

اهمیت یافته‌های هیستوپاتولوژیک کار سینوم پستان در تصمیم‌گیری در مان بیماران

دکتر شهریار دبیری^۱، دکتر ناهید منصفی^۲، مهندس پدا... نیکیان^۳، دکتر تورج رضا میرشکاری^۴ و دکتر محمدرضا رحیمی مقدم^۵

خلاصه

سرطان پستان یکی از شایع‌ترین بدخیمی‌ها در بین خانم‌ها بوده و به عنوان نخستین علت و مرگ و میر زنان مبتلا به سرطان شناخته شده است. به علت آن که متاستاز به غدد لنفاوی زیر بغل یکی از مهم‌ترین عوامل مؤثر در تعیین پیش‌آگهی این سرطان می‌باشد، لذا اطلاع از وضعیت گرفتاری غدد لنفاوی می‌تواند راهنمایی مشخص برای پیش‌آگهی و درمان مناسب بیمار باشد. این مطالعه به منظور پیدا کردن رابطه بین شیوع متاستاز به غدد لنفاوی زیر بغل و عوامل مرفولوژیک تومور اولیه انجام شده است. در این تحقیق یکصد و هشتاد بیمار دچار سرطان پستان را که طی سال‌های ۱۳۶۷ لغایت ۱۳۷۶ در بیمارستان‌های دانشگاهی کرمان مورد عمل جراحی ماستکتومی رادیکال تغییر یافته (Modified radical Mastectomy) قرار گرفته بودند، انتخاب کردیم و رابطه بین شیوع متاستاز به عقده‌های لنفاوی و عوامل مؤثر در پیش‌آگهی را مورد بررسی قرار دادیم. اطلاعات استخراج شده مورد بررسی آماری قرار گرفت. در این بررسی مشخص شد که یکصد و سی بیمار (۷۲٪) دچار متاستاز به غدد لنفاوی زیر بغل و پنجاه مورد فاقد آن بودند. عوامل تهاجم عروقی - لنفاوی و اطراف عصبی، نکروز تومور و درجه هیستولوژیک تومور، مستقل از دیگر عوامل باعث افزایش احتمال متاستاز شده‌اند ($P < 0/001$). از طرفی قطر تومور نیز مستقل از عوامل دیگر به غیر از درجه هیستولوژیک باعث افزایش احتمال متاستاز شده است ($P < 0/01$). در حالی که پاسخ لنفوسیتی میزبان در اطراف تومور اولیه و چند شکلی بودن هسته‌ها به سایر عوامل مستعد کننده وابسته می‌باشد. بر طبق نتایج به دست آمده، بیماران دچار سرطان پستان را می‌توان بر اساس خصوصیات مرفولوژیک تومور اولیه به دو دسته با درجه خطر بالا و پایین برای متاستاز به غدد لنفاوی زیر بغل تقسیم نمود و در هر مورد تصمیم درمانی مناسب را انتخاب نمود.

واژه‌های کلیدی: سرطان پستان، خصوصیات مرفولوژیک، متاستاز به زیر بغل، برداشتن غدد لنفاوی زیر بغل

۱- دانشیار پاتولوژی، ۲- استادیار پاتولوژی، دانشکده پزشکی، ۳- استادیار آمار حیاتی، دانشکده بهداشت، ۴- پاتولوژیست، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات

بهداشتی - درمانی کرمان، ۵- پاتولوژیست، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی شاهرود

مقدمه

سرطان پستان یکی از شایع‌ترین سرطان‌ها در بین خانم‌ها بوده و به عنوان نخستین علت مرگ و میر زنان در اثر تومورهای بدخیم شناخته شده است. این نوع سرطان حدود ۳۲٪ بدخیمی‌های خانم‌ها را تشکیل داده و حدود ۲۰٪ مرگ و میر ناشی از انواع مختلف سرطان در بین زنان مبتلا به بدخیمی را به خود اختصاص می‌دهد (۱۱). در استان کرمان سرطان پستان ۵/۷٪ کل سرطان‌ها را تشکیل می‌دهد (۱۴).

از آن جایی که متاستاز به غدد لنفاوی زیر بغل مهم‌ترین عوامل دخیل در پیش‌آگهی این سرطان شناخته شده است، لذا از وضعیت گرفتاری غدد لنفاوی زیر بغل برای تخمین پیش‌آگهی هر بیمار و راهنمایی درمان استفاده می‌گردد (۱۱). امروزه جراحی سرطان پستان، به این صورت است که تا وقتی تومور در مرحله IIIA قرار دارد، عمل جراحی Modified radical mastectomy انجام می‌شود. در این عمل علاوه بر برداشتن پستان، Axillary lymph node dissection (ALND) نیز انجام می‌گردد (۲،۷). در حال حاضر بیشترین ناتوانی (Morbidity) ناشی از عمل جراحی سرطان پستان مربوط به ALND می‌باشد. بنابراین باید مزایای این عمل در مقابل خطرات احتمالی آن (مثل ورم بازو، پارستزی، تخریب اعصاب، طولانی شدن زمان بهبودی و نیز عوامل اقتصادی مثل مخارج جراحی و بستری شدن در بیمارستان به علت بهبودی طولانی) ارزیابی گردد (۳). علاوه بر آن در هر مرحله (stage) تومور، لزوماً غدد لنفاوی زیر بغل گرفتار نمی‌باشند.

با توجه به این عوامل مؤثر بر تصمیم‌گیری برای برداشتن غدد لنفاوی زیر بغل، اخیراً در مطالعات مختلف توصیه به پیدا کردن راهکارهای جدید جهت جلوگیری از انجام (ALND) غیر ضروری شده است، مثل انجام (Sentinel lymph node biopsy). لذا اگر خصوصیات مرفولوژیک نمونه‌های بیوپسی یا توده برداری قبلاً بر وجود یا عدم وجود ALNM دلالت کند، جراح می‌تواند تصمیم مقتضی را در مورد انجام ALND و یا Adjuvant therapy مبتنی بر یافته‌های هیستوپاتولوژیک اتخاذ نماید. به لحاظ اهمیت این موضوع، هدف اصلی مقاله ارائه شده پیش‌بینی وجود ALNM بر اساس خصوصیات مرفولوژیک تومور اولیه (مثل تهاجم عروقی - لنفاوی و اطراف عصبی، درجه هیستولوژیک تومور و ...) می‌باشد تا در هر صورت (وجود یا عدم وجود ترکیبی از این خصوصیات) جراح بتواند برای انجام یا عدم انجام ALND

تصمیم‌گیری کند و از طرفی بیمار از عوارض ناخواسته ناشی از ALND رهایی یابد.

با توجه به اهمیت سرطان پستان به خصوص افزایش شیوع آن در ایران، هرگونه پژوهشی که بتواند در جهت تشخیص سریع و صحیح این بیماری اطلاعات جدیدی به یافته‌های قبلی اضافه نماید، گامی مفید و لازم در جهت درمان موفقیت‌آمیز این سرطان تلقی می‌گردد. مشابه این تحقیق در کشورهای مختلف انجام شده است که از مجموع آنها چنین برمی‌آید که پیش‌بینی وضعیت عقده‌های لنفاوی زیر بغل از روی یافته‌های هیستوپاتولوژیک کارسینوم مهاجم با توجه به چندین فاکتور خطر امکان‌پذیر می‌باشد.

مواد و روش کار

این مطالعه بر روی تمام موارد سرطان پستان که در طی سال‌های ۱۳۷۶-۱۳۶۷ در بیمارستان‌های دانشگاهی کرمان مورد عمل جراحی قرار گرفته بودند و لام‌ها، بلوک‌های پارافین و گزارش‌های آسیب‌شناسی آنها موجود بود، انجام گرفت. ابتدا فهرست اسامی بیماران از بایگانی بخش‌های آسیب‌شناسی در بیمارستان شماره ۱ و شهید باهنر و آزمایشگاه‌های خصوصی سطح شهر کرمان تهیه گردید. سپس از بین این موارد فقط بیمارانی انتخاب شدند که مورد عمل جراحی ماستکتومی رادیکال تغییر یافته (MRM: Modified Radical Mastectomy) قرار گرفته بودند و مواردی که فقط برای بیمار نمونه برداری، توده برداری یا پستان برداری ساده انجام شده بود ولی ماستکتومی رادیکال صورت نگرفته بود، از مطالعه حذف گردیدند. اطلاعات اولیه (سن، جنس، سال گزارش، محل گزارش و شماره پاتولوژی) و خصوصیات ماکروسکوپی نمونه‌ها (شامل طرف ابتلا، محل تومور و قطر تومور) مربوط به هر بیمار از روی یافته‌های موجود در گزارش‌های آسیب‌شناسی در پرسش‌نامه طرح ثبت گردید. در مرحله بعدی با مراجعه به بایگانی، کلیه لام‌های موجود موارد انتخاب شده استخراج گردیدند. این لام‌ها به طریقه هماتوکسیلین، اتوزین (H&E) رنگ آمیزی گشته و در مواردی که لام‌های موجود برای مطالعه میکروسکوپی مناسب نبودند، بلوک پارافین مورد برش مجدد و رنگ‌آمیزی H&E قرار گرفت. در بررسی هر مورد سرطان حداقل سه اسلاید از خود نسج تومورال و یک اسلاید از هر کدام از نسج غیر تومورال پستان، عضله، نوک پستان، پوست روی پستان و تعداد متغیری از اسلایدهای غدد لنفاوی (بر حسب تعداد غدد لنفاوی جدا شده از چربی زیر بغل)، مورد مطالعه قرار گرفتند. در مورد هر بیمار لام‌های مربوط به

سرطان مهاجم مجرای (IDC) بودند و بقیه بیماران در گروه‌های تشخیصی دیگر قرار داشتند. در کل، تعداد غدد لنفاوی جدا شده از ۱ تا ۳۸ عدد (متوسط ۱۲ عدد) متغیر بود. از ۱۸۰ بیمار مورد مطالعه، ۵۰ مورد (۲۸٪) متاستاز به غدد لنفاوی نداشتند (M⁻) در حالی که ۱۳۰ مورد (۷۲٪) دچار متاستاز غدد لنفاوی زیر بغل (M⁺) شده بودند.

تومورهای برداشته شده دارای اقطاری از ۱۰-۲ سانتیمتر (متوسط ۴/۶ سانتیمتر) بودند. شایع‌ترین قطر مشاهده شده ۳ سانتیمتر (۲۱/۱٪) بود. بیشترین قطر در گروه M⁻ بین ۲ الی ۴ سانتی‌متر (متوسط ۳/۹ سانتیمتر) و در گروه M⁺ بین ۵ الی ۷ سانتیمتر (متوسط ۵/۱ سانتیمتر) بود. اختلاف قطر تومورها در بین این دو گروه از لحاظ آماری معنی‌دار می‌باشد (P < ۰/۰۰۱). در بررسی خصوصیات میکروسکوپی جهت تعیین درجه تومور (Histologic grade) بر طبق استانداردهای موجود که در پرسش‌نامه نیز قید شده است، سه شاخص چند شکلی بودن هسته‌ها، تشکیل مجاری و شمارش میتوزی مدنظر قرار گرفت. مشخص‌ترین اختلاف معنی‌دار، بین دو گروه در مورد تقسیم میتوزی (P < ۰/۰۰۱) و در خصوص تشکیل مجاری (P < ۰/۰۰۵) و در زمینه چند شکلی بودن هسته‌ها (P < ۰/۰۰۵) (جدول ۱) و نیز درجه هیستولوژیک (P < ۰/۰۰۱) بود (جدول ۲). از نظر تهاجم عروقی - لنفاوی (جدول ۳) و اطراف عصبی اختلاف بین دو گروه معنی‌دار بود (P < ۰/۰۰۱).

جدول ۱: توزیع فراوانی و درصد بیماران مورد مطالعه بر حسب چند شکلی بودن هسته‌ها

گروه	متاستاز منفی		متاستاز مثبت	
	فراوانی	درصد	فراوانی	درصد
کم	۱۲	۲۶/۱	۲۳	۱۸/۳
متوسط	۲۶	۵۶/۵	۵	۴۴/۴
شدید	۸	۱۷/۴	۴۷	۳۷/۳
جمع	۴۶	۱۰۰	۱۴۶	۱۰۰

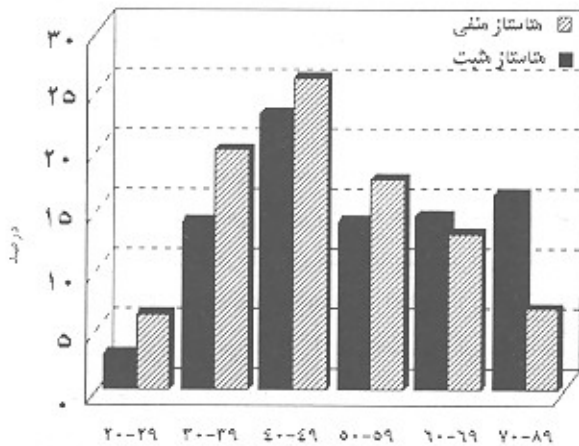
$\chi^2 = ۲۰/۷۳$ P < ۰/۰۰۰۱ df = ۲

میزان نکروز تومورال و پاسخ بافتی میزبان نسبت به تومور مورد ارزیابی واقع شد و از این دو جهت اختلاف معنی‌داری مشاهده گردید (به ترتیب P < ۰/۰۰۱ و P < ۰/۰۱). مفهوم این اختلاف معنی‌دار آماری آن است که در گروه M⁺ پاسخ بافتی میزبان و نکروز تومورال بیشتر بوده است.

ماستکتومی شامل تومور یا باقیمانده آن و بقیه اجزاء پستان مثل پوست، نوک پستان، عضلات همراه و قسمت‌های غیر تومورال پستان مورد بازبینی دقیق قرار گرفتند. در مواردی که در نمونه ماستکتومی، بافت تومورال باقیمانده (Residual tumor) وجود نداشت و از طرفی لام‌های بیوپسی یا توده برداری قبلی آن نیز موجود بود، اطلاعات مربوط به خود تومور از آن طریق در پرسش‌نامه وارد گردید. این اطلاعات شامل تشخیص میکروسکوپی نوع تومور، چند شکلی بودن هسته‌ها، تشکیل مجرا، شمارش میتوزی، درجه بافت شناسی، وجود، نوع و شدت سرطان درجا (DCIS) در داخل و مجاور تومور، تهاجم به عروق خونی - لنفی و اطراف عصبی، نکروز، پاسخ لنفوسیتی (Host response)، آهکی شدن (Calcification)، وضعیت حاشیه تومور، وجود و نوع درگیری عضله، پوست و نوک پستان و نیز وجود یا عدم وجود و نوع ضایعه خوش خیم در قسمت غیر تومورال می‌باشند. سپس غدد لنفاوی برداشته شده از زیر بغل با استفاده از لام‌های موجود شمارش شده و وجود یا عدم وجود متاستاز مشخص گردیده و در صورت عدم وجود متاستاز نوع ضایعه واکنشی موجود نیز ثبت گردید. بعد از کامل شدن کلیه پرسش‌نامه‌ها، اطلاعات استخراج و از طریق نرم‌افزار EPI6 و با روش‌های آماری مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت و جهت آزمون فرضیه‌ها از آزمون‌های χ^2 ، Mental-Hanzel Chi Square استفاده شد. «تعیین درجه هیستولوژیک تومور با استفاده از معیارهای سیستم نائینگهام صورت گرفت (Nottingham modification of the Bloom-Richardson system) در این سیستم به هر یک از شاخص‌های تشکیل مجرا، چند شکلی بودن هسته‌ها و شمارش میتوز، امتیازهای ۱، ۲ یا ۳ داده می‌شود و سپس بر اساس جمع نمرات، درجه هیستولوژیک از درجه یک تا سه درجه بندی می‌شوند (۱۱).

نتایج

در این بررسی ۱۸۰ بیمار واجد شرایط مورد مطالعه قرار گرفتند که از این تعداد ۱۷۲ نفر زن و ۸ تن مرد بودند. سن بیماران از ۲۱ تا ۸۵ سال (متوسط ۴۸/۸ سال) متغیر بود. بیشترین تعداد موارد در گروه سنی ۴۹-۴۰ سال قرار داشتند (نمودار ۱). ۸۳ مورد (۴۶/۱٪) ماستکتومی در طرف چپ و ۷۷ مورد (۴۲/۸٪) در طرف راست داشتند و بقیه موارد نامشخص بودند. شایع‌ترین محل تومور در قسمت خارجی فوقانی پستان‌ها (UOQ) بود، به طوری که ۴۱/۷٪ از کل موارد در این ناحیه قرار داشت. در بررسی تشخیص نوع تومورها، ۱۶۰ بیمار (۸۸/۹٪) دچار



س (سال)

نمودار ۱: توزیع فراوانی و درصد بیماران مورد مطالعه بر حسب سن

M⁻ تهاجم عضلانی بیشتری مشاهده گشت. چنین اختلاف معنی داری در مورد درگیری پوست و نوک پستان بین دو گروه یافت نشد. در بررسی سرطان درجا (در داخل و مجاور تومور و نیز نوع آن) و در ارزیابی آهکی شدن (از لحاظ وجود، وسعت و محل آهکی شدن)، هیچ اختلاف معنی داری بین دو گروه مشاهده نشد. انواع مختلفی از ضایعات خوش خیم در قسمت‌های غیر تومورال نسج پستان دو گروه مشاهده شد. در درجه اول شایع‌ترین این ضایعات را یافته‌های مربوط به بیماری Fibrocystic change تشکیل می‌دادند (در گروه M⁻، ۱۸ مورد و در گروه M⁺، ۳۷ مورد). در درجه بعدی، بیشترین تعداد بیماران فاقد هر گونه ضایعه خوش خیم در قسمت غیر تومورال بودند. سایر مواردی که مبتلا به ضایعه خوش خیم غیر فیبروسیستیک بودند، در درجات بعدی قرار داشتند. در مواردی که متاستاز به غدد لنفاوی یافت نمی‌شد، شایع‌ترین ضایعه در عقده لنفاوی از نوع Sinus histiocytosis بود. از آن جایی که ارتباط قوی معنی داری در بین دو گروه M⁺ و M⁻ در مورد قطر تومور، تهاجم عروقی - لنفاوی و اطراف عصبی، پاسخ لنفوسیتی میزان، نکروز تومور و درجه هیستولوژیک مشاهده گشت، لذا یک بررسی جهت تعیین میزان استئال با وابستگی این عوامل انجام گردید. در این بررسی مشخص گردید که عوامل تهاجم عروقی - لنفاوی، اطراف عصبی و نکروز تومورال و درجه هیستولوژیک آن مستقل از کلیه عوامل دیگر باعث افزایش احتمال متاستاز به غدد لنفاوی زیر بغل شده‌اند (P < ۰/۰۰۱). قطر تومور مستقل از عوامل دیگر (به غیر از درجه هیستولوژیک) باعث افزایش احتمال متاستاز به غدد لنفاوی می‌شود (P < ۰/۰۱). در حالی که پاسخ لنفوسیتی

جدول ۲: توزیع فراوانی و درصد بیماران مورد مطالعه بر حسب درجه هیستولوژیک

گروه	متاستاز منفی		متاستاز مثبت	
	فراوانی	درصد	فراوانی	درصد
کم	۲۲	۵۸/۶۹	۲۹	۲۳
متوسط	۱۲	۲۶/۰۸	۵۳	۴۲/۱
شدید	۷	۱۵/۲۱	۴۴	۳۴/۹
جمع	۴۶	۱۰۰	۱۲۶	۱۰۰

$\chi^2=۱۴/۰۴$ P=۰/۰۰۰۱

جدول ۳: توزیع فراوانی و درصد بیماران مورد مطالعه بر حسب وضعیت تهاجم عروقی - لنفاوی

گروه	متاستاز منفی		متاستاز مثبت	
	فراوانی	درصد	فراوانی	درصد
ندارد	۳۴	۶۸	۱۴	۱۰/۸
دارد	۱۶	۳۲	۱۱۶	۸۹/۲
جمع	۵۰	۱۰۰	۱۳۰	۱۰۰

$\chi^2=۶۰/۴۸$ P<۰/۰۰۱

در گروه M⁻ حاشیه تومور عمدتاً از نوع فشارنده (Pushing) بود، در حالی که در گروه M⁺ بیشتر از نوع ارتشاحی (Infiltrative) بود و این اختلاف از نظر آماری معنی دار است (P < ۰/۰۰۱) (جدول ۴).

جدول ۴: توزیع فراوانی و درصد بیماران مورد مطالعه بر حسب وضعیت حاشیه تومور

گروه	متاستاز منفی		متاستاز مثبت	
	فراوانی	درصد	فراوانی	درصد
فشاردهنده	۲۶	۵۲	۲۴	۱۸/۵
ارتشاحی	۲۴	۴۸	۱۰۶	۸۱/۵
جمع	۵۰	۱۰۰	۱۳۰	۱۰۰

$\chi^2=۲۰/۲۵$ P<۰/۰۰۱ OR=۰/۰۲۱

اختلاف بین دو گروه از نظر درگیری عضلات معنی دار بوده است (P < ۰/۰۲). به این ترتیب که در گروه M⁺ نسبت به گروه

میزبان به تومور و چند شکلی بودن هسته‌ها، به سایر عوامل مستعد کننده وابسته می‌باشد ($P > 0/05$).

بحث

درمان سرطان پستان عمدتاً بر مبنای مرحله‌بندی کلینیکوپاتولوژیکال می‌باشد. برای stage 0 درمان عبارتست از توده‌برداری با اشعه درمانی موضعی یا پستان‌برداری ساده. البته در موارد large comedo DCIS غدد لنفاوی زیر بغل تحتانی (level I) نیز برداشته می‌شوند. stage I معمولاً توسط ماستکتومی رادیکال تغییر یافته Modified Radical Mastectomy (MRM) یا توده‌برداری همراه با برداشتن عقده لنفاوی زیر بغل ALND و اشعه درمانی موضعی درمان می‌شود ولی Adjuvant therapy لازم نیست. اغلب موارد stage II to III نیز توسط MRM یا توده‌برداری همراه با اشعه درمانی موضعی و ALND درمان می‌شود، ولی معمولاً همیشه از Adjuvant therapy هم استفاده می‌شود. در زنان سنین قبل و بعد از یائسگی که سلول‌های توموری شان حاوی گیرنده استروژن و پروژسترون نیستند، شیمی درمانی شامل ترکیبی از داروهای سیکلوفسفامید، متوترکسات، ۵ فلوروراسیل و doxorubicin می‌باشد. در زنان سنین بعد از یائسگی که تومور آنها گیرنده استروژن یا پروژسترون دارد، از داروهای ضد هورمونی (مثل تاموکسیفن) هم استفاده می‌شود. در موارد تومورهای بزرگ یا تومورهایی که بطور موضعی مهاجم هستند، برای کاهش اندازه تومور قبل از جراحی می‌توان شیمی درمانی کرد (Preoperative or neoadjuvant therapy). stage IV سرطان پستان معمولاً به صورت غیر جراحی درمان می‌شود، مگر به دلایل زیبایی و بهداشتی که جراحی هم اضافه می‌شود (۲،۵،۷). با یک نگاه گذرا به درمان گفته شده، متوجه می‌شویم که تقریباً در تمام موارد جراحی انجام می‌شود و اکثراً در کنار آن برداشتن عقده لنفاوی زیر بغل ALND هم وجود دارد. در حال حاضر بیشترین آزرده‌گی ناشی از درمان جراحی سرطان پستان به علت انجام ALND می‌باشد (۳). این عمل جراحی به بیهوشی عمومی و بستری شدن احتیاج دارد. خطرات دراز مدت آن مثل ادم بازو و ادم پستان را نیز باید در نظر گرفت و از طرفی هزینه گزافی نیز برای مریض به بار می‌آورد. به همین دلایل مطالعاتی انجام شده است تا راهی برای حذف ALND پیدا شود. در حال حاضر ALND تنها آزمون پیش‌آگهی دهنده سرطان پستان می‌باشد. با انجام ALND می‌توان وجود و تعداد غدد لنفاوی متاستاتیک و همچنین اندازه آنها (میکرومتاستاز یا ماکرومتاستاز) را تشخیص داد تا بر اساس آنها نوع درمان انتخاب

شود، ولی این آزمون یک تست گران و با آزرده‌گی بالا می‌باشد. از طرفی به علت استفاده وسیع از ماموگرافی برای غربالگری سرطان پستان، امروزه توده‌های سرطان در اندازه‌های بسیار کوچک کشف می‌شوند (۲-۱ سانتیمتر). این کاهش قابل توجه در اندازه توده‌های سرطانی باعث شده است که شیوع متاستازهای غدد لنفاوی زیر بغل نیز به درجات قابل توجهی افت پیدا کند و اگر هم متاستازی وجود داشته باشد، بیشتر از نوع میکرومتاستاز ($< 2mm$) باشد (۳).

بنابراین با توجه به این کار، ما در آینده با متاستازهای زیر بغل کمتری برخورد خواهیم داشت. منطقی است که بدون انجام ALND مشخصاتی از تومور را تعریف کنیم تا در تعیین احتمال متاستاز، پیش‌آگهی و انتخاب نوع درمان به کمک کند. تا کنون تعدادی مقاله برای یافتن این خصوصیات مرفولوژیک منتشر شده‌اند که نتایج آنها در پاره‌ای از موارد با هم تفاوت‌هایی نیز داشته است (۱،۳،۴،۶،۸،۹،۱۰،۱۲،۱۳).

در مطالعه‌ای که در سال ۱۹۹۶ توسط Andreas Barth و همکاران انجام شد، ۹۱۸ بیمار مبتلا به سرطان مورد بررسی قرار گرفتند که ۲۳٪ از آنها دچار متاستاز به غدد لنفاوی زیر بغل (ALNM) بودند. آنها دریافتند که شیوع ALNM به طور مستقل به ترتیب تحت تأثیر تهاجم عروقی - لنفاوی، قابلیت لمس تومور، چند شکل بودن هسته‌ها و اندازه تومور می‌باشد. از آنجایی که وجود یک فاکتور خطر مستقل منفرد لزوماً راهنمایی کننده کافی برای انتخاب نوع درمان نمی‌باشد، لذا آنها ترکیبی از فاکتورهای خطر را مورد مطالعه قرار دادند. بیمارانی که ترکیبی از هر ۴ عامل خطر را داشتند، شیوع ALNM در آنها ۴۹٪ بود و از کسانی که هیچ کدام از ۴ عامل خطر را نداشتند، فقط ۳٪ دچار ALNM شده بودند (۱). در مطالعاتی که توسط Fisher (۱۹۸۴)، Rosen (۱۹۹۵) و Leitner انجام شده، آنها نیز دریافتند که تهاجم عروقی - لنفاوی قوی‌ترین عامل پیش‌گویی کننده ALNM می‌باشد (۶،۹،۱۲). در بررسی که ما انجام دادیم از ۱۸۰ بیمار مورد مطالعه، ۷۲٪ دچار ALNM شده بودند. نشان داده شده که شیوع ALNM با افزایش قطر تومور، تهاجم عروقی - لنفاوی، تهاجم اطراف عصبی، نکروز تومور و درجه هیستولوژیک افزایش می‌یابد و بر اساس آزمون‌های آماری Linear trend for Chi-Square و Mental-Hanzel Chi Square و این عوامل مستقل از همدیگر عمل کرده‌اند. در بین این عوامل، تهاجم عروقی - لنفاوی قوی‌ترین شاخص مستقل پیش‌گویی کننده ALNM بوده است ($P < 0/001$).

بیمارانی که ترکیبی از هر سه عامل خطر (وجود تهاجم عروقی

پیش‌آگهی ضعیفی دارند، بدون توجه به وضعیت گرفتاری غدد لنفاوی توصیه به Adjuvant therapy یا Sentinel lymph node biopsy می‌گردند و در صورتی که در Sentinel L.N.Bx وجود ماکرومتاستاز مشاهده گردد (اندازه $> 2\text{mm}$) انجام ALND ضروری می‌نماید (۱،۳).

Sentinel L.N.Bx روشی است که در آن با استفاده از بی‌حسی موضعی و سپس تزریق مواد رنگی با رادیونکلئید غدد لنفاوی زیر بغل را شناسایی کرده و چند عدد (معمولاً ۲-۱ عدد) از آنها را بر می‌دارند و سپس از نظر هیستولوژی مورد بررسی قرار می‌دهند (۳).

تنها سؤالی که با حذف عمل جراحی ALND مطرح می‌شود این است که با توجه به این که تعداد غدد لنفاوی متاستاتیک در انتخاب روش‌های مختلف شیمی - درمانی اثر دارد، بنابراین با حذف ALND چه تصمیمی در این مورد اتخاذ می‌شود؟ اخیراً مشخص شده است که ترکیبات مختلف شیمی - درمانی چند دارویی نسبت به شیمی - درمانی استاندارد (سیکلو فسفامید، متوترکسات و ۵ فلوراوراسیل) کاهش بیشتری در عود یا افزایش بقای بیمار موجب نمی‌شود. ترکیبات دارویی حاوی doxorubicin بدون doxorubicin اثر مشابهی در کاهش عود داشته‌اند. بنابراین با توجه به اطلاعات جدید، دانستن تعداد دقیق غدد لنفاوی گرفتار نمی‌تواند در انتخاب ترکیبات مختلف شیمی درمانی کمک زیادی کند (۳).

در مواردی که بیماران بعضی از خصوصیات گروه با خطر بالا و بعضی از خصوصیات گروه با خطر پایین را دارند و لذا کاملاً در هیچ گروهی به تنهایی قرار نمی‌گیرند، باید مطالعات تکمیلی بیشتری انجام شود تا تصمیم‌گیری برای برداشتن غدد لنفاوی بر مبنای یک عامل مهم و مستقل مثلاً تهاجم عروقی - لنفاوی در تومور صورت گیرد.

- لنفاوی، درجه هیستولوژیک ۳ و قطر تومور بالا را داشتند، شیوع متاستاز در آنها ۹۵٪ بود در حالی که بیماران که هیچ یک از سه عامل خطر (عدم وجود تهاجم عروقی - لنفاوی، درجه هیستولوژیک ۱ و قطر پایین تومور) را نداشتند، شیوع ALNM در آنها فقط ۱۴/۳٪ بود.

بر طبق نتایج حاصل از این مطالعه و به خصوص مطالعه‌ای که توسط Barth و همکارانش انجام شده است، مؤلفین تقسیم‌بندی پیشنهادی آنها را در مورد طرز برخورد با بیماران دچار سرطان پستان که مورد نمونه‌برداری یا توده‌برداری واقع شده‌اند، توصیه می‌کنند. لازم به تذکر است که بر طبق این تقسیم‌بندی این بیماران به دو گروه تقسیم می‌شوند:

۱- بیماران که خطر پایینی برای ALNM دارند، شامل توموری با عدم تهاجم عروقی - لنفاوی و اطراف عصبی، درجه هیستولوژیک ۱ و قطر تومور زیر ۲ سانتی‌متر و عدم نکروز توموری می‌باشد.

۲- بیماران که خطر بالایی برای ALNM دارند، شامل نسج تومور دارای تهاجم عروقی - لنفاوی و اطراف عصبی، درجه هیستولوژیک ۳ و قطر تومور بالای ۲ سانتی‌متر و نکروز وسیع توموری می‌باشند.

لازم به ذکر است که اقطار تومورهای مورد مطالعه در محدوده بالای T₁ بوده، در حالی که در مطالعه آقای Andreas Barth همکاران در محدوده T₁ می‌باشد (۱). البته کلیه عوامل مرفولوژیک بررسی شده در دو مطالعه هماهنگ بوده‌اند به جز قطر تومور که به نظر می‌رسد این اختلاف ناشی از مراجعه دیر هنگام و عدم غربالگری به موقع بیماران دچار سرطان پستان توسط روش‌هایی مثل ماموگرافی در مملکت ما می‌باشد.

با توجه به این که در گروه اول میزان شیوع متاستاز کم است، لذا پیشنهاد می‌شود که ALND در این گروه حذف گردد. ولی بیماران گروه دوم که شیوع بالایی از ALNM دارند و در نتیجه

Summary

Significance of Histopathological Features of Breast Carcinoma and its Correlation for Decision of Future Therapy

Sh. Dabiri, MD¹; N. Monsefi, MD²; Y. Nikian, MSPH³; TR. Mirshekari, MD⁴; MR. Rahimimoghadam, MD⁵

1. Associate Professor of Pathology, 2. Assistant Professor of Pathology, 3. Assistant Professor of Biostatistics, 4. Pathologist, Kerman University of Medical Sciences and Health Services, Kerman, Iran

5. Pathologist, Shahrood University of Medical Sciences and Health Services, Shahrood, Iran

Breast cancer is one of the most common malignancies among women and considered as the first cause of mortality in females suffering from malignant processes. Axillary lymph node metastasis (ALNM) is the most important predictor of survival in patient with breast carcinoma. The purpose of this study was to determine the association between the incidence of ALNM and morphologic criteria by univariate and multivariate analysis. The authors reviewed data from 180 patients with breast carcinoma, who have been treated by modified radical mastectomy in hospitals of Kerman during 1989 to 1998. Approximately 130 patients (72%) had axillary lymph nodes metastasis, but 30 patients (28%) had no metastasis. Multivariate analysis identified four factors as independent predictors of ALNM, such as lymphatic/vascular invasion, perineural invasion, tumoral necrosis and histologic grade, ($P < 0.01$). There was no independent association between lymphocytic host response or nuclear pleomorphism and incidence of axillary lymph node metastasis. Tumor diameter can increase the possibility of metastasis, independently of all other main factors ($P < 0.01$), except the histologic grade of tumor may influence this possibility. Pathologic features of the primary tumor can be used to estimate the risk of ALNM in patients with breast carcinoma. Such a risk assessment might facilitate appropriate management. Routine axillary dissection can be omitted in patients at minimal risk of ALNM, if the treatment decision is not influenced by lymph node status.

Journal of Kerman University of Medical Sciences, 2000; 7(1): 26-33

Key Words: Breast carcinoma, Morphologic features, Axillary metastasis, Axillary lymph node dissection

References

1. Barth A, Craig PH and Silverstein MJ. Predictors of axillary lymph node metastases in patients with T₁ breast carcinoma. *Cancer* 1997; 79 (10): 1918-1922.
2. Bland KI and Copeland EM. Breast. In: Schwartz SI, Shires GT and Spencer FC (Eds). Principles of surgery. 6th ed. New York McGraw-Hill, 1994, PP: 566-593.
3. Cady B. Use of primary breast carcinoma characteristics to predict lymph node metastases. *Cancer* 1997; 79(10): 1856-1861.
4. Chadha M, Chabon AB, Friedmann P and Vikram B. Predictors of axillary lymph node metastases in patient with T₁ breast cancer. A multivariate analysis. *Cancer* 1994; 73(2): 350-353.
5. Damjanow I and Linder J: Anderson's Pathology. 10th ed. Missouri, Mosby, 1996; PP:2365-2379.
6. Fisher ER, Sass R and Fisher B. Pathologic findings from the national surgical adjuvant project for breast cancers. *Cancer* 1984; 53(3 suppl): 712-723.
7. Iglehart JD. The breast. In: Sabiston DC and Lyerly HK (Eds). Text book of surgery. 15th ed Philadelphia, W.B. Saunders, 1997; PP:568-593.
8. Lee AK, Loda M, Mackarem G, et al. Lymph node negative invasive breast carcinoma 1 centimeter or less in size (T_{1a,b}N₀M₀): Clinicopathologic features and outcome. *Cancer* 1997; 79(4): 761-771.
9. Leitner SP, Swern AS, Weinberger D, Duncan LJ and Hutter RV. Predictors of recurrence for patients with small

- localized breast cancer (T_{1a,b} N₀M₀). *Cancer* 1995; 76(11): 2266-2274.
10. Noguchi S, Aihara T, Motomura K, Inaji H, Imaoka S and Koyama H. Histologic characteristics of breast cancers with occult lymph node metastases detected by keratin 19 mRNA reverse transcriptase-polymerase chain reaction. *Cancer* 1996; 78(6): 1235-1240.
 11. Rosai J: Ackerman's surgical pathology, 8th ed. Missouri Mosby, 1996, PP: 1565-1660.
 12. Rosen PP, Groshen S, Saigo PE, Kinne DW and Hellman S. Pathological prognostic factors in stage I (T₁ N₀M₀) and stage II (T₁ N₁ M₀) breast carcinoma: A study of 644 patients with median follow-up of 18 years. *J Clin Oncol* 1989; 7(9): 1239-1251.
 13. Silverstein MJ and Barth A. Use of primary breast carcinoma characteristics to predict lymph node metastases-Reply. *Cancer* 1997; 79(10): 1862-1864.
 14. Tabrizchee H and Massoomian M. The pattern of malignant tumors in Kerman province, MJIRI, 1998; Vol. 12, No. 1, 19-23.