




مقایسه ارزش تشخیصی شاخص توموری CA 15-3
سرم و مایع جنب
با
سیتولوژی مایع پلور در بررسی بدخیمی

دکتر حسن احترام

متخصص پاتولوژی

عضو هیات علمی دانشگاه علوم پزشکی کاشان



- میزان بروز سرطان در ایران ۱۰۰ مورد در هر ۱۰۰ هزار نفر است و سرطان سومین علت مرگ و میر را تشکیل می دهد .

سالانه حدود ۸۰ هزار مورد جدید سرطان در ایران گزارش می شود و روزانه حدود ۱۰۱ تا ۱۰۵ نفر به علت سرطان جان خود را از دست می دهند

- اگرچه رژیم های درمانی پیش آگهی معدودی از بیماری های بدخیم را بهبود بخشیده اند ولیکن اکثر بیماری های بدخیم علی رغم الگوهای درمانی جدیدی که در دسترس انکولوژیست هاست ، بی وقفه به رشد خود ادامه می دهد.

- تقریبا در تمام سرطان های بدخیم ، بهترین و تنها ترین درمان، تشخیص آن در مراحل اولیه است لذا در این راستا تعداد فراوانی از شاخص های توموری جمع آوری شده اند.

- اصطلاح شاخص های توموری به گروه وسیعی از آنتی ژن ها اطلاق می شود که توسط سلول های بدخیم یا خوش خیم تولید می شوند.
- از این شاخص های توموری در شناسایی ، تشخیص ، مانیتورینگ و درمان بیماران مبتلا به بدخیمی استفاده می گردد.
- هنوز هیچ یک از این مارکر ها برای تشخیص زودرس بیماری های بدخیم حساسیت کافی ندارند و اکثر آنها جهت مانیتورینگ (عود و یا متاستاز زودرس بکار میروند)
- مهمترین شاخص های توموری (, CA 15-3 , CA 125 , AFP , ALP , PSA , CEA , CA19-9 , Calcitonin , CA50 و ...)

Cancer Antigen 15-3

- نام های متعارف دیگر: CA-Breast; Cancer antigen-breast
- برای پایش پاسخ به درمان سرطان تهاجمی پستان و بررسی عود بیماری
- CA 15-3، پروتئینی است که جزئی آنتی ژن های انکوفتال بوده و در مراحل اولیه تمایز سلولی بروز می کند.
- در بسیاری از بیماران مبتلا به تومورهای سرطانی پستان، افزایش تولید CA 15-3 و آنتی ژن سرطانی مرتبط CA 27/29 وجود دارد
- CA 15-3 باعث سرطان نمی شود؛ بلکه توسط سلولهای تومور رها و وارد جریان خون می شود که آن را به عنوان یک تومور مارکر برای پیگیری دوره سرطان، مفید می سازد

- افزایش خفیف تا متوسط CA 15-3 در بیماری های گوناگون شامل سرطان کبد و پانکراس، سیروز، بدخیمی های ریه، تخمدان و سرطان روده بزرگ، اختلالات خوش خیم پستان و نیز در درصد خاصی از افراد به ظاهر سالم دیده می شود.

● پلورال افیوژن :

- عوامل ایجاد کننده :

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

- تومور های بدخیم بدون درگیری مستقیم فضای پرده جنب می توانند باعث تجمع غیر عادی مایع در ان قسمت (Pleural Effusion) شوند. افیوژن پلورال مشکل بالینی حداقل یک میلیون نفر در جهان در هر سال می باشد

- حساسیت سیتولوژی برای تشخیص بدخیمی ها با استفاده از بررسی میکروسکوپی مایع افیوژن پلورال رنگ آمیزی شده بین 50 تا 60 درصد می باشد

دلیل اصلی کارآیی نسبتاً پایین آن، این است که موارد بسیاری از بدخیمی ها، بدون درگیری مستقیم پرده پلور و با مکانیسم انسداد مجاری لنفاوی سبب پیدایش افیوژن می گردند و در این حالت امکان جست و جوی سلول بدخیم چندان زیاد نخواهد بود. لذا نیاز به روش های ترکیبی و گاه ساده تر اهمیت ویژه پیدا نموده است

- این مطالعه تحلیلی - مقطعی طی سال ۱۳۹۰-۱۳۸۸ با هدف مقایسه ارزش تشخیصی شاخص توموری CA 15-3 سرمی و پلوری در تمایز بدخیمی مایع پلور انجام شده است.

در صورت اثبات دقت تشخیصی بالای تومورمارکرهاى مایع پلور می توان از این روش به عنوان روشی ساده، غیرتهاجمی و در دسترس جهت تعیین احتمال وجود بدخیمی استفاده کرد

● در این بررسی تعداد ۶۵ نفر از بیماران بستری که مبتلا به پلورال افیوژن بودند ، تراکوسنتز انجام شد و ۱۰ میلی لیتر مایع پلور به آزمایشگاه ارسال گردید. همزمان ۲ سی سی خون وریدی جهت سایر آزمایش ها از بیمار گرفته شد.

● آزمایش CA 15-3 به روش Elisa بر روی مایع سربار پلور و نمونه سرم خون همزمان، انجام شد.

همچنین از رسوب بدست آمده مایع پلور نیز جهت بررسی سیتولوژی و تعیین حضور سلول بدخیم ، لام تهیه گردیده و به روش پاپانیکولائو و گیمسا رنگ آمیزی شد.

نتایج:

- تعداد ۴۰ نفر (۶۱.۶٪) مرد و تعداد ۲۵ نفر (۳۸.۴٪) زن بودند.
- میانگین سنی افراد ۶۷ سال بود.
- در بررسی سیتولوژی تعداد ۱۷ نفر دارای نتیجه سیتولوژی مثبت و ۴۸ نفر دارای سیتولوژی منفی بودند.
- مقادیر CA15-3 بیشتر از 35 u/ml به عنوان مثبت و کمتر از 30 u/ml منفی در نظر گرفته شد.
- میانگین CA 15-3 سرمی در افراد دارای سیتولوژی مثبت و منفی به ترتیب $56 \pm 20 \text{ u/ml}$ و $19 \pm 12 \text{ u/ml}$ بود.
- همچنین میانگین CA 15-3 مایع پلور در افراد سیتولوژی مثبت $22 \pm \text{u/ml}$ و ۷۸.۵ و در افراد سیتولوژی منفی $8.6 \pm 2 \text{ u/ml}$ بود

جدول ۲ در ۲ نتایج CA15-3 سرمی بر اساس نتایج سیتولوژی

مجموع	CA 15-3 منفی	CA 15-3 مثبت	
۱۷	۱۰	۷	سیتولوژی مثبت (بدخیم)
۴۸	۴۰	۸	سیتولوژی منفی (غیر بدخیم)
۶۵	۵۰	۱۵	مجموع

جدول ۲ در ۲ نتایج CA15-3 مایع پلور بر اساس نتایج سیتولوژی

مجموع	CA 15-3 منفی	CA 15-3 مثبت	
۱۷	۹	۸	سیتولوژی مثبت (بدخیم)
۴۸	۴۷	۱	سیتولوژی منفی (غیر بدخیم)
۶۵	۵۶	۹	مجموع

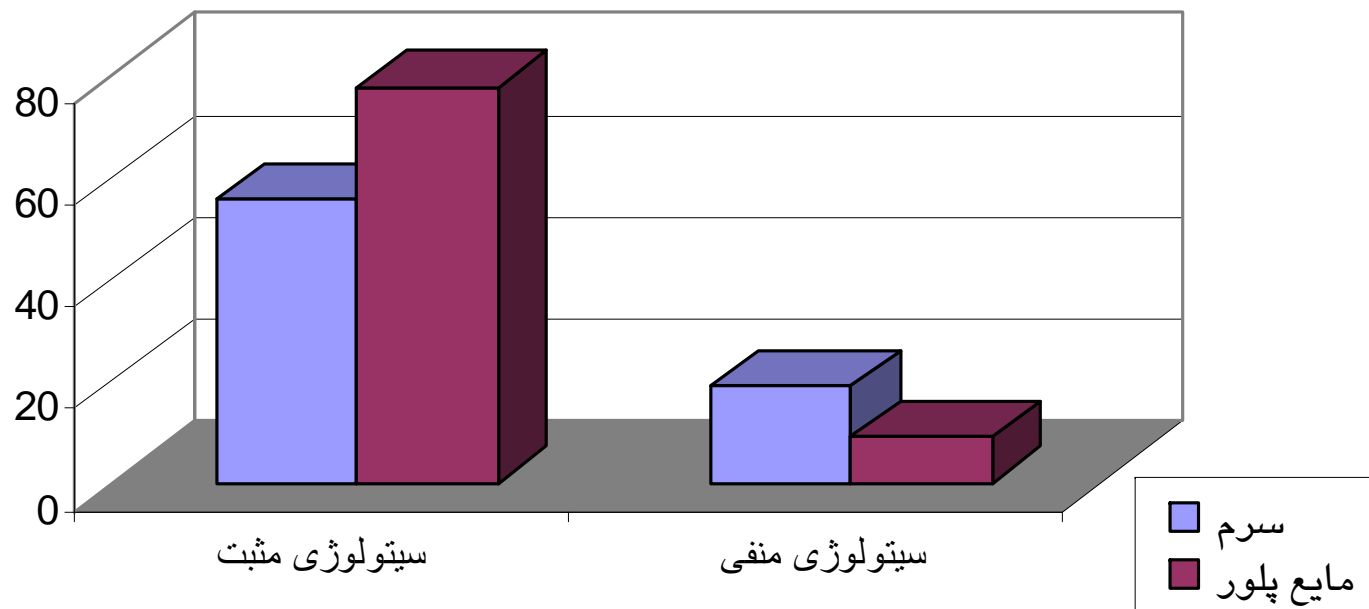


- میزان حساسیت و ویژگی CA 15-3 سرمی در آستانه تشخیصی به ترتیب ۴۲٪ و ۸۴٪ محاسبه شد.

- میزان حساسیت و ویژگی CA 15-3 پلور در آستانه تشخیصی به ترتیب ۴۷٪ و ۹۸٪ بدست آمد.

- ارزش اخباری مثبت و منفی CA 15-3 سرمی ۴۷٪ و ۸۰٪ و CA 15-3 پلور ۸۹٪ و ۸۴٪ بود

مقایسه میانگین نتایج CA۱۵-۳ در مایع پلور و سرم






- بحث و نتیجه گیری :


- نتایج نشان داد که آزمایش CA 15-3 مایع پلور دارای حساسیت و ویژگی بیشتری در مقایسه با سرم می باشد.

همچنین انجام آزمایش های CA 15-3 پلور در کنار آزمایش سیتولوژی به عنوان یک روش غیر تهاجمی و کم هزینه تر قابل توجه است.



در مطالعه Remero و همکاران که بر روی ۱۱۵ بیمار مبتلا به پلورال افیوژن صورت گرفته است حساسیت CA15-3 ۴۸ درصد بوده است.

- در مطالعه Manuel Procel و همکاران بر روی ۴۱۶ بیمار مبتلا به پلورال افیوژن انجام شد سطوح تومور مارکرها در افراد با پلورال افیوژن بدخیم به طور معنی داری بالا بود و میزان حساسیت CA 15-3 معادل ۳۰ درصد محاسبه شده است.
- در مطالعه عمادیان و همکاران میزان حساسیت و ویژگی برای CA15-3 به ترتیب ۸۰ و ۹۰ درصد بیان شده است که علت اختلاف با مطالعه حاضر این است که پژوهش ایشان کلیه تومورهای بدخیم گوارشی، پستان و ... را شامل می شده است
- در مطالعه یزدانی و همکاران میزان حساسیت CA 15-3 بر روی مایع پلور ۶۵ درصد و ویژگی آن ۱۰۰ درصد محاسبه گردید



- تفاوت های نژادی - اقلیمی بیماران، کیت های آزمایشگاهی متنوع ، متفاوت بودن شدت التهاب موجود در مایع پلورال و به ندرت تغییرات بیوشیمیایی که در طی روند نگه داری و آماده سازی نمونه ها نزد نشانگرهای تومورال پدید می آید، توجیه کننده برخی از علل اختلاف در حساسیت و ویژگی آنان می باشد.

- بررسی های بیشتر در حجم نمونه های بیشتری با سیتولوژی مثبت بیشتر و همراه پانل تشخیصی سایر شاخصه های توموری به جهت افزایش میزان حساسیت توصیه می گردد.

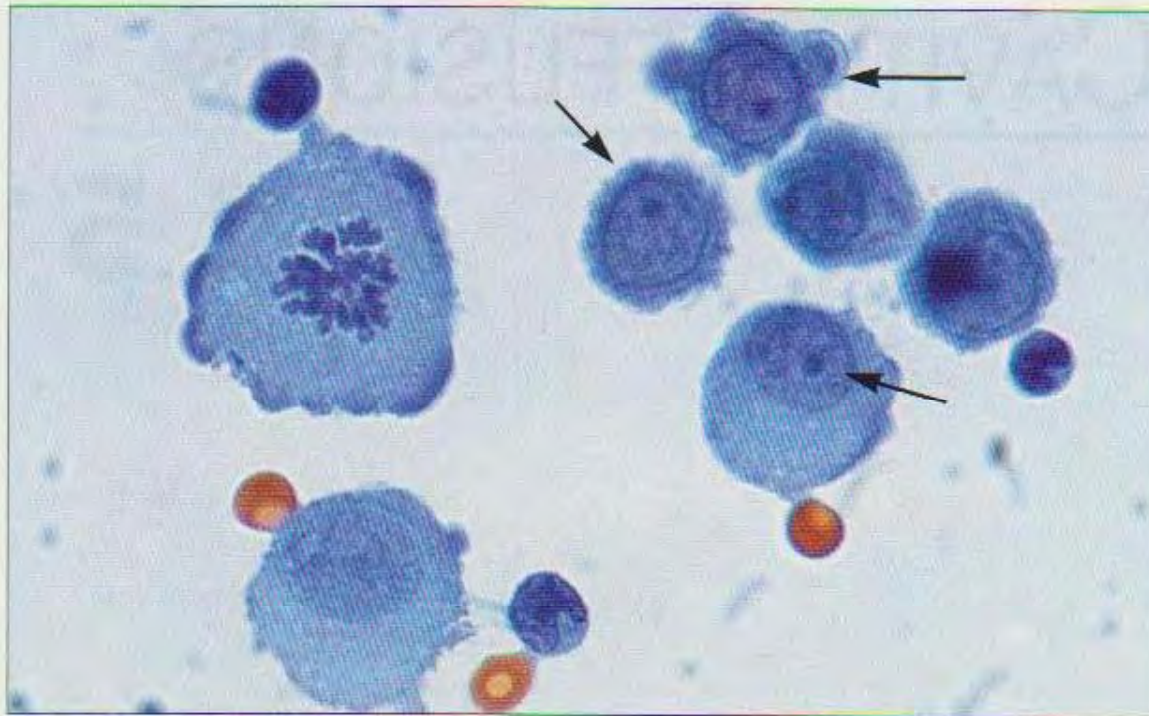


Fig. 15.3 Mesothelial cells – Pap x40. This benign pleural effusion contains mesothelial cells of varying sizes, with rounded nuclei and abundant blue cytoplasm with frilly or lacy borders. Note the visible nucleoli in the nuclei of the smaller cells (arrows) and also the normal mitotic figure.

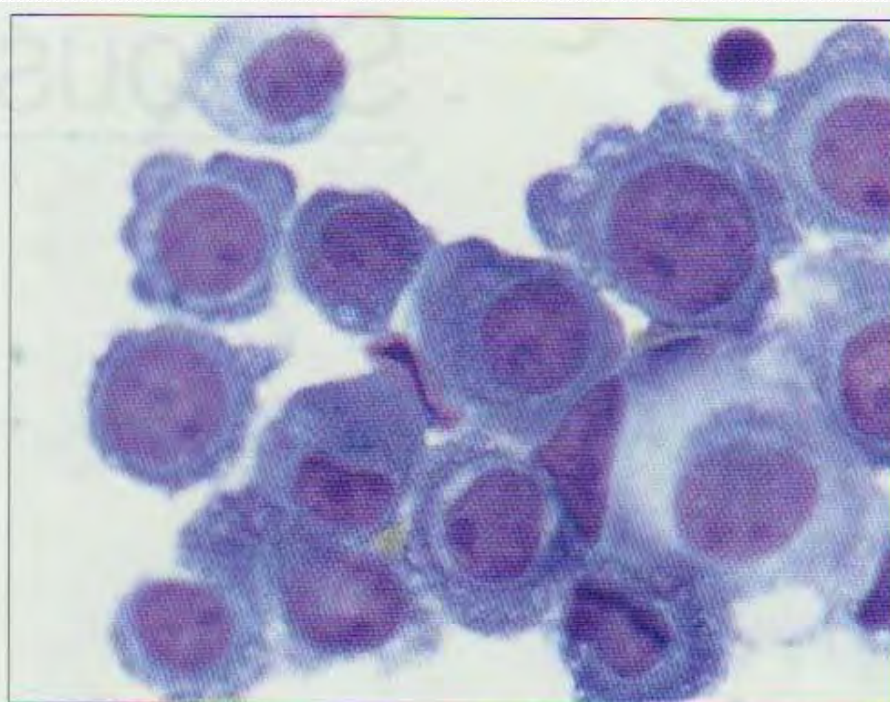


Fig. 15.4 Mesothelial cells – MGG x40. This air-dried preparation shows benign mesothelial cells with prominent frilly borders. The nuclear to cytoplasmic ratio is high and there are conspicuous nucleoli.

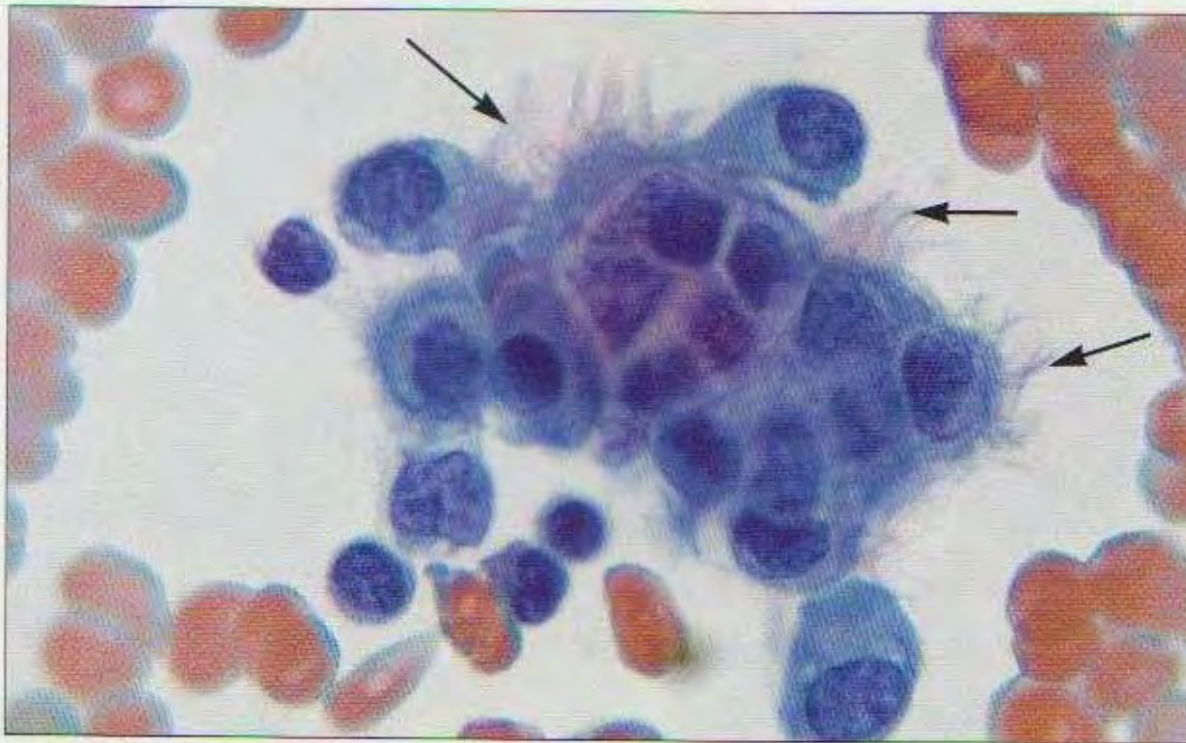


Fig. 15.5 Mesothelial cells – Pap x40. This sheet of benign mesothelial cells exhibits long cytoplasmic processes resembling cilia, but which are probably long microvilli (arrowed).

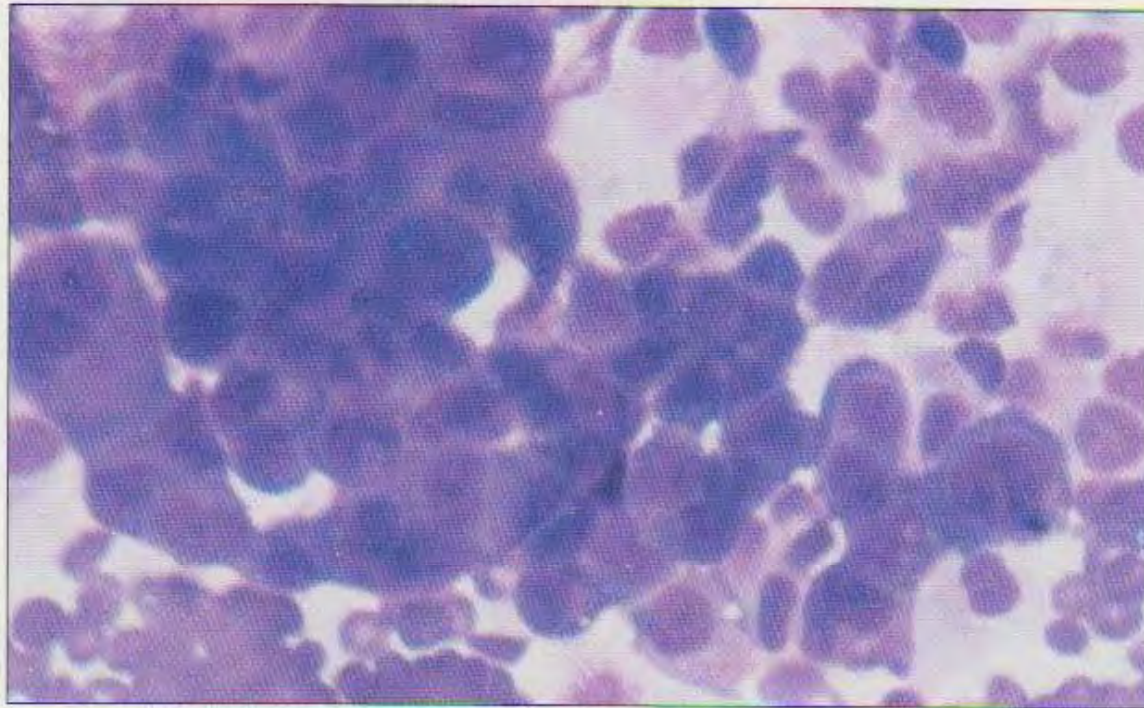
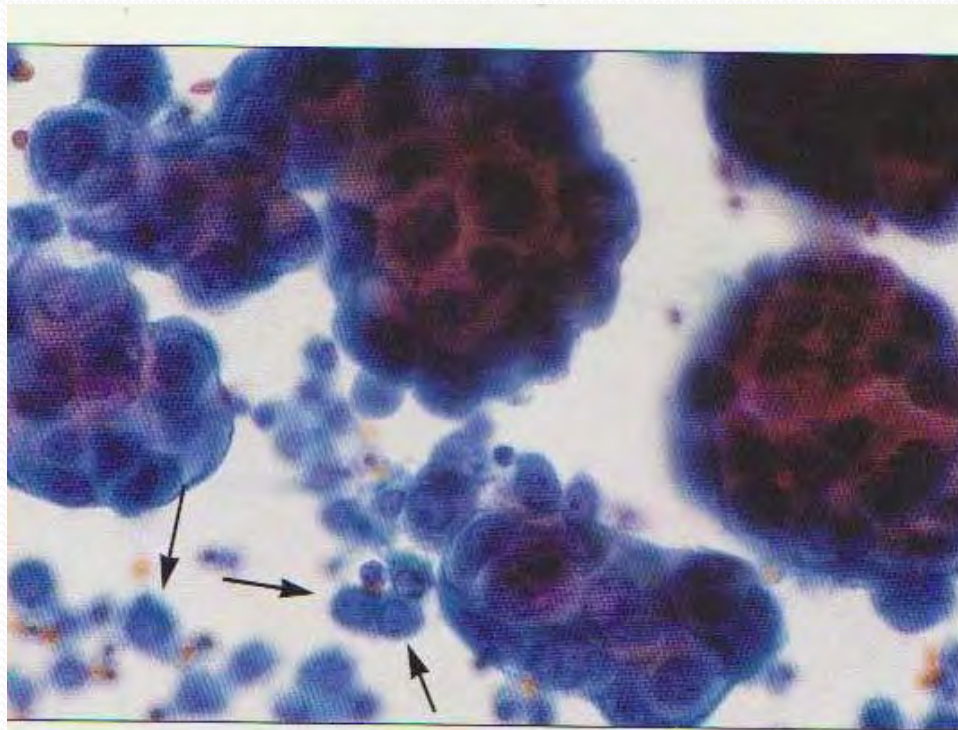


Fig. 15.10 Mesothelial cells – MGG x40. This three-dimensional cluster of mesothelial cells shows reactive changes, with some variation in nuclear size.



Metastatic breast carcinoma – Pap x40. In this sample the cells show more pleomorphism with some vacuolation. The windowsills may cause problems in distinguishing this from mesothelioma, but benign mesothelial cells in the background (arrows).

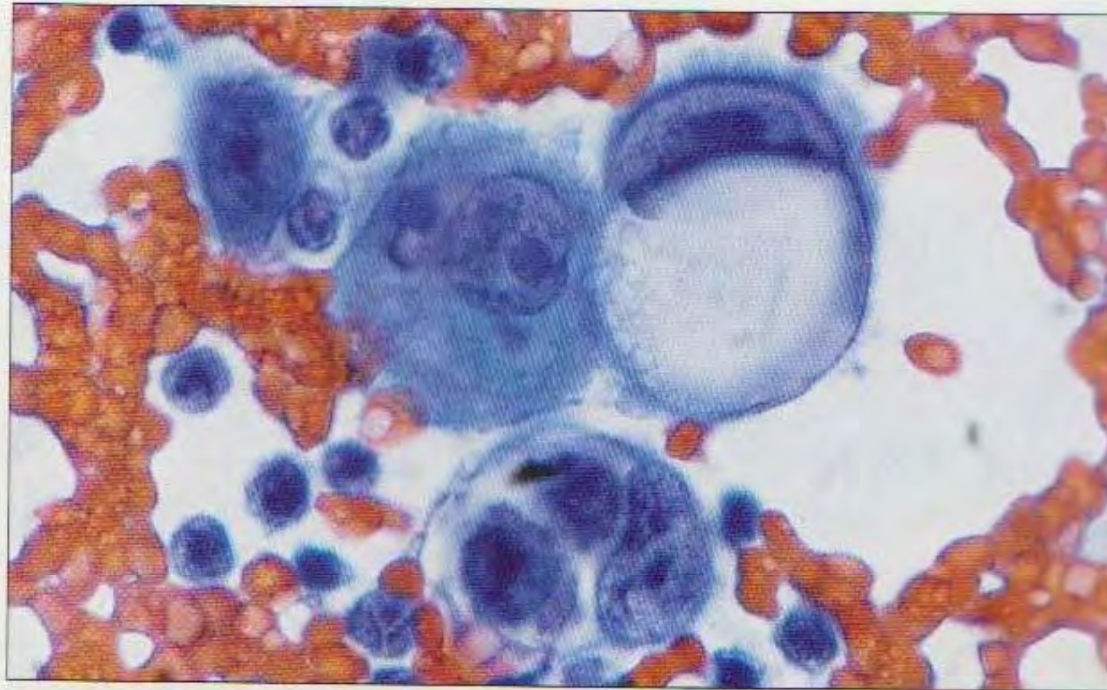


Fig. 15.44 Metastatic breast carcinoma – Pap x100. Illustrated are metastatic adenocarcinoma cells derived from a high-grade breast carcinoma. The cells have huge nuclei (compared with the lymphocytes in the background) and large nucleoli, and some are vacuolated.

Reference

- 1- Romero S, Fernandez C, Arriero JM, Espasa A, Candela A, Martin C, et al. CEA, CA 15-3, and CYFRA21-1 in serum and pleural fluid of patients with pleural effusions. *Eur Respir J* 1996; 9(1): 17-23.
- 2. Mezger J, Permanetter W, Gerber AJ. Tumor associated antigen in diagnostic of serous effusion. *J clin pathol* 1988 Jun; 41(6): 633-43.
- 3. Kandylis K, Vassilomanolakis M, Baziotis N. Diagnostic significance of the tumor markers (CEA, Ca15-3 and, CA125 in ,alignant breast cancer, *Annoncol* 1990 Nov ; 1(6): 435-8.
- 4- Manuel Procel J, Vius M, Esquerada A, Salud A, Perez B, Bodrigue-Panadero F. Use of a panel of tumormarkers (carcinoembryonic antigen, cancer antigen 125, 5-carbohydrate antigen 15-3, and cytokeratin 19 fragment) in pleural fluid for the differential diagnosis of benignand malignant effusions. *Chest* 2004; 126(6): 1757- 1763
- 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-Yazdani . R,. Mousavi, S.A.J, Fereshtehnejad, S.M, Rezaei M, comparison of the Diagnostic Values of Pleural Fluid Tumor Markers with Pleural Cytology and Biopsy in Detecting Malignancy, *Iran University of medical science journal* 2008 ; 16(66) : 13-20 .
- 8-O. Emadian, M.D. F. Naghshvar, M.D. ZH. Torabizadeh, M.D. A. Agah, M.D, Evaluation of diagnostic validity of CA 15-3 Pleural effusion to differentiate, *Journal of Mazandaran University Of Medical Sciences*. 2005; 15 (46) : 97-102
- 9

A photograph of a single white daisy flower with a yellow center, growing on a thin green stem. The flower is positioned on the left side of the frame, set against a vibrant blue sky filled with soft, white, fluffy clouds. The overall mood is bright and optimistic.

● با سپاس از توجه شما