

کارآیی سونوگرافی اگزایلا قبل از عمل در تشخیص متاستاز

غدد لنفاوی در سرطان پستان

(بیمارستان امام، انستیتو کانسر، ۸۰-۱۳۷۹)

دکتر رامش عمران پور* (استادیار)، دکتر شقایق حق‌شناس (دستیار)، دکتر معصومه گیتی* (استادیار)

*گروه جراحی عمومی، دانشگاه علوم پزشکی تهران

**گروه رادیولوژی، دانشگاه علوم پزشکی تهران

چکیده

مقدمه: در حال حاضر با اینکه درمان جراحی سرطان پستان از رادیکال ماستکتومی به طرف درمانهای محافظه‌کارانه سوق کرده، اما درمان جراحی اگزایلا تغییر چندانی ننموده است. وضعیت غدد لنفاوی اگزایلا بهترین فاکتور برای تعیین پیش‌آگهی بیماران و بقاء آنهاست. اطلاع از وضعیت غدد لنفاوی اگزایلا، در طراحی روش درمان و نیز بررسی پروگنوز سرطان پستان اهمیت زیادی دارد.

مواد و روشها: کلیه بیمارانی که از ابتدای سال ۱۳۷۹ تا انتهای سال ۱۳۸۰ با تشخیص سرطان پستان قابل عمل (Stage I, II) بالینی، در بخش‌های انستیتو کانسر بستری شدند و کسانیدید عمیل جراحی Modified Radical Mastectomy یا Breast Conserving Surgery شدند، شامل ۱۰۰ نفر، وارد مطالعه گردیدند و سونوگرافی ناحیه اگزایلاری روی ایشان قبل از عمل جراحی دیسکسیون اگزایلا انجام گردید. (T₁, T₂ کلینیکی)

یافته‌ها: اغلب بیماران در stage II بیماری و تعداد قابل توجهی از آنان (۲۸ مورد) در stage III پاتولوژیک بودند. حساسیت سونوگرافی در تشخیص متاستاز بدخیم غدد لنفاوی، ۷۸٪ و Specificity، ۷۹٪ و accuracy ۷۹٪ بوده است. P.P.V، ۸۵٪ و N.P.V، ۷۰٪ بوده است.

نتیجه گیری و توصیه ها: سونوگرافی قبل از عمل، به تنهایی، وسیله مناسبی برای تشخیص متاستاز به غدد لنفاوی نمی‌باشد.

مقدمه

وجود متاستاز غدد لنفاوی بخصوص در تومورهای کوچک، نیاز به درمان adjuvant را تعیین می‌کند و تعداد متاستاز بر نوع درمان adjuvant مؤثر است هرچند نقش Axillary LN dissection، بعنوان یک اقدام درمانی مشخص نیست، و مورد اختلاف نظر است، اما نقش پرگنوستیک آن بسیار مهم می‌باشد. تلاش در جهت هر چه محدودتر کردن دیسکسیون اگزایلا، به منظور کاهش عوارض آن، منجر به

اگر چه درمان جراحی سرطان پستان از رادیکال ماستکتومی به طرف درمانهای محافظه‌کارانه سوق کرده، اما درمان جراحی اگزایلا تغییر چندانی نکرده است. وضعیت غدد لنفاوی اگزایلا بهترین فاکتور برای تعیین پیش‌آگهی بیماران و بقاء آنهاست.

systemic ارجاع شدند و یا بیمارانی که در حضور متاستاز دور دست، جهت ماستکتومی Paliative بستری شدند و نیز بیمارانی که رضایت به انجام اولتراسونوگرافی آگزیرلا ندادند، وارد این مطالعه نگردیدند.

کلیه بیماران قبل از عمل تحت بررسی دقیق سونوگرافیک ناحیه آگزیرلاری قرار گرفتند و این بررسی توسط یک رادیولوژیست مجرب صورت گرفت. در حین سونوگرافی وجود غدد لنفاوی متاستاتیک و خصوصیات آنها، اعم از اندازه، شکل، وجود ناف چربی و ... و محل تقریبی آنها مشخص گردید. سپس این بیماران تحت Axillary LN Dissection قرار گرفتند. در ضمن دیسکسیون سعی شد غدد لنفاوی مشخص شده در سونوگرافی پیدا شده و جداگانه جهت بررسی بافت‌شناسی ارسال شود. در پایان نتایج سونوگرافی با نتایج پاتولوژی Permenant مقایسه گردید.

برای آنالیز داده‌ها، از نرم‌افزار Spss for Windows (Ver. 10.05) استفاده شد.

جهت پی بردن به همبستگی بین متغیرهای کمی گسسته از تست correlation (و ضریب همبستگی pearson) استفاده شد.

یافته‌ها

اغلب بیماران در stage II بیماری و تعداد قابل توجهی از آنان (۲۸ مورد) در stage III پاتولوژیک بودند.

جدول ۱- بررسی ging sta پاتولوژیک در ۱۰۰ بیمار مبتلا به سرطان پستان در انستیتو کانسر بیمارستان امام خمینی (ره) در سالهای ۸۰-۱۳۷۹

٪	Stage 0 (insifu Tumor)
٪۳	Stage I
٪۳۶	Stage IIA
٪۲۸	Stage IIB
٪۱۷	Stage IIIA
٪۱۱	Stage IIIB

پس‌دایش تکنیک‌های لنفادنکتومی غده لنفاوی پیشقراول^۱ sentinel LN dissection گشته است. غده پیشقراول اولین غده لنفاوی است که یک تومور خاص را درناژ می‌کند و ممکنست بوسیله ایزوسولفان‌بلو bluedye یا ماده رادیو ایزوتوپ یا هر دو مشخص گردد. اگر غده پیشقراول دارای متاستاز نباشد، شاید بتوان از دیسکسیون آگزیرلا، صرف‌نظر کرد و اگر غده لنفاوی پیشقراول دارای متاستاز باشد، ALND^۲ کلاسیک بایستی انجام شود. اما در حال حاضر، با توجه به عدم امکان سنتی‌گرافی در مراکز درمانی مختلف، در سطح کشور و عدم امکان تهیه پروب (Gamma Detector) و سایر مشکلات اجرایی و تکنیکی موجود، این روش روتین نشده است و گاه بصورت محدود در بعضی مراکز و فقط با استفاده از Blue dye انجام می‌شود. به همین دلیل ما در این مطالعه درصدد برآمدیم تا وضعیت غدد لنفاوی آگزیرلاری را با تکنیک سونوگرافی که روشی غیر تهاجمی، در دسترس، ساده و ارزان می‌باشد ارزیابی کنیم.

در صورت اثبات کارایی سونوگرافی در تشخیص غدد لنفاوی متاستاتیک، در این مطالعه، می‌توان در روند تشخیصی درمانی بیمارانی که فقط با آدنوپاتی آگزیرلاری (راکتیو یا درگیر) مراجعه می‌کنند، نیز به نتایج سونوگرافی اعتماد کرد.

مواد و روشها

کلیه بیمارانی که از ابتدای سال ۱۳۷۹ تا انتهای سال ۱۳۸۰ با تشخیص سرطان پستان، Operable، (قابل عمل) (Stage I, II بالینی)، در بخش‌های انستیتو کانسر بستری شدند و کاندید عمل جراحی Modified Radical Mastectomy یا Breast Conservating Surgery شدند، شامل ۱۰۰ نفر، وارد مطالعه شدند. دامنه سنی بیماران بین ۲۹ تا ۷۶ سال (میانگین سن ۴۷/۹۶ سال) و اغلب آنها (۶۴٪) در stage II بالینی بودند.

بیمارانی که بدلیل Locally advanced Breast CA. بستری شدند و پس از انجام بیوپسی انسزیونال جهت درمان

^۱ Sentinel Lymphnode Biopsy (SLNB)

^۲ Axillary Lymphnode Dissection (ALND)

بیماری مبتلایان مؤثر دانسته‌اند. در یک مطالعه رتروسپکتیو (۹) بر روی ۱۸۷ بیمار با کارسینوم T_1 و T_2 مهاجم پستان، halo area و $\frac{h}{T}$ Ratio halo بر اساس سونوگرافی قبل از عمل بیماران محاسبه شد متوسط halo ratio 0.38 ± 0.13 بود و 0.42 به عنوان نقطه cut off point تعیین شد. افرادی که high halo ratio داشتند، پروگنوز بد و روی هم رفته، شانس بقای کمتری داشتند.

اختصاصی بودن high halo ratio در تومور T_1 برای پیشگویی مناسب‌تر غده لنفاوی آگزیلا، $38/1\%$ و $86/8\%$ NPV بود و در تومورهای زیر 10mm ، NPV، 100% بدست آمد.

تعدادی از مؤلفان به بررسی سونوگرافیک غدد لنفاوی به طریق invitro پرداختند تا آنرا اساس و پایه مطالعات invivo قرار دهند. Feuj (۳) در مطالعه‌ای، 158 غده لنفاوی را در 40 بیمار مبتلا به سرطان پستان، پس از دیسکسیون آگزیلاری، در محیط Waterbath بررسی کرد. با توجه به علائم فقدان ناف چربی، Disruption ناحیه کورتیکال و نسبت محور بلند به کوتاه کمتر از $1/6$ ، LN‌های متاستاتیک به تعداد 38 مورد مشخص شد که قابل مقایسه با 45 مورد در بررسی پاتولوژیک می‌باشد. در این مطالعه اختصاصی‌ترین علامت متاستاز، فقدان hilus بوده و علامت مثبت سونوگرافیک در غدد لنفاوی با قطر بیشتر از 10mm صحیح‌تر از غدد لنفاوی کوچکتر بود.

در مطالعه مشابهی توسط Tateishi T و همکارانش (۱۰)، 84 غده در 27 بیمار در محیط آب سونوگرافی شد. اندکس‌های مورد بررسی سایز بزرگتر از 10mm ، شکل دایره‌ای (نسبت کوچکترین محور به بزرگترین محور بین 0.5 تا 1cm)، حدود sharp واکو داخلی هیپو اکونیک با حذف ناف چربی بود.

از بین این اندکس‌ها، شکل دایره‌ای (circular)، بهترین اندکس افتراق نبود متاستاتیک از غیر متاستاتیک بود. (sensitivity، 65% و specificity، 73%) و بهترین ترکیب sensitivity و specificity به ترتیب (85% و 73%) زمانی بوده که حداقل سه معیار فوق در کنار هم وجود داشتند. این مطالعه نشان داد که sensitivity و Specificity سونوگرافی کمتر از 90% است و این تکنیک غیر تهاجمی نمی‌تواند برای غربالگری (متاستاز غدد لنفاوی optimal باشد. لذا وی در

جدول ۲- مقایسه نتایج سونوگرافی و پاتولوژی در بررسی غدد لنفاوی آگزیلا در 100 بیمار مبتلا به سرطان پستان در انستیتو کانسر بیمارستان

امام خمینی (ره) طی سالهای ۸۰-۱۳۷۹

سونوگرافی		پاتولوژی
مثبت	منفی	
۴۷	۱۳	مثبت
۸	۳۲	منفی

جدول ۳- مقایسه موارد مثبت یا منفی کاذب یا حقیقی نتایج

سونوگرافی

True Neg.	32%
False Neg.	13%
True Pos.	47%
False Pos.	8%

میزان sensitivity در تمام stageها، 78% و میزان specificity در تمام stageها، 79% بدست آمد.

ارزش اخباری مثبت (PPV)، 85% و ارزش اخباری منفی (NPV)، 70% می‌باشد.

همانگونه که در جدول شماره ۱ ملاحظه شد با وجود حذف بیماران stage III کلینیکی، از مطالعه، حدود 28% بیماران، بر طبق بررسی پاتولوژیک در stage III قرار دارند، که اگر مجدداً این گروه از آمار کنار گذاشته شود، در stage های O و I و II sensitivity سونوگرافی 72% و specificity، 79% می‌باشد. در stage ها فوق، PPV، 78% و NPV، 74% می‌باشد.

در بررسی مقایسه‌ای تعداد LN‌ها مثبت گزارش شده در سونوگرافی و پاتولوژی $R=0.4$ = pearson correlation coefficient بدست آمد که عملاً بدون همبستگی (non-correlated) محسوب می‌شود.

بحث

در تعدادی از مطالعات، سونوگرافی به عنوان یک روش تصویری دقیق برای تشخیص متاستاز غدد لنفاوی آگزیلا در کانسر پستان مطرح شده است ($5, 6, 9, 13, 16$) و حتی گاه نتایج سونوگرافی قبل از عمل را در تعیین پیش‌آگهی (بقا) بدون

این جمع‌بندی می‌رسیم که در صورت منفی گزارش شدن آگزینا از نظر بدخیمی در سونوگرافی، تنها ۷۰٪ احتمال منفی بودن واقعی در پاتولوژی وجود دارد و با احتمال ۳۰٪، درگیری تومورال در غدد لنفاوی از نظر دور می‌ماند که این می‌تواند به علت وجود میکرومتاستاز در غدد لنفاوی به ظاهر سالم باشد. لذا استفاده از سونوگرافی به تنهایی، نمی‌تواند در تصمیم‌گیری جهت عدم انجام دیسکسیون غدد لنفاوی آگزینا، عاقلانه باشد و یا حداقل نیاز است که توسط راه تکمیلی دیگری این خلاء نسبتاً بزرگ، جبران گردد. یکی از راه‌های پیشنهادی، اضافه کردن FNA، تحت هدایت در ضمن انجام سونوگرافی تشخیصی آگزینا، می‌باشد.

از طرفی در موارد مثبت سونوگرافیک با احتمال ۸۵٪ درگیری پاتولوژیک در غدد لنفاوی آگزینا وجود دارد و ۱۵٪ احتمال دارد که این غدد درگیر نباشند.

در مطالعات مشابه انجام شده (۲۴) جهت کاستن موارد مثبت کاذب، انجام FNAC تحت هدایت سونوگرافی، توانسته است حساسیت و اختصاصی بودن سونوگرافی را به ۹۲٪ و ۹۵٪ افزایش دهد و PPV ۹۶٪، NPV ۹۱٪ داشته است.

در مطالعه دیگری (۷)، FNAC specificity, sensitivity، تحت تأیید سونوگرافی، ۱۰۰٪ گزارش شد.

انجام FNAC تحت هدایت سونوگرافی در سرطان‌های پستان بدون غده لنفاوی قابل لمس، می‌تواند از تعداد بیمارانی که کاندید SLNB هستند بکاهد.

در مطالعه decanter (۲)، ۱۸۵ بیمار مبتلا به سرطان پستان، مورد سونوگرافی آگزینا، قبل از عمل قرار گرفتند و ۶۹ نفر که غده لنفاوی قابل رؤیت در سونوگرافی داشتند، FNAC شدند که از این تعداد ۳۱ مورد در بررسی سیتولوژیک بدخیم بوده و در پاتولوژی permanent ۸۷ نفر از ۱۸۵ نفر، غده لنفاوی مثبت داشتند. لذا بیوپسی نود نگیهان، در ۱۷٪ بیماران بعثت مثبت بودن پاسخ US+FNAC، کنار گذاشته شد. اضافه کردن FNAC به سونوگرافی قبل از عمل، specificity آنرا افزایش می‌دهد (۱)، اما برای بررسی Accuracy این تکنیک (US+FNAC) و یافتن مشکلات اجرایی آن در شرایط فعلی مملکت خود، نیازمند انجام مطالعات موردی بیشتری هستیم.

مطالعه دیگری (۱۱) به مقایسه U.S با آنالیز طیف سیگنالهای اکو back-scattered پرداخت و sensitivity ۹۳٪ و specificity ۹۲٪ و accuracy ۹۲/۵٪ را یافت. وی این روش را به علت دقت بیشتر بر سونوگرافی معمولی ترجیح داد.

Sensitivity، specificity با استفاده از U.S در تعدادی از مطالعات بسیار بالا و قابل قبول می‌باشد. مطالعه Vaidya و همکارانش (۱۳) بر روی ۲۰۰ بیمار، specificity سونوگرافی را ۹۰٪ (در مقایسه با ۷۰٪ برای لمس) و PPV آنرا ۹۰٪ (در مقایسه با ۷۶٪ در لمس) نشان داد. مجموعه معاینه (لمس) و سونوگرافی، حساسیت بالاتر (۸۲٪) و NPV بالاتر (۷۶٪) داشتند.

Yang (۱۵) با انجام سونوگرافی قبل از عمل بر روی ۱۱۴ بیمار، sensitivity ۸۴/۱٪ و specificity ۹۲/۱٪ و accuracy ۹۷/۱٪ را نشان داد. PPV ۹۲/۹٪، NPV ۹۰/۷٪ بود.

در مطالعه Haid A و همکاران (۵) در سال ۱۹۹۶، بررسی سونوگرافیک آگزینا بر معاینه بالینی در تعیین وضعیت LN‌های آگزیناری در بیماران مبتلا به سرطان پستان ارجحیت داشت که البته این مسئله به دقت نظر معاینه‌گر، بستگی دارد. متاستازهای کوچکتر از ۳-۵mm به سختی یافت می‌شود. در مطالعه Haid A و Hergan-K و همکاران (۴) کلاسیفیکاسیون Axillary status (به صورت مثبت یا منفی، از نظر متاستاز به سلف نود بود) در ۹۰/۷٪ موارد در تمام T-Stage‌ها و در ۹۴/۲٪ موارد در T₁-Stage میسر گردید.

اما در مطالعه ما و تعدادی مطالعات مشابه دیگر (۵،۸،۱۲)، specificity, sensitivity در حدود ۷۰٪ تا ۸۰٪ می‌باشد که برای توجیه آن دو علت را می‌توان ذکر کرد:

۱- مواردی از میکرومتاستازهای موجود در غدد لنفاوی که بدلیل عدم وجود کرایتریاهای LN غیر طبیعی، در سونوگرافی غیر قابل تشخیص بوده است.

۲- سونوگرافی انجام شده در این تحقیق، با پروب ۵MHz ۷٪ انجام شده که حساسیت تشخیصی آن به مراتب کمتر از پروب ۱۶-۱۰MHz استفاده شده در سایر مطالعات خارجی می‌باشد.

در مجموع به عنوان نتیجه، با توجه به ارزش مثبت سونوگرافی (PPV)، ۸۵٪ و ارزش اخباری (NPV)، ۷۰٪ به

منابع

1. Alernevall. Imaging of axillary Lymphnode
Acta oncologica, 39(3): 277-282, 2000.
2. De Kanter Ay et al. Multicenter study of
ultrasonographically guided axillary node biopsy in
patients with breast cancer. *B.J Surg*, 86(11): 1459-
2, 1999.
3. Feuj, Tresserra-F et al. Metastatic breast
carcinoma in axillary lymph nodes: invitro US
detection *Radiology* 205(3): 831-5, 1997.
4. Hergan K, Haid A. Preoperative axillary
ultrasonography in Breast CA. Value of the method
in routine clinical practice. *Ultra schall-Med* 1996
Feb, 17(1): 2, 14-7.
5. Haid A. Value of Preoperative axilla
ultrasonography in breast CA, *Lingenbecks-Arch-
Suppl-Kon gress bd* 1996, 13: 98-100.
6. Hashimito H, Suzuki M, Oshida M. et al.
Quantitative Ultrasound as a predictor of node
metastases and prognosis in patient with breast
cancer, *breast cancer*, 7(3): 241-6, 2000.
7. Jaffers, Zakowski M, Fine needle aspiration
biopsy of axillary lymph nodes *Diagn Cytopathol*,
26(2): 64-74, 2002.
8. M Ohta, Y Suzuki, M Kutota et al.
Comparative efficacy of positron emission
Tomography and ultrasonography in preoperative
evaluation of axillary lymphnode Metastases in
breast cancer. *Breast cancer Journal of Japanese
breast cancer society* 7(1): 99-103, 2000.
9. Stramss HG, Lampe D. Preoperative axilla
sonography in breast tumors suspected of
malignancy a diagnostic adventure?. *Ultra schall-
med indermedisin*, 19(2): 70-77, 1998.
10. Tateishi T et al. Invitro B mode
ultrasonographic criteria for diagnosing axillary
lymphnode metastases of breast cancer. *J ultra
sound Med*, 18(5): 349-50, 1999.
11. Tateishi T et al. Invitro diagnosis of axillary
lymph node metastases in breast cancer by
spectrum analysis of radio Frequency echo signals
ultra sound Med hiol: 24(8): 1151-9, 1998.
12. Tenab. Preoperative Diagnosis of Carcinoma
of the breast: IS a "Cost-Cutler" Algorithm
chandawa Kor, R.Y. 64(2): 153-158, 1997.
13. Vaidya YS, Vyas YY et al. Roles of
ultrasonography to detect axillary node
involvement in operable breast cancer *bur Eue j
surg oncol*: 22(2): 140-3, 1996.
14. Vervanch Y. Value of axillary
ultrasonography and sonography guided puncture
of axillary nodes: a prospective study in 144
consecutive patients *y clinic ultrasound* 25(2): 53-6,
1997.
15. Yang WT, et al. High resolution
sonographic detection of axillary lymph node
metastases in breast cancer *J ultrasound med* 15(3):
241-6, 1996.