

مجله پزشکی دانشگاه علوم پزشکی تبریز
تأسیس ۱۳۳۸، شماره ۵۷ (۱۳۸۲)، صفحه ۵۴

حساسیت و ویژگی سیتولوژی ادراری در غربالگری تومورهای اروتلیوم در افراد مبتلا به هماتوری

دکتر اشرف فخرجو^۱ دکتر سید کاظم مداین^۲

چکیده

زمینه و اهداف: ارزیابی سیتولوژی ادرار برای موارد متعدد بالینی مورد استفاده قرار می‌گیرد. این آزمایش دارای ارزش غربالی جهت شناسایی افراد با استعداد بالا برای ابتلا به بدخیمیهای اروتلیال است. این روش برای پیگیری بیماران درمان شده و کنترل تومور باقیمانده پس از عمل جراحی در تومورهای بدخیم ممانه نیز مناسب است.

روش بررسی: در این تحقیق از بیماران مبتلا به هماتوری نمونه‌گیری ادراری انجام گرفت و بلافاصله سانتریفوژ شد، سپس روی لام گسترش داده شده و رنگ‌آمیزیهای پایانی کولائوورایت روی آنها انجام گرفت. پس از آماده شدن لامها بر اساس زمینه اسمیر، نوع سلول و عناصر دیگر، گزارش سیتولوژی تهیه گردید. در موارد مثبت یا منفی از نظر تشخیص، علت هماتوری بیماران با روشهای بررسی دقیقتر مانند سیستم اسکوپ و بیوپسی از نظر وجود تومور مورد بررسی قرار گرفتند.

یافته‌ها: نتایج به دست آمده از این تحقیق نشان داد که حساسیت سیتولوژی ادراری در تشخیص تومورهای ممانه حدود ۷۳/۵۸٪ و ویژگی آن ۹۹/۱۷٪ بود. ارزش پیشگویی مثبت و منفی به ترتیب ۸۴/۷۸٪ و ۹۸/۳۶٪ و بازدهی ۹۷/۶۷٪ بود.

نتیجه‌گیری: تست سیتولوژی ادراری در افراد مبتلا به هماتوری می‌تواند به عنوان یک تست بیماریاب غربالگر بسیار باارزش در شناسایی تومور اروتلیوم مورد استفاده قرار گیرد. به دلیل مزایای متعدد، مثل اقتصادی بودن، غیرتهاجمی بودن و حساسیت بالا نسبت به سایر روشها از اهمیت بیشتری برخوردار است و در پیگیری بیماران مبتلا به سرطان ممانه و با افراد با استعداد بالای ابتلا به سرطان به عنوان یک ضرورت پزشکی مطرح می‌گردد.

کلید واژه‌ها: هماتوری، سیتولوژی ادراری، صحت تشخیص سیتولوژی ادراری.

۱- دانشیار گروه پاتولوژی و پزشکی قانونی - بخش پاتولوژی مرکز پزشکی امام خمینی - دانشگاه علوم پزشکی تبریز - نویسنده رابط

۲- استاد گروه اورولوژی - مرکز پزشکی امام خمینی - دانشگاه علوم پزشکی تبریز

مقدمه

علی رغم اینکه سرطان از زمان بقراط (که برای اولین بار کلمه Carcinoma را به کاربرد) شناخته شده است ولی هنوز بخوبی مهار نشده است و امروزه نیز به عنوان یکی از مهمترین عوامل مرگ و میر در جهان محسوب می‌شود (۱). در این میان سرطان مثانه که یکی از شایعترین سرطانهای دستگاه ادراری به شمار می‌رود، چهارمین بدخیمی شایع بوده و مسؤول ۱۰٪ کل موارد سرطانهای دستگاه ادراری می‌باشد. در زنان گرچه میزان شیوع آن کمتر از مردان است ولی بعد از سرطانهای پستان، ریه و دستگاه گوارش و تناسلی در میان ۱۰ نوع سرطان شایع طبقه‌بندی می‌شود (۲،۳). هماتوری بدون علامت، به عنوان مهمترین شاخص آزمایشگاهی در تشخیص تومور مثانه به شمار می‌رود (۳). سیتولوژی ادراری به عنوان یک روش تشخیصی مهم در شناسایی سرطان دستگاه ادراری به خصوص در نوع کارسینومای درجا معرفی گردیده است (۴). ارزیابی سیتولوژی ادرار برای موقعیتهای کلینیکی متفاوتی مفید است. این تست دارای ارزش غربالی جهت شناسایی افراد با استعداد بالا برای ابتلا به بدخیمیهای اروتلیال می‌باشد. این روش برای پیگیری بیماران درمان شده و کنترل تومور اروتلیوم باقیمانده پس از عمل جراحی در تومورهای بدخیم مثانه نیز مناسب است. همچنین در ارزیابی بیمارانی که دارای علائم و نشانه‌های بیماران اروتلیک هستند وسیله تشخیصی مفیدی می‌باشد. حساسیت سیتولوژی ادراری در تشخیص درجات بالای تومورهای بدخیم دستگاه ادراری بالا می‌باشد و بالعکس روش غیرحساسی برای غربال بیماران بانئوپلاسم‌پاپیلری با درجات پایین است (۵). بنابراین سلولهایی که دارای درجات پایینی از سرطان هستند، فاقد شاخصهای سیتولوژی بدخیمی می‌باشند و تشخیص قطعی سیتولوژی نئوپلاسم تا حدودی غیر ممکن است. خوشبختانه تومورهای اروتلیوم با درجات پایین که غیر تهاجمی هستند اثرات کمی بر بقای بیماران دارند. بنابراین نتیجه کلینیکی منفی سیتولوژی ادرار در درجات پایین پاپیلری تومورها اهمیت چندانی ندارد.

مواد و روش تحقیق

در این بررسی تعداد ۹۰۰ بیمار مبتلا به هماتوری که در بخشهای مختلف بیمارستان امام خمینی (ره) تبریز و بیماران سرپایی مراجعه کننده به درمانگاههای آن مرکز بودند، در فاصله

زمانی ۴ سال مورد مطالعه سیتولوژی قرار گرفتند. حتی الامکان سعی گردید که ادرار صبحگاهی از بیماران گرفته نشود و ادرار متعلق به اواسط روز باشد تا از بروز نتایج مثبت کاذب جلوگیری گردد. به بیماران توصیه گردید که ۲-۱ ساعت قبل از نمونه‌گیری چند لیوان آب بنوشند، در ۳ مورد که انجام آزمایش فوری مقدور نبود به استناد تجربیات گذشته از الکتالیک ۵۰٪ به حجم مساوی جهت جلوگیری از تخریب سلولها و حفظ نمونه استفاده گردید (۵،۴). که نتایج حاصل از این روش رضایت‌بخش بود. از نمونه‌های ادراری حاصل سریعاً با سانتریفیوژ رسوب ادراری تهیه نموده و روی لام گسترش دادیم. دور سانتریفیوژ ۲۰۰۰rpm و زمان چرخش ۱۵-۱۰ دقیقه بود. از هر بیمار ۴ گسترش تهیه شده و پس از تثبیت در الکتالیک ۹۵ درجه رنگ‌آمیزی پاپانیکولاو انجام شد و ۲ گسترش با روش رنگ‌آمیزی رایت بصورت خشک شده در هوا انجام گرفت.

نحوه گزارش نتایج براساس گزارش از زمینه لام-نوع سلول-عناصر دیگر استوار بود. در نهایت وجود یا عدم سلول مشکوک به بدخیمی تأیید گردید. پس از تأیید، بیماران توسط پزشک مربوط مورد پیگیری قرار گرفتند و نتایج حاصل از بررسیهای کلینیکی و پاراکلینیکی آنان و تشخیص نهایی با تشخیص سیتولوژی ادرار مقایسه گردید.

به لحاظ زمینه لام، نمونه‌ها به صورت (بسیار کم سلول-کم سلول-تعداد متوسط سلول و فراوان) تنظیم شدند. نوع سلول به اشکال سلول اپی‌تلیال سطحی ورنال گزارش گردید. عناصر قابل مشاهده دیگر عبارت بودند از: باکتری-لکوسیت‌های تک و چند هسته‌ای-عناصر قارچی بخصوص مونیلیا.

لازم به توضیح است که روش مرجع ما برای تأیید در این تحقیق سیستم اسکوپ و بیوپسی بوده است. این مطالعه بر اساس Double blind بود. به این مفهوم که پاتولوژیست از تشخیص قبلی بی‌اطلاع بوده و بدون ایجاد ذهنیت به تشخیص لامها مبادرت ورزیده است.

یافته‌ها

در این تحقیق از ۹۰۰ نفر مبتلا به عارضه هماتوری آزمایشهای سیتولوژیک ادرار به عمل آمد. نتیجه بررسی سیتولوژیک ادرار ۵/۱۱ درصد از افراد تحت بررسی مثبت و ۹۴/۸۵ درصد افراد منفی بود.

بر اساس جدول ۱، از ۸۴۷ نفر مبتلا به هماتوری غیر مبتلا به تومور مثانه ۷ نفر سیتولوژی ادرار با پاسخ مثبت داشتند و شاخص اعتباری ۹۹/۱۷٪ که در واقع درصد ویژگی تست می باشد.

فراوانی مطلق و نسبی بدون ابتلا به تومور مثانه بر حسب نتایج سیتولوژی ادرار نشان داد که از ۵۳ بیمار مبتلا به تومور مثانه ۳۹ نفر توسط سیتولوژی ادرار تشخیص داده شدند و شاخص اعتباری ۷۳/۵۸٪ بود که در واقع درصد حساسیت تست می باشد.

جدول ۱، فراوانی مطلق و نسبی افراد مبتلا به تومور مثانه بر اساس نتایج سیتولوژی ادرار بیمارستان امام خمینی تبریز ۷۶-۷۳

فراوانی	بیماری وجود ندارد	سیتولوژی ادرار (+)	سیتولوژی ادرار منفی (-)
فراوانی مطلق	۸۴۷	۷	۸۴۰
فراوانی نسبی	۱۰۰	۰/۸	٪۹۹/۲

همان طوری که در جدول ۲ ملاحظه می شود همبستگی شدیدی بین نتیجه آزمون و بیماری با $p < ۰/۰۰۱$ وجود دارد.

جدول ۲، نتیجه آزمایش غربالگری سیتولوژی ادرار برای تشخیص تومور مثانه در افراد مبتلا به هماتوری در بیمارستان امام خمینی تبریز ۷۶-۷۳

نتیجه آزمون	وجود بیماری	عدم بیماری	جمع
مثبت	۷ مثبت کاذب	۳۹ مثبت حقیقی	مثبت
منفی	۸۴۰ منفی حقیقی	۱۴ منفی کاذب	منفی
جمع	۸۴۷	۵۳	۹۰۰

شاخصهای اعتباری سیتولوژی ادرار برای تشخیص تومور اروتلیوم در افراد مبتلا به هماتوری در جدول ۳ آمده است و حدود اطمینان محاسبات ۹۷/۶۷٪ است.

جدول ۳، شاخصهای اعتباری سیتولوژی برای تشخیص تومورهای اوروتلیوم در افراد مبتلا به هماتوری در بخش پاتولوژی مرکز پزشکی امام خمینی تبریز ۷۶-۷۳

شاخصهای اعتباری برآورد آماری	
حساسیت	۷۳/۵۸
ویژگی	۹۹/۱۷
ارزش پیشگویی مثبت	۸۴/۷۸
ارزش پیشگویی منفی	۹۸/۳۶
بازدهی	۹۷/۶۷

و بالاخره در جدول ۴، توزیع بیماران مبتلا به تومور مثانه برحسب نوع و درجه بیماری و نتایج سیتولوژی ادرار آمده است.

بحث

بیماریابی همگانی تستهای غربالگری می باشد. تستهای غربالگری نه تنها برای اعتبار تشخیصی یک بیماری بلکه با هدف شناسایی

مسئله یکی از بهترین راههای کنترل بیماریهای صعبالعلاج از جمله سرطانها، تشخیص به موقع آنها از طریق برنامه های

مراجعه‌کننده به درمانگاه میزراه صورت گرفت و وجود ۲۲ نفر (۱۱٪) با تومور مثانه را نشان داد. آزمایش سیتولوژی ادرار در ۱۳ بیمار، مثبت و در ۹ بیمار که دارای درجات پایین بودند منفی بود (۶). نتایج موجود در تحقیق نشان می‌دهند که ۵/۹۲٪ از افراد با هماتوری مبتلا به تومور مثانه بودند و اگر این درصد نسبت به نتیجه گرین و همکاران که ۲/۲٪ بود بالاتر باشد علت افزایش احتمالاً مربوط به افراد مراجعه‌کننده به این مرکز بوده است.

افراد مبتلا یا مشکوک به بیماری جهت بررسیهای تکمیلی، انجام می‌شوند (۶). آنچه در یک برنامه غربالگری حائز اهمیت است عبارت است از: مقبولیت اجتماعی تست، در دسترس بودن وسایل و امکانات تشخیصی، متناسب بودن تستها با بیماری، معقول بودن هزینه انجام تست به طوری که بار مالی سنگینی به نظام بهداشتی، تحمیل نگردد (۱). گرین و همکاران در سال ۱۹۵۶ در ۵۰۰ بیمار مبتلا به میکروهماتوری ۱۱ نفر مبتلا به سرطان را کشف کرد که ۹ نفر تومور مثانه و ۲ نفر تومور کلیه داشتند (۷). این مطالعه توسط کارسون در سال ۱۹۷۹ بر روی ۲۰۰ بیمار

جدول ۴، توزیع بیماران مبتلا به تومور مثانه برحسب نوع و درجه بیماری و نتایج سیتولوژی ادرار

نوع بیماری	سیتولوژی ادراری (+)	سیتولوژی اصلی (-)	حساسیت بر حسب درصد
ترانزیشنال سل	۰	۹	۰
کارسینومای درجه یک			
ترانزیشنال سل	۱۷	۲	۸۹/۴۷
کارسینومای درجه ۲			
ترانزیشنال سل	۹	۰	۱۰۰
کارسینومای درجه ۳			
ترانزیشنال سل	۷	۰	۱۰۰
کارسینومای درجه ۴			
اسکواموس سل	۴	۲	۶۶
کارسینوما			
ترانزیشنال سل	۳	۰	۱۰۰
کارسینومای درجا			
جمع	۴۰	۱۳	۷۳/۹

دارد. اختصاصی بودن سیتولوژی ادرار در مطالعه ما ۹۹/۱۷٪ است، همچنین ارزش پیشگویی مثبت و منفی به ترتیب ۸۴/۷۸٪ و ۹۸/۳۶٪ بیانگر با ارزش بودن این روش جهت بیماریابی می‌باشد، هر چند موارد ایجادکننده خطاها در این آزمایش وجود دارد اما در صورت ارتباط صحیح بین کلینیک و پاراکلینیک، همچنین رعایت نمونه‌گیری و نگهداری نمونه، بسیاری از موارد خطا در مرحله انجام تشخیص و تفسیر آزمایش قابل پیشگیری می‌باشند. در این بررسی سیتولوژی ادرار در ترانزیشنال سل کارسینوما با درجه بدخیمی بالا دارای حساسیت بالایی می‌باشد و در درجات پایین و پاپیلوما که در حین حال بسیار کمتر تهدیدکننده هستند، حساسیت این تست نیز بسیار کم است.

در بررسی انجام شده توسط پتروکارول، سیتولوژی ادراری در تومورهای مثانه با درجات بالایی بدخیمی کاملاً قابل تشخیص است ولی در درجات پایین‌تر به میزان کمتری مثبت است (۳). و در یک مطالعه توسط جورج و همکاران در سال ۱۹۹۸ در ۱۱۴ بیمار مورد مطالعه حساسیت و ویژگی تست سیتولوژی ادراری به ترتیب ۸۵ و ۵۹ درصد گزارش شد (۷) و ضمناً در یک مطالعه دیگر که توسط مالیک و مورفی در سال ۱۹۹۹ در ۲۲۷ بیمار که با تست سیتولوژی ادراری مورد ارزیابی قرار گرفته بودند تقریباً تمامی موارد تومور مثانه با درجات بالایی بدخیمی قابل تشخیص بودند (۸). چنانکه در بخش نتایج ذکر گردید و بر اساس محاسبات انجام شده در مطالعه حاضر حساسیت آزمایش سیتولوژی ادرار ۴/۵۸٪ برآورد گردیده است که این نتیجه با اکثر بررسیهای مشابه همخوانی

بالای ابتلا به تومور مثانه به عنوان گام بعدی ارزیابی سیتولوژی ادرار و کشف موارد ناشناخته بیماری استفاده شود.

تقدیر و تشکر

در خاتمه از همکاریهای صمیمانه معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی تبریز به علت تصویب و حمایت مالی در انجام این تحقیق تشکر و قدردانی می‌نماید.

در نهایت سیتولوژی ادرار به عنوان یک تست بیماریاب غربالگر جهت شناسایی تومور اروتلیوم در افراد مبتلا به هماتوری آزمایشی با حساسیت نسبتاً بالا و ویژگی بالا می‌باشد و بازدهی بالای این روش در کنار مزایای متعدد، مانند در دسترس بودن، غیرتهاجمی و اقتصادی بودن آن در مقایسه با روشهای سیستمسکوپی، پاتولوژی، فلوسیتومتری، اروگرافی و... قابل توجه می‌باشد.

نتیجه‌گیری

با عنایت به مزایای تست سیتولوژی ادرار باید پزشکان متخصص میزراه نسبت به درخواست آزمایش در موارد مشکوک ترغیب گردند و این تست به عنوان یک تست بیماریاب در کارگران مشاغل با استعداد

References:

1. Mausner S, Bahn K. Epidemiology: An Introductory Text 2nd ed., New York, W B Saunders Company 1985; P: 231-38
2. Messing EM, Catalona W. Urothelial tumor of the urinary tract. In: Campbells, Urology, Walsh P, Giths F, Perlmutter D (eds.), 7th ed., London, W B Saunders Company 1997; P: 235-55
3. Carrol R. Urothelial carcinoma, cancers of the bladder, ureter and renal pelvis. In: General Urology, Tanagho E, MCAninch W, Smiths (eds.) 15th ed, Prentice Hall International Inc, 2000; P: 359
4. Nisar Ahmad M. Urinary tract cytology, New York, Thieme, 1987; P: 359
5. Lwood Cheistine E, Colandrea M. Urology cytology. In: Atlas of diagnostic cytopathology, Atkinson F (ed.) New York, W B Saunders Company, 1992; P: 351-90
6. Koss G. The urinary tract in the absence of cancer. In: Diagnostic cytology, Koss G (ed.) 4th ed, New York, JB Lippincott, 1992; P 938-90
7. Gregoire M, Fradet Y, Meye F. Diagnostic accuracy of urinary cytology deoxyribonucleic acid, flow cytometry and cytology on bladder washing follow-up bladder tumors. Can J Urol 1997; 5: 1660-64
8. Malik SN, Murphy WM. Monitoring patient for bladder neoplasm. J Urol 1999; 54(1): 62-6