

دقت تشخیص روش‌های *Touch imprint* و *Frozen section* در تعیین درگیری غدد لنفاوی مדיاستن در کانسر ریه

چکیده

محمد بنازاده^۱

غلامرضا مهاجری^{*۱}

منصور جمالی زواره‌ای^۲

۱. گروه جراحی توراکس

۲. گروه پاتولوژی

بیمارستان امام خمینی، دانشگاه علوم پزشکی تهران

* نویسنده مسئول: اصفهان، خیابان صفا، بیمارستان الزهرا (س)، دفتر گروه جراحی توراکس
تلفن: ۰۳۱۱-۶۲۵۵۵۵۵
email: gh_Mohajeri@yahoo.com

مقدمه

کانسر ریه (Lung cancer) یکی از بدخیمی‌های شایع به‌ویژه در مردان و شایع‌ترین علت مرگ ناشی از بدخیمی در بسیاری از کشورهاست. همانند سایر بدخیمی‌ها staging در تصمیم‌گیری درمانی و پیش‌آگهی این کانسر بسیار مهم است.^۱ در staging این کانسر یکی از مهم‌ترین عوامل که به‌ویژه در تصمیم‌گیری بر انجام یا عدم انجام رزکسیون ریه مؤثر است وضعیت درگیری غدد لنفاوی مדיاستن (N₂) می‌باشد.^۲ اهمیت موضوع به‌ویژه با نتایج تشویق‌کننده کمورادیو-تراپی نئوآجوان neoadjuvant (قبل از عمل) در stage III_A که بیشتر بر مبنای کشف درگیری غدد لنفاوی N₂ می‌باشد دو چندان شده است.^{۳-۶} لذا لازم است غدد لنفاوی بزرگ مדיاستن که در CT اسکن یا Positron Emission Tomography (PET) دیده شده‌اند توسط روش‌هایی نظیر مדיاستینوسکوپی و توراکوسکوپی نمونه‌برداری شوند و سپس براساس درگیری یا عدم درگیری و نیز محل آنها نسبت به

زمینه و هدف: با توجه به توصیه کمورادیوتراپی نئوآجوان neoadjuvant در بیماران مبتلا به متاستاز غدد لنفاوی مدياستن (N₂) در کانسر ریه نوع (stage III_A) non-small cell، تشخیص درگیری این غدد قبل از توراکوتومی اهمیت زیادی می‌یابد. تشخیص این درگیری، حین مدياستینوسکوپی یا توراکوسکوپی، توسط روش‌های touch imprint و frozen section، این امکان را می‌دهد که در صورت نیاز به توراکوتومی این عمل در یک جلسه بیهوشی انجام شود. روش بررسی: این بررسی طی سال ۱۳۸۵ بر روی ۵۸ نمونه غده لنفاوی مدياستن که از ۲۷ بیمار مبتلا به کانسر ریه به‌دست آمده بود انجام شد. پس از نصف کردن غده لنفاوی و تهیه لام سیتولوژی از هر نیمه، هر دو نیمه غده لنفاوی جداگانه جهت فروزن سکشن و نهایتاً پاتولوژی permanent ارسال شد. یافته‌ها: در گزارش فروزن سکشن یک مورد و در سیتولوژی، دو مورد منفی کاذب وجود داشت. هیچ موردی از مثبت کاذب در این دو روش مشاهده نشد. به این شکل حساسیت، ویژگی و دقت فروزن سکشن به‌ترتیب ۹۵/۵٪، ۱۰۰٪ و ۹۸/۲٪ و در مورد سیتولوژی به‌ترتیب ۹۰/۹٪، ۱۰۰٪ و ۹۶/۴٪ به‌دست آمد. نتایج هر دو روش از هر جهت مشابه بود (p>۰/۰۵). نتیجه‌گیری: هر دو روش دقت بالایی در تعیین درگیری غدد لنفاوی مدياستن در کانسر ریه دارند. در مراکز که فروزن سکشن موجود نیست می‌توان به کمک روش ساده‌تر، سریع‌تر و ارزان‌تر touch imprint درگیری این غدد لنفاوی را کشف کرد.

کلمات کلیدی: سیتولوژی، فروزن سکشن، کانسر ریه، غدد لنفاوی.

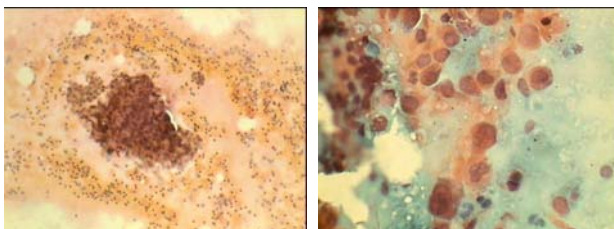
انجام توراکوتومی برای رزکسیون ریه یا ارجاع جهت کمورادیوتراپی تصمیم‌گیری شوند.^۷ مدياستینوسکوپی و توراکوسکوپی تحت بیهوشی عمومی انجام می‌شود و چون در موارد عدم درگیری غدد لنفاوی مدياستن بیمار کاندید توراکوتومی می‌شود برای جلوگیری از دو بار بیهوشی عمومی از frozen section (FS) برای ارزیابی این غدد لنفاوی استفاده می‌شود.^۸ متأسفانه در بسیاری از مراکز سطح کشور امکانات FS وجود ندارد. لذا با توجه به تحقیقات زیادی که بر روی روش سیتولوژی (TI) Touch imprint در تشخیص حین عمل غدد لنفاوی sentinel در کانسر پستان^{۹-۱۱} و تحقیقات معدودی که در بررسی درگیری غدد لنفاوی مدياستن در کانسر ریه انجام شده است،^{۱۲-۱۴} تصمیم گرفته شد که دقت تشخیصی هر دو روش در مورد درگیری غدد لنفاوی مدياستن در کانسر ریه بررسی شود. بدیهی است روش TI روشی ساده‌تر، سریع‌تر و ارزان‌تر بوده نیاز به تجهیزات خاصی ندارد لذا در مراکز بیشتری قابل اجراست. در صورتی که دقت آن مشابه دقت FS باشد می‌توان آن را به‌صورت روتین به‌کار گرفت.

روش بررسی

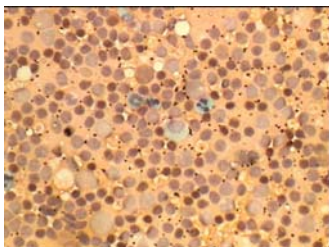
گزارش کارسینوم تمایز نیافته داشتند. کانسر در ۷۷/۸٪ در ریه چپ و مابقی در ریه راست بود. بیشتر غدد لنفاوی از نواحی پاراتراکئال (ایستگاه ۴)، ساب کارینال (ایستگاه ۷) و ساب آئورتیک (ایستگاه ۵) به دست آمد. در دو بیمار از دو ایستگاه نمونه برداری انجام گرفت. در بررسی گزارشات، FS، یک مورد و TI، سه مورد جواب مشکوک داشت که اینها از بررسی حذف شدند. تمام این موارد مشکوک در پاتولوژی نهایی پاسخ منفی داشتند. FS در بین ۲۲ پاسخ نهایی مثبت و ۳۵ منفی، فقط یک مورد منفی کاذب داشت و TI در بین ۲۲ پاسخ نهایی مثبت و ۳۳ منفی، فقط دو مورد منفی کاذب داشت. هیچکدام از دو روش موردی از مثبت کاذب نداشتند. به این شکل ارزش تشخیصی هر دو روش محاسبه شد که نتایج آن در جدول ۱ آمده است. دو نما با بزرگنمایی متفاوت از یکی از لام‌های مثبت TI در شکل ۱ و یک نما از یکی از لام‌های منفی TI در شکل ۲ آمده است.

جدول-۱: ارزش تشخیصی دو روش Touch imprint و Frozen section در تعیین درگیری غدد لنفاوی مدیاستن در کانسر ریه

ارزش تشخیصی	Touch imprint	Frozen section	p
موارد مشکوک	۵/۲٪	۱/۷٪	۰/۴۴
ارزش اخباری مثبت	۱۰۰٪	۱۰۰٪	
ارزش اخباری منفی	۹۴/۳٪	۹۷/۲٪	۰/۳۱
حساسیت	۹۰/۹٪	۹۵/۵٪	۰/۲۶
ویژگی	۱۰۰٪	۱۰۰٪	
دقت	۹۶/۴٪	۹۸/۲٪	۰/۴۱



شکل-۱: دو نما از سلول‌های متاستاز کانسر ریه در لام سیتولوژی یک غده لنفاوی مدیاستن با بزرگنمایی ۱۰۰ برابر و ۴۰۰ برابر؛ رنگ آمیزی پاپانیکلا



شکل-۲: نمای لام سیتولوژی یک غده لنفاوی مدیاستن که فاقد سلول بدخیم است. بزرگنمایی ۴۰۰ برابر؛ رنگ آمیزی پاپانیکلا

این تحقیق به صورت توصیفی-تحلیلی و مقطعی انجام شد و برای تجزیه و تحلیل از آمار توصیفی و آزمون مقایسه نسبت‌ها در نرم افزار SPSS ویراست ۱۱/۵ استفاده شد. با توجه به اینکه در این بررسی، بیماران سیر عادی درمان خود را طی می‌کردند و هیچ مداخله اضافی برای این بررسی روی بیماران انجام نشد، ملاحظه اخلاقی خاصی وجود نداشت. این تحقیق طی سال ۱۳۸۵ در مجتمع بیمارستانی امام خمینی تهران بر روی بیماران مبتلا به کانسر ریه که در بخش جراحی توراکس بستری شده بودند انجام شد. تمام بیماران مبتلا به کانسر ریه از نوع non-small cell که غدد لنفاوی بزرگ مدیاستن داشتند (بزرگتر از ۱۰mm در مقطع عرضی) وارد تحقیق شدند. طی روند معمول جراحی این بیماران غدد لنفاوی از طریق مدیاستینوسکوپي یا توراکتومی به دست آمد. غدد لنفاوی از محل ناف به دو نیمه تقسیم می‌شد، TI از هر دو نیمه جداگانه تهیه می‌شد و سپس هر دو نیمه غدد لنفاوی به صورت جداگانه جهت FS و پاتولوژی permanent ارسال می‌شد. نتایج FS بلافاصله، ولی نتایج TI بعداً به صورت blind گرفته می‌شد. لام‌ها در اتاق عمل بلافاصله با الکل ۹۶ درجه فیکس شدند و بعداً با رنگ آمیزی پاپانیکلا بررسی شدند. نتایج FS و TI هر نیمه غدد لنفاوی به صورت جداگانه با نتیجه پاتولوژی permanent همان نیمه مقایسه شد. با توجه به اینکه در مدیاستینوسکوپي در بسیاری از موارد فقط بخشی از یک غده لنفاوی جهت پاتولوژی ارسال می‌شود در این بررسی هر نیمه غده لنفاوی به صورت یک نمونه غده لنفاوی وارد تحقیق شد. در بیمارانی که بیش از یک غده لنفاوی بزرگ در مدیاستن داشتند همه آنها به صورت جداگانه و با مشخص کردن محل نمونه‌گیری جهت آزمایشگاه ارسال شدند.

یافته‌ها

در کل ۵۸ نمونه غده لنفاوی از ۲۷ بیمار وارد بررسی شدند. بیماران ۲۵ نفر مرد و دو نفر زن بودند. سن متوسط بیماران ۵۶/۶ سال (طیف سنی ۴۲-۷۹) بود. سرفه (۷۴/۱٪) و درد سینه (۳۳/۳٪) شایع‌ترین شکایات بیماران بود و در رده‌های بعدی هموپتیزی، تنگی نفس و سسکه قرار داشت. در یک بیمار توده ریوی بی علامت بود و اتفاقی کشف شده بود. پاتولوژی توده ریوی در ۴۴/۵٪ موارد کارسینوم سلول سنگفرشی و در ۳۳/۳٪ آدنوکارسینوما بود. مابقی موارد،

بحث

این مورد، جایگزین FS هم کرد. هر چند در مورد روش TI در مواردی نظیر کانسر پستان و بررسی غدد لنفاوی sentinel بررسی زیادی شده است و همگی بر کارایی آن تأکید دارند.^{۹-۱۱} ولی در مورد نقش آن در تعیین درگیری غدد لنفاوی مדיاستن در کانسر ریه بررسی چندانی انجام نگرفته است. در بررسی Clarke و همکاران حساسیت، ویژگی و دقت روش TI، در این مورد، به ترتیب ۹۶/۶٪، ۱۰۰٪ و ۹۹/۲٪ گزارش شده است و عنوان شده متوسط زمان گزارش FS یازده دقیقه است در حالی که در مورد TI، فقط دو دقیقه می باشد لذا نتیجه گیری کرده اند که این روش قابل جایگزینی بجای FS در تشخیص حین عمل درگیری غدد لنفاوی مדיاستن می باشد.^{۱۲} در بررسی Okubo و همکاران که در سال ۲۰۰۴ انجام گرفته است حساسیت و دقت روش TI، در این مورد، به ترتیب ۹۵/۷٪ و ۹۹/۴٪ گزارش شده است.^{۱۳} در جدیدترین بررسی که در سال ۲۰۰۶ توسط Orki و همکاران انجام گرفته است، حساسیت، ویژگی و دقت روش TI به ترتیب ۹۳/۱٪، ۹۹/۵٪ و ۹۸/۸٪ گزارش شده است و در مقایسه با FS آن را روشی دقیق، قابل اعتماد، ساده و سریع برای ارزیابی غدد لنفاوی مدياستن عنوان کرده اند.^{۱۴} نتیجه این که از روش TI می توان با دقت مشابه با FS به بررسی حین عمل درگیری غدد لنفاوی مدياستن در کانسر ریه پرداخت و براساس آن بر انجام یا عدم انجام توراکتومی در همان جلسه بیهوشی تصمیم گیری کرد.

کشف متاستاز غدد لنفاوی مدياستن (N₂) در کانسر ریه نوع non-small cell بسیار مهم است.^{۲۳} بیماران N₂ در stage III_A با جراحی اولیه با یا بدون کمورادیوتراپی adjuvant (بعد از عمل) پیش آگهی بدی دارند. اخیراً کمورادیوتراپی نئوآجوان در این گروه از بیماران نتایج تشویق کننده ای داشته است.^{۴-۶} لذا لازم است قبل از توراکتومی بود و نبود درگیری این غدد لنفاوی تعیین شود تا در صورت درگیری، قبل از عمل، بیمار جهت کمورادیوتراپی نئوآجوان ارجاع شود و در صورت عدم درگیری تحت توراکتومی قرار گیرد. اگر تعیین این درگیری با روش های پاتولوژی حین عمل، دقت بالا داشته باشد می توان در همان جلسه نمونه برداری که با بیهوشی عمومی انجام می شود نسبت به ادامه یا خاتمه عمل تصمیم گیری کرد. از لحاظ تئوریک TI می تواند بر FS مزایایی داشته باشد نظیر انجام سریع تر، هزینه کمتر، حفظ کل بافت برای پاتولوژی نهایی و دسترسی سریع تر. در بررسی حاضر دقت تشخیصی هر دو روش در تعیین درگیری غدد لنفاوی مدياستن در کانسر ریه بسیار بالا است. نتایج این دو روش از نظر درصد موارد مشکوک، حساسیت، ویژگی و دقت مشابه است (p>۰/۰۵) به این ترتیب اگر هزینه کمتر، سرعت بیشتر و دسترسی وسیع تر روش سیتولوژی را بر آن اضافه نماییم می توان عنوان کرد روش TI نه تنها روشی مفید است بلکه می توان آن را در

References

1. Shields TW. General Thoracic Surgery. 6th ed. Philadelphia: JB Lippincott, Williams & Wilkins; 2005.
2. Mountain CF. Revisions in the International System for Staging Lung Cancer. *Chest* 1997; 111: 1710-7.
3. Mountain CF, Dresler CM. Regional lymph node classification for lung cancer staging. *Chest* 1997; 111: 1718-23.
4. Albain KS. Induction chemotherapy with/without radiation followed by surgery in stage III non-small-cell lung cancer. *Oncology (Williston Park)* 1997; 11: 51-7.
5. Choi NC, Carey RW, Daly W, Mathisen D, Wain J, Wright C, et al. Potential impact on survival of improved tumor downstaging and resection rate by preoperative twice-daily radiation and concurrent chemotherapy in stage IIIA non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1997; 15: 712-22.
6. Mathisen DJ, Wain JC, Wright C, Choi N, Carey R, Hilgenberg A, et al. Assessment of preoperative accelerated radiotherapy and chemotherapy in stage IIIA (N₂) non-small-cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996; 111: 123-31.
7. Graeter TP, Hellwig O, Hoffmann K, Ukena D, Kirsch CM, Schafer HJ. Mediastinal lymph node staging in suspected lung cancer: Comparison of positron emission tomography with FDG and mediastinoscopy. *Ann Thorac Surg* 2003; 75:231-6.
8. Gephardt GN, Rice TW. Utility of frozen-section evaluation of lymph nodes in the staging of bronchogenic carcinoma at mediastinoscopy and thoracotomy. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1990; 100: 853-9.
9. Menes TS, Tartter PI, Mizrahi H, Smith SR, Estabrook A. Touch preparation or frozen section for intraoperative detection of sentinel lymph node metastases from breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2003; 10: 1166-70.
10. Brogi E, Torres-Matundan E, Tan LK, Cody HS 3rd. The results of frozen section, touch preparation, and cytological smear are comparable for intraoperative examination of sentinel lymph nodes: a study in 133 breast cancer patients. *Ann Surg Oncol* 2005; 12: 173-80.
11. Aihara T, Munakata S, Morino H, Takatsuka Y. Comparison of frozen section and touch imprint cytology for evaluation of sentinel lymph node metastasis in breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2004; 11: 747-50.
12. Clarke MR, Landreneau RJ, Borochovit D. Intraoperative imprint cytology for evaluation of mediastinal lymphadenopathy. *Ann Thorac Surg* 1994; 57: 1206-10.
13. Okubo K, Kato T, Hara A, Yoshimi N, Takeda K, Iwao F. Imprint cytology for detecting metastasis of lung cancer in mediastinal lymph nodes. *Ann Thorac Surg* 2004; 78: 1190-3.
14. Orki A, Tezel C, Kosar A, Ersev AA, Dudu C, Arman B. Feasibility of imprint cytology for evaluation of mediastinal lymph nodes in lung cancer. *Jpn J Clin Oncol* 2006; 36: 76-9.

Diagnostic accuracy of touch imprint and frozen section analysis in mediastinal lymph node involvement: lung cancer patients

Bannazadeh M.¹
Mohajeri G R.^{1*}
Jamali M.²

1- Department of thoracic surgery

2- Department of pathology

Imam Khomeini hospital, Tehran
University of Medical Sciences

Abstract

Background: It is well known that, at the time of the initial presentation of patients with non-small cell lung cancer, N-status is very important in accurate staging and avoiding inappropriate surgical procedures. Also, if mediastinal lymph node metastasis (N2) of non-small cell lung cancer (stage IIIA) is present, neoadjuvant (preoperative) chemoradiotherapy is indicated; therefore a quick and accurate N-status determination is critical before thoracotomy. We compared the usefulness and accuracy of touch imprint and frozen section analysis for this purpose.

Methods: During 2006, fifty eight mediastinal lymph node specimens from 27 patients with lung cancer were excised. After touch imprint preparation, half of each lymph node was sent for frozen section and finally permanent histology.

Results: Frozen section and touch imprint had only one and two false negative results, respectively, but neither had false positive reports. The sensitivity, specificity and accuracy of the frozen section evaluation was 95.5%, 100% and 98.2%, respectively, and those of touch imprint were, 90.9%, 100% and 96.4%. The differences in the sensitivity, specificity and accuracy between the two methods were not significant ($p>0.05$).

Conclusion: Frozen section and touch imprint have similarly high accuracies for detecting mediastinal lymph node metastasis in lung cancer. However, since the touch imprint method is more rapid and simple, it maybe method of choice.

Keywords: Touch imprint, frozen section, lung cancer, lymph node.

* Corresponding author: Dept. of thoracic surgery, AL-Zahra Hospital, Softe St., Isfahan
Tel: +98-311-6255555
email: gh_Mohajeri@yahoo.com