

بررسی عوامل مؤثر بر نتیجه برداشت غدد لنفاوی در بیماران مبتلا به ملانومای پوستی انستیتو کانسر - سالهای ۱۳۶۵ تا ۱۳۷۰

دکتر محمدرضا میر، استادیار گروه جراحی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی تهران
دکتر فرهاد ناطق، متخصص جراحی عمومی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی تهران
حجت زراعتی، مربی گروه اپیدمیولوژی و آمار زیستی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی تهران

Factors Affecting Results of Lymph Node Dissection in Patients with Skin Melanoma 1987-1992

ABSTRACT

In this paper, factors affecting the result of prophylactic lymph node dissection in 125 patients with skin melanoma during the period between 1987-1992 in the cancer institute were evaluated and prognostic parameters ascertained. The result showed prevalence of head and neck melanoma in men were two times more than in women with a preponderance of regional and lymphatic recurrence. Majority of patients presented with advanced clark levels (76.8 Pct). Clinical and histologic evaluation of the regional lymph nodes failed to show any meaningful relation.

Key Words: Melanoma; Lymph Node; Dissection

چکیده

این بررسی برای یافتن عوامل مؤثر بر نتیجه برداشت پروفیلاکتیک عقده‌های لنفاوی در ۱۲۵ بیمار مبتلا به ملانومای پوستی، مراجعه کننده به انستیتو سرطان در فاصله سالهای ۱۳۶۵ تا ۱۳۷۰ انجام پذیرفت و عوامل پروگنوستیک احتمالی ارزیابی گردید. نتایج این مطالعه نشان داد که ضایعات سر و گردن در بیماران مرد تقریباً دو برابر بیماران زن بوده و در موارد عدیده‌ای از عود موضعی - لنفاوی برخوردار است. اکثر بیماران (۷۶/۸ درصد) با ضایعاتی در مراحل کلارک پیشرفته مراجعه نموده و بین لمس بالینی عقده‌های لنفاوی و وضعیت هیستولوژیک آنها ارتباطی یافت نشد.

واژه‌های کلیدی: ملانوما؛ برداشت؛ گره لنفاوی

مقدمه

با وجودی که شیوع ملانوما بطور چشمگیری در کشورهای پیشرفته رو به افزایش است (۱)، توجه بیشتر به روشهای مؤثر تشخیص و درمان میزان مرگ و میر ناشی از آن را کاهش داده است.

یکی از اقدامات مؤثری که می‌تواند بر طول عمر مبتلایان بیفزاید برداشت بجا و به موقع عقده‌های لنفاوی است (۲). هنگامی که این عمل پس از قابل لمس شدن عقده‌های لنفاوی انجام شود میزان بقاء ۵ ساله تقریباً بیست درصد می‌باشد (۳)، اما انجام آن در مورد عقده‌های لنفاوی که تنها از نظر میکروسکوپی درگیری دارند این میزان بقاء را تا ۸۰ درصد افزایش می‌دهد (۴)، لذا برداشت به موقع عقده‌های لنفاوی از ارزش قابل توجهی برخوردار است.

روش و مواد

این مطالعه بصورت گذشته‌نگر و بر روی ۱۲۵ بیمار بستری شده در انستیتو کانسر در فاصله سالهای ۱۳۶۵ تا ۱۳۷۰ انجام گرفت. جهت جمع‌آوری اطلاعات پرسشنامه‌ای طراحی گردید که عوامل مندرج در آن شامل: سن، جنس، موضع آناتومیک، گرفتاری لنفاوی کلینیکی، وضعیت هیستولوژیک عقده‌های لنفاوی، وضعیت هیستولوژیک ضایعه بر حسب طبقه‌بندی کلارک و روش

۱-۵۰ سال و کمتر و ۲- بیشتر از ۵۰ سال نیز از این نظر تفاوتی را نشان نمی‌دهد (جدول ۳). چون حدود ۹۵ درصد بیماران زن خانه‌دار بودند، بررسی اثر شغل آنها بر عمق ضایعه امکانپذیر نبود. اما این بررسی در مورد ۶۴ مردی که شغل آنها گزارش شده انجام پذیرفت. است بر این مبنای مشاهده گردید که ۸۳/۴ درصد مردان کشاورز دچار ضایعات عمیق (درجات ۴ و ۵ کلارک) بودند و این نسبت برای سایر مشاغل ۸۵/۷ درصد بوده است ولی این تفاوت از نظر آماری معنی‌دار نگردید. (جدول ۴). جهت تعیین اثر محل آناتومیک ملانوما بر عمق تهاجم تومور، ضایعات بر حسب طبقه‌بندی کلارک به دو گروه ملانومای نازک (سطوح ۲، ۱ و ۳) و ملانومای ضخیم (سطوح ۴ و ۵) تقسیم شد و ملاحظه گردید که در همهٔ محل‌های آناتومیک عموماً ملانومای ضخیم وجود

جدول ۳- توزیع فراوانی مطلق و نسبی جنس بیماران مورد بررسی بر حسب گروه‌های

سنی - انستیتوکانسر - سالهای ۱۳۶۵ تا ۱۳۷۰

جنس	مرد		زن		جمع
	تعداد	درصد	تعداد	درصد	
۵۰ سال و کمتر	۲۰	۵۲	۱۸	۴۸	۳۸
بیش از ۵۰ سال	۵۸	۶۶/۶	۲۹	۳۳/۴	۸۷
جمع	۷۸	۶۲/۴	۴۷	۳۷/۶	۱۲۵

$\chi^2 = ۰/۱۴$ d.f = ۱ $p = ۰/۲۲$

داشته و تفاوت جزئی موجود نیز از نظر آماری معنی‌دار نبود. (جدول ۵). این بررسی نشان می‌دهد که ۵۶/۸ درصد موارد سر و گردن دارای عود بوده‌اند، در حالیکه این نسبت در سایر محل‌های آناتومیک تنها ۲۹/۵ درصد بوده (جدول ۶) و این تفاوت از نظر آماری معنی‌دار گردید ($P < ۰/۰۱$).

جدول ۴- توزیع فراوانی مطلق و نسبی جنس بیماران مورد بررسی بر حسب شغل

- انستیتوکانسر - سالهای ۱۳۶۵ تا ۱۳۷۰

جنس	مرد		زن		جمع
	تعداد	درصد	تعداد	درصد	
کشاورز	۴	۱۶/۶	۲۰	۸۳/۴	۲۴
سایر مشاغل	۵	۱۴/۳	۳۵	۸۵/۷	۴۰
جمع	۹	۱۴/۱	۵۵	۸۵/۹	۶۴

$\chi^2 = ۰/۲۲$ d.f = ۱ $p = ۰/۶۴$

این بررسی نشان می‌دهد که در ۶۱ مورد در اولین بار مراجعه به علل مختلف برداشت عقده‌های لنفاوی انجام شده که ۴۶ نفر آنها

انجام عمل جراحی از پروندهٔ بیماران مورد نظر استخراج گردید. همچنین اطلاعات مربوط به عودهای مجدد ضایعه جمع‌آوری شد. اطلاعات حاصله با کمک روشها و آزمونهای آماری مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت و در این راه از بسته‌های نرم‌افزاری EPI و SPSS استفاده شد.

نتایج

در بررسی ما بیشتر بیماران دارای ضایعات سر و گردن مرد بودند (۶۷/۵ درصد)، در حالیکه در سایر مناطق بیشتر بیماران زن هستند (۵۳/۵ درصد) و این تفاوت از نظر آماری معنی‌دار است ($P < ۰/۰۵$) (جدول ۱).

جدول ۱- توزیع فراوانی مطلق و نسبی جنس بیماران مورد بررسی بر حسب جنس و

محل آناتومیک - انستیتوکانسر - سالهای ۱۳۶۵-۱۳۷۰

جنس	مرد		زن		جمع
	تعداد	درصد	تعداد	درصد	
سر و گردن	۲۵	۶۷/۵	۱۲	۳۲/۵	۳۷
سایر نقاط	۴۱	۴۶/۵	۴۷	۵۳/۵	۸۸
جمع	۶۶	۵۲/۸	۵۹	۴۷/۲	۱۲۵

$\chi^2 = ۴/۶۰$ d.f = ۱ $p = ۰/۰۳۲$

بر اساس این بررسی از ۱۱۷ بیماری که عمق ضایعه آنها بر مبنای درجه‌بندی کلارک گزارش گردیده ۹۶ نفر دارای ضایعه عمیق (درجات ۴ و ۵ کلارک) بوده‌اند (جدول ۲). هرچند که ضایعات عمیق عموماً در مردان (۵۷/۲ درصد) دیده شد اما تفاوت معنی‌داری مشاهده نگردید.

جدول ۲- توزیع فراوانی مطلق و نسبی عمق ضایعه در بیماران مورد بررسی بر حسب

جنس انستیتوکانسر سالهای ۱۳۶۵ تا ۱۳۷۰

جنس	مرد		زن		جمع
	تعداد	درصد	تعداد	درصد	
کلارک ۱-۳	۹	۴۲/۸	۱۲	۵۷/۲	۲۱
۴-۵	۵۵	۵۷/۲	۴۱	۴۲/۸	۹۶
جمع	۶۴	۵۴/۷	۵۳	۴۵/۳	۱۱۷

$\chi^2 = ۱/۴۵$ d.f = ۱ $p = ۰/۷۲$

علیرغم اینکه میانگین سن بیمارانی که عود نداشته‌اند ۵۸/۷ سال و میانگین سن بیمارانی که عود داشته‌اند ۴۹/۱ سال بود، اما این تفاوت از نظر آماری معنی‌دار نشد. تقسیم بیماران به دو گروه

جدول ۷- توزیع فراوانی مطلق و نسبی عمق ضایعه در بیماران با برداشت عقده‌های لنفاوی در بار اول مراجعه بر حسب نتیجه هیستولوژی - انستیتوکاتسر - سالهای

۱۳۶۵ تا ۱۳۷۰

هیستولوژی/کلارک غدد لنفاوی	۳ و ۲،۱		۵ و ۴		جمع	
	تعداد	درصد	تعداد	درصد	تعداد	درصد
مثبت	۷	۱۵/۲	۳۹	۸۴/۷	۴۶	۱۰۰
منفی	۴	۲۶/۴	۱۱	۷۳/۳	۱۵	۱۰۰
جمع	۱۱	۱۸/۰	۵۰	۸۲/۰	۶۱	۱۰۰

fisher exact test p value = ۰/۲۶

بحث

آیا وجود لنفادنوپاتی می‌تواند مبنای مناسبی برای برداشت عقده‌های لنفاوی باشد(۵)؟ گروهی از محققین بر این اعتقادند که انجام این کار باید بر اساس وجود عقده لنفاوی قابل لمس باشد. یافته‌های ما حاکی از این است که برداشت پروفیلاکتیک عقده‌های لنفاوی در ۶۴/۳ درصد موارد با پاتولوژی منفی و ۳۵/۷ درصد موارد با پاتولوژی مثبت همراه است. بعلاوه برداشت عقده‌های لنفاوی قابل لمس در ۸۴/۱ درصد موارد با پاتولوژی مثبت و در ۱۵/۹ درصد موارد با پاتولوژی منفی همراه است. بنابراین نتایج این بررسی بین لمس بالینی عقده‌های لنفاوی و پاتولوژی آنها ارتباطی برقرار نمی‌باشد. بنابراین برای یافتن پاسخ به این سؤال که برداشت عقده‌های لنفاوی در چه گروهی از بیماران مناسب است، ما بیماران را از نظر فاکتورهای مختلف پروگنوستیک مورد ارزیابی قرار دادیم:

جدول ۸- توزیع فراوانی مطلق و نسبی هیستولوژی غدد لنفاوی در بیماران مورد

بررسی بر حسب وضعیت بالینی - انستیتوکاتسر - سالهای ۱۳۶۵ تا ۱۳۷۰

هیستولوژی غدد لنفاوی وضعیت بالینی	منفی		مثبت		جمع	
	تعداد	درصد	تعداد	درصد	تعداد	درصد
غیر قابل لمس	۹	۱۳/۸	۵	۷/۷	۱۴	۲۱/۵
قابل لمس	۷	۱۰/۸	۴۴	۶۷/۷	۵۱	۷۸/۵
جمع	۱۶	۲۴/۶	۴۹	۷۵/۴	۶۵	۱۰۰

M.C. $\chi^2 = ۰/۳۳$ d.f = ۱ p = ۰/۵۶ N.S

جنس: طبق گزارشات موجود ملانوما در جنس مؤنث از شیوع بیشتر و پیش‌آگهی بهتری برخوردار است. شیوع ملانوما در هر دو جنس در مطالعه ما تقریباً برابر بود، اما ملانومای سر و گردن در نزد

هیستولوژی غده لنفاوی مثبت داشته‌اند و سابقی (۱۵ نفر) دارای هیستولوژی منفی بوده‌اند (جدول ۷). ۸۴/۷ درصد موارد مثبت و ۷۳/۳ درصد موارد منفی دارای ضایعه ضخیم بودند، ولی تفاوت مشاهده شده از نظر آماری معنی‌دار نگردید (جدول ۷).

جدول ۵- توزیع فراوانی مطلق و نسبی عمق ضایعه در بیماران مورد بررسی بر حسب

محل آناتومیک - انستیتوکاتسر - سالهای ۱۳۶۵ تا ۱۳۷۰

کلارک محل آناتومیک	۱ و ۲،۳		۴ و ۵		جمع	
	تعداد	درصد	تعداد	درصد	تعداد	درصد
اندامها	۱۴	۱۸/۶	۶۱	۸۱/۴	۷۵	۱۰۰
سر و گردن	۷	۱۹/۴	۲۹	۸۰/۶	۳۶	۱۰۰
قفصه سینه + ژنیتال	۱	۱۰/۰	۹	۹۰/۰	۱۰	۱۰۰
جمع	۲۲	۱۸/۱	۹۹	۸۱/۹	۱۲۱	۱۰۰

$\chi^2 = ۰/۵$ d.f = ۲ p = ۰/۷۸

بررسی بعمل آمده نشان می‌دهد که ۷/۷ درصد غده‌های لنفاوی دارای هیستولوژی مثبت ولی از نظر بالینی غیر قابل لمس و ۱۰/۸ درصد آنها دارای هیستولوژی منفی ولی از نظر بالینی قابل لمس بوده‌اند (جدول ۸) ولی این ویژگی از نظر آماری معنی‌دار نشد.

جدول ۶- توزیع فراوانی مطلق و نسبی عود ضایعه در بیماران مورد بررسی بر حسب

محل آناتومیک - انستیتوکاتسر - سالهای ۱۳۶۵ تا ۱۳۷۰

عود محل آناتومیک	نداشته		داشته		جمع	
	تعداد	درصد	تعداد	درصد	تعداد	درصد
سر و گردن	۱۶	۴۲/۲	۲۱	۵۶/۸	۳۷	۱۰۰
سایر نقاط	۶۲	۷۰/۵	۲۶	۲۹/۵	۸۸	۱۰۰
جمع	۷۸	۶۲/۴	۴۷	۳۷/۶	۱۲۵	۱۰۰

$\chi^2 = ۷/۱$ d.f = ۱ p = ۰/۰۰۸

بر مبنای این بررسی مشخص گردید که از ۲۸ بیماری که محل ضایعه در سر و گردن بوده و برداشت عقده‌های لنفاوی در آنها صورت گرفته ۷۸/۶ درصد دارای هیستولوژی مثبت بوده و از ۶۱ بیماری که محل ضایعه در اندامها بوده و برداشت عقده‌های لنفاوی برای آنها انجام شده ۷۵/۴ درصد دارای هیستولوژی مثبت بوده‌اند (جدول ۹)، ولی این تفاوت از نظر آماری معنی‌دار نگردید.

که ضایعات در یک محل آناتومیک دارای تهاجم به عمق بیشتری باشد.

هنگامی که ضایعات سر و گردن را در برابر ضایعات سایر نقاط بدن از نظر موارد عود موضعی - لنفاوی قرار دادیم به نتایج مهمی دست یافتیم و معلوم شد میزان عود در بیماران مبتلا به ملانومای سر و گردن بطور معنی دار بیشتر است. از آنجایی که عود موضعی - لنفاوی در ملانومای سر و گردن قاعداً ناشی از تهاجم تومور به لایه‌های عمقی تر می‌باشد بایستی این نوع تومورها در تشخیص دارای کلارک بیشتری باشد، اما کلیه بررسیهای ما از نظر ارتباط دادن مسائل مختلف با کلارک ضایعات در بیماران بی نتیجه بود. در واقع عمق تهاجم سلولهای نئوپلاستیک که می‌تواند کلیدی‌ترین عامل تعیین کننده روش درمانی باشد در گروه بیماران ما بدون ارزش بود. ۷۶/۸ درصد بیماران ما دارای کلارک پیشرفته بودند (کلاک ۴ و ۵). این اکثریت مطلق در بیماران مورد مطالعه ما شاید نتواند روشن کننده وضعیت بیماران با کلارک پایین باشد. همچنین بررسی ما نشان داد که رابطه‌ای بین عمق تهاجم ضایعات و پاتولوژی عقده‌های لنفاوی وجود ندارد.

عقدده‌های لنفاوی: چه عامل کلینیکی می‌تواند پاتولوژی عقده‌های لنفاوی را مشخص نماید؟ بر مبنای بررسی ما جنس، سن، شغل، محل آناتومیک، عمق تهاجم تومور و وضعیت بالینی با پاتولوژی رابطه‌ای نداشتند.

نتیجه گیری

مطالعه ما تأیید می‌کند که ملانوما در بیماران زیر دارای عود بیشتری است و انجام عمل جراحی رادیکالتر مانند (ELND)^(۱) در آنها با ارزشتر است:

۱- بیماران جوان

۲- ملانومای سر و گردن

راه پیشنهادی در اکثر مراکز که هنوز مراحل تحقیقاتی را طی می‌کند آن است که برداشت عقده‌های لنفاوی بر اساس استفاده از تزریق داخل جلدی blue dye و نمونه برداری از عقده‌های لنفاوی sentinel باشد (۶). اگرچه پیشنهاد می‌شود زمانی که عقده لنفاوی قابل لمسی در ناحیه وجود داشته باشد لنفادنکتومی اندیکاسیون دارد (۷، ۹، ۸)، ولی در مطالعه ما برداشت غدد لنفاوی صرفاً بر

جنس مذکر تقریباً دو برابر جنس مؤنث مشاهده شد. بدین ترتیب این مطلب مورد تأیید قرار می‌گیرد که ملانوما در جنس مؤنث در نقاط آناتومیک مطلوبتری بروز می‌کند. بررسی ما گواه این مطلب است که بین جنس و پاتولوژی ضایعات رابطه معنی داری وجود ندارد.

سن: میانگین سن بیماران مورد بررسی ما ۵۳/۹ سال بود که با میانگین سنی ملانوما در سایر کشورها وفق می‌دهد. تفاوت قابل توجهی بین بیماران بالای ۵۰ سال و زیر ۵۰ سال از نظر بروز عود ملاحظه نگردید. ولی میانگین سنی گروهی از بیماران که دچار عود لوکورژیونال (Locoregional) شده بودند ۹/۶ سال کمتر از بیماران فاقد عود بود (۴۹/۱۲ سال در برابر ۵۸/۷ سال).

جدول ۹- توزیع فراوانی مطلق و نسبی نتیجه هیستولوژی در بیماران مورد بررسی با برداشت غدد لنفاوی بر حسب محل آناتومیک - انستیتوکانسر -

سالهای ۱۳۶۵ تا ۱۳۷۰

هیستولوژی محل آناتومیک	مثبت		منفی		جمع	
	تعداد	درصد	تعداد	درصد	تعداد	درصد
سر و گردن	۲۲	۷۸/۶	۶	۲۱/۴	۲۸	۱۰۰
اندامها	۴۶	۷۵/۴	۱۵	۲۴/۶	۶۱	۱۰۰
جمع	۶۸	۷۶/۴	۲۱	۲۳/۶	۸۹	۱۰۰

$p = 0.72$ $d.f = 1$ $\chi^2 = 0.11$

شغل: در منابع موجود از شغل بعنوان یک متغیر مستقل مؤثر بر این بیماری نام برده شده است. در مطالعه ما ۴۰ درصد بیماران مذکر، کشاورز بودند که اهمیت اشعه UV را در بروز ملانوما در کسانی که دارای مشاغل در محوطه باز (OUT door) هستند نشان می‌دهد. اگر این فرضیه صحیح باشد آیا پاتولوژی ضایعات حاکی از وخامت بیشتر بیماری در این گروه از بیماران می‌باشد یا خیر؟ ارتباط بین عمق ضایعات بر حسب طبقه بندی کلارک و شغل کشاورزی از نظر آماری معنی دار نبود و لذا این ارتباط مردود شناخته شد.

محل آناتومیک و عمق تهاجم: در این بررسی ۶۳/۲ درصد موارد ملانوما در اندام تحتانی مشاهده گردید و ۴۰/۸ درصد کل موارد ملانوما در پاشنه پا دیده شد. بررسی بین محل آناتومیک ضایعات و عمق تهاجم تومور ارتباط قابل توجهی را نشان نداد. عبارت دیگر در بیماران مورد بررسی ما زیرگروههایی وجود ندارد

منطقی به نظر نمی‌رسد. در نهایت بهتر است جهت تعیین پیش‌آگهی بیماری و تصمیم‌گیری راجع به لنفادنکتومی تقسیم‌بندی بر اساس برسلو (Breslow) که ضخامت ضایعه را به خوبی مشخص می‌کند (۱۰).

اساس لمس بالینی آنها توصیه نمی‌گردد چرا که بطور معنی‌دار عقده‌های لنفاوی قابل لمس از نظر پاتولوژی منفی بودند (مثبت کاذب). اصولاً با توجه به این که بیماران مورد درمان دارای level کلارک پیشرفته بوده‌اند، تکیه بر میزان level کلارک ضایعات

منابع

- 1- Schwartz sj; Principles of surgery Sixth edition, pp 524-527 MC Grawhill 1994.
- 2- Haskell C.M; cancer treatment fourth edition, 1995 page: 818-819.
- 3- Daycl: prognosis factors for patients with clinical, stage I melanoma of intermediate thickness (1.51-3. 99mm). Ann Surg 1982; 195: 35-43.
- 4- Cohoran Aj; histology and prognosis in malignant melanoma J of Pathol 1969; 97: 459-468.
- 5- Sabiston Dejr, Textbook of surgery fourteenth edition pp 522-523 Saunders 1997.
- 6- Morton DI: technical details of intra operative lymphatic mapping for early stage melanoma Arch Surg 1992; 127: 392-399.
- 7- Balch CM: A comparison of prognosis factors and surgical result in 1786 patients with localized (stage I) melanoma treated in Alabama, USA and New south wales Australia Ann Surg 1982; 196: 677-683.
- 8- Milton GW: prophylactic lymphnode dissection in clinical Stage I cutaneous malignant melanoma result of surgical treatment in 1319 Br J Surg 1982; 69: 108-113.
- 9- Reintgen DS: efficacy of elective lymphnode dissection in patients with intermediate thickness primary melanoma Ann Surg 1983; 198: 379,385.
- 10- Breslow A: thickness, cross second areas and depth of invasion in the prognosis of cutaneous melanoma Ann Surg 1970; 172: 902-908.