مقایسه ارزش تشخیصی شستشوی برونش قبل از بیوپسی با شستشوی برونش بعد از بیوپسی در بیماران مبتلا به کانسر ریه

د *کتر ناصح سیگاری ۱، د کتر زاهد پورانار کی ۱، د کتر پیروز صالحیان ۱، د کتر عنایت صفوی ۱، د کتر فرشته انسانی ۵*

۱- استادیار و فوق تخصص ریه گروه داخلی دانشگاه علوم پزشکی کردستان (مؤلف مسئول) Naseh46@yahoo.com

- ۲- دانشیار گروه داخلی و فوق تخصص ریه دانشگاه علوم پزشکی تهران
- ۳-استادیار گروه داخلی دانشگاه علوم پزشکی تهران، متخصص پاتولوژی
- ۴- استادیار گروه داخلی و فوق تخصص ریه دانشگاه علوم پزشکی تهران
 - ۵- استادیار گروه پاتولوژی دانشگاه علوم پزشکی تهران

چکیده

زمینه و هدف: ارزش تشخیصی روشهای برونکوسکوپیک شامل بیوپسی، شستشوی برونش، لاواژ برونکیال Brushing متفاوت است. در مورد انجام شستشوی برونش بعنوان یکی از روشهای ساده و کمک تشخیصی اختلاف نظر وجود دارد. مطالعه با هدف مقایسه دو روش شستشوی برونش قبل و بعد از بیوپسی در بیماران مبتلا به کارسینوم ریه انجام شده است.

روش بررسی: بیمارانی که با علایم بالینی و یا رادیوگرافیک مشکوک به کارسینوم ریه به بخش آندوسکوپی بیمارستان امام خمینی تهران معرفی شده بودند تحت برونکوسکوپی تشخیص قرار گرفتند. از مجموع ۱۰۵۰ بیماری که از تاریخ اول بهمن ۱۳۷۹ لغایت ۱۵ تیرماه ۱۳۸۱ در بخش آندوسکوپی بیمارستان امام خمینی برونکوسکوپی شده بودند در ۸۰ مورد ابتلا به کانسر ریه مسجل شد. تست gold standard ما بیوپسی بود و مقایسه دو روش washing با همدیگر و با بیوپسی صورت گرفت. نمونه پاتولوژی و نمونههای شستشوی برونش بصورت جداگانه توسط پاتولوژیست مجرب مشاهده و گزارشات جمع آوری شد. بیمارانی که جواب پاتولوژی و یا شستشوی برونشیال مثبت داشتند و تشخیص کارسینوم ریه در آنها مسجل شد وارد مطالعه شدند. حساسیت شستشوی برونش قبل از بیوپسی و حساسیت شستشوی برونش بعد از بیوپسی محاسبه شدند و Reliability تست به دست آمد.

یافته ها: از مجموع ۸۰ بیمار، در کل ۵۵ بیمار دارای سیتولوژی منفی بودند یعنی حساسیت کلی تست ۳۱/۲۵ درصد بوده است. در بیست بیمار هر دو نمونه washing قبل و بعد از بیوپسی مثبت بوده و در ۳ بیمار فقط شستشوی قبل از بیوپسی و در ۲ بیمار فقط شستشوی بعد از بیوپسی مثبت بوده است. لذا در کل Sensivity شستشوی قبل از بیوپسی ۲۸/۵ درصد و بعد از بیوپسی ۲۷/۵ درصد و بعد از بیوپسی ۲۷/۵ درصد و در ست.

نتیجه گیری: با توجه به نتایج این مطالعه و مرور سایر بررسیها به نظر میرسد می توان از انجام سیتولوژی بصورت روتین صرف نظر کرد با این حال در بیمارانی که به عللی مانند اختلال انعقادی و انجام بیوپسی مقدور نیست می توان شستشوی برونش انجام داد.

کلید واژهها: شستشوی برونش، سیتولوژی، کانسر ریه، بیوپسی، حساسیت

وصول مقاله ۸۴/۱/۲۳ اصلاح نهایی ۸۴/۷/۱ پذیرش مقاله ۸۴/۷/۴

مقدمه

اپیدمی واقعی قرن بیستم کانسر ریه بود. این بیماری زمانی بیماری نادری بود در حالیکه اکنون

علت اصلی مرگ ناشی از سرطانها را در زنان و مردان تشکیل میدهد و دومین بدخیمی شایع در

مردان بعد از سرطان پروستات و دومین بدخیمی شایع در زنان بعد از سرطان پستان است (۱). در سال ۲۰۰۳ کانسر ریه علت ۲۸٪ مرگ ناشی از کانسر و ۶/۵٪ کل مرگها در آمریکا بوده است (۲). مطالعه جامعی در مورد شیوع كانسر ريه در ايران يافت نشد ولي مطالعات موجود نشان می دهند که این کانسر در کشور ما نیز در صدر سرطانها قرار دارد (۴و۳).

۹۹ درصد تومورهای بدخیم ریه منشاء اپی تلیالی داشته به دو گروه اصلی small cell و Non small cell و یک گروه فرعی کارسینوئید تقسیم میشوند. آدنو کارسینوم ۳۵ درصد، اسکواموس سل ۳۰ درصد، لارژسل ۱۰ درصد، ۲۰ small cell درصد و کارسینوئید ۵ درصد تومورهای بدخیم اولیه ریه را تشکیل میدهند (۵).

روشهای تشخیصی متعددی برای تشخیص سرطان ریه وجود دارد. رادیوگرافی قفسه سینه و سی تی اسکن و MRI روشهای غیر تهاجمی برای مشاهده تومور و مشخصات آن و Staging آنهاست، ولي چون قادر به تشخيص قطعى و همچنين افتراق انواع آنها نيست لذا نمونههای سیتوپاتولوژی الزامی هستند. جهت به دست آوردن نمونههای سیتویاتولوژیک روشهای گوناگونی وجود دارد که شامل بررسی سیتولوژی خلط و سیتولوژی از نواحی مشکوک به متاستاز مثل پلور، بررسی برونکوسکوپیک آسپیراسیون و بیوپسی از طریق پوست و جراحي ميباشد (۶).

روش برونکوسکوپی اولین بار در سال ۱۹۸۵ توسط kilin جهت مشاهده مستقیم راههای هوایی ابداع شد. تکنیکهای بدست آوردن نمونه از ضایعات داخل برونش شامل شستشوى برونش، لاواژ برونكو آلوئولار و Brushing است، که اینها مکمل بیوپسی میباشند. در

روش شستشوی برونش ابتدا موکوس روی ضایعه آسپیره شده سپس ۲۰-۵ میلی لیتر نرمال سالین روی ضایعه تزریق کرده مجدداً آسپیره می شود. مایع بدست آمده از یک فیلتر عبور داده شده یا سانتریفوژ شده، بررسی سیتولوژیک و cell-block انجام می گیرد (۶). نتیجه مطالعات مختلف در مورد نتایج این تست متفاوت است و از ۸۰-۵ درصد گزارش شده است (۱ و ۱۲-۷). توافق سیتولوژی با هیستولوژی بسته به نوع تومور ۵۲-۱۰۰ درصد بوده است (۱۰). در مورد زمان شستشوی برونش اختلاف نظر وجود دارد. گروهی پیشنهاد کردهاند که washing قبل از بیوپسی انجام شود چون بیوپسی سبب خونریزی و مخلوط شدن نمونه با خون میشود (۱۴و۱۳)، و گروهی پیشنهاد کردهاند که بعد از بیوپسی انجام شود تا تعداد سلولها افزایش یابد (۱۵). تاکنون کاری در زمینه مقایسه این دو روش انجام نشده، در ایران نیز سابقه چنین پژوهشی وجود نداشته است. در این تحقیق این دو روش با هم مقایسه گردید.

روش بررسي

در طی ۱۸ ماه، ۱۰۵۰ مورد برونکوسکوپی در بخش آندوسكوپي بيمارستان امامخميني تهران انجام شد. در بیمارانی که دارای ضایعات داخل راههای هوایی مشكوك به بدخيمي بودند ابتدا شستشوى برونش با ۲۰-۲۰ میلی لیتر سالین در محل ضایعه انجام شده نمونه در ظرف مخصوص جمع آوری شد. سپس بیوپسی از ضایعه بعمل آمده، خونریزی کنترل گردید، مجدداً شستشوی برونش از محل ضایعه به عمل آمده در ظرف جداگانهای جمع آوری شد. معیارهای ورود به مطالعه: ۱- کلیه بیمارانی که بعد از انجام برونکوسکوپی، تشخیص کانسر ریه توسط بیوپسی یا جراحی مسجل

شده باشد. ۲- بیمارانی که نمونه شستشوی برونش بدست آمده از آنها کافی است. معیارهای خروج از مطالعه: ۱- بیمارانی که نمونههای شستشوی برونش آنها بعلت کمبودن حجم نمونه یا خونی بودن شدید قابل بررسی نبود. ۲- بیمارانی که بعلت عدم همکاری یا اختلال همودینامیکی وقت کافی جهت گرفتن نمونه دوم washing نداشتیم.

نمونه بیوپسی و شستشوی برونش به آزمایشگاه فرستاده شده و توسط پاتولوژیست مجرب بررسی شدند. نمونه های سیتولوژی اول و دوم قبل از بررسی پاتولوژیک مشاهده شد، پاتولوژیست از تقدم و تأخر نمونه ها نسبت به بيوپسي و نتيجه بيوپسي اطلاعي نداشت. گزارش پاتولوژی و سیتولوژی (cell block) جمع آوری شده سپس حساسیت شستشوی برونش و توافق شستشوی قبل با بعد از بیوپسی محاسبه گردید. برای سنجش توافق دو تست از ضریب کاپا استفاده شد. از نظر ملاحظات اخلاقی انجام دو بار شستشوی برونش از نطر زمانی، طول مدت برونکوسکوپی را کمتر از یک دقیقه افزایش داده عارضهای را متوجه بیمار نمی کند و رضایت بیماران جهت این کار نیز گرفته شد. هزینه لولههای جمع آوری دوم توسط محقق پرداخت شد و نمونه سیتولوژی دوم نیز بطور رایگان بررسی شد لذا از نظر مالی نیز هیچ هزینه اضافی بر بیمار تحمیل نشد.

يافتهها

در مجموع ۸۰ بیمار دارای پاسخ مثبت از نظر بدخیمی بودند. تمام ۸۰ بیمار فوق نمونه بیوپسی مثبت داشتند و هیچ بیماری دارای شستشوی برونشیال مثبت با پاتولوژی منفی نبود لذا تست Gold-standard ما جهت بررسی حساسیت washing بیوپسی بود.

از ۸۰ بیمار، ۶۵ نفر (۸۱ درصد) مرد و ۱۵ نفر زن (۱۹ درصد) بوده، میانگین سن بیماران ۶۲ سال بود. ۷۵٪ بیماران سیگاری بوده و ۲۵ درصد اعتیاد به سیگار نداشتند. ۶۱٪ ضایعات تومورال ظاهر وژه تاتیو و ۳۹ درصد ظاهر انفیلتراتیو داشتند. علایم بالینی به ترتیب شیوع؛ سرفه، خلط، هموپتیزی و درد سینه بود.

از مجموع ۸۰ بیماری که کانسر ریه در آنان به اثبات رسید ۵۵ بیمار (۶۸/۷۵٪) دارای سیتولوژی Bronchial washing قبل و بعد از بیویسی منفی بودند، یعنی حساسیت تست washing در کل ۳۱/۲۵ درصد بود (۲۵ بیمار). در تمامی ۲۵ بیماری که سیتولوژی مثبت داشتهاند بیوپسی توده از نظر تومور مثبت بوده است در حالیکه در هیچ بیماری سیتولوژی مثبت با پاتولوژی منفی وجود نداشت. از مجموع ۲۵ بیماری که سیتولوژی washing مثبت داشتهاند در ۲۰ بیمار (۸۰ درصد) هر دو سیتولوژی قبل و بعد از بیوپسی مثبت بوده تنها در ۳ بیمار فقط شستشوی قبل از بیوپسی و در ۲ بیمار فقط شستشوی بعد از بیوپسی مثبت شد یعنی در مجموع ۲۳ بیمار شستشوی قبل از بیوپسی مثبت و ۲۲ بیمار شستشوی بعد از بیویسی مثبت داشتند. حساسیت شستشوی برونش قبل از بیوپسی ۲۸/۵ درصد و شستشوی برونش بعد از بيوپسي ۲۷/۵ درصد بود. براساس ضريب کاپا ميزان توافق دو تست ۸۰ در صد بود.

بحث

حساسیت کلی washing در بیماران ما ۳۱/۲۵ درصد بوده است که این نتیجه نشاندهنده ارزش تشخیصی ضعیف washing است، هر چند که با نتایج به دست آمده در بسیاری از مطالعات قبلی تطابق دارد. مطالعه Bucheri که روی ۱۰۰۹ بیمار مبتلا به کانسر ریه

انجام گرفته حساسیت ۳۱ درصد را نشان داده و مطالعه VHF.Mak در سال ۱۹۹۰ روی ۳۰۰ مبتلا به کانسر ریه، حساسیت شستشوی برونش بین ۳۸ تا ۵۰ درصد بسته به نوع ضایعه sensitive بوده است (۷ و ۱۲). با این حال در تعداد دیگری از مطالعات، حساسیت بالاتری گزارش شده است به عنوان مثال در مطالعه Hary. J در سال ۱۹۹۶ حساسیت ۶۵ درصد و در مطالعه ۱۹۹۶ حساسیت ۶۳ درصد، در کتاب بیماریهای تنفسی ۵۰-۶۵ Murray درصد ذکر شده است. با این حال در اغلب مطالعات حساسیت washing به تنهایی مدنظر نبوده و حساسیت بیوپسی+washing ارزیابی شده است. تفاوت sensitivity تست شستشوى برونش علل مختلفي دارد از جمله مهارت برونکوسکوپیست در گرفتن نمونه كافي، ارسال سريع نمونهها جهت مشاهده، مهارت سيتوپاتولوژيست در مشاهده و تشخيص بدخيمي، تهيه سریع لام از نمونه ها قبل از بین رفتن سلولهای بدخیم، مشخصات سطحی تومور از نظر سالم بودن یا نکروزه بودن مخاط تومور و همچنین خونریزی را می توان نام برد. محل ضایعه از نظر سنترال یا پریفرال بودن هم از عواملی است که حساسیت تست را تحت تاثیر قرار مىدهد. با اين حال هدف از مطالعه اخير تنها ارزيابي حساسیت کلی B. washing بعنوان یک روش تشخیص نبود و هدف اصلی مقایسه دو نوع washing بود و چون دو نمونه مشترك تحت تأثير اين عوامل هستند پس بعنوان عامل مخدوشگر در مقایسه دو تست تاثیر چندانی نخو اهد داشت.

نکته مورد تاکید در نتایج حاصله این بود که توافق بین حساسیت شستشوی برونش قبل از بیوپسی با شستشوی برونش بعد از بیوپسی، بسیار بالا بود (Reliability=//۸۰) ۲۳ مورد سیتولوژی قبل و ۲۲ مورد

سیتولوژی بعد از بیوپسی مثبت بوده است. با توجه به اینکه در ۲۰ بیمار هر دو نمونه سیتولوژی مثبت بوده و تنها در ۳ بیمار فقط نمونه قبل و در ۲ بیمار فقط نمونه بعد از بیوپسی مثبت بوده می توان ادعا کرد که زمان انجام تست washing تاثیری در حساسیت تست ندارد و شاید علت اینکه بعضی مطالعات و منابع زمان قبل از بیوپسی و بعضی دیگر زمان بعد از بیوپسی را توصیه كردهاند ناشى از اين عدم اختلاف است. با اين حال بايد به این نکته اشاره کرد که مشاهده نمونه شستشوی بعد از بیوپسی برای سیتوپاتولوژیست مشکلتر بوده، نیاز به دقت و وقت بیشتری دارد چون تعداد گلبولهای قرمز در نمونه زیاد هستند.

نتيجه گيري

با توجه به اینکه روش Gold Standard تشخیص تومورهای ریه بررسی نمونه پاتولوژی است و در تمام بیمارانی که در این طرح بررسی شدند پاتولوژی مثبت بود، لذا می توان پیشنهاد کرد که در صورت نداشتن كنتراانديكاسيون تنها انجام بيوپسى براى تشخيص تومورهای راههای هوایی کفایت می کند و گرفتن نمونه شستشوی برونش سبب تحمیل هزینه اضافی بر بیمار خواهد شد. حساسیت ۲۸ درصدی شستشوی برونش در مقابل حساسیت بیش از ۹۰-۸۰ درصدی یک نوبت بيوپسي بيانگر اين موضوع است. ضمنا با توجه به اينكه شستشوی برونش روشی کاملاً safe و غیرتهاجمی بوده و انجام آن نیاز به زمان بسیار کوتاهی دارد، در بیمارانی که به علل مختلف انجام بیوپسی کنترااندیکه است می توان انجام شستشوی برونش را مدنظر داشت. با این حال منفی بودن تست washing به هیج وجه ردکننده بدخيمي نيست.

References

- 1. Murray-Nadal: Textbook of Respiratory Medicine.3rd ed. USA. Sunders company 2000, 1415-1420.
 2. James D, Carpo-Jeffery, Joel G, Talmadge K. Baum's text book of pulmonary diseases. Philadelphia, Pa, Lippincott Williams & Wilkins. 7th ed, 2004: 787.
- ۳. مسجدی محمدرضا، ناصری زهرا، فرد فروزان، محمدی حمیدرضا. بررسی موارد کانسر ریه مراجعه کننده به مرکز آموزش، پژوهش و درمان سل و بیماریهای ریوی در سالهای ۱۳۷۵ تا ۱۳۷۱. خلاصه مقالات یازدهمین کنگره سالانه و بازآموزی جامعه پزشکان متخصص داخلی ۱۳۷۹، ایران- تهران: صفحات: ۱۲۷ و ۱۲۸ و ۲۳۸.
- ۴. حسینی علیاشرف. بررسی اپیدمیولوژی برونکوژنیک کارسینوما در طی سالهای ۱۳۷۷–۱۳۷۰ در بیمارستان طالقانی. پایان نامه (دکترا)، دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه، دانشکده پزشکی، ۱۳۷۷.
- 5. Goldman-Bennett. Cecil Textbook of Medicine. 21th ed, USA. Saunders company 2000; 449-454.
- 6. Fishman-Elias: Fishman's pulmonary disease and disorders 3rd ed. USA. McGraw-Hill Companies 1998; 1707-1711.
- 7. Karla PA. Bode FR. Diagnosis accuracy in lung cancer. Comparison of technique used in associated with bronchoscope. Chest. 1986; 90: 725-727.
- 8. Alan B P Ny. Factors significant in the diagnostic accuracy of lung cytology in bronchial washing. Acta Cytology. 1983; 27(4): 91.
- 9. Bucheri A, Bowery. P. Diagnostic morphology and histopathologic correlation in bronchial cancer. A review of 104 bronchoscopy. Chest. 1991; 99: 809-814.
- 10. Jay Sj, Wehr K. Diagnostic sensitivity an specifity of pulmonary cytology. Comparison of technique used in conjunction with FOB. Acta Cytol 1980; 24: 304-312.
- 11. Dennis yick. Noninvasive bronchoscopy specimen in the diagnosis of lung cancer. journal of Bronchoscope. 2001; 301-308.
- 12. Steven H. Textbook of bronchoscope. William widens. Lippincott Williams and Wilkins; 1st ed. USA. Steven H Feinsilver. 1995; 169-172.
- 13. Fraser and pares: Fraser diagnosis of disease of the chest. 4th ed. USA. Sunders company 2000; 336-343.
- 14. VHF mak, IDA Johustan. Value of washing and brushing in the diagnosis of lung cancer. Thorax 1990; 45: 373-376.
- 15. chaudhary BaFob. Comparison of procedure used in diagnosis of lung canser. Journal of Thorasic Surgery. 1974; 68:313-317.