

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 تورا کوستز، مایع پلورال تهیه گردید. ۵-۱۰ 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، PPV = ۷۴ درصد و NPV = ۸۶ درصد = NPV را به نمایش گذاشت. 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.

استنتاج: 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
** دستیار آسیب‌شناسی دانشگاه علوم پزشکی مازندران

تاریخ تصویب: ۸۳/۱۰/۲۳

تاریخ انجام اصلاحات: ۸۳/۶/۲

تاریخ دریافت: ۸۳/۳/۲۳

مقدمه

افیوزن پلورال مشکل بالینی حداقل یک میلیون نفر در سال می باشد (۱). علل به وجود آورنده آن بسیار گسترده بوده و بیماری های خوش خیم مانند عفونت ها، نارسایی قلبی، کبدی، بیماری های روماتولوژیک و داروها از یک سو و سرطان های کشنده ریه و سایر ارگان های احشایی در سوی دیگر طیف قرار می گیرند. اولین اقدام برای شناسایی علت پیدایش افیوزن پلورال، انجام توراکوستز می باشد. مایع به دست آمده تحت بررسی های بیوشیمیایی (قند، پروتئین و...) و نیز سیتولوژی قرار گرفته و در یکی از دو دسته مهم و شایع تر پلورال افیوزن اگزوداتیو (بدخیمی ها و علل عفونی به صورت شایع، مسؤول پیدایش آن می باشند) و یا پلورال افیوزن ترانسوداتیو (نارسایی قلبی، نارسایی کبدی، بسیاری از عفونت های ویرال-باکتریال و داروها سبب تشکیل آن می گردند) قرار می گیرد. بدیهی است که شناسایی موارد بدخیم در کوتاه ترین زمان ممکن و با استفاده از قابل اعتمادترین روش ها، از دیدگاه پزشکان بالینی دارای اهمیت بسیار است.

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

لذا امروزه روش های گوناگون تکمیلی به منظور رفع این نقص، طراحی و پیشنهاد گردیده است. در این راستا هم اکنون اندازه گیری نشانگرهای تومورال مورد توجه بسیار است (۴ تا ۶) نشانگرهای تومورال شامل آنزیم، هورمون و آنتی ژن انکوفتال می باشد که توسط

تومور یا بافت میزبان در پاسخ به حضور تومور در بدن ترشح می شوند، به عنوان مثال می توان از اسید فسفاتاز، آلکالن فسفاتاز، CA 15-3, CA 19-9, CA 125, PSA, AFP, CEA نام برد (۷،۸). افزایش این نشانگرها در سرم بیماران مبتلا به بدخیمی های گوناگون به منظور پی گیری موفقیت درمان و ارزیابی شکل متاستاتیک آن مورد استفاده می باشد، CA 15-3 برای سرطان پستان CA 125 برای سرطان تخمدان و CA 19-9 برای سرطان پانکراس از جمله آن ها می باشد (۸ تا ۱۰).

سرطان های گوارشی، پستان و تخمدان از جمله بدخیمی های شایع محل مطالعه حاضر بوده که سبب پیدایش افیوزن پلورال بدخیم نیز می گردند. از آن جا که مشکل حساسیت پایین سیتولوژی مایع در این بررسی وجود دارد و به علاوه حساسیت و ویژگی های گوناگون با تفاوت های گاه قابل ملاحظه در آستانه تشخیصی مختلف (Cut off) در مطالعات قبلی برای نشانگرهای تومورال در مایع پلور 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 روش ها

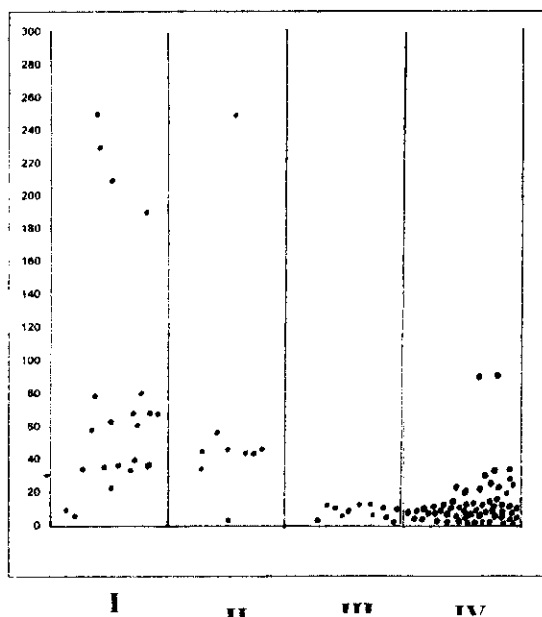
۱۰۰ بیمار مبتلا به افیوزن پلورال که طی سال ۸۳-۸۲ در بیمارستان امام خمینی ساری بستری گردیدند، پس از انجام توراکوستز در چهار گروه ذیل قرار گرفتند. بدیهی است که روش استاندارد طلایی (سیتولوژی مثبت که به معنای یافتن سلول بدخیم در مایع پلورال و نیز بیوپسی پرده پلور که به معنای یافتن تومور در بیوپسی بافتی است)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

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 I (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- آمپیم - 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 Sec^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 لنفوسیتیک مزمن (CLL)، Sec^۲ 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 پایانی‌کولانو و گیمسا به منظور تهیه اسلاید سیتولوژی استفاده گردید. اطلاعات به دست آمده توسط نرم‌افزار

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.

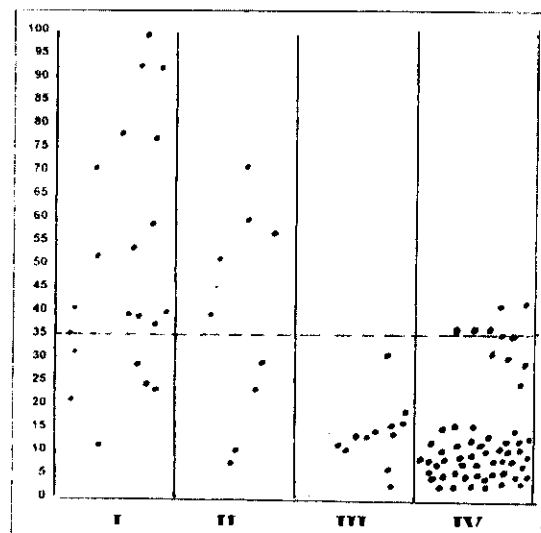
جدول شماره ۱: میزان متوسط حداقل - حداکثر تغییرات نشانگرهای تومورال CA₁₅₃-CA₁₂₅ در مایع پلور در گروه I (بدخیم)، II (پاراملیگنانت).

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

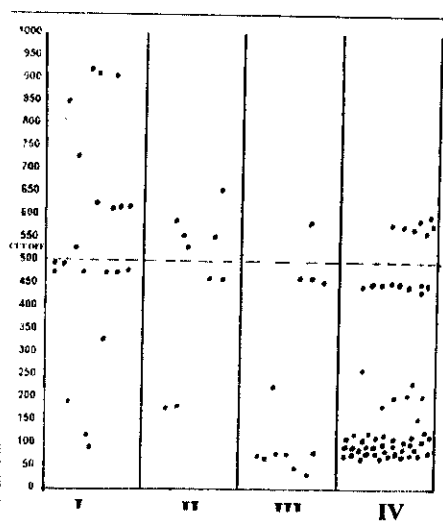
بین مقادیر به دست آمده نشانگر تومورال در گروه‌های I، II اختلاف آماری وجود ندارد ($P < 0.05$) ولی بین گروه خوش خیم (III, IV) و بدخیم (I, II) اختلاف آماری مشاهده می‌شود ($P = 0.000$) در قدم بعدی گروه‌های (I, II) به عنوان علل بدخیم افیوزن پلورال و گروه‌های (III, IV) به عنوان علل خوش خیم افیوزن پلورال قرار 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، ۵۴۶/۹

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 (آمپیم - پاراپنومونیک)، IV سایر علل خوش خیم



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

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.

CA₁₅₋₃ بیشترین کارایی را در آستانه تشخیصی ۳۵۰ u/ml نشان می دهد (۸۹ درصد) که در این آستانه تشخیصی، حساسیت و ویژگی آن به ترتیب ۸۰ و ۹۰ درصد می باشد. با کاهش آستانه تشخیصی به ۵۰ U/ml، حساسیت به ۹۶ و ویژگی به ۱۵ و کارایی به ۴۰ درصد می رسد و با افزایش آستانه تشخیصی ۵۰۰ u/ml، حساسیت به ۴۰ و ویژگی به ۹۷ و کارایی به ۸۰ درصد می رسد. CA₁₉₋₉ در آستانه تشخیصی ۳۵۰ u/ml، بیشترین کارایی را نشان می دهد (۸۳ درصد). در این آستانه تشخیصی، حساسیت و ویژگی به ترتیب ۶۷ و ۸۹ درصد

می باشد. با کاهش آستانه تشخیصی به ۴۰۰ u/ml، حساسیت ۴۶ و ویژگی ۹۵ و کارایی ۸۱ درصد می شود.

CA₁₂₅ در آستانه تشخیصی ۵۰۰ u/ml، بیشترین کارایی را نشان می دهد (۷۸ درصد). در این آستانه تشخیصی، حساسیت و ویژگی به ترتیب ۵۰ و ۸۸ درصد می باشد. با کاهش آستانه تشخیصی به ۱۸۰ u/ml، حساسیت ۱۰۰ و ویژگی ۵۷ و کارایی ۶۴ درصد می شود و در آستانه تشخیصی ۶۳۰ u/ml، حساسیت ۶ و ویژگی ۱۰۰ و کارایی ۷۲ درصد می باشد.

ویژگی (S)، حساسیت (S) ارزش اخباری مثبت (PPV)، ارزش اخباری منفی (NPV) و کارایی سه نشانگر توموری CA₁₂₅ - CA₁₉₋₉ - CA₁₅₋₃ در مایع پلور در آستانه تشخیصی ۳۵۰ u/ml - ۳۵۰ u/ml - ۵۰۰ u/ml در جدول شماره ۵ نشان داده شده است.

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
۷۶ درصد	۴۷۰	۸۲ درصد	۳۰	۸۷ درصد	۲۵
۷۶ درصد	۴۸۰	۸۳ درصد	۳۵	۸۹ درصد	۳۵
۷۸ درصد	۴۹۰	۸۱ درصد	۴۰	۸۵ درصد	۴۰
۷۷ درصد	۵۰۰			۸۰ درصد	۵۰
۷۶ 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 CA₁₂₅، CA₁₉₋₉، CA₁₅₋₃ در مایع پلور

نشانگر	آستانه تشخیصی	حساسیت	ویژگی	ارزش اخباری مثبت	ارزش اخباری منفی	کارایی
CA ₁₅₋₃	۳۵ U/ml	۸۰ درصد	۹ درصد	۸۲ درصد	۹۱ درصد	۸۹ درصد
CA ₁₉₋₉	۳۵ U/ml	۶۷ درصد	۸۹ درصد	۷۴ درصد	۸۶ درصد	۸۳ درصد
CA ₁₂₅	۵۰۰ 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 CA_{15-3} 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 ۸۰ و ویژگی ۹۰ درصد حاصل گردید.

در مطالعات مشابه، Alatas و همکاران (۲۰۰۱) در آستانه تشخیصی 14 u/ml ، حساسیت و ویژگی ۸۰ و ۹۳ درصد را اعلام نمودند (۸). 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 (۱۹۹۶) که حساسیت و ویژگی ۴۸ و ۹۷ درصد را برای CA_{15-3} اعلام نمودند (۱۱)، 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 CA_{19-9} (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 ۶۷ و ۸۹ درصد حاصل گردید. سایر محققان مانند Kuralay و همکاران (۲۰۰۰) در آستانه تشخیصی 54 u/ml ، حساسیت و ویژگی ۹۰ و ۹۷ درصد را گزارش نمودند (۱۲)، که البته این تفاوت آستانه تشخیصی، حساسیت و ویژگی در مطالعه Mezger (۱۹۸۸) و نیز jibiki و همکاران (۱۹۸۹) دیده می شود (۴، ۱۲) 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 CA_{125} در سرم بیماران مبتلا به سرطان های یافت 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 CA_{125} در آستانه تشخیصی 500 U/ml ، حساسیت و ویژگی ۵۰ و ۸۸ درصد در گروه های چهارگانه حاصل گردید. Kuralay (۲۰۰۰) با تکیه بر تومورهای ریه در آستانه تشخیصی 352 U/ml ، حساسیت و ویژگی ۹۵ درصد و Esther و همکاران (۱۹۹۷) با لحاظ نمودن افیوزن پلورال ناشی از کلیه تومورهای بدخیم (ریوی و غیرریوی) در آستانه تشخیصی 518 u/ml ، حساسیت و ویژگی ۷۰ و ۶۱ درصد را گزارش نموده اند (۱۲، ۱)، 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 جراحسی، 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 نگاهداری و آماده سازی نمونه ها نزد نشانگرهای تومورال پدید می آید، توجیه 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 thony. 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. Kuuselo. The ovarian cancer associated antigen CA₁₂₅ in patients with pleural effusion. *Eur J cancer clin oncol* 1988; 24: 737-9.
7. Kandyli 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.