

Bronkoalveoler Lavaj-Transbronşiyal Biyopsi Tanılarının Karşılaştırılması

COMPARISON OF THE DIAGNOSTIC RESULTS OF BRONCHOALVEOLAR LAVAGE WITH SYNCHRONOUS TRANSBRONCHIAL BIOPSIES

Dr. Figen BARUT,^a Dr. Şükrü Oğuz ÖZDAMAR,^a Dr. Burak BAHADIR,^a Dr. Banu DOĞAN GÜN,^a
Dr. Sibel BEKTAŞ,^a Dr. Sacide ÇOLAK,^a Dr. Gamze MOCAN KUZEY^b

^aPatoloji AD, Zonguldak Karaelmas Üniversitesi Tıp Fakültesi, ZONGULDAK

^bPatoloji AD, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, ANKARA

Özet

Amaç: Bronkoalveoler lavaj, bronkoskopi işlemi sırasında alınan ve tanısal önemi yüksek bir sitoloji materyalidir. Biyopsi alınmayan durumlarda elde edilen tek materyal olması önemini bir kat daha artırmaktadır. Eş zamanlı olarak yapılan biyopsilere verilen tanımlar ile karşılaştırılarak doğruluk oranının saptanması bronkoalveoler lavaj sitolojisinin etkinliğinin göstergesidir.

Gereç ve Yöntemler: Bu çalışmada, Ocak 2003 ile Aralık 2005 tarihleri arasında Zonguldak Karaelmas Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Göğüs Hastalıkları Kliniği'nden Patoloji Anabilim Dalı'na gönderilen 435 adet bronkoalveoler lavaj ve 273 olguya ait transbronşiyal biyopsi materyali retrospektif olarak değerlendirildi.

Bulgular: Olguların 373'ü benign (%85.8), 12'si malign (%2.8) olarak tanı alırken 18'i malignite şüphesi (%4.1) olarak değerlendirildi; geri kalan 32 olgu ise yetersiz (%7.3) olarak tanı aldı. Eş zamanlı olarak alınmış transbronşiyal biyopsi materyali bulunan 273 bronkoalveoler lavaj olgusunda benign, malign, malignite şüphesi ve yetersiz tanı sayı ve yüzdeleri sırasıyla 229 (%83.9), 12 (%4.5), 16 (%5.8) ve 16 (%5.8) olarak bulundu. Malignite şüphesi olanlar ve yetersiz olarak değerlendirilenler çıkarıldıktan sonra sitolojik ve histolojik tanıların karşılaştırılması sonucunda bronkoalveoler lavaj materyallerinde doğru tanı yüzdesi benign olanlar için %79.4, malign olanlar için %91.6 iken, yanlış negatiflik oranı %20.5 ve yanlış pozitiflik oranı %8.3 olarak saptandı.

Sonuç: Yanlış pozitif ve negatif tanımlarda örnekleme hatası önde gelen neden olduğu halde, sitolojik yorumlama hatası daha az oranda gözlemlendi. Biyopsi alınmayan olgulardaki yanlış negatif tanımlar göz önünde bulundurulduğunda, bu durum hastalığın seyrini büyük oranda etkileyeceğinden, bronkoalveoler lavaj materyallerinde verilen tanımların biyopsi tanımları ile karşılaştırılması bir kalite kontrol yöntemi olarak da kullanılabilir.

Anahtar Kelimeler: Bronkoalveoler lavaj; sitoloji

Türkiye Klinikleri J Med Sci 2007, 27:179-183

Geliş Tarihi/Received: 21.08.2006 **Kabul Tarihi/Accepted:** 03.12.2006

Bu çalışma, Zonguldak Karaelmas Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'nda yapılmış olup, "I. Ulusal Sitopatoloji Kongresi (2-5 Mart 2006, Beldibi/ANTALYA)"nda, poster bildirisi olarak sunulmuştur.

Yazışma Adresi/Correspondence: Dr. Figen BARUT
Zonguldak Karaelmas Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Patoloji AD, ZONGULDAK
figenbarut@yahoo.com

Copyright © 2007 by Türkiye Klinikleri

Türkiye Klinikleri J Med Sci 2007, 27

Abstract

Objective: Bronchoalveolar lavage performed during bronchoscopic examination is a type of cytologic sampling with great diagnostic significance. Its diagnostic value is enhanced when biopsy is unavailable and bronchoalveolar lavage is the unique sample. Determining the diagnostic accuracy of bronchoalveolar lavage by comparing it with the diagnostic yield of synchronous biopsies is an indicator of its effectiveness.

Material and Methods: In this study, 435 bronchoalveolar lavage and 273 bronchoscopic biopsy specimens obtained from January 2003 to December 2005 in the Department of Pulmonary Diseases were retrospectively evaluated in the Department of Pathology, Faculty of Medicine, Zonguldak Karaelmas University.

Results: Overall, 373 cases (85.8%) were diagnosed as benign and 12 cases (2.8%) were reported as malignant, while 18 cases (4.1%) were suspected to be malignant; the remaining 32 cases (7.3%) were reported as inadequate. The numbers and percentages of benign, malignant, suspected malignant and inadequate diagnoses of the 273 bronchoalveolar lavage cases with synchronous transbronchial biopsies were 229 (83.9%), 12 (4.5%), 16 (5.8%), and 16 (5.8%), respectively. After suspected malignant and inadequate samples were excluded, comparison of cytologic and histologic diagnoses revealed that the diagnostic accuracy of bronchoalveolar lavage cytology was 79.4% and 91.6% for benign and malignant diagnoses, respectively; the rate of false negativity was 20.5% and false positivity was 8.3%.

Conclusion: While sampling errors seemed to be the primary reason for false negative and false positive diagnoses, the rate of false cytologic evaluation was lower. Considering the false negative diagnoses for cases without biopsy specimens, comparison of bronchoalveolar lavage diagnoses with synchronous biopsies may serve as a quality control programme, since this condition may significantly influence the clinical course.

Key Words: Bronchoalveolar lavage; cytology

Bronkoalveoler lavaj (BAL), bronkoskopi işlemi sırasında örneklenen, hem mikrobiyolojik hem de sitolojik inceleme için tanısal önemi yüksek bir sıvı materyaldir. BAL, pulmoner alveoler proteinozis ve astım tedavisi için 1920 yılında geliştirilmiştir. Son yıllarda, lavaj

sıvısında inflamatuvar hücre sayısındaki farklılıkların, pulmoner fibrozis ve non-enfeksiyöz granüloamatöz akciğer hastalığı gibi olguların histopatolojik bulgularını yansıttığı gösterilmiştir.^{1,2}

BAL, alveoler hücreleri içermesi nedeniyle, öncelikle intertisyel akciğer hastalıklarının ve *Pneumocystis carinii* gibi akciğer enfeksiyonlarının tanısında tek başına kullanılmıştır.^{3,4} Yurdumuz gibi enfeksiyon oranı yüksek bir ülkede, özellikle enfeksiyona bağlı periferik lezyonların tanısında BAL, mikrobiyolojik inceleme için de değerli bir materyal olmuştur.⁵

1990 yılından sonra fiberoptik bronkoskopinin gelişmesiyle beraber BAL, pulmoner hastalıkların hem tanısında hem de acil tedavisinde oldukça önemli bir sitoloji materyali haline gelmiştir. BAL, büyük hava yollarından, küçük miktarlarda verilmiş tuzlu suyun veya sekresyonun aspirasyonu ile elde edilen bronşiyal yıkama sıvısından farklı bir materyaldir. Ayrıca, periferik hava yollarının ve alveoler alanların hem hücresel hem de hücresel olmayan komponentini içermesi nedeniyle de daha üstün niteliktedir.¹⁻³

Kanama ve pnömotoraks riski yüksek olan hastalarda daha güvenli ve daha az invaziv bir tanısal seçenek olmakla birlikte, biyopsi alınmayan durumlarda elde edilen tek materyal olması nedeniyle önemi daha da artmaktadır.^{2,5} Transbronşiyal biyopsi, bronşiyal ağaçtan örnekleme hedefleyerek histolojik tanıyı sağlamakta ve aynı zamanda örneklenen BAL materyalinin sitopatolojik değerlendirilmesiyle kombine edilerek doğru tanı olasılığını arttırmaktadır.⁶ Bu çalışmada, BAL sitolojisinin etkinliğini göstermek için, BAL sitoloji sonuçları, eş zamanlı olarak yapılan transbronşiyal biyopsilere verilen tanımlar ile karşılaştırılarak, doğruluk oranının saptanması amaçlandı.

Gereç ve Yöntem

Bu çalışmada, Ocak 2003 ile Aralık 2005 tarihleri arasında Zonguldak Karaelmas Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Göğüs Hastalıkları Kliniği'nden Patoloji Laboratuvarı'na gönderilen 435 adet BAL ve eş zamanlı olarak alınan 273 olguya

ait transbronşiyal biyopsi materyali retrospektif olarak değerlendirildi.

Bronkoskopi işlemi sırasında, bazen farklı 2 lokalizasyondan örneklenen BAL materyali, Patoloji Laboratuvarı'na gelir gelmez 1000 rpm de 5 dk. santrifüj edildi. Santrifüj edilen materyalin hücreden zengin olan çökelti kısmı lam üzerine yayılarak her lokalizasyon için 8 adet preparat hazırlandı. Bunlar %96'lık etil alkolle hemen tespit edilerek hematoksilin-eozin ile boyandı. Mikroskopik değerlendirmede, Papanicolaou yönteminde belirtilen; "bronşiyal lümeni temsil eden, dejeneratif olmayan ya da yaygın mukopürülan komponentle örtülmeyen, morfolojisi korunmuş bronş epitel hücre varlığı ve alveoler alanlara ulaşıldığını gösteren uygun nitelikteki alveoler makrofajların olması" yeterlilik kriterleri olarak kabul edildi.⁴

Eş zamanlı olarak alınan transbronşiyal biyopsiden hazırlanan parafin bloklardan rutin hematoksilin-eozin kesitler hazırlandı. Gerekli görüldüğü durumlarda bu biyopsilere özel histokimyasal ve/veya immünohistokimyasal inceleme teknikleri uygulandı.

Bulgular

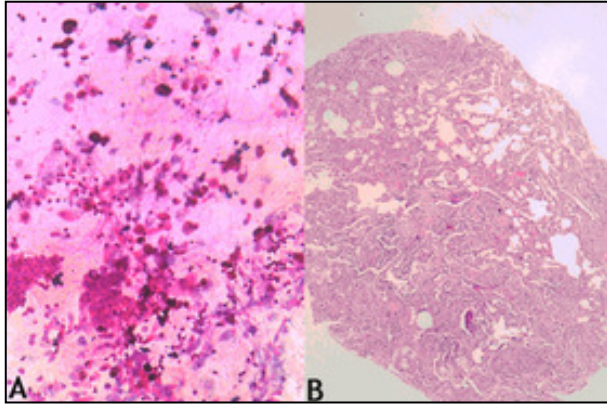
Patoloji Laboratuvarı'na gönderilen 111'i kadının (%25.6) ve 324'ü erkek (%74.4) toplam 435 olguya ait BAL materyalinin 373'ü benign (%85.8), 12'si malign (%2.8), 18'i malignite şüphesi (%4.1) ve 32'si ise yetersiz (%7.3) olarak tanı almıştı.

Eş zamanlı olarak alınmış transbronşiyal biyopsi materyali bulunan 273 BAL olgusunun 229 (%83.9)'ü benign, 12 (%4.5)'ü malign, 16 (%5.8)'i malignite şüphesi ve 16 (%5.8)'sı yetersiz tanı almıştı. Ayrıca bu olguların transbronşiyal biyopsi materyallerine verilen histomorfolojik tanılarıyla da karşılaştırma yapıldı (Tablo 1).

Malign tanı alan 70 transbronşiyal biyopsinin 54'ü küçük hücreli olmayan karsinom (%77.2), 8'i küçük hücreli karsinom (%11.4) ve 8'i malign epitelyal tümör infiltrasyonu (%11.4) olarak rapor edildi.

Tablo 1. Transbronşiyal biyopsisi olan BAL materyallerinin sitolojik ve histomorfolojik tanıların karşılaştırılması.

BAL tanısı	Biyopsisi olan BAL	Transbronşiyal Biyopsi Tanısı			
		Benign	Malign	Malign şüphesi	Yetersiz
Benign	229	174	45	7	3
Malign	12	1	11	0	0
Malign şüphesi	16	8	7	1	0
Yetersiz	16	5	7	0	4
Toplam	273	188	70	8	7

**Resim 1.** (A) BAL sitolojisinde non-neoplastik bronş epitel hücreleri ve alveoler makrofajlar (H&E, x 200), (B) Transbronşiyal biyopside, normal histolojik görünümde akciğer dokusu (H&E, x 100).

Malignite şüphesi olanlar ve yetersiz olarak değerlendirilenler çıkarıldıktan sonra sitolojik ve histolojik tanıların karşılaştırılması sonucunda BAL materyallerinde doğru tanı yüzdesi “benign” olanlar için %79.4, malign olanlar için %91.6 iken, yanlış negatiflik oranı %20.5 ve yanlış pozitiflik oranı %8.3 olarak saptandı (Resim 1-4) (Tablo 2).

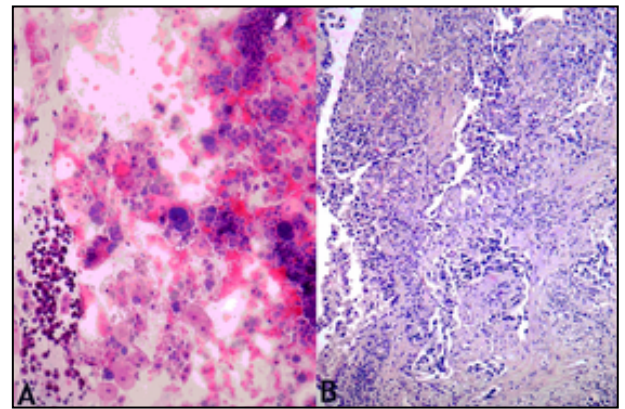
Tartışma

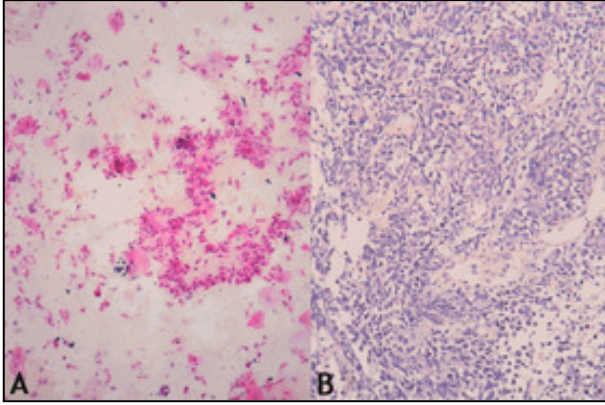
Akciğer hastalıkları, patolojinin önemli konularından biridir. Akciğer hastalıklarında doğru tanıya ulaşmak klinik, radyolojik ve patolojik incelemelerin kurallarına uygun ve eksiksiz yapılması ile mümkün olup; hava yolları, pulmoner parankim, vasküler ve destek sisteminin patolojik açıdan değerlendirilmesi anlamını taşır.^{1,3,4,7}

Fiberoptik bronkoskopinin gelişmesinden sonra, tanı değeri yüksek materyaller elde etmek mümkün olmuştur. Bronkoskopinin rutine girme-

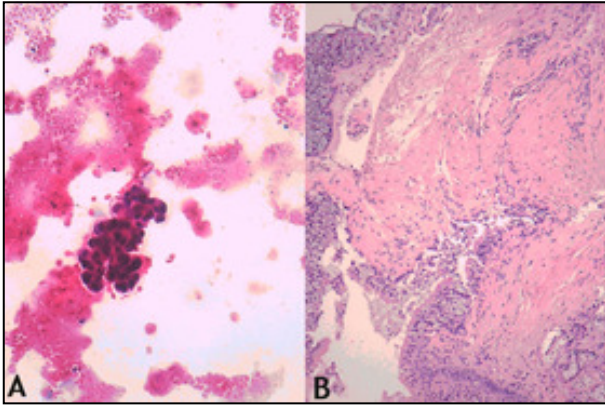
sinden önce yaygın olarak kullanılan ve akciğer tümörlerinin saptanmasında tanısal değeri %50’den daha düşük olan bronşiyal sekresyon materyallerinin tanısal amaçla kullanılması günümüzde kısıtlıdır. Bronşiyal sekresyon materyali olan balgam sitolojisi ile akciğer kanser olgularında malignite bulguları saptanabilmesine rağmen fiberoptik bronkoskopi ile elde edilen materyallerin tanı oranlarıyla kıyaslandığında yüksek yanlış negatifliğe sahiptir.⁸

Nodül, kitle ya da daha az sıklıkla infiltrasyon şeklinde izlenen periferik primer veya sekonder pulmoner maligniteler, sıklıkla fiberoptik bronkoskobun görüş sahası içinde olan endobronşiyal bir komponent oluşturmazlar. Bu nedenle, transbronşiyal biyopsi ve BAL kombinasyonun bu lezyonlardaki tanısal verimliliği düşmekte, transtorasik iğne aspirasyonu gibi daha riskli tanısal girişimlere gereksinim doğurmaktadır.^{5,9}

**Resim 2.** (A) Anizositoz ve anizokaryoz gösteren atipik epitelyal karakterde hücreler (H&E, x 200); (B) Malign sitoloji (Anizositoz ve anizokaryoz gösteren atipik karakterde epitelyal hücrelerden oluşmuş küçük hücreli olmayan karsinom (H&E, x 200).



Resim 3. BAL sitolojisinde yanlıştır negatiflik (A) Malignite yönünden negatif yayma: Non-neoplastik bronş epitel hücreleri ve alveoler makrofajlar (H&E, x 200) (B) Küçük hücreli karsinom: Atipik epitelyal karakterde hücrelerden oluşmuş malign tümör (H&E, x 200).



Resim 4. BAL sitolojisinde yanlıştır pozitiflik (A) Pleomorfik, nükleolleri belirgin, hiperkromatik nükleuslu, geniş eozinofilik sitoplazmalı atipik epitelyal hücreler: Malign sitoloji (H&E, x 200) (B) Normal histolojik görünümde bronş mukozası (H&E, x 200).

Bronkoskopik örnekleme yöntemlerinin, lezyon özelliklerine göre uygun seçilmesi ve örneklenmesi, çalışmamızda yüksek bulduğumuz yanlıştır negatif sonuçları önemli derecede azaltacaktır.

Rutin olarak gönderilen BAL materyallerinin %30'undan daha fazlasında, yetersiz alveoler makrofaj, bronş epitel hücrelerinde fazlalık, yaygın

mukopürülan komponent veya değerlendirmek için uygun olmayan dejeneratif hücreler mevcuttur.^{4,10} Bu açıdan çalışmamızda saptanan BAL sitolojisindeki düşük yetersizlik oranı (%7.3), materyalin uygun şekilde örneklendiğini ve en kısa zamanda laboratuvarımıza gönderilerek uygun şekilde hazırlandığını gösterir.

Çalışmamızda olduğu gibi güvenli görüntüleme tekniği ve yorumlama ile beraber olan bronşiyal lezyon biyopsilerinin sitolojik ve mikrobiyolojik değerlendirme için alınan BAL sitolojisi ile kombine edilmesi, açık akciğer biyopsisi ya da mediastinoskopi gibi daha invaziv girişimleri önemli derecede azaltacaktır.^{1,2} 1964'te Koss, primer bronşiyal karsinom tanısı alan 560 olgunun bronşiyal aspiratını değerlendirmiş ve 288 (%51.4)'inde biyopsiyle uyumlu olarak malign tanı elde etmiştir. 1975'te Atay ve Brandt 885 olguluk çalışmalarında, santral lokalizasyonlu akciğer tümörlerinin %79'unda ve periferik tümörlerin ise sadece %45'inde pozitif malign sitoloji saptadıklarını bildirmişlerdir. Payne ve ark.ları, 1979'da bronş aspirasyon sitolojisiyle, 109 primer bronşiyal karsinom olgusunun 50 (%46)'sinde doğru tanı elde ettiklerini belirtmişlerdir.⁸ Çalışmamızın verileri bu literatür bilgileriyle karşılaştırıldığında, malign lezyonlardaki doğru tanı oranının oldukça yüksek olduğu dikkati çekti. Ayrıca, benign lezyonlarımızdaki doğru tanı oranı, malignlere kıyasla düşük olmakla beraber genel olarak yüksek kabul ettik. BAL'da doğru tanı oranı, tümörün lokalizasyonu (santral veya periferik; mukozal veya submukozal), materyalin hazırlanışında kullanılan teknik, tekniği uygulayan klinisyen ve materyali yorumlayan sitopatoloğun deneyimi gibi pek çok faktöre bağlı olarak değişir.¹⁰ Yanlıştır pozitif tanılamamıza göre daha yüksek oranda izlediğimiz yanlıştır negatiflik, doğru tanıda önde gelen etkenin örnek-

Tablo 2. Kombine edilmiş BAL ve transbronşiyal biyopsi materyallerinin tanı oranları.

	“Benign” Doğru tanı oranı	“Malign” Doğru tanı oranı	Yanlıştır Negatif tanı oranı	Yanlıştır Pozitif tanı oranı
BAL (Yetersiz ve malignite şüphesi tanılar çıkarıldıktan sonra)	%79.4 (174/219)	%91.6 (11/12)	%20.5 (45/219)	%8.3 (1/12)

leme hatası olduğunu ve sitolojik yorumlama hatasının daha az oranda gözlemlendiğini ortaya çıkardı. Bu bakımdan ele alındığında, pulmoner malignitelerin tanısında, eş zamanlı olarak alınan transbronşiyal biyopsi ile birlikte değerlendirilen BAL sitolojisinin doğru tanı olasılığını arttırdığı görülmektedir. Sonuç olarak, BAL materyallerinde verilen tanıların transbronşiyal biyopsi tanıları ile karşılaştırılması, biyopsi alınmayan olgulardaki yanlış negatif tanıların azaltılması yönündeki çabalara bir kalite kontrol yöntemi olarak hizmet edebilir.

KAYNAKLAR

1. Gray W. Normal respiratory tract and inflammatory conditions. In: Gray W, ed. Diagnostic Cytopathology. 2nd ed. China: Churchill Livingstone; 2003. p.17-69.
2. Goldstein RA, Rohatgi PK, Bergofsky EH, et al. Clinical role of bronchoalveolar lavage in adults with pulmonary disease. Am Rev Respir Dis 1990;142:481-6.
3. Silverman JF, Atkinson BF. Respiratory cytology. In: Atkinson BF, ed. Atlas of Diagnostic Cytopathology. 1st ed. USA: WB Saunders Company; 1992. p.137-93.
4. Sterrett G, Frost F, Whitaker D. Tumours of lung and mediastinum. In: Gray W, ed. Diagnostic Cytopathology. 2nd ed. China: Churchill Livingstone; 2003.p.71-131.
5. Bilaçeroğlu S. Periferik akciğer tümörlerinde transbronşiyal iğne aspirasyonu. Toraks Derg 2000;2: 45-9.
6. Gaber KA, Goldman JM, Farrell DJ. Cytological examination of the whole endobronchial brush in bronchoscopic diagnosis of lung cancer. Respir Med 2002;96:259-61.
7. Yılmazbayhan D. Akciğer patolojisinde biyopsi gönderme formlarının önemi, materyalin gönderilme ve patolojik incelemesindeki özellikler. Toraks Derg 2000;1:87-93.
8. Piaton E, Grillet-Ravigneaux MH, Saugier B, Pellet H. Prospective study of combined use of bronchial aspirates and biopsy specimens in diagnosis and typing of centrally located lung tumours. BMJ 1995;310:624-7.
9. Yılmaz A, Uskul TB, Bayramgürler B, Baran R. Cell type accuracy of transthoracic fine needle aspiration material in primary lung cancer. Respirology 2001;6:91-4.
10. Kargı A. Akciğer karsinomu tanısında pulmoner sitolojinin yeri. Toraks Derg 2002;3:103-8.