

Diagnostic sensitivity of pleural cytology by considering fluid volume

Solouki M.* *PhD*, Mohammad Taheri Z.¹ *PhD*

*Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Shahid-Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran

¹Department of Pathology, Faculty of Medicine, Shahid-Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran

Abstract

Aims: Considering the prevalence of pleural malignancy, its diagnosis is of great importance in terms of treatment and prognosis and management. The present study was conducted to evaluate the cytological value of pleural fluid in the diagnosis of malignancy of two aspects, namely, cytological sensitivity and impact of fluid volume studied in the diagnosis of pleural malignancy.

Methods: This cross sectional descriptive study was done in Masih- Daneshvari hospital in Tehran, Iran, during a period of 24 months and 318 samples were selected and analyzed by linear sampling method. After centrifugation, smears and cell blocks were obtained and evaluated from pleural fluid samples. Decisive pathological findings in terms of the presence of malignant cells were reported to be positive. All patients were followed up for 6 months up to the final diagnosis after pleural fluid cytology diagnosis. Data collected by statistical software SPSS 18 were analyzed with Chi-square test.

Results: 58 cases of cytological results were positive in terms of malignancy. Cytological sensitivity in the diagnosis of malignancy was 41.73% and its negative predictive value was 68.85%. The feature and positive value of the given test were 100%. The highest sensitivity regarding the cytological diagnosis was associated to the sample volume range over 40ml (65%) and next in the volume range of 31-40ml (63.7%).

Conclusion: The pleural fluid volume is of great importance in achieving a diagnosis. In addition, considering the significance of the acceleration in the diagnosis, at least 31-40 ml of fluid should be taken to be tested in each thoracentesis time.

Keywords: Pleural Effusion, Cytology, Oligodendroglioma

حساسیت تشخیصی سیتولوژی پلور با توجه به حجم مایع

مهرداد سلوکی * PhD

گروه داخلی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران
 زهره محمدطاهری PhD
 گروه پاتولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران

چکیده

اهداف: با توجه به شیوع بدخیمی پلور، تشخیص آن از لحاظ درمانی و پیش‌آگهی حایز اهمیت است. هدف از انجام این مطالعه ارزیابی ارزش سیتولوژی مایع پلور در تشخیص بدخیمی از دو جنبه حساسیت سیتولوژی و تاثیر حجم مایع مورد بررسی در تشخیص بدخیمی پلور بود.

روش‌ها: این مطالعه مقطعی - توصیفی در بیمارستان مسیح دانشوری تهران طی یک دوره ۲۴ ماهه انجام شد و ۳۱۸ نمونه به روش نمونه‌گیری خطی انتخاب شده و مورد ارزیابی قرار گرفتند. از نمونه‌های مایع پلور بعد از سانتریفیوژ اسمیر و بلوک سلولی تهیه و بررسی شد. نتایج پاتولوژی قطعی از نظر وجود سلول بدخیم مثبت گزارش شدند. تمامی بیماران بعد از انجام سیتولوژی مایع پلور تحت پیگیری به مدت ۶ ماه تا رسیدن به تشخیص نهایی قرار گرفتند. داده‌های جمع‌آوری شده توسط نرم‌افزار آماری SPSS 18 با آزمون مجذور کای تجزیه و تحلیل شدند.

یافته‌ها: ۵۸ مورد نتیجه سیتولوژی از نظر بدخیمی مثبت بود. حساسیت سیتولوژی در تشخیص بدخیمی ۴۱/۷۳٪ و ارزش اخباری منفی آن ۶۸/۸۵٪ بود. ویژگی و ارزش اخباری مثبت این آزمون صددرصد بود. بالاترین حساسیت تشخیص سیتولوژی مربوط به حجم نمونه بیشتر از ml۴۰ بود (۶۵٪) و بعد از آن حجم نمونه ۴۰-۳۱ ml با حساسیت ۶۳/۷٪ قرار داشت.

نتیجه‌گیری: حجم مایع پلور در رسیدن به تشخیص اهمیت دارد و با توجه به اهمیت تسریع در تشخیص باید حداقل ۴۰-۳۰ ml مایع در هر نوبت تورااستنز برای بررسی گرفته شود.

کلیدواژه‌ها: افیوژن پلور، سیتولوژی، الیگودندروگلیوما

تاریخ دریافت: ۱۳۹۰/۰۴/۰۴

تاریخ پذیرش: ۱۳۹۰/۱۱/۱۷

* نویسنده مسئول: solooki@sbmu.ac.ir

مقدمه

تجمع مایع در فضای پلور یافته‌ای شایع در بیماران مبتلا به انواع سرطان است. تشخیص بدخیمی در مایع پلور از دو جنبه درمانی و پیش‌آگهی بیماری حایز اهمیت است [۱-۴]. با توجه به اینکه اغلب سرطان‌ها در مراحل پیشرفته بدخیمی تشخیص داده می‌شوند، انتخاب روشی ساده و غیرتهاجمی ضروری به نظر می‌رسد. ساده‌ترین راه اثبات تشخیص بدخیمی پلور، بررسی سیتولوژی مایع

است. بدخیمی پلور را با یک‌بار بررسی سیتولوژی مایع در ۶۰٪ موارد کارسینوماتوز پلور و در ۲۰ تا ۳۰٪ موارد مزوتلیوم می‌توان تشخیص داد [۵].

حساسیت تشخیصی در آدنوکارسینوم و همچنین وقتی که اسمیر و بلوک سلولی بررسی شوند، بالاتر است [۵]. به‌طور کلی، ارزش تشخیصی سیتولوژی در مطالعات مختلف بسیار متفاوت است. ارزش تشخیصی سیتولوژی بستگی به فاکتورهایی همچون وسعت بیماری و ماهیت بدخیمی اولیه نیز دارد [۶].

سؤال مهمی که در اینجا مطرح می‌شود این است که چه حجمی از مایع برای به‌دست‌آوردن نتیجه مثبت لازم است. در این زمینه، مطالعات محدودی تاکنون انجام گرفته و هنوز پاسخ دقیقی به این سؤال داده نشده است. عقیده عمومی بر این است که هر چه حجم بیشتری از مایع طی تورااستنز گرفته شود، احتمال مثبت‌شدن نتیجه سیتولوژی بیشتر می‌شود. سالاچ و همکاران در مطالعه‌ای گذشته‌نگر گزارش می‌کنند که حجم ml۱۰ از مایع پلور تفاوتی با حجم‌های بالاتر از لحاظ حساسیت در تشخیص بدخیمی ندارد [۷]. در مطالعه آینده‌نگر اخیر نیز تفاوتی بین ml۵۰ و مقادیر بالاتر برای تشخیص سیتولوژیک بدخیمی مشاهده نمی‌شود. البته این مطالعه حجم کمتر از ml۵۰ را مورد ارزیابی قرار نمی‌دهد [۸]. در جدیدترین مطالعه که به‌صورت آینده‌نگر روی ۱۲۱ نمونه مایع پلور انجام شده، حساسیت تشخیص بدخیمی در سیتولوژی وابسته به حجم نمونه به‌دست‌آمده در تورااستنز است و در حجم کمتر از ml۱۰ حساسیت پایین است. براساس این مطالعه، وقتی اسمیر مستقیم و بلوک سلولی هر دو انجام شود، حجم بالاتر از ml۱۵۰ توصیه می‌شود و هنگامی که فقط اسمیر استفاده شود، ml۶۰ مایع کافی است [۹].

هدف از انجام این مطالعه ارزیابی ارزش سیتولوژی مایع پلور در تشخیص بدخیمی از دو جنبه حساسیت سیتولوژی و تاثیر حجم مایع مورد بررسی در تشخیص بدخیمی پلور بود.

روش‌ها

این مطالعه مقطعی - توصیفی در بیمارستان مسیح دانشوری تهران طی یک دوره ۲۴ ماهه (مهر ۱۳۸۶ تا مهر ۱۳۸۸) انجام شد. برای برآورد حساسیتی با اندازه ۶۰٪ با خطایی حداکثر به میزان ۶٪ و با اطمینان ۹۵٪، حجم نمونه‌ای به میزان ۲۵۶ نمونه کافی برآورد شد. در این مطالعه ۳۱۸ نمونه به روش نمونه‌گیری خطی انتخاب شده و مورد ارزیابی قرار گرفت. از تمامی بیماران پس از توضیح تمامی مراحل مطالعه و موافقت ایشان رضایت‌نامه کتبی اخذ شد. از آنجا که مداخله‌ای خارج از روش‌های تشخیص معمول روی بیماران صورت نگرفت، ملاحظات اخلاقی خاص وجود نداشت.

تمامی بیماران با شواهد بالینی و رادیولوژیک افیوژن پلور بررسی شده و تحت تورااستنز تشخیصی برای به‌دست‌آوردن نمونه مایع پلور قرار گرفتند. نمونه‌برداری‌ها از مایع پلور (تورااستنز) به‌وسیله سوزن

بیشتر از ml۴۰ بود (۶۵٪) و بعد از آن حجم نمونه ml۳۱-۴۰ حساسیت ۶۳/۷٪ قرار داشت. میزان حساسیت در حجم نمونه‌های ml۳۱-۴۰ و بالاتر از ml۴۰ اختلاف معنی‌دار با حجم‌های کمتر داشت. بیشترین تعداد نمونه‌ها مربوط به حجم مایع ۲۱ تا ml۳۰ بود (جدول ۱).

جدول ۱) ارزش تشخیصی سیتولوژی به تفکیک حجم‌های مختلف نمونه

شاخص ← تعداد	FN	TN	TP	حساسیت* (%)	ارزش اخباری منفی** (%)
<۱۰	۲۶	۳۰	۹	۲۵/۷	۵۳/۶
۱۰-۲۰	۳۱	۵۲	۱۳	۲۹/۵	۶۲/۷
۲۱-۳۰	۱۲	۴۸	۹	۴۲/۸	۸۰
۳۱-۴۰	۸	۲۶	۱۴	۶۳/۶	۷۶/۵
>۴۰	۷	۲۰	۱۳	۶۵/۰	۷۴/۱
مجموع	۸۱	۱۷۹	۵۸	۴۱/۷۳	۶۸/۸۵

* $p < 0.005$ برای تفاوت حساسیت در حجم‌های مختلف؛ ** $p = 0.013$ برای تفاوت ارزش اخباری منفی در حجم‌های مختلف (آزمون مجذور کای)

بحث

افیوژن بدخیم پلور دلالت بر پیش‌آگاهی بد بیماری همراه با امید به زندگی حدود ۶ ماه دارد [۳]. با توجه به شیوع نسبتاً بالای افیوژن پلور که حدود ۳۲۰ مورد در هر ۱۰۰ هزار نفر در کشورهای توسعه‌یافته است [۱۰]، تشخیص علت ایجاد آن از طریق روش کم‌عارضه‌تر، کم‌هزینه‌تر، ساده‌تر، دردسترس‌تر و مورداعتمادتر حایز اهمیت است. حساسیت سیتولوژی مایع پلور در تشخیص بدخیمی در مطالعات مختلف بین ۴۰ تا ۸۰٪ گزارش شده است [۱۱-۱۳]. در این مطالعه، حساسیت معادل ۴۱/۷۳٪ و ارزش اخباری منفی معادل ۶۸/۸۵٪ به‌دست آمد که با مطالعات قبلی مطابقت داشت و دلالت بر ارزش غربالگری قابل قبول این آزمون دارد ($p < 0.005$). تعدادی از مطالعات، تأثیر یک یا چندبار نمونه‌گیری برای سیتولوژی، اهمیت حجم نمونه و روش‌های مختلف آماده‌سازی نمونه مایع پلور و نیز ارزش ترکیب سیتولوژی و بیوپسی را در تشخیص بدخیمی پلور مورد ارزیابی قرار داده‌اند [۱۷-۱۴]. مطالعات محدودی در مورد حجم ایده‌آل مایع پلور برای رسیدن به تشخیص انجام شده و محققان قبلی، حجم‌هایی از چند تا چندصد میلی‌لیتر را پیشنهاد می‌کنند [۱۸، ۱۹]. مفصل‌ترین مطالعه در این زمینه مربوط به بررسی گذشته‌نگر سالاج و همکاران [۷] است که حساسیت بررسی سیتولوژی مایع پلور در تشخیص بدخیمی را وابسته به حجم مایع به‌دست‌آمده در تورااستنز گزارش نمی‌کنند. ولی در دو مطالعه آینده‌نگر اخیر، محققان حساسیت سیتولوژی را با حجم نمونه مورد بررسی در ارتباط گزارش می‌کنند [۸، ۹].

معمولی انجام شد. بیمارانی که براساس معیارهای لایت (Light's Criteria) در گروه افیوژن اگزوداتیو قرار گرفتند (میزان LDH مایع بیش از دوسوم حداکثر سطح آن در سرم خون و نسبت پروتئین مایع پلور به پروتئین همزمان سرم بیش از ۰/۵ یا میزان غلظت LDH در مایع پلور نسبت به سطح آن در سرم بیش از ۰/۶ بود) به مطالعه وارد شدند؛ بیمارانی ترانسوداتیو به مطالعه وارد نشدند. از نمونه‌های مایع پلور بعد از سانتریفیوژ اسمیر و بلوک سلولی تهیه شد و مورد بررسی توسط سیتوپاتولوژیست ماهر در زمینه پاتولوژی ریه قرار گرفت. نتایج به‌دست‌آمده از اسمیر و بلوک سلولی به‌طور جداگانه مورد بررسی آماری قرار نگرفتند. نتیجه پاتولوژی به‌صورت مثبت، منفی و مطرح‌کننده بدخیمی گزارش شد. فقط نتایج پاتولوژی که به‌صورت قطعی از نظر وجود سلول بدخیم مثبت گزارش شدند، به‌عنوان نمونه مثبت تلقی شده و موارد دیگر از جمله مطرح‌کننده‌ها مثبت به‌حساب نیامدند. بیمارانی که نتیجه سیتولوژی منفی داشتند، تحت بیوپسی پلور قرار گرفتند. روش‌های بیوپسی پلور براساس تصمیم پزشک معالج شامل بیوپسی بسته پوستی، بیوپسی تحت هدایت سی‌تی‌اسکن یا سونوگرافی و روش‌های جراحی بود. در صورت اثبات اتیولوژی غیربدخیم با روش‌های فوق، بیمار از نظر بدخیمی منفی در نظر گرفته شد. استاندارد طلایی برای تشخیص اثبات سیتولوژیک یا بافتی بدخیمی پلور طی ۶ ماه بعد از تورااستنز اولیه است [۲]. تمامی بیمارانی بعد از انجام سیتولوژی مایع پلور تحت پیگیری به‌مدت ۶ ماه تا رسیدن به تشخیص نهایی قرار گرفتند.

اطلاعات جمعیت‌شناختی بیمارانی که طی ۲۴ ماه وارد مطالعه شدند، جمع‌آوری و به‌همراه نتایج روش‌های تشخیصی و نتیجه نهایی بیماری و نیز حجم مایع پلور در سیتولوژی توسط نرم‌افزار آماری SPSS 18 تجزیه و تحلیل شدند. برای سنجش میزان حساسیت و ارزش اخباری منفی در سطوح مختلف حجم از آزمون مجذور کای استفاده شد.

نتایج

۲۱۷ بیمار (۶۸/۵٪) مرد و ۱۰۰ بیمار (۳۱/۴٪) زن بودند (جنسیت یک نفر ثبت نشده بود). سن بیمارانی بین ۱۵ تا ۸۵ سال و میانگین آن 59 ± 11 سال بود.

در مجموع از کل بیمارانی، ۵۸ مورد نتیجه سیتولوژی از نظر بدخیمی مثبت بود. طی پیگیری ۶ ماهه در نهایت ۱۳۹ مورد بدخیمی پلور به اثبات رسید (۴۳/۷٪). بنابراین، حساسیت سیتولوژی در تشخیص بدخیمی ۴۱/۷۳٪ و ارزش اخباری منفی آن ۶۸/۸۵٪ بود. طی پیگیری شش‌ماهه هیچ موردی از مثبت کاذب سیتولوژی مشاهده نشد. بنابراین ویژگی و ارزش اخباری مثبت این آزمون صددرصد بود. در مورد ارزش تشخیصی سیتولوژی در حجم‌های مختلف نمونه مایع پلور، بالاترین حساسیت سیتولوژی مربوط به حجم نمونه

منابع

- 1- Heffner JE, Klein JS. Recent advances in the diagnosis and management of malignant pleural effusions. *Mayo Clin Proc.* 2008;83(2):235-50.
- 2- American Thoracic Society. Management of malignant pleural effusions. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;162(5):1987-2001.
- 3- Fenton KN, Richardson JD. Diagnosis and management of malignant pleural effusions. *Am J Surg.* 1995;170(1):69-74.
- 4- Leff A, Hopewell PC, Costello J. Pleural effusion from malignancy. *Ann Int Med.* 1978;88(4):532-7.
- 5- Johnston WW. The malignant pleural effusion: A review of cytopathologic diagnosis of 584 specimens from 472 consecutive patients. *Cancer.* 1985;56(4):905-9.
- 6- Antony VB, Loddenkemper R, Astoul P, Boutin C, Goldstraw P, Hott J, et al. Management of malignant pleural effusions. *Eur Respir J.* 2001;18:402-19.
- 7- Sallach SM, Sallach JA, Vasquez E. Volume of pleural fluid required for diagnosis of pleural malignancy. *Chest.* 2002;122(6):1913-7.
- 8- Abouzgheib W, Bartter T, Dagher H, Pratter M, Klump W. A prospective study of the volume of pleural fluid required for accurate diagnosis of malignant pleural effusion. *Chest.* 2009;135(4):999-1001.
- 9- Swiderek J, Morcos S, Surapaneni R. Prospective study to determine volume of pleural fluid required to diagnose malignancy. *Chest.* 2010;137(1):68-73.
- 10- Nasir Khan I, Jadoon H, Zaman M. Yield of Abram's needle pleural biopsy in exudative pleural effusion. *J Ayub Med Coll Abbottabad.* 2009;21(1):116-8.
- 11- Grunze H. The comparative diagnostic accuracy, efficiency and specificity of cytologic techniques used in the diagnosis of malignant neoplasm in serous effusions of the pleural and pericardial cavities. *Acta Cytol.* 1964;8:150-64.
- 12- Dekker A, Bupp PA. Cytology of serous effusions: An investigation into the usefulness of cell blocks versus smears. *Am J Clin Pathol.* 1978;70(6):855-60.
- 13- Bueno CE, Clemente G, Castro BC. Cytologic and bacteriologic analysis of fluid and pleural biopsy specimens with Cope's needle. *Arch Intern Med.* 1990;150(6):1190-4.
- 14- Hsu C. Cytologic detection of malignancy in pleural effusion: A review of 5,255 samples from 3,811 patients. *Diagn Cytopathol.* 1987;3(1):8-12.
- 15- Starr RL, Sherman ME. The value of multiple preparations in the diagnosis of malignant pleural effusions: A cost-benefit analysis. *Acta Cytol.* 1991;35(5):533-7.
- 16- Garcia LW, Ducatman BS, Wang HH. The value of multiple fluid specimens in the cytological diagnosis of malignancy. *Mod Pathol.* 1994;7(6):665-8.
- 17- Ong KC, Indumathi V, Poh WT, Ong YY. The diagnostic yield of pleural fluid cytology in malignant pleural effusions. *Singapore Med J.* 2000;41(1):19-23.
- 18- Prakash UBS, Reiman HM. Comparison of needle biopsy with cytologic analysis for the evaluation of pleural effusion: Analysis of 414 Cases. *Mayo Clin Proc.* 1985;60(3):158-64.
- 19- Sahn SA. Pleural effusion in lung cancer. *Clin Chest Med.* 1993;14(1):189-200.

براساس نتایج مطالعه حاضر، حساسیت سیتولوژی در تشخیص بدخیمی پلور به حجم مایع بستگی داشته و با افزایش حجم مایع مورد بررسی حساسیت آزمون نیز افزایش می‌یابد. طی مطالعه حاضر بیشترین حساسیت در حجم مایع بالاتر از ۴۰ ml به دست آمد (۶۵٪). ولی با توجه به حساسیت به دست آمده در حجم ۴۰-۳۱ ml (۶۳/۶٪) و نبودن تفاوت معنی‌دار در نتایج این دو و همچنین دقت بالاتر آن، به نظر می‌رسد که ۴۰-۳۱ ml حجم حداقل قابل قبول در برخورد با این بیماران است ($p < 0.05$). با در نظر گرفتن نتیجه تحقیق /ببوزرقیب و همکاران که به موجب آن سیتولوژی مایع پلور در حجم‌های بالاتر از ۱۵۰ ml موجب افزایش حساسیت تشخیصی نمی‌شود و با در نظر گرفتن این موضوع که در پژوهش ایشان حجم‌های کمتر از ۱۵۰ ml بررسی نشده است [۸]، می‌توان نتیجه گرفت که در حجم‌های کمتر از ۱۵۰ ml نیز بین ۴۰-۳۱ ml و بالاتر از آن تفاوت معنی‌داری وجود ندارد و در شرایطی که ممکن است محدودیت در میزان حجم نمونه به دست آمده طی توراستنژ وجود داشته باشد، حداقل حجم لازم مایع پلور که بیشترین بازده تشخیصی را دارد، ۴۰-۳۱ ml است؛ شاید بتوان پژوهش حاضر را به نوعی مکمل مطالعه /ببوزرقیب و همکاران دانست. با توجه به اینکه در پژوهش حاضر در ۷۲٪ موارد حجم نمونه مایع پلور برای بررسی سیتولوژی کمتر از ۳۰ ml بود است، احتمالاً حجم نمونه یکی از عوامل بسیار مهم در تعیین حساسیت تشخیصی است و تأکیدی دوباره بر لزوم کافی بودن حجم نمونه برای رسیدن به تشخیص صحیح دارد.

محدودیت قابل ذکر در این مطالعه، یکسان نبودن تعداد نمونه‌ها در حجم‌های مختلف بود که دلیل آن، توصیفی بودن مطالعه است. همچنین در این مطالعه نوع سلول‌های بدخیم و اتیولوژی افیوژن پلورال بدخیم مورد بررسی قرار نگرفته‌اند.

نتیجه‌گیری

حجم مایع پلور در رسیدن به تشخیص اهمیت دارد و با توجه به اهمیت تسریع در تشخیص با کمترین هزینه توصیه می‌شود که برای بهبود حساسیت تشخیصی سیتولوژی به عنوان ساده‌ترین، کم‌هزینه‌ترین و کم‌هزینه‌ترین اقدام تشخیصی، حداقل ۴۰-۳۰ ml مایع در هر نوبت توراستنژ برای بررسی گرفته شود.

تشکر و قدردانی: بدین وسیله از کلیه همکاران اعم از پزشکان و پرستاران شاغل در بیمارستان دکتر مسیح دانشوری برای کمک و همکاری در به‌انجام رسیدن تمام مراحل تحقیق قدردانی می‌شود.