

بررسی صحت نمونه‌برداری از پنج غده لنفاوی زیر بغل (Five- node sampling) در تعیین وضعیت غدد لنفاوی آگزایلا در سرطان پستان

دکتررامش عمرانی پور (استادیار)، دکتر امیر یوسف طاهری (دستیار)، دکتر حسین محمودزاده (استادیار)، دکتر علی عرب‌خردمند (استادیار)

چکیده

مقدمه: این مطالعه به منظور بررسی صحت بیوپسی از پنج غده لنفاوی آگزایلا (5 Node Sampling (5NS) برای مرحله‌بندی مرحله یک و دو سرطان پستان انجام شد.

مواد و روش: ۲۶ خانم مبتلا به مرحله بالینی ۱ و ۲ سرطان پستان تهاجمی که در فاصله تیرماه ۱۳۸۱ الی اسفند ماه ۱۳۸۲ در بخش کانسر ۳ انستیتو کانسر بستری شدند و کاندیدای ماستکتومی مدیفیه رادیکال بودند وارد مطالعه گردیدند و پس از نمونه‌برداری از پنج غده در پایین‌ترین سطح آگزایلا؛ در همان مرحله تحت دیسکسیون کلاسیک آگزایلا قرار گرفتند.

یافته‌ها: در ۲ بیمار از ۱۴ بیماری که 5ns منفی بود در دیسکسیون آگزایلا غده لنفاوی متاستاتیک یافت شد. در ۲ بیمار از ۱۲ بیماری که 5ns مثبت بود کلیه غدد لنفاوی مثبت با 5ns برداشته شده بود و در دیسکسیون یافت نشد لذا حساسیت بیوپسی از پنج غده لنفاوی 86٪، اختصاصی بودن 100٪، و صحت آن 92٪ برآورد شد، ارزش اخباری مثبت 100٪ و ارزش اخباری منفی 86٪ بود.

نتیجه‌گیری: نمونه برداری از پنج غده لنفاوی در پایین‌ترین سطح آگزایلا آلترناتیو قابل قبولی برای اطلاع از وضعیت غدد لنفاوی آگزایلا در کانسر پستان می‌باشد.

مقدمه

وضعیت غدد لنفاوی اگزایلا مهمترین فاکتور منفرد پروگنوستیک برای تعیین عاقبت بیماران دچار کانسر پستان و راهنمای درمان‌های کمکی و سیستمیک آنها می‌باشد. تنها راه برای ارزیابی صحیح وضعیت غدد لنفاوی جراحی است و اگر چه اخیراً نتایج موفقی از MRI اگزایلا گزارش شده است (۱) اما در حال حاضر هیچ تکنیک تصویری یا مارکر مولکولی نمی‌تواند جایگزین جراحی اگزایلا شود (۲-۵). توافق کلی پرهیز از دیسکسیون اگزایلاری بیماران نود منفی است اما فردی نود منفی حقیقی است که حداقل ۱۰ غده لنفاوی از پایین‌ترین سطوح اگزایلاری وی برداشته شده و در بررسی آسیب‌شناسی منفی باشد. برداشت حداقل ۱۰ غده لنفاوی برای کاهش موارد غلط طبقه‌بندی اگزایلا نیز ضروری است (۶، ۵)، به علاوه ارتباط مثبتی بین تعداد غدد لنفاوی برداشته شده (از صفر تا ده) و درصد مثبت آنها وجود دارد و بالاتر از عدد ۱۰، در صد مثبت بودن غدد لنفاوی با افزایش تعداد غدد لنفاوی برداشته شده افزایش نمی‌یابد (۷).

Sampling اگزایلا و بیوپسی غده لنفاوی نگهبان دو تکنیک محافظه‌کارانه مطرح برای مرحله‌بندی اگزایلا هستند که با استفاده از آنها می‌توان از دیسکسیون کلاسیک بیماران نودمنفی پرهیز کرد. امروزه با جا افتادن بیوپسی غده لنفاوی نگهبان و با اعلام نتایج پروتکل‌های آن به جرأت می‌توان بیماران را که نود نگهبان آنها منفی است دیسکسیون نکرد و پیگیری کرد. محدودیت‌های بیوپسی غده لنفاوی نگهبان منفی کاذب آن (صفر تا ۱۷ و حتی ۲۳ درصد در مطالعات و مراکز مختلف) و نیاز به درمان جراحی بعدی بیماران است که نود نگهبان آنها مثبت است اما محدودیت اصلی بیوپسی نود نگهبان در کشور ما عدم دسترسی کلیه مراکز به گاما پروب و ماده رادیوایزوتوپ است و در تعداد محدودی از مراکز که همه امکانات از جمله تجربه جراح، گاما پروب و بخش فعال رادیوایزوتوپ فراهم است باز هم هماهنگی بین دو سرویس جراحی و رادیوایزوتوپ و نیز مشکلات تکنیکی مانند

تومورهای مولتی‌سانتریک، سابقه جراحی اگزایلا و پستان و نیز گاهی وجود کاویته‌های بزرگ بیوپسی و... مانع از انجام بیوپسی نود نگهبان در کلیه بیماران کاندید آن می‌شود اما Sampling فقط نیازمند تجربه جراحی است و اقدامات و تجهیزات خاصی را نمی‌طلبد و ممنوعیت و محدودیت علمی نیز ندارد. مطالعات نشان داده‌اند (۸) Sampling کمتر از چهار نود با افزایش مورتالیتی بیمار همراه است، لذا در کلیه مطالعات موفق نمونه‌برداری از ۵ تا ۱۰ غده لنفاوی انجام شده است.

ما نیز در این مطالعه بیماران مبتلا به کانسر پستان $T_{1,2}N_{0,1}M_0$ کاندید ماستکتومی را ابتدائاً تحت بیوپسی ۵ غده لنفاوی و سپس دیسکسیون کلاسیک اگزایلاری قرار دادیم تا صحت بیوپسی ۵ نود (5Node Sampling:5NS) را بعنوان روش مرحله‌بندی اگزایلاری ارزیابی کنیم.

مواد و روش‌ها

کلیه بیماران مبتلا به کانسر پستان که از نظر بالینی در مرحله I و II بودند و در طول مدت مطالعه (تیرماه ۱۳۸۱ لغایت اسفندماه ۱۳۸۲) در بخش کانسر ۳ انستیتو کانسر بستری شدند و کاندیدای ماستکتومی رادیکال مدیفیه بودند و توسط یک جراح و با یک تکنیک واحد عمل شدند وارد مطالعه شدند.

آن دسته از بیمارانی که شیمی درمانی قبل از عمل دریافت کرده و یا سابقه جراحی اگزایلا داشتند از مطالعه خارج شدند. بیمارانی که به روش حفظ پستان عمل شدند وارد مطالعه نشدند آن دسته از بیمارانی که جراح از نظر تکنیکی و یا به هر دلیلی نتوانست ۵ غده لنفاوی واضح پیدا کند و یا در پاتولوژی تعداد کمتر یا بیشتری غده لنفاوی یافت شد از مطالعه خارج شدند.

این مطالعه توسط کمیته اخلاق دانشکده پزشکی دانشگاه تهران در خردادماه ۱۳۸۱ تأیید شد.

پس از انجام ماستکتومی دیسکسیون اگزایلا از ناحیه دم پستان شروع شده و به کمک لمس و دیسکسیون چربی‌ها ۵ غده لنفاوی واضح از پایین‌ترین فاصله بین عضلات

در بیمارانی که از نظر بالینی نود منفی بودند (۱۴ مورد) "5NS" در ۵ بیمار مثبت بود که دیسکسیون آگزیلاری نیز آنرا تأیید کرد. در ۹ بیمار باقیمانده که "5NS" آنها کاملاً منفی بود در دیسکسیون آگزیلاری یک مورد نود مثبت یافت شد.

در بیمارانی که از نظر بالینی نود مثبت بودند (۱۲ مورد) در ۷ مورد "5NS" و دیسکسیون آگزیلاری وجود نود مثبت را تأیید کردند و در ۴ مورد نیز هم "5NS" و هم دیسکسیون منفی بود و در یک بیمار که "5NS" منفی بود در دیسکسیون آگزیلاری نود مثبت یافت شد.

آنچه برای ما ارزشمند است قدرت سالم یابی یا ویژگی تست است تا بتوان با اتکا به نتیجه منفی "5NS" بیماران نود منفی را دیسکسیون نکرد. ویژگی "5NS" در تمامی بیماران ۱۰۰ درصد ارزش اخباری منفی ۸۶ درصد محاسبه شد. کاذب منفی نمونه برداری از ۵ غده ۷،۷٪ بود.

بحث

Sampling غدد لنفاوی و بیوپسی غده لنفاوی نگهبان ۲ روش پیشنهادی برای اطلاع از وضعیت آگزیلاری و **Staging** کانسر پستان در کنار به حداقل رساندن موربیدیتی بازو می‌باشند. بیوپسی غده لنفاوی نگهبان در مراکز که بخش پزشکی هسته‌ای فعال و گاماپروب ندارند قابل اجرا نیست و حتی در مراکز که این نوع بیوپسی روتین است و همه امکانات در کنار یک جراح با تجربه گردآوری شده‌اند باز هم در ۱۰ درصد موارد نودآبی یا نقطه داغ قابل یافتن نبوده و بایستی بیمار را دیسکسیون آگزیلاری کرد ولی نمونه‌برداری از ۴ یا ۵ غده لنفاوی آگزیلاری هیچ امکاناتی را نمی‌طلبد. مطالعه حاضر یک مطالعه **pilot** است و علیرغم اینکه در شروع تعداد بیشتری از بیماران وارد مطالعه شدند اما در پایان ناچار شدیم آن دسته از بیمارانی را که تعداد غده لنفاوی برداشته شده آنها توسط پاتولوژیست کمتر و یا بیشتر از ۵ گزارش شد حذف کنیم و با حجم نمونه بسیار اندک ($n=26$) به صحت ۹۲٪ رسیدیم اما مطالعات بزرگ با حجم نمونه کافی نیز منفی کاذب این روش را حدود ۳-۴ درصد برآورد کرده‌اند. (۹) از سوئد با

پکتورالیس و لاتیس‌موس دورسی برداشته شد و بطور جداگانه تحت عنوان "5NS" به پاتولوژی ارسال شد. سپس دیسکسیون کلاسیک Level I, II در هر بیمار صورت گرفت و محتویات فوق نیز بطور جداگانه به پاتولوژی ارسال شدند بنابراین هر بیمار کنترل خود آن بیمار شد.

نمونه‌ها در فرمالین فیکس و بطور جداگانه رنگ‌آمیزی H&E شدند. نمونه دیسکسیون کلاسیک نیز بطور کامل و دقیق توسط پاتولوژیست لمس و بررسی شد تا کلیه غدد لنفاوی از نسج چربی اطراف جدا و رنگ‌آمیزی شوند.

یافته‌ها

مطالعه بر روی ۲۶ بیمار $T_{1-2}N_{0-1}$ کانسر پستان انجام شد. کلیه بیماران زن بودند و میانگین سنی آنها ۳۹ سال بود. تمامی بیماران بعلت لمس توده مراجعه کرده و هیچیک به وسیله روش‌های غربالگری و یا آبنورمالیتی ماموگرافی تشخیص داده نشده بودند.

در معاینه فیزیکی کلیه بیماران توده پستان قابل لمس داشتند (T_1, T_2) ۱۲ نفر (۴۶٪) غدد لنفاوی قابل لمس و واضح داشتند و ۱۴ بیمار (۵۴٪) از نظر بالینی نودمنفی بودند. تمامی بیماران تحت عمل جراحی ماستکتومی رادیکال مدیفیه قرار گرفتند و پاسخ پاتولوژی در تمامی بیماران کارسینوم داکتال مهاجم بود و در ۲ بیمار جزء کومدو و در ۲ بیمار اجزاء لوبولر مهاجم در تومور دیده شد. نمونه‌های پنج‌تایی (5NS) در ۱۴ بیمار کاملاً منفی بود. در دیسکسیون آگزیلاری ۲ بیمار از این ۱۴ بیمار نود مثبت یافت.

در نمونه‌های ۵ تایی (5NS) ۱۲ بیمار نود مثبت یافت شد و در دیسکسیون آگزیلاری ۲ بیمار از این ۱۲ بیمار هیچ نود مثبتی وجود نداشت و تنها نودهای مثبت بیمار با نمونه پنج‌تایی برداشته شده بود. لذا حساسیت "5NS" ۸۶٪، ویژگی آن ۱۰۰٪ و **accuray** یا صحت آن ۹۲٪ برآورد شد.

حساسیت، ویژگی و ارزش اخباری "5NS" در کل بیماران و به تفکیک در بیماران نود منفی و نود مثبت بالینی در جدول زیر ذکر شده است.

۶۰ بیمار نود مثبت توسط "SLNB" تشخیص داده نشدند اما "4NS" فقط یک مورد از این ۶۰ مورد را نشان نداد. اگرچه انتقادهای متدولوژیکی برای مطالعه MacMillan قائل شده‌اند (۱۳) اما در مجموع به نظر می‌رسد اضافه کردن blue dyes به تکنیک Sampling نتایج آنرا بهبود می‌بخشد.

Hoar (۱۴) با اضافه کردن Sampling به بیوپسی غده لنفاوی نگهبان "SLNB" کاذب منفی نود نگهبان را از ۱۴/۳ درصد به ۳/۶ درصد رساند. وی نشان داد در مواقعی که غده لنفاوی اگزیلاری نمای ظاهری مشکوکی دارند و یا زمانی که تومور پستان بزرگتر از ۳ سانتی‌متر می‌باشد حتی اگر نود نگهبان منفی باشد بایستی Sampling کرد.

Sato (۱۵) و همکارانش با مطالعه بر روی ۲۰۶ بیمار به مقایسه Sampling با SLNB پرداختند. ۱۱۰ بیمار تحت بیوپسی غده لنفاوی نگهبان قرار گرفتند. در ۱۰۸ بیمار نود نگهبان یافت شد و ۹۸ بیمار دیگر تحت "4NS" قرار گرفتند. کلیه بیماران در پایان عمل دیسکسیون II و Level I شدند و سپس در یک آنالیز آماری رابطه بین دو متد بیوپسی بطور رتروسپکتیو بررسی شد، صحت و حساسیت "4NS" با "SLNB" برابری می‌کرد.

آنچه که مسلم است این دو تکنیک همپوشانی زیادی دارند و در اغلب موارد Sampling، نود نگهبان را نیز شامل می‌شود.

نود نگهبان وضعیت غده لنفاوی اگزیلاری را با صحت ۹۵٪ و نمونه برداری ۵،۴ و ۶ غده لنفاوی در بهترین شرایط وضعیت اگزیلاری با صحت ۹۶، ۹۸ و ۹۸ درصد نشان می‌دهد (۱۶) اما اشکال عمده‌ای که به نود sampling گرفته می‌شود فقدان رفرانس آناتومیک است. Suguma (۱۷) در ۹۲ بیمار کانسر پستان MR-Axillography قبل از عمل را بعنوان راهنمای Sampling بکار برد، به این ترتیب Sampling ۲۰ بیمار از ۲۲ بیمار نود مثبت را مشخص کرد.

اشکال عمده دیگر احتمال باقی ماندن نود مثبتی است که می‌تواند بیمار را نیازمند جراحی یا رادیوتراپی بعدی کند بعلاوه منفی کاذب این تکنیک نیز مطرح است. اما با گسترش نقش کموتراپی کمکی در اغلب بیماران نود منفی این ریسک‌ها بسیار کاهش می‌یابد و کلیرانس اگزیلاری بیماری که

بررسی ۴۱۵ بیمار صحت "5NS" را ۹۷/۳ درصد گزارش کرد. درسال ۱۹۸۵ نیز Steele (۱۰) ۲۰۹ مورد نود Sampling را با ۲۰۸ مورد MRM مقایسه کرد و صحت نمونه‌برداری غده لنفاوی را برابر دیسکسیون اگزیلاری نشان داد. نتایج درازمدت این مطالعه (۱۱) پس از ده سال مجدداً منتشر شد. ۶۲ درصد بیماران گروه دیسکسیون و ۶۵ درصد

جدول ۱- حساسیت، ویژگی و ارزش اخباری بیوپسی از پنج غده لنفاوی زیر بغل بیماران مرحله ۲ و ۱ کانسر پستان در انستیتو کانسر تیرماه ۱۳۸۱ لغایت اسفندماه ۱۳۸۲

	ارزش اخباری		ارزش اختصاصی		حساسیت (%)
	مثبت (%)	منفی (%)	بودن (%)	نشدن (%)	
تمامی بیماران n= ۲۶	۹۲/۳	۸۵/۷	۱۰۰	۸۵/۷	
بیماران نود منفی n= ۱۴	۹۲/۸	۸۸/۸	۱۰۰	۸۳/۳	
بیماران نود مثبت n= ۱۲	۹۱/۶	۸۰	۱۰۰	۸۷/۵	

Ahlgren گروه Sampling در ۱۹۹۵ زنده بودند. افزایش مختصر عود لوکورژیونال در گروه دیسکسیون مربوط به بیماران رادیوتراپی نشده گزارش شد و اختلاف کوچکی در عود اگزیلاری در دو گروه به نفع گروه دیسکسیون (۳ درصد در مقابل ۵/۴ درصد) وجود داشت.

MacMillan (۱۲) در سال ۲۰۰۱ نتیجه مقایسه نمونه‌برداری از ۴ غده لنفاوی "4NS" را با بیوپسی غده لنفاوی نگهبان "SLNB" منتشر کرد. ۲۰۰ بیمار ابتدا تحت بیوپسی غده لنفاوی نگهبان "SLNB" و سپس "4NS" قرار گرفتند در ۸۰ درصد موارد SLN جزء 4NS بود. ۱۰ بیمار از

نشان داد Sampling و رادیوترایی از اغلب عودهای غدد لنفاوی جلوگیری می‌کند. در مجموع اگرچه به نظر می‌رسد Sampling غدد لنفاوی به علت مشکلات تکنیکی نیاز به تجربه جراحی داشته باشد و در مقایسه با بیوپسی غده لنفاوی نگهبان موربیدیتی بیشتری بدهد، اما در شرایط فعلی به عنوان یک آلترناتیو قابل اجراء در همه مراکز درمانی ارزشمند است.

Sampling وی مثبت است با رادیوترایی مقدور است. Barthelmes (۱۸)، ۳۱۲ بیمار کانسر پستان را در طول ۴ سال (۱۹۹۸-۱۹۹۴) Sampling کرد. بیماران نود مثبت (۸۱ نفر = ۲۴ درصد) همگی تحت رادیوترایی اگزایلا قرار گرفتند و تا زمان گزارش نتایج (سال ۲۰۰۲) هیچ مورد عودی در این دسته از بیماران دیده نشد. مطالعه kingston (۱۹) بر روی ۳۷۹ بیمار که ۵۲ درصد Sampling اگزایلا شده بودند

منابع

1. Kvistad KA, Rydland J, et al "Axillary lymph node metastases in breast cancer: preoperative detection with dynamic enhanced MRI "Eur Radiol 2000; 10: 1464-1471.
2. Black R.B, Merrick M.V, Taylor TV. "lymphoscintigraphy can not diagnose breast cancer" Br J cancer 1980; 67:667-668.
3. Bruneton JN, Caramella E, Henry M. "Axillary lymph node metastases in breast cancer: Preoperative detection with ultrasound," Radiology 1986; 158: 325-326.
4. Mc Leon RG, Ege GN. "Prognostic value of axillary lymphoscintigraphy in breast carcinoma patients" J Nucl Med 1986; 27:1116-1124.
5. Axelsson CK, Mouridsen HT, Zedeler K. "Axillary dissection of level I and II lymph nodes is important in breast cancer classification" Eur J cancer 1992; 28A: 1415-8.
6. Mathiesen O, Carl J, et al "Axillary sampling and risk of erroneous staging of breast cancer. An analysis of 960 consecutive patients" Acta oncol 1990;29 (6): 721-5.
7. Blichert – Toft M "The Axilla: to clean or not to clean? That is the question. In: Senn H-J, Gelber RD, et al: Adjuvant therapy of primary breast cancer VI Berlin: Springer – Verlag, 1998: 149-60.
8. Kingsmore DB, Ssemwogerere A, et al. "Increased mortality from breast cancer and inadequate axillary treatment" Breast 2003, 12: 36-41.
9. Ahlgren J, " Five node biopsy of axilla; an alternative to axillary dissection of level 1,2 in operable breast cancer " Eur J Sur Oncology, 2002, 28, 97-102.
10. Steele RJ, Forrest AP. et al "The efficacy of lower axillary sampling in obtaining lymph node status in breast cancer: a

- controlled randomized clinical trial "Br J surg 1985; 72: 368-9.
11. Forrest APM, Everington D, et al "The Edinburgh randomized trial of axillary sampling or clearance after mastectomy" Br J surg 1995; 82: 1504-8.
 12. R.D Mcmillan, sentinel node biopsy for breast cancer may have little to offer to four node samplers, European J of cancer, 2001, 37; 1076-80.
 13. Hansen NM, Giuliano AE "Editorial comment: why remove four by cancer when one will suffice?" Eur J cancer 2001; 37: 1067-9.
 14. Hoar FJ, Stonelake Ps. "A prospective study of the value of axillary node sampling in addition to sentinel lymph node biopsy in patients with breast cancer" Eur J surg oncol 2003; 29: 526-31.
 15. Sato K, Tamaki K, et al "Management of the Axilla in breast cancer: a comparative study between sentinel lymph node biopsy and four-node sampling procedure" J J clin Oncol 2001; 31: 318-321.
 16. Cserni G. "Estimating the overlap between sentinel lymph nodes and axillary node samples in breast cancer" pathol oncol Res, 1999; 5: 129-33.
 17. Suzuma T, Sakurai T, et al "MR-axillography oriented surgical sampling for assessment of nodal status in the selection of patients with breast cancer for axillary lymph node dissection" Breast cancer 2002; 9: 64-74.
 18. Barthelmes L, Al-Awa A, et al "The role of lymph node sampling and radiotherapy in the management of the axilla in early breast cancer" Breast 2002; 11: 236-240.
 19. Kingston RD, Brigdes J, et al "Axillary sampling and radiotherapy does not compromise the patient with early breast cancer : Trafford database experience " Eur J Surg oncol 1995; 21(4): 364-7.

اطلاعیه

۱- نویسندگان مقاله سال ۶۲، شماره ۳، صفحات ۲۴۲ تا ۲۴۷، (۱۳۸۳) با عنوان مقایسه شیوع افسردگی در افراد پرهوش و افراد دارای بهره‌ هوشی بهنجار، تهران، ۸۰ - ۱۳۷۹ به شرح زیر اصلاح میشوند:

(دکتر عباسعلی ناصح، دکتر فیروزه رئیسی، دکتر محمد بروجردی) بنابراین جناب آقای دکتر عباسعلی ناصح نفر اول از نویسندگان میباشند.

۲- در مقاله سال ۶۲، شماره ۹، صفحات ۷۲۵ تا ۷۲۸، (۱۳۸۳) با عنوان پیوند ریه در ایران، گزارش اولین مورد نام جناب آقای دکتر سید علی امامی به لیست نویسندگان مقاله اضافه میگردد.

