار شماره ۳ نشان داده شده است.



نمودار شماره ۲: مقادیر CA_{19.9} در گروه I (بدخیم)، II (پاراملیگنانت)، III (آمیپ - پاراپنومونیک)، IV سایر علل خوش خیم



نمودار شماره ۳: مقادیر CA₁₂₅ در گروه I (بدخیم)، II (پاراملیگنانت)، III (آمیپ - پاراپنومونیک)، IV سایر علل خوش خیم

می‌باشد. با کاهش آستانه تشخیصی به 40 u/ml ، حساسیت ۴۶ و ویژگی ۹۵ و کارایی ۸۱ درصد می‌شود.

CA_{125} در آستانه تشخیصی 500 u/ml ، بیش‌ترین کارایی را نشان می‌دهد (۷۸ درصد). در این آستانه تشخیصی، حساسیت و ویژگی به ترتیب ۵۰ و ۸۸ درصد می‌باشد. با کاهش آستانه تشخیصی به 180 u/ml ، حساسیت ۱۰۰ و ویژگی ۵۷ و کارایی ۶۴ درصد می‌شود و در آستانه تشخیصی 630 u/ml ، حساسیت ۶ و ویژگی ۱۰۰ و کارایی ۷۲ درصد می‌باشد.

ویژگی (S)، حساسیت (S) ارزش اخباری مثبت (PPV)، ارزش اخباری منفی (NPV) و کارایی سه نشانگر توموری CA_{125} - CA_{19-9} - CA_{15-3} در مایع پلور در آستانه تشخیصی 350 u/ml - 350 u/ml - 500 u/ml در جدول شماره ۵ نشان داده شده است.

و (خوش خیم) $10/3$ ، $14/64$ ، $218/56$ بوده است. آستانه تشخیصی (Cutt off) برای هر نشانگر تومورال براساس میزانی که بیش‌ترین کارایی (efficiency) را بر طبق فرمول $\frac{TP+TN}{TP+TN+FN+FP}$ داشته است، تعیین گردید که در جداول شماره ۲ و ۳ و ۴ آورده شده است.

CA_{15-3} بیش‌ترین کارایی را در آستانه تشخیصی 350 u/ml نشان می‌دهد (۸۹ درصد) که در این آستانه تشخیصی، حساسیت و ویژگی آن به ترتیب ۸۰ و ۹۰ درصد می‌باشد. با کاهش آستانه تشخیصی به 50 u/ml ، حساسیت به ۹۶ و ویژگی به ۱۵ و کارایی به ۴۰ درصد می‌رسد و با افزایش آستانه تشخیصی 500 u/ml ، حساسیت به ۴۰ و ویژگی به ۹۷ و کارایی به ۸۰ درصد می‌رسد.

CA_{19-9} در آستانه تشخیصی 350 u/ml ، بیش‌ترین کارایی را نشان می‌دهد (۸۳ درصد). در این آستانه تشخیصی، حساسیت و ویژگی به ترتیب ۶۷ و ۸۹ درصد

جداول شماره ۲ و ۳ و ۴: تغییر کارایی در آستانه تشخیصی (Cutoff) متفاوت.

جدول شماره ۴		جدول شماره ۳		جدول شماره ۲	
CA_{125}		CA_{19-9}		CA_{15-3}	
کارایی	آستانه تشخیصی	کارایی	آستانه تشخیصی	کارایی	آستانه تشخیصی
۶۴ درصد	۱۸۰	۳۸ درصد	۵	۴۰ درصد	۵
۷۲ درصد	۴۰۰	۸۰ درصد	۲۰	۴۸ درصد	۱۰
۷۳ درصد	۴۵۰	۸۱ درصد	۲۵	۸۴ درصد	۲۰
۷۳ درصد	۴۷۰	۸۲ درصد	۳۰	۸۷ درصد	۲۵
۷۶ درصد	۴۸۰	۸۳ درصد	۳۵	۸۹ درصد	۳۵
۷۶ درصد	۴۹۰	۸۱ درصد	۴۰	۸۵ درصد	۴۰
۷۸ درصد	۵۰۰			۸۰ درصد	۵۰
۷۷ درصد	۵۱۰				
۷۶ درصد	۵۲۰				
۷۶ درصد	۵۵۰				
۷۳ درصد	۶۰۰				
۷۲ درصد	۶۳۰				

جدول شماره ۵: حساسیت-ویژگی-ارزش اخباری مثبت (PPV)-ارزش اخباری منفی (NPV) و کارایی سه نشانگر تومورال CA_{125} ، CA_{19-9} ، CA_{15-3} در مایع پلور

نشانگر	آستانه تشخیصی	حساسیت	ویژگی	ارزش اخباری مثبت	ارزش اخباری منفی	کارایی
CA_{15-3}	350 U/ml	۸۰ درصد	۹ درصد	۸۲ درصد	۹۱ درصد	۸۹ درصد
CA_{19-9}	350 U/ml	۶۷ درصد	۸۹ درصد	۷۴ درصد	۸۶ درصد	۸۳ درصد
CA_{125}	500 U/ml	۵۰ درصد	۸۸ درصد	۶۵ درصد	۷۹ درصد	۷۸ درصد

بحث

افیوزن پلورال مشکل بالینی شایعی می باشد که بیماری های عفونی و بدخیمی ها مهم ترین و شایع ترین علل پیدایش آن می باشد. از آن جا که حساسیت مطالعه سیتولوژی مایع پلور به منظور تشخیص افیوزن پلورال ناشی از تومور بدخیم، پایین می باشد، امروزه روش های نوینی مانند اندازه گیری نشانگرهای تومورال موجود در مایع پلورال به عنوان ابزار تشخیصی برای افزایش کارآیی و اطمینان تشخیصی، مدنظر محققان است. از اندازه گیری CA₁₅₋₃ در سرم بیماران با متاستازهای سرطان پستان، جهت پی گیری پاسخ به درمان استفاده می شده است، در مطالعه حاضر این نشانگر در مایع پلورال بیماران (که در چهار دسته بدخیم، پاراملیگنانت، آمپیم/پاراپنومونیک و دسته بیماری های خوش خیم قرار داشتند). اندازه گیری شد و در آستانه تشخیصی 350 u/ml جهت افتراق انواع بدخیم - پاراملیگنانت، حساسیت 80 و ویژگی 90 درصد حاصل گردید.

در مطالعات مشابه، Alatas و همکاران (2001) در آستانه تشخیصی 14 u/ml، حساسیت و ویژگی 80 و 93 درصد را اعلام نمودند (8). به زعم ما از آن جا که ایشان فقط افیوزن پلورال بدخیم ناشی از تومورهای ریه را مطالعه کردند، این تفاوت پدید آمده است و نیز در مطالعه Romero و همکاران (1996) که حساسیت و ویژگی 48 و 97 درصد را برای CA₁₅₋₃ اعلام نمودند (11)، احتمالاً دلیل تفاوت نتایج این بوده که تکیه آنان بر افیوزن پلورال ناشی از متاستاز سرطان پستان بوده است، در حالی که مطالعه حاضر، کلیه تومورهای بدخیم گوارشی، پستان و... را شامل می شده است. در این مطالعه نیز نشانگر CA₁₉₋₉ (که در سرم بیماران مبتلا به سرطان پانکراس و بسیاری از بدخیمی های گوارشی افزایش می یابد) در مایع پلورال بیماران چهار دسته

مذکور اندازه گیری گردید و در آستانه تشخیصی 35 u/ml جهت افتراق گروه بدخیم - پاراملیگنانت، حساسیت و ویژگی 67 و 89 درصد حاصل گردید. سایر محققان مانند Kuralay و همکاران (2000) در آستانه تشخیصی 54 u/ml، حساسیت و ویژگی 90 و 97 درصد را گزارش نمودند (12)، که البته این تفاوت آستانه تشخیصی، حساسیت و ویژگی در مطالعه Mezger (1988) ونیز jibiki و همکاران (1989) دیده می شود (4، 13) و احتمالاً دلیل تفاوت نتایج مطالعه حاضر، این است که حداقل در دو مورد اول، تکیه محققان بر افیوزن پلورال بدخیم تومورهای ریه و حذف سایر تومورهای بدخیم گوارشی، پستان و... بوده است. نشانگر CA₁₂₅ در سرم بیماران مبتلا به سرطان های بافت پوششی تخمدان به منظور پی گیری پاسخ به درمان و پیش بینی عود تومور تاکنون مورد استفاده بوده است. در این مطالعه پس از اندازه گیری CA₁₂₅ در آستانه تشخیصی 500 U/ml، حساسیت و ویژگی 50 و 88 درصد در گروه های چهارگانه حاصل گردید. Kuralay (2000) با تکیه بر تومورهای ریه در آستانه تشخیصی 352 U/ml، حساسیت و ویژگی 95 درصد و Esther و همکاران (1997) با لحاظ نمودن افیوزن پلورال ناشی از کلیه تومورهای بدخیم (ریوی و غیرریوی) در آستانه تشخیصی 518 u/ml، حساسیت و ویژگی 70 و 61 درصد را گزارش نموده اند (12، 1)، که شباهت نسبی مطالعه اخیر با نتایج تحقیق حاضر با توجه به آن که آنان نیز افیوزن پلورال بدخیم ناشی از کلیه بدخیمی ها را مورد مطالعه قرار دادند، دلیلی را که برای تفاوت نتایج این مطالعه با گروه های قبلی ارائه شد، باور کردنی می سازد. به نظر می رسد که سوای تفاوت در انواع تومورهای بدخیم موجد افیوزن پلورال، عوامل زمینه ای

بدخیم از انواع خوش خیم می باشد و در بین آن ها، CA₁₅₋₃ که در ۸۰ درصد موارد بدخیم، افزایش یافته و دارای کارآیی ۸۹ درصد می باشد، نشانگر برتر و قابل اعتمادتری می باشد. توصیه گروه تحقیق به همکاران جراحی، داخلی، زنان و... استفاده از اندازه گیری نشانگرهای تومورال مایع پلورال بیماران به منظور افزایش کارآیی تشخیصی موارد افیوژن پلورال بدخیم می باشد.

دیگر مانند تفاوت های نژادی- اقلیمی بیماران، کیت های آزمایشگاهی متفاوت، متفاوت بودن شدت التهاب موجود در مایع پلورال و تغییرات بیوشیمیایی که در طی روند نگاه داری و آماده سازی نمونه ها نزد نشانگرهای تومورال پدید می آید، توجه کننده تفاوت آستانه های تشخیصی نشانگرهای تومورال و حساسیت و ویژگی آنان باشد. مقایسه نتایج اندازه گیری این سه نشانگر تومورال در مایع پلورال بیماران، مؤید کاربرد مثبت و دل گرم کننده آنان به منظور جداسازی افیوژن پلورال

فهرست منابع

1. Esther, San Jose. Alvorez, David, Valdes, Luis. Utility of tumor markers in the diagnosis of neoplastic pleural effusion: *Clinica Chimica Acta*; 1997 (265): 193-205.
2. Fishman, Alfred P. Egas, Jack. A, Jay A. F: Shman *Fishman's pulmonary disease and disorder*. Newyork: MC Graw- Hill, 1988, 2: 1411-1438.
3. Eugene Braunwald An thonys. Fauci, Dennis L. Kasper. *Harrison's principle internal medicine*, 15th edition. Newyork: MC Graw hill, 2001; 2: 1513-1515.
4. Jibiki K, Abe Y, Takeda M. Clinical evaluation of various tumor markers in pleural effusion and in the serum. *Can No Rinsho* 1989 Aug; 35(9): 991-8.
5. Ammon A, Eiffert M, Reil S. Tumor associated antigen in effeusion of malignant and benign origin. *Clin Invest* 1993; 71: 437-44.
6. Lindgren J. Kuuselop. The ovarian cancer associated antigen CA₁₂₅ in patients with pleural effusion. *Eur J cancer clin oncol* 1988; 24: 737-9.
7. Kandylis K, Vassilomanolakis M, Baziotis N. Diagnostic significance of the tunor markers (CEA, Ca₁₅₋₃ and, CA₁₂₅ in ,alignant breast cancer, *Ann oncol* 1990 Nov ; 1(6): 435-8.
8. Alatas O, Alatas M. Metintas Diagnostic value of CEA, CA₁₅₋₃, CA₁₉₋₉, CYFRA₂₁₋₁ NSE- TSA assay in pleural effusion *lung cancer*; 2001; 31: 9-16.
9. Shimokato K. Totanity, Nakanishik Diagnostic value of cancer antigen 15-3(CA₁₅₋₃)detested by monoclonal antibodies (115D8 and DF₃) in exudative pleual effusion. *Eur Respir J* 1988; 1: 341-4.
10. Villena V,Lopez- Encuentra A, Echave- Sustaeta: Diagnostic value CA CEA. CA₁₅₋₃ and CA₁₉₋₉ assay in pleural Fluid.

- A study of 207 pateints *cancer* 1996 Aug; 78(9): 736-40.
11. Romero D, Fernandez C, Arriero JM. CEA, Ca₁₅₋₃, and CYFRA₂₁₋₁ in serum and pleural effusion of patient with pleural effusion. *Eur Respir J* 1996; 9: 17-23.
12. Kuralay F, Tokgoz Z, Comlekci A. Diagnostic usefulness of tumor marker levels in pleural effusion of malignant and benign origin, *Clin chim Acta* 2000 Oct; 300(1-2): 43-55.
13. Mezger J, Permanetter W, Gerber AJ. Tumor associated antigen in diagnostic of serous effusion. *J clin pathol* 1988 Jun; 41(6): 633-43.