مقایسه ارزش تشخیصی تومور مارکرهای مایع پلور با سیتولوژی مایع پلور و بیوپسی پلور در اثبات وجود بدخیمی

*دکتر رستم یزدانیI
دکتر سید علی جواد موسویII
دکتر سید محمد فرشته‌نژادIII
دکتر مهدی رضاییIV

چکیده

زمینه و هدف: بعد از پلورال افیوژن پاراپنومونیک، شایع‌ترین علت پلورال افیوژن اگزودایی سرطان‌ها می‌باشند. علی رغم به کارگیری ترکیبی از بررسی های سیتولوژیک مایع پلور و بیوپسی پلور، دستیابی به تشخیص در موارد زیادی از بیماران امکان پذیر نمی‌باشد.محققین به منظور ارزیابی ارزش آنالیز مایع پلور در تشخیص افتراقی افیوژن‌های مایع پلور بر روی تومور مارکرهای مختلف پژوهش‌هایی را انجام داده‌اند. در این مطالعه،هدف تعیین ارزش تشخیصی تومورمارکرهای مورد در مایع پلور در اثبات وجود بدخیمی در مقایسه با سیتولوژی مایع پلور و بیوپسی پلور بوده است.

روش بررسی: مطالعه حاضر به روش مقطعی ـ تحلیلی در بیمارستان حضرت رسول اکرم (ص) صورت گرفته است. ٤٠ بیمار مبتلا به پلورال افیوژن با ارجحیت سلولی لنفوسیتی که اسمیرو کشت مایع پلور از نظر وجود مایکو باکتریوم توبرکلوزیس منفی بود، وارد مطالعه گردیدند و آزمون های سیتولوژی و در صورت لزوم بیوپسی و توراسکوپی صورت گرفت. سطح شش تومور مارکر AFP، CEA، CA125، CA19-9، CA15-3 و β-hCG در مایع پلور اندازه‌گیری گردید. حساسیت، ویژگی، ارزش اخباری مثبت و منفی شش تومورمارکر فوق با توجه به نتایج سیتولوژی، بیوپسی و یا توراکوسکوپی تعیین گردید. همچنین از آزمون‌های مجذور کای (Chi^2) و t-test استفاده شد.

یافته‌ها: حساسیت تومورمارکرهای اندازه‌گیری شده در مایع پلور به ترتیب:٤٪ AFP، ٥٢٪β-hCG، ٣٥٪ CA19-9،٦٥٪CEA، ٩٥٪CA125 و ٦٥٪CA15-3 به دست آمد. ویژگی همه تومورمارکرها به جز CA125 که ٢٥٪ بود، ١٠٠٪ محاسبه گردید. پانل تومورمارکرهای CA15-3، CA 19-9، CEA و β-hCG دارای حساسیت و ویژگی به ترتیب ٩٥/٦٪ و ١٠٠٪ و نیز ارزش اخباری مثبت و منفی به ترتیب ١٠٠٪ و ٨٠٪ می‌باشد.

نتیجه‌گیری: استفاده از تومورمارکرها می‌تواند جایگزین روش‌های تهاجمی و پرهزینه‌ای مثل توراکوسکوپی و توراکوتومی گردد. به کارگیری یک پانل از تومورهای مارکرهای مختلف می‌تواند با افزایش حساسیت در زمینه رد علل بدخیم بسیار مفید باشد.

کلیدواژه‌ها: ١- تومور مارکر ٢-ارزش تشخیصی ٣- بدخیمی ٤- پلورال افیوزن

تاریخ دریافت: ٨٧/٦/١٦، تاریخ پذیرش: ٨٧/١٠/٩

مقدمه

دومین علت تجمع مایع پلور اگزوداتیو، بدخیمی‌ها می‌باشند. نتایج مطالعات حاکی از آن است که بعد از پلورال افیوژن پاراپنومونیک، شایع ترین علت پلورال افیوژن اگزودایی سرطان‌ها می‌باشند.[١و٢] از آن‌جایی که بسیاری از پلورال افیوژن‌های پاراپنومونیک جزئی بوده و احتیاجی به کشیدن مایع ندارند لذا، شاید بدخیمی‌ها علت عمده پلورال افیوژن‌هایی باشند که کشیدن مایع را ایجاب می‌کنند.[٣و٤]

بررسی‌های ابتدایی مایع پلور (بررسی‌های بیوشیمیایی و سلولی) توانایی افتراق علل خوش خیم و بدخیم را ندارند و جهت افتراق و تشخیص نیاز به انجام اقدامات تخصصی‌تر مثل بررسی‌سیتولوژیک مایع پلور و یا بیوپسی پلور وجود دارد که به صورت سوزنی یا توراکوسکوپیک صورت می‌گیرد.

این مقاله خلاصه‌ای است از پایان‌نامه دکتر رستم یزدانی جهت دریافت درجه دکترای فوق تخصصی بیماری‌های ریه به راهنمایی دکتر سید علی جواد موسوی،سال ١٣٨٥.

I) استادیار و متخصص بیماری‌های داخلی، فوق تخصص بیماری‌های ریه، بیمارستان حضرت رسول اکرم (ص)،خیابان ستار خان، خیابان نیایش،دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی- درمانی ایران، تهران،ایران (* مولف مسؤول)
II) دانشیار و متخصص بیماری‌های داخلی، فوق تخصص بیماری‌های ریه،دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی- درمانی ایران، تهران،ایران
III) پزشک عمومی، دانشجوی MPH، کمیته پژوهشی دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی- درمانی ایران، تهران،ایران
IV) پزشک عمومی، کمیته پژوهشی دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی- درمانی ایران، تهران،ایران

سیتولوژی مایع پلور، حساسیتی معادل ٦٠ ٪ دارد که با تکرار آن تا سه بار می‌توان حساسیت این روش را تا ٩٠ ٪ افزایش داد. مساله اینجاست که بررسی‌سیتولوژی مایع پلور نیاز به فردی متبحر و خبره در این زمینه دارد.

انجام بیوپسی پلور علاوه بر اینکه حساسیت تشخیصی بیشتری ندارد (٦٠ـ٤٠٪)، عوارض احتمالی بیشتری دارد. اگر چه گرفتن نمونه از طریق توراکوسکوپی، دقت تشخیصی بیشتری یعنی حدود ٩٠ ٪ دارد، ولی نیاز به تجهیزات خاص، فرد متخصص و متبحر جهت انجام آن، وضعیت بالینی قابل قبول بیمار جهت انجام بیهوشی و توراکوسکوپی و عوارض احتمالی بیشتر آن، این روش تشخیصی را با مشکلاتی روبرو ساخته است.[٢]

لذا با توجه به مسائل ذکر شده، دستیابی به روش‌های تشخیصی که انجام آن‌ها ساده‌تر و کم خطرتر می‌باشد و در عین حال حساسیت بالایی نیز داشته باشد، اهمیت زیادی دارد.

اندازه‌گیری سطح سرمی تومورمارکرها، سال‌ها است که جهت تایید وجود بدخیمی‌های خاص به کار می رود. از این روش در مواردی به عنوان تست‌های بیمارياب و در موارد دیگر به منظور شاخصی از گسترش تومور استفاده می‌گردد. در مورد سطح تومور مارکرها درمایع پلور نیز مطالعات پراکنده‌ای صورت گرفته است. بیشتر این پژوهش‌ها در مبتلایان به بدخیمی که مایع پلور نیز داشته‌اند، صورت پذیرفته که سطح بالاتری از تومورمارکرها در مایع پلور این افراد نسبت به موارد خوش خیم گزارش شده است.[٧- ٥]

این مطالعه با هدف تعیین ارزش تشخیصی تومور مارکرهای مایع پلور در اثبات وجود بدخیمی در مقایسه با سیتولوژی مایع پلور و بیوپسی پلور انجام گرفته است. در صورت اثبات دقت تشخیصی بالای تومورمارکرهای مایع پلور می‌توان از این روش به عنوان روشی ساده، غیرتهاجمی و در دسترس جهت تعیین احتمال وجود بدخیمی استفاده کرد و با توجه به نتیجه آن در مورد لزوم یا عدم لزوم انجام اقدامات تهاجمی‌تر و پرعارضه‌تر تصمیم گرفت.

روش بررسی

مطالعه حاضر به روش تحلیلی- مقطعی (Analytical Cross-sectional) در فاصله زمانی آبان ماه ١٣٨٤ تا تیرماه ١٣٨٥ در بیمارستان حضرت رسول اکرم(ص) شهر تهران صورت گرفته است. جمع‌آوری نمونه‌ها به روش سرشماری (Census) انجام گرفت و برای این منظور، کلیه بیمارانی که مبتلا به تجمع مایع پلور بوده و مایع پلور آن‌ها در سنتز اولیه ارجحیت لنفوسیتی داشته و در ضمن اسمیر و کشت مایع از نظر مایکوباکتریوم توبرکلوزیس منفی بوده است، وارد مطالعه شده‌اند (ارجحیت لنفوسیتی بیش از ٥٠٪ در نظر گرفته شده است).

در مجموع ٤٠ بیمار وارد مطالعه شدند که از ٤٠ بیماری که در ابتدا وارد طرح شدند، نهایتاً ٢٧ بیمار کلیه اقدامات تشخیصی لازم را به اتمام رساندند و آنالیز نهایی بر روی ٢٧ بیمار صورت گرفت.

از کلیه بیماران مورد مطالعه ١٠ سی‌سی (cc) مایع پلور گرفته شد و با ١cc هپارین مخلوط گشت و جهت تشخیص و تعیین سطح تومورمارکرها CA19-9، CA125، CA15-3، αFP، βhCG و CEA به آزمایشگاه ارسال گردید. روش اندازه‌گیری Chemiluminescence بوده است. همزمان ٢٠cc مایع مخلوط شده با ١cc هپارین نیز جهت سیتولوژی مایع به کلینیک پاتولوژی ارسال گردید و همه نمونه‌ها توسط یک پاتولوژیست ماهر و مجرب در این زمینه بررسی شد. در صورتی که جواب سیتولوژی منفی یا مشکوک بود، بیوپسی پلور توسط محقق به وسیله سوزن Abram's انجام شد (که در مجموع ١٣ نفر بیوپسی شدند) و جهت بررسی به همان پاتولوژیست ارسال گردید.

در صورتی که نتیجه انجام هر دو آزمون فوق

(سیتولوژی مایع و بیوپسی پلور) منفی بود، توراکوسکوپی توسط جراح توراکس صورت گرفت (۵ نفر) و بیوپسی پلور حاصل از آن به پاتولوژی ارسال گشت. ضمناً متغیرهای دموگرافیک، پروتئین، قند و LDH مایع پلور نیز بررسی و اندازه‌گیری شدند.

سطح تومور مارکرهای اندازه‌گیری شده (نرمال یا غیر طبیعی) در افراد، با گزارش منفی یا مثبت از نظر بدخیمی مقایسه شده و حساسیت و ویژگی و نهایتاً ارزش تشخیصی اندازه‌گیری تومور مارکرها مشخص گردید.

داده‌های جمع آوری شده با استفاده از نرم افزار آماری SPSS مورد آنالیز قرار گرفت. در آنالیز توصیفی، درصد فراوانی، میانگین و انحراف از معیار گزارش شده است. در آنالیز تحلیلی نیز از آزمون‌های مجذور کای (Chi^2) و t-test استفاده شده است. همچنین شاخص‌های ارزش تشخیصی شامل حساسیت (Sensitivity)، ویژگی (Specificity)، ارزش اخباری مثبت و منفی (Positive & Negative Predictive Value) با استفاده از جداول ۲ در ۲ محاسبه گردید.

لازم به ذکر است تمامی بیمارانی که رضایت به انجام اقدامات تشخیصی نداشتند، از مطالعه حذف شدند و هزینه‌های آزمایش و اقدامات تشخیصی که خارج از برنامه درمانی بیمار صورت گرفته است،توسط تیم تحقیق پرداخت شده است. علاوه بر این، بیماران در هر مرحله از اقدامات تشخیصی در صورت عدم تمایل به ادامه، از طرح خارج گردیدند. انتشار گزارش نهایی بدون نام و مشخصات نمونه‌ها می‌باشد و اطلاعات اخذ شده از بیماران نزد محقق محرمانه باقی می‌ماند. باید ذکر شود که به طور معمول بیماران مبتلا به تجمع مایع پلور،تحت سنتز مایع پلور قرار می‌گیرند و در صورت نیاز انجام سیتولوژی و بیوپسی نیز الزامی می‌باشد (برای تعیین وضعیت بیمار)؛ بنابراین مطالعه حاضر اقدام تشخیص اضافی به بیماران تحمیل نمی‌کرد.

یافته‌ها

در این مطالعه،اطلاعات مربوط به ۲۷ بیمار مورد تجزیه و تحلیل آماری قرار گرفت. میانگین سنی افراد (SD:۱۵/۳) ۶۰ سال بود و ۹ بیمار(۳۳/۳٪) مرد و ۱۸ بیمار (۶۶/۷٪) زن بودند. میانگین تعداد سلول در مایع پلور(SD:۱۰۶۰)۱۲۱۲/۹۶ و میانگین درصد لنفوسیت‌ها (SD:۵/۷) ۸۸/۸۵ بود. میانگین گلوکز، پروتئین و LDH در مایع پلور به ترتیب (SD:۸۶۲/۳۴)۲۷۴/۶۹میلی‌گرم بر دسی‌لیتر، (SD:۰/۷) ۴/۳۱ گرم بر دسی‌لیتر و (SD: ۳۰۶/۹۸) ۵۸۷/۵۱ واحد بر دسی‌لیتر به دست آمد.

در بررسی انجام شده بر روی تومورمارکرهای موجود در مایع پلور میانگینαFP معادل (SD:۱۹۲/۲) ۳۸/۱۷، β-hCG معادل (SD:۹۶۲/۲۱) ۲۱۲/۹۶، CA19-9 برابر (SD:۱۵/۳) ۸۵/۴۴، CEA معادل (SD:۳۶۲/۶۹) ۲۰۵/۸۴، CA15-3 برابر (SD:۲۴۰/۲۳) ۱۳۶/۳۳ و CA125 معادل (SD:۳۸۲/۴۹) ۷۵۲/۴۰ گزارش شد. به طور کلی αFP در ۱ مورد (۳/۷٪)، β-hCG در ۱۲ مورد (۴۴/۴٪)، CA19-9 در ۸ مورد (۲۹/۶٪)، CEA در ۱۵ مورد (۵۵/۶٪)، CA15-3 در ۱۵ مورد (۵۵/۶٪) وCA125 در ۲۵ مورد (۹۲/۶٪) مثبت بود.

نتیجه بررسی سیتولوژی ۱۱ نفر (۴۰/۷ ٪) منفی بود که در این موارد بیوپسی سوزنی پلور صورت گرفت.از این تعداد نتیجه آزمون ۶ نفر (۴۶/۲ ٪) منفی بود (که از این تعداد ۲ نفر توبرکلوز بود). ۶ نفر فوق توراکوسکوپی (بیوپسی باز) شدند که نتیجه آزمون ۲ نفر منفی بود.

از افراد مورد مطالعه، ۲۳ نفر بر اساس نتایج سیتولوژی و بیوپسی پلور دچار بدخیمی بودند و ۴ نفر به دلایل دیگر از جمله سل (TB) و شیلوتوراکس دچار پلورال افیوژن شده بودند.

در گروهی از بیماران که بررسی‌های انجام شده وجود بدخیمی را در آن‌ها تایید کرده بود، میانگین سنی (SD:۱۲/۴۵)۶۲/۲۶ سال بود و ۸ نفر (۳۴/۸٪) مرد و ۱۵ نفر (۶۵/۲٪) زن بودند. میانگین تعداد سلول در مایع پلور(۲۳۵/۲۳: SD) ۱۲۹۰/۴۳، میانگین درصد لنفوسیتی (۲/۰۰: SD) ۸۷/۸۷، میزان گلوکز، پروتئین و LDH موجود در مایع پلور نیز به ترتیب (۱۹۹/۶۱: SD)

۳۱۰/۱۳میلی گرم بر دسی‌لیتر، (SD :۰/۱۵) ٤/۳۱ گرم بر دسی‌لیتر و (SD :٦۳/٤۷) ٦۱۸/٦۹ واحد بر دسی‌لیتر بود.

سطح تومور مارکرها در مایع پلور در این گروه در جدول شماره ۱ آورده شده است. به طور کلی در این گروه αFP در ۱ مورد (٤/۳٪)، β-hCG در ۱۲ مورد (٥۲/۲٪)، CA19-9 در ۸ مورد (۳٤/۸٪)، CEA در ۱۵ مورد (٦٥/۲٪)، CA15-3 در ۱۵ مورد (٦٥/۲٪) و CA125 در ۲۲ مورد (۹٥/۷٪) مثبت بود.

جدول شماره ۱- مقادیر کمی تومورمارکرهای مورد بررسی در بیماران واجد بدخیمی

متغیرها	میانگین	انحراف از معیار
αFP	٤٤/٦۳	٤۳/٤۲
β-hCG	۲٤۹/۸۲	۲۱۷/۱٥
CA19-9	۹۹/۱۱	۳۲/٦٦
CEA	۲٤۱/٤۲	۷۹/۸۱
CA15-3	۱٥٦/٦٥	٥۳/۲۳
CA125	۸۱۹/۲٦	۷٥/۱٤

در ٤ بیماری که فاقد بدخیمی بودند، سطح αFP، β-hCG، CA19-9، CEA و CA15-3 در تمام موارد (۱۰۰٪) منفی بود. در حالی که سطح CA125 تنها در یک مورد (۲٥٪) منفی و در سایر موارد (۷٥٪) مثبت گزارش شد.

نتایج آنالیز تحلیلی داده‌ها نشان داد که وجود بدخیمی با مثبت یا منفی بودن αFP، CA125، β-hCG و CA19-9 ارتباط آماری معنی‌داری داشت($p<۰/۰٥$). همچنین مثبت بودن CEA ($p=۰/۰۲۸$) و CA15-3 ($p=۰/۰۲۸$) با وجود بدخیمی ارتباط داشتند.

از آن‌جایی که هدف، بررسی ارزش تشخیصی تومورمارکرهای مورد نظر در بدخیمی بود و صرفاً ارتباط تک تک آن‌ها با بدخیمی مطرح نبود، جهت تکمیل آنالیز تحلیلی برای هر یک از آن‌ها به طور جداگانه شاخص‌های ارزش تشخیصی شامل حساسیت، ویژگی، ارزش اخباری مثبت و منفی محاسبه گردید که نتایج در جداول شماره ۲ و ۳ آورده شده است.

جدول شماره ۲- جداول ۲ در ۲ و نتایج حاصل از بررسی تومورمارکرها در بیماران مورد مطالعه

تومور مارکر		بدخیم	غیربدخیم	مجموع
αFP	مثبت	۱	۰	۱
	منفی	۲۲	٤	۲٦
	مجموع	۲۳	٤	۲۷
β-hCG	مثبت	۱۲	۰	۱۲
	منفی	۱۱	٤	۱٥
	مجموع	۲۳	٤	۲۷
CA19-9	مثبت	۸	۰	۸
	منفی	۱٥	٤	۱۹
	مجموع	۲۳	٤	۲۷
CEA	مثبت	۱٥	۰	۱٥
	منفی	۸	٤	۱۲
	مجموع	۲۳	٤	۲۷
CA15-3	مثبت	۱٥	۰	۱٥
	منفی	۸	٤	۱۲
	مجموع	۲۳	٤	۲۷
CA125	مثبت	۲۲	۳	۲٥
	منفی	۱	۱	۲
	مجموع	۲۳	٤	۲۷

جدول شماره ۳- ارزش تشخیصی تومورمارکرهای مورد مطالعه

تومور مارکر	حساسیت	ویژگی	ارزش اخباری مثبت	ارزش اخباری منفی
αFP	٪٤	٪۱۰۰	٪۱۰۰	٪۱٥
β-hCG	٪٥۲	٪۱۰۰	٪۱۰۰	٪۲٦
CA19-9	٪۳٥	٪۱۰۰	٪۱۰۰	٪۲٦
CEA	٪٦٥	٪۱۰۰	٪۱۰۰	٪۳۳
CA15-3	٪٦٥	٪۱۰۰	٪۱۰۰	٪۳۳
CA125	٪۹٥	٪۲٥	٪۸۷	٪٥۰

همان‌طور که مشاهده می‌شود حساسیت تومورمارکرهای اندازه‌گیری شده در مایع پلور به ترتیب: ٪٤ αFP، ٪٥۲ β-hCG، ٪۳٥ CA19-9، ٪٦٥ CEA، ٪۹٥ CA125 و ٪٦٥ CA15-3 به دست آمد. ویژگی همه تومورمارکرها به جز CA125 که ۲٥٪ بود، ۱۰۰٪

محاسبه گردید. به علاوه، پانل تومورمارکرهای CA15-3، CA 19-9، CEA و β-hCG دارای حساسیت و ویژگی به ترتیب ۹۵/۶٪ و ۱۰۰٪ و نیز ارزش اخباری مثبت و منفی به ترتیب ۱۰۰٪ و ۸۰٪ می‌باشد.

بحث

پلورال افیوژن بدخیم یک مسئله شایع در بیماران سرطانی می‌باشد که هم می‌تواند علامت بیماری باشد و هم بیانگر عارضه دار شدن یک بدخیمی تشخیص داده شده قبلی باشد.[۸] علی رغم به کارگیری ترکیبی از بررسی‌های سیتولوژیک مایع پلور و بیوپسی پلور دستیابی به تشخیص در موارد زیادی از بیماران امکان پذیر نمی‌باشد.[۹] اگر پلور دچار بدخیمی تومورال شود، نتایج توراسکوپی و توراکوتومی در ۹۰ ٪ موارد مثبت خواهد بود،ولی مثبت شدن تکنیک‌های غیر مهاجم (سیتولوژی و بیوپسی سوزنی) فقط ٤٠ تا ٧٠٪ می‌باشد.[۱۰]

محققین به منظور ارزیابی ارزش آنالیز مایع پلور در تشخیص افتراقی افیوژن‌های مایع پلور بر روی تومورمارکرهای مختلف پژوهش‌هایی را انجام داده‌اند.[۹و۱۰]

در مطالعه حاضر حساسیت تومورمارکرها به ترتیب معادل ٤٪ αFP، ٥٢٪ β-hCG، ٣٥٪ CA19-9، ٦٥٪ CEA، ٦٥٪ CA15-3 و ٩٥٪ CA125 به دست آمد. ویژگی تومورمارکرهای فوق نیز عبارت بود از ١٠٠٪ در مورد αFP، β-hCG، CA19-9، CA15-3،CEA و ٢٥٪ در مورد CA125 محاسبه گردید.

در مطالعه Remero و همکاران که بر روی ١١٥ بیمار مبتلا به پلورال افیوژن صورت گرفته است حساسیت CEA و CA15-3 به ترتیب ٥٧٪ و ٤٨٪ بوده است. نویسندگان مقاله بیان داشته‌اند در صورتی که ترکیبی از نتایج دو تومور مارکر برای تشخیص استفاده شود، حساسیت برابر با ٧١٪ خواهد بود.[۱۱]

در مطالعه Salama و همکاران، ١٩٦ بیمار دارای پلورال افیوژن مورد بررسی قرار گرفتند و حساسیت CEA برای تشخیص بدخیمی ٦٤/٧٪ به دست آمد[۱۲] که این میزان با مطالعه حاضر یکسان است. همچنین در مطالعه فوق سطح تومورمارکر CEA به طور معنی داری در افراد دارای پلورال افیوژن بدخیم بالاتر بوده است.[۱۲] از نکات جالب توجه مطالعه Salama این می‌باشد که از ١٦ بیماری که نتیجه سیتولوژی آن‌ها منفی بوده است، ١٢ نفر سطح تومور مارکر بالاتر از حد طبیعی داشته‌اند[۱۲] که بیانگر ضعف تشخیصی سیتولوژی مایع پلور (به تنهایی) می‌باشد.

در مطالعه‌ای که در سال ٢٠٠٤ در مجله CHEST به چاپ رسیده است، ٤١٦ بیمار دارای افیوژن پلور مورد بررسی قرار گرفته‌اند. سطوح تومورمارکرها به طور معنی‌داری در افراد واجد پلورال افیوژن بدخیم بالاتر بود. حساسیت تومور مارکرهای CEA، CA125 و CA15-3 به ترتیب ٢٩٪، ١٧٪ و ٣٠٪ به دست آمد. در این مطالعه نیز نویسندگان مقاله نهایتاً پیشنهاد کرده‌اند از ترکیبی از تومورمارکرها برای تشخیص پلورال افیوژن بدخیم استفاده شود که در این صورت حساسیت به ٥٤٪ خواهد رسید.در این پژوهش در بیش از یک سوم موارد که سیتولوژی منفی بود (ولی پلورال افیوژن بدخیم بود)، حداقل با یکی از تومورمارکرها این بدخیمی قابل شناسایی بود.[۱۳]

در مطالعه Mckenna و همکاران حساسیت CEA در تشخیص افیوژن های پلورال بدخیم ٣٠/٦٪ به دست آمده است. در این پژوهش سطح CEA در بیماران دارای بدخیمی به طور معنی داری در افیوژن پلور بالاتر بود. نتیجه‌گیری مقاله اخیر نیز توصیه به استفاده از چند تومورمارکر به طور همزمان برای افزایش میزان حساسیت تشخیصی کرده است.[۸]

در مطالعه دیگری که در کشور اسپانیا بر روی ٣٠٥ بیمار دارای پلورال افیوژن صورت گرفته است، حساسیت CEA ٤٧٪ بوده است. در این مطالعه افراد دارای افیوژن پلور بدخیم، به طور معنی‌داری سطح بالاتری از تومورمارکر را داشته‌اند. نویسندگان این مقاله

بالا بودن تومورمارکر CEA را در مایع پلور فقط Suggestive برای بدخیمی دانسته‌اند.[۹]

در مطالعه Ferrer و همکاران نیز حساسیت تومورمارکرهای CA125 و CEA به ترتیب ۳۷٪ و ۳٤/۹٪ به دست آمده است.[۱۰]

همان گونه که در مطالعه‌ی حاضر نیز نشان داده شد با استفاده از چندین تومورمارکر مختلف (CA15-3، CA 19-9، CEA، β-hCG) می‌توان با افزایش حساسیت، احتمال تشخیص بیماران مبتلا به تومور ریه را افزایش داد.در یکی از جدیدترین مطالعات پژوهشگران در سال ۲۰۰۸ نشان داده شد که پانل ترکیبی مارکرهای مختلف شامل CEA, CA125, CA19-9CYFRA21-1 وNSE دارای بالاترین ارزش تشخیصی با حساسیت ۹۳/۸٪، ویژگی ۷۱/۵٪ و دقت تشخیصی ۸٦/۵٪ در تشخیص بدخیمی ریه می‌باشد.[۱٤]

ضمناً در برخی از مطالعات نیز استفاده از مارکرهای دیگری مطرح شده است. از جمله در مطالعه Reguart و همکارانش در سال ۲۰۰۸،[۱۵] استفاده از تومورمارکر BRCA1 را جهت تشخیص بدخیمی ریه مورد بررسی قرار داده است.

در انتها قابل ذکر است عدم بررسی اشخاص سالم و ارزیابی تومورمارکرها در گروهی از افراد که فاقد بدخیمی ریه هستند یکی از نواقص این مطالعه می‌باشد که می‌تواند منجر به کاهش دقت محاسبه شاخص‌های ارزش تشخیصی شود.

نتیجه‌گیری

نظر به نتایج مطالعه حاضر و چندین مطالعه‌ی اخیر دیگر، به نظر می‌رسد با توجه به اینکه استفاده از تومورمارکرها می‌تواند جایگزین روش‌های تهاجمی و پرهزینه‌ای مثل توراکوسکوپی و توراکوتومی گردد، به کارگیری یک پانل از تومورهای مارکرهای مختلف می‌تواند در زمینه رد علل بدخیم (با افزایش حساسیت) بسیار مفید باشد.

آنچه در این مطالعه بر آن تاکید شده است، استفاده از چندین تومورمارکر جهت افزایش حساسیت تشخیصی تومور ریه می‌باشد. البته انجام مطالعات چند مرکزی (Multicenteral) و با حجم نمونه بیشتر و نیز بررسی تومورمارکرهای متنوع‌تر بر اعتبار نتایج فوق خواهد افزود.

فهرست منابع

1- Baum GL, Carpo JD, Cell BR, Karlinsky JB. Textbook of pulmonary disease. 7th ed. Philadelphia :Lippincott-Ravan; 2004.p. 255-265.

2- Murray JF, Nadel JA. Textbook of respiratory medicine. 4th ed. Philadelphia,:W.B. Saunders; 2005.p. 2000-2010.

3- Light RW, Erozan YS, Ball WC. Cells in pleural fluid: their value in differential diagnosis. Arch Intern Med 1973;132(6): 854-860.

4- Marel M, Arustova M, Stasny B, Light RW. Incidence of pleura l effusion in a well defined region: epidemiologic study in central Bohemia. Chest 1993; 104(5): 1486-1489.

5- San Jose ME, Alvarez D, Valdes L, Sarandeses A, Valle JM, Penela P. Utility of tumor markers in the diagnosis of neoplastic pleural effusion. Clinica Chemica Acta 1997; 265(2): 193-205.

6- Villena V, Lopez-Encuentra A, Echave-Sustaeta J, Martin-Escribano P, Ortuno-de-Solo B, Estenoz-Alfaro J. Diagnostic value of CA 72-4, CEA, CA 15-3 and CA 19-9 assay in pleural fluid. Cancer 1996; 78(4): 736-40.

7- Couch WD. Combined effusion fluid tumor assay, CEA and HCG in detection of malignancy. Cancer 1981; 48(11): 2475-2479.

8- McKenna JM, Chandrasekhar AJ, Henkin RE. Diagnostic value of carcinoembryonic antigen in exudative pleural effusions. Chest 1980; 78(4): 587-90.

9- Garacia-Pachon E, Padilla-Naus I, Dosda D, Miralles-Llupis A. Elevated level of carcinoembryonic

antigen in nonmalignant pleural effusions. Chest 1997; 111(3): 643-47.

10- Ferrer J, Villario A, Encabo G, Felip E, Bermejo B, Vila S, et al. Diagnostic utility of CYFRA 21-1, carcinoembryonic antigen, CA 125, Neuron specific enolase, and squamous cell antigen level determinations in the serum and pleural fluid of patients with pleural effusions. Cancer 1999; 86(8): 1488-95.

11- Romero S, Fernandez C, Arriero JM, Espasa A, Candela A, Martin C, et al. CEA, CA 15-3, and CYFRA 21-1 in serum and pleural fluid of patients with pleural effusions. Eur Respir J 1996; 9(1): 17-23.

12- Salama G, Miedouge M, Rouzaud P, Mauduyt M-A, Pujazon M-C, Vicent C, et al. Elevation of pleural CYFRA 21-1 and carcinoembryonic antigen in the diagnosis of malignant pleural effusions. Br J Cancer 1998; 77(3): 472-76.

13- Manuel Procel J, Vius M, Esquerada A, Salud A, Perez B, Bodrigue-Panadero F. Use of a panel of tumor markers (carcinoembryonic antigen, cancer antigen 125, carbohydrate antigen 15-3, and cytokeratin 19 fragment) in pleural fluid for the differential diagnosis of benign and malignant effusions. Chest 2004; 126(6): 1757-1763.

14- Chen F, Li WM, Wang DM, Gao SS, Bao Y, Chen WB, et al. Clinical value of combined detection of serum tumor markers in lung cancer diagnosis. Sichuan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban 2008; 39(5): 832-5.

15- Reguart N, Cardona AF, Carrasco E, Gomez P, Taron M, Rosell R. BRCA1: A new genomic marker for non-small-cell lung cancer. Clin Lung Cancer 2008; 9(6): 331-9.

Comparison of the Diagnostic Values of Pleural Fluid Tumor Markers with Pleural Cytology and Biopsy in Detecting Malignancy

***R. Yazdani, MD[I] S.A.J. Mousavi, MD[II]**
S.M. Fereshtehnejad, MD[III] M. Rezaei, MD[IV]

Abstract

Introduction: Cancers are the most prevalent causes of exudative pleural effusions after para-pneumonic pleural effusions. Despite the combination of the pleural fluid cytological studies and pleural biopsy, diagnosis could not be reached in an important number of cases. In an attempt to improve the value of pleural fluid analysis in the diagnosis of malignant pleural effusion, some studies have focused on the evaluation of different tumor markers. In this study we decided to determine diagnostic value of tumor marker assay in pleural effusions versus cytology and biopsy.

Materials and Methods: This analytical cross-sectional study was performed in Hazrat-e-Rasool Akram Hospital. Forty patients with lymphocyte dominant pleural effusion and negative pleural fluid smears and cultures for tuberculosis were enrolled in this study. Cytology, biopsy and thoracoscopy (if needed) were done. Levels of the six selected tumor markers (αFP, CEA, CA 19-9, CA 15-3, CA 125 and β-hCG) were measured in the pleural fluid. Sensitivity, specificity, positive and negative predictive values were calculated regarding the results of cytology, biopsy and thoracoscopy. Also, t-test and Chi^2 were used in data analyses.

Results: The sensitivity of the six measured tumor markers in pleural effusion was: 4% AFP, 52% ß-hCG, 35% CA 19-9, 65% CEA, 95% CA 125 and 65% CA 15-3. The specificity of all tumor markers was 100%, except CA 125 which was calculated as 25%. The combination of markers including CA15-3, CA 19-9, CEA and β-hCG had sensitivity and specificity of 95.6% and 100%; and PPV and NPV of 100% and 80%, respectively.

Conclusion: Using tumor markers could possibly be a suitable substitute for invasive and expensive methods such as thoracoscopy and thoracotomy. It seems that applying the combination of numerous tumor markers, increases the sensitivity and helps us to make better differential diagnoses.

Key Words: 1) Tumor marker 2) Diagnostic value 3) Malignancy 4) Pleural effusion

This article is a summary of the thesis by R. Yazdani, MD for the degree of speciality in Pulmonary Medicine under the supervision of S.A.J. Mousavi, MD, (2006).

I) *Assistant Professor of Internal Medicine, Subspeciality in Pulmonary Medicine, Niayesh Str, Sattarkhan Ave , Hazrat-e-Rasool Akram Hospital, Iran University of Medical Sciences and Health Services, Tehran, Iran (* Corresponding Author)*
II) *Associate Professor of Internal Medicine, Subspeciality in Pulmonary Medicine, Iran University of Medical Sciences and Health Services, Tehran, Iran*
III) *General Physician,MPH student,Member of Students Research Committee, Iran University of Medical Sciences and Health Services, Tehran, Iran*
IV*)* *General Physician,Member of Students Research Committee, Iran University of Medical Sciences and Health Services, Tehran, Iran*