

ارزیابی کارآیی آسپیراسیون سوزنی پستان در تشخیص زودرس سرطان پستان

دکتر منصور جمالی زواره‌ای، استاد دانشکده پزشکی، متخصص پاتولوژی، بیمارستان امام خمینی، دانشگاه علوم پزشکی تهران

دکتر ناهید صدیق، متخصص رادیولوژی، مرکز بیماری‌های پستان، جهاد دانشگاهی علوم پزشکی تهران

دکتر زهرا علیزاده، متخصص رادیولوژی، مرکز بیماری‌های پستان، جهاد دانشگاهی علوم پزشکی تهران

دکتر علی منتظری، پژوهشگر ارشد، مرکز بیماری‌های پستان، جهاد دانشگاهی علوم پزشکی تهران

دکتر صغری جاروندی، پژوهشگر، مرکز بیماری‌های پستان، جهاد دانشگاهی علوم پزشکی تهران

مریم انصاری، کارشناس، مرکز بیماری‌های پستان، جهاد دانشگاهی علوم پزشکی تهران

Accuracy of Fine-Needle Aspiration in Early Detection of Breast Cancer ABSTRACT

Fine - needle aspiration biopsy for the diagnosis of breast lesions has been used for more than six decades and has been established as an effective procedure in Europe for many years.

In order to evaluate the accuracy of fine-needle aspiration with histopathologic confirmation, a retrospective study was performed in Iranian Center for Breast Cancer, using a computer database over one year period. All women who had had fine - needle aspiration breast biopsy with histopathologic diagnosis included open excisional biopsy or mastectomy specimen. A total of 49 patients fulfilled the criteria.

The test had a 93% sensitivity, 73% specificity, 65% positive predictive value, and 95% negative predictive value. Fine-needle aspiration is a sensitive test that can be useful as an adjunct in the diagnosis of breast cancer.

Key Words: Breast cancer; Fine-needle aspiration; Accuracy; Iran

چکیده

آسپیراسیون سوزنی پستان (Fine Needle Aspiration) FNA یک روش ارزان در تشخیص بالینی توده‌های پستانی است که بطور متداول در کشورهای زیادی انجام می‌شود. این تکنیک تا حد زیادی به اپراتور آن وابسته است، در نتیجه در گزارش‌های ارائه شده در این زمینه تفاوت‌های زیادی وجود دارد.

به منظور ارزیابی کارآیی FNA در این مرکز، ۱۹۸ بیمار خانم که از شهریور ۷۶ تا شهریور ۷۷ بعلت توده پستان FNA شده بودند، وارد مطالعه شدند. این بیماران در گروه سنی ۱۴ تا ۸۶ سال بودند. نتایج امتحان سیتولوژیک که بصورت مثبت قطعی، مشکوک، منفی قطعی و نمونه ناکافی گزارش شده بود، در دو گروه مثبت و منفی طبقه‌بندی شدند. ۵۰ نفر از این بیماران که بیوپسی شده بودند، مورد بررسی قرار گرفتند و نتیجه امتحان سیتولوژیک و پاتولوژیک آنان با یکدیگر مقایسه شد. بدین ترتیب حساسیت، ویژگی، ارزش اخباری

مثبت و ارزش اخباری منفی به ترتیب معادل مقادیر زیر بدست آمد:
۰/۹۳، ۰/۷۳، ۰/۶۵ و ۰/۹۵.

یک مورد منفی کاذب و ۷ مورد مثبت کاذب وجود داشت. یک مورد منفی کاذب در تشخیص بافت‌شناسی، Infiltrative Ductal Carcinoma و بیش از نیمی از موارد مثبت کاذب، در تشخیص بافت‌شناسی، فیبروآدنوم بوده‌اند. از این ۷ مورد مثبت کاذب سیتولوژی، ۶ مورد از نظر کلینیکی خوش‌خیم بوده‌اند، بنابراین با مقایسه نتایج فوق با آمار مشابه خارجی، بنظر می‌رسد با بکارگیری این روش ساده و ارزان و تلفیق نتایج آن با نمای بالینی بیمار، بتوان در موارد زیادی خط مشی درمانی بیمار را مشخص نمود.

واژه‌های کلیدی: سرطان پستان؛ آسپیراسیون سوزنی؛ کارآیی؛ ایران

مقدمه

سالانه بیش از ۵۰۰۰۰۰ بیوپسی پستان در ایالات متحده انجام می‌شود که از این تعداد بیش از ۸۰ درصد خوش‌خیم هستند (۱).

معاینه بالینی، ماموگرافی، سونوگرافی، بیوپسی سوزنی، بیوپسی باز، ترموگرافی و FNA همگی کم و بیش در بررسی تشخیصی یک توده پستانی قابل لمس بکار می‌روند (۲).

ترکیبات متفاوتی از این روشهای تشخیصی مورد مطالعه قرار گرفته‌اند و مشخص شده است که حساسیت و ویژگی در حالت بکارگیری چند تست بیش از یک تست به تنهایی می‌باشد (۳).

آسپیراسیون سوزنی توده‌های پستانی علاوه بر اینکه در تشخیص افتراقی کیستها از توده‌های تو پر کمک می‌کند، نمونه سلولی برای امتحان سیتولوژیک فراهم می‌کند که می‌تواند شاخص قوی از وجود سرطان باشد. یک نمونه سیتولوژیک مثبت، تشخیص احتمالی سرطان را مطرح می‌کند و از آنجایی که احتمال خطا کم می‌باشد، می‌توان بیوپسی و درمان بیمار را در یک مرحله انجام داد.

FNA یک روش بدون خطر است و در صورتی که محدودیت‌های آن شناسایی شوند، یک روش کمکی مفید برای معاینه بالینی می‌باشد.

این روش تا حد زیادی به اپراتور آن وابسته است، به همین دلیل گزارشهای متفاوتی از کاربرد آن در تشخیص توده‌های پستانی وجود دارد. در مجموع صحت (Accuracy) آن از ۸۹ درصد تا ۹۹ درصد متغیر می‌باشد. وقتی که نتیجه امتحان سیتولوژیک از نظر یک سیتولوژیست مجرب، بطور قطعی بیانگر سرطان باشد این نتیجه به ندرت نادرست است.

در این مطالعه، بطور گذشته‌نگر، صحت تشخیص FNA در مقایسه با پاتولوژی در مرکز بیماریهای پستان بررسی شده است.

روش و مواد

در این مطالعه، کلیه FNAهای توده‌های پستانی که از شهریور ۷۶ تا شهریور ۷۷، در مرکز بیماریهای پستان انجام گرفته بود، بررسی گردید. از این تعداد، مواردی که تحت بیوپسی قرار گرفتند وارد مطالعه شدند. آسپیراسیونها توسط متخصصین جراحی یا رادیولوژی مرکز بیماریهای پستان انجام شد. تکنیک انجام آن با استفاده از سوزن شماره ۲۲ متصل به سرنگ ۲۰-۱۰ سی‌سی بوده است. اسمیرهای تهیه شده با اتانل ۹۵٪ فیکس شده و بطریق

Papanicolaou رنگ آمیزی می‌شدند. سپس توسط پاتولوژیست مورد بررسی قرار می‌گرفتند. کلیه اسمیرها توسط پاتولوژیست مرکز بیماریهای پستان بررسی و در یکی از گروههای زیر گزارش شده‌اند:

۱- منفی

۲- مشکوک منفی (عدم ضرورت بیوپسی)

۳- مشکوک مثبت (ضرورت بیوپسی)

۴- مثبت (بدخیم)

۵- نمونه ناکافی

در این مطالعه، گزارشهای منفی و مشکوک منفی بعنوان جواب منفی و گزارشهای مثبت و مشکوک مثبت بعنوان جواب مثبت در نظر گرفته شده‌اند.

نمونه‌های سیتولوژیک ناکافی برای تشخیص، در صورت توصیه به انجام بیوپسی از جانب سیتولوژیست، در گروه مشکوک مثبت قرار داده شدند، در غیراینصورت، اگر در امتحان هیستولوژیک مثبت بودند، در گروه منفی کاذب و اگر در امتحان هیستولوژیک منفی بودند، از بررسی آماری حذف شدند.

بیوپسی بیماران تحت مطالعه در مرکز بیماریهای پستان و یا خارج از آن صورت گرفته است. نمونه‌های فوق بطور مستقل از اسمیرهای FNA، توسط پاتولوژیست مرکز بیماریهای پستان و یا پاتولوژیستهای خارج از مرکز، بررسی گردیدند. در مورد نمونه‌های خارج از مرکز بیماریهای پستان، جواب بیوپسی طی تماس با بیمار اخذ شده است.

نتیجه بیوپسی بیماران در یکی از دو گروه منفی و مثبت طبقه‌بندی شده است.

به منظور ارزیابی کارایی FNA، نتایج سیتولوژیک با نتایج پاتولوژی بیماران در دو مدل مقایسه گردید.

در مدل اول، ارزش اخباری مثبت و منفی FNA محاسبه شد (جوابهای مشکوک حذف شد). در بررسی آماری مرحله دوم با در نظر گرفتن موارد مشکوک از تعاریف زیر استفاده شد:

True Positive (TP) = تشخیصهای سیتولوژیک مثبت و مشکوک مثبت که در امتحان پاتولوژیک نیز مثبت بودند.

False Positive (FP) = تشخیصهای سیتولوژیک مثبت و مشکوک مثبت که در امتحان پاتولوژیک منفی بودند.

True Negative (TN) = تشخیصهای سیتولوژیک منفی و مشکوک منفی که در امتحان پاتولوژیک نیز منفی بودند.

False Negative (FN) = تشخیصهای سیتولوژیک منفی و مشکوک منفی و نمونه ناکافی که در امتحان پاتولوژیک مثبت

بودند.

۴- ارزش اخباری سیتولوژی در تشخیص خوش خیمی

$$\text{Negative Predictive Value} = \text{TN}/(\text{TN}+\text{FN})$$

$$\text{Accuracy} = (\text{TP}+\text{TN})/\text{total} \quad \text{۵- صحت تشخیص FNA}$$

یافته‌ها

در طی دوره یکساله مطالعه، ۱۹۸ بیمار در مرکز بیماریهای پستان تحت FNA قرار گرفتند. از این تعداد، ۵۰ نفر (۲۵٪) بیوپسی شدند (شکل ۱).

با استفاده از تشخیص پاتولوژی بعنوان تشخیص قطعی،

شاخص‌های زیر برای FNA محاسبه شدند.

۱- حساسیت سیتولوژی در تشخیص بدخیمی

$$\text{Sensitivity} = \text{TP}/(\text{TP}+\text{FN})$$

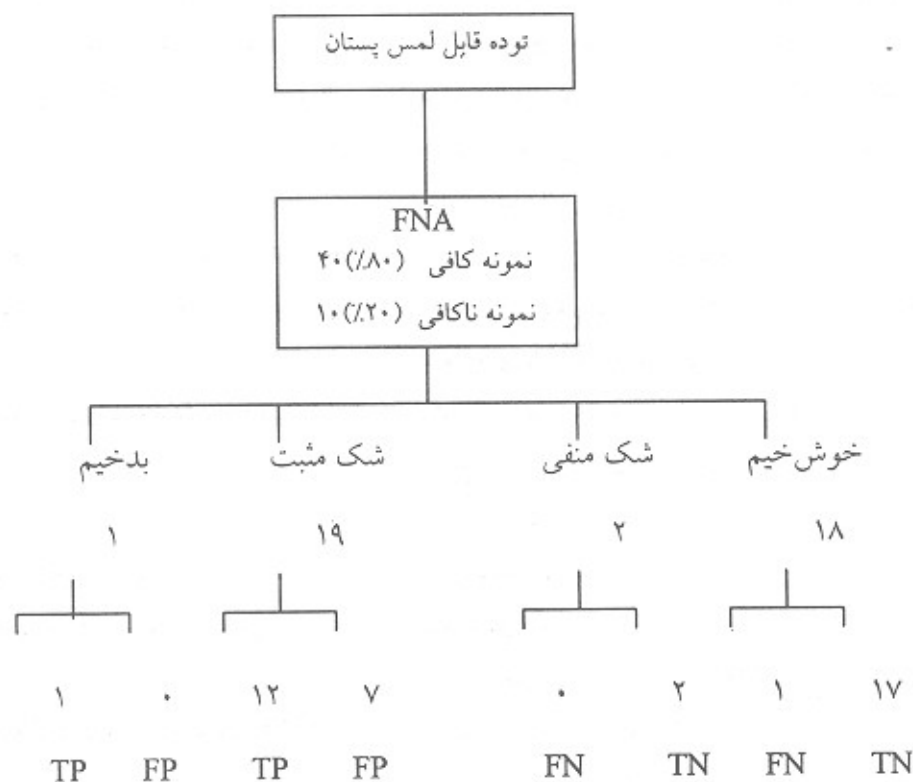
۲- ویژگی در تشخیص بدخیمی سیتولوژی

$$\text{Specificity} = \text{TN}/(\text{TN} + \text{FP})$$

۳- ارزش اخباری سیتولوژی در تشخیص بدخیمی

$$\text{Positive Predictive Value} = \text{TP}/(\text{TP}+\text{FP})$$

شکل ۱- خلاصه نتایج FNA در جمعیت تحت مطالعه



تشخیص سیتولوژیک و پاتولوژیک ۵۰ مورد فوق بدین ترتیب است (جدول ۲):

- ۲۰ مورد منفی (۱۸ مورد منفی قطعی و ۲ مورد مشکوک منفی)

- ۲۰ مورد مثبت (۱ مورد مثبت قطعی و ۱۹ مورد مشکوک مثبت)

- ۱۰ مورد نمونه ناکافی

دو بیمار با نتیجه FNA مثبت، بدلیل عدم انجام بیوپسی از مطالعه حذف شدند. یکی از این موارد، بیماری با سابقه سرطان پستان بود که FNA مثبت برای تشخیص عود سرطان و شروع شیمی‌درمانی بکار گرفته شد. مورد دیگر، بعلت کهولت سن و مشکلات قلبی، پیگیری بعدی از جانب بیمار صورت نگرفت.

مشخصات دموگرافیک و سابقه بالینی افراد تحت مطالعه در جدول ۱ آمده است.

بدون در نظر گرفتن موارد مشکوک، ارزش اخباری مثبت و منفی FNA در این بررسی به ترتیب ۱۰۰٪ و ۹۴٪ بود. با در نظر گرفتن موارد مشکوک، حساسیت، ویژگی، ارزش اخباری مثبت و ارزش اخباری منفی آسپیراسیون سوزنی به ترتیب ۹۳٪، ۷۳٪، ۶۵٪ و ۹۵٪ تعیین شد.

جدول ۲- مقایسه نتایج FNA با نتایج پاتولوژی

پاتولوژی	FNA		مجموع
	مثبت	منفی	
مثبت	۱۳	۷	۲۰
منفی	۱	۱۹	۲۰
مجموع	۱۴	۲۶	۴۰

Sensitivity = TP/(TP+FN) 13/14 = 93%

Specificity = TN/(TN + FP) = 19/26 = 73%

Positive Predictive Value = TP/(TP+FP) 13/20 = 65%

Negative Predictive Value = TN/(TN+FN) = 19/20 = 95%

Accuracy = (13 + 19)/40 = 32/40 = 80%

بحث

ارزش هر تست تشخیصی به توانایی آن در تشخیص وجود بیماری در مواردی که بیماری هست (حساسیت) و تشخیص فقدان بیماری در مواردی که بیماری نیست (ویژگی)، بستگی دارد (۴). بررسی ۳۱۳۴۰ مقاله در زمینه FNA نشان می‌دهد که حساسیت و ویژگی این تست در گزارشات مختلف، طیف وسیعی داشته است. در این بررسی حساسیت و ویژگی تست به ترتیب ۹۸-۶۵٪ و ۱۰۰-۳۴٪ تعیین شده است (۵). این طیف نتایج بیانگر اختلاف در مهارت و روش انجام تست است و بیشترین صحت تست در مورد افراد با تجربه و مهارت بالا در زمینه انجام FNA بوده است.

نتایج این مطالعه مشخص کرد که FNA در ضایعات قابل لمس پستان یک روش صحیح و بسیار حساس در تشخیص سرطان پستان است. ولی از آنجایی که این مطالعه گذشته‌نگر بوده است، امکان بررسی اثر فاکتور "ایراتور" در نتیجه تست وجود نداشته است.

نتایج FNA علاوه بر خوش خیم و بدخیم، شامل گروه مشکوک نیز بوده است که در مورد نمونه‌های بینابینی که دقیقاً تشخیص

از ۲۰ مورد سیتولوژی منفی، در ۱۹ مورد با استفاده از پاتولوژی، تشخیص قطعی منفی داده شد و ۱ مورد منفی کاذب وجود داشت که تشخیص پاتولوژیک آن Infiltrative Ductal Carcinoma بود.

جدول ۱- مشخصات دموگرافیک و سابقه بالینی افرادی که تحت FNA و بیوپسی قرار گرفته‌اند

مشخصات	تعداد	درصد
● سن		
۲۰-۴۰	۳۱	۶۳
۴۰-۶۰	۱۵	۳۰
> ۶۰	۴	۸
● وضعیت تاهل		
مجرد	۸	۱۶
متاهل	۳۶	۷۳/۵
مطلقه یا بیوه	۶	۱۲/۲
● تحصیلات		
بی‌سواد / ابتدایی	۲۲	۴۵
دیپلم	۱۴	۲۸
دانشگاهی	۱۴	۲۸/۵
● سابقه فامیلی سرطان پستان		
مثبت	۶	۱۲
منفی	۴۴	۸۹/۸
● سابقه درمانی هورمونی (استروژن، پروژسترون)		
مثبت	۳	۶/۱
منفی	۴۷	۹۴
● نشانه بالینی*		
مثبت	۴۷	۹۴
منفی	۳	۶/۱

* منظور از نشانه بالینی، داشتن شکایت (chief complaint) از جانب بیمار، هنگام مراجعه است

از ۲۰ مورد سیتولوژی مثبت، در ۱۳ مورد با استفاده از پاتولوژی، تشخیص قطعی مثبت داده شد و ۷ مورد مثبت کاذب وجود داشت، که تشخیص بافتی آنها در ۴ مورد فیروآدنوم، در ۱ مورد duct ectasia و در ۳ مورد، نامشخص (بعلت انجام بیوپسی خارج از مرکز بیمارهای پستان) بود.

ویژگی تست کاهش می‌یابد. از ۷ مورد مثبت کاذب، ۴ مورد فیبروآدنوم بودند که ظن بالینی آنها خوش خیم بوده است. در مرحله دوم، فقط مواردی که بطور قطعی خوش خیم یا بدخیم بوده‌اند محاسبه شدند و فاکتور مخدوش کننده "گروه مشکوک" حذف شد. بدین طریق ارزش اخباری مثبت و منفی تست، هر دو مقادیر بالایی را به خود اختصاص می‌دهد که بیانگر این است که وقتی یک تشخیص قطعی در FNA داده می‌شود تا حد زیادی صحیح است و وسیله پیش‌بینی کننده مفیدی است. با وجودی که در این مطالعه تنها یک مورد منفی کاذب وجود داشت ولی با تکیه بر FNA به تنهایی نمی‌توان درمان آینده بیمار را تعیین کرد. تست تشخیصی سه‌تایی "triple test" که ترکیب معاینه بالینی، ماموگرافی و FNA است، می‌تواند بیش از سیتولوژی به تنهایی قابل اعتماد باشد. وقتی که نتیجه هر سه تست بیانگر سرطان باشد، در ۹۹/۴٪ از بیماران، با بیوپسی باز وجود سرطان مسجل می‌شود (۶).

خوش خیم یا بدخیم را نمی‌توان برای آنها مطرح کرد، گزارش شده است. در گروه مشکوک مثبت (که در آنالیز با گروه بدخیم جمع شده است)، موارد مثبت کاذب زیادی وجود داشته است. این موارد مثبت کاذب بطور معکوس روی ویژگی تست و صحت (Accuracy) آن اثر می‌گذارد. در این مطالعه برای بررسی صحیح توانایی FNA در تشخیص سرطان پستان، نتایج را در ۲ مرحله متفاوت بررسی کردیم. در مرحله اول - برای محاسبه حساسیت، ویژگی - ارزش اخباری مثبت، ارزش اخباری منفی و صحت تست در کل، نتایج مشکوک را بر اساس توصیه پاتولوژیست (ضروری بودن یا نبودن بیوپسی) در گروه‌های خوش خیم و بدخیم ادغام نمودیم. بدین طریق امکان از دست دادن بیمار کم می‌شود، بنابراین حساسیت تست افزایش می‌یابد. ولی بعلت افزایش موارد مثبت کاذب که در گروه مشکوک قرار گرفته ولی نتیجه پاتولوژی آنها خوش خیم بوده است، لذا

منابع

- 1- Chalas E, Valea F. The gynecologist and surgical procedures for breast disease. Clin Obstet Gynecol, 1994; 87: 948-58.
- 2- Negri S, Bonetti R, Capitanio A, Bonzanini M. Preoperative diagnostic accuracy of fine-needle aspiration in the management of breast lesions: comparison of specificity and sensitivity with clinical examination, mammography, echography, and thermography in 249 patients. Diagn Cytopathol 1994; 11: 4-8.
- 3- Vetto J, Pommier R, Schmidt W, Eppich H, Alexander P. Diagnosis of palpable breast lesions in younger women by the modified triple test is accurate and cost-effective; Arch Surg 1996; 181: 967-74.
- 4- O'Neil S. Fine - needle aspiration of 697 palpable breast lesions with histopathologic correlation. Surg 1997; 122: 824-27.
- 5- Harris J, Lippman M, Morrow M, Hellman S. Diseases of the Breast, Philadelphia, Lippincott - Raven, 1996.
- 6- Dongan W, Sparrt J. Cancer of the Breast, Philadelphia, Saunders, 1996.