

بررسی ملانوم بدخیم اولیه پوستی بر حسب معیارهای آسیب‌شناسی Breslow و Clarke

چکیده

دکتر زهرا صفایی نراقی^۱
دکتر مسلم بهادری^۲
دکتر امیر هوشنگ احسانی^۱
دکتر رضا محمودرباطی^{۱*}
دکتر مریم غیائی^۱
دکتر زهره السادات نوزن^۳

۱. گروه پوست، بیمارستان رازی، دانشگاه علوم پزشکی تهران
۲. گروه آسیب‌شناسی، دانشگاه علوم پزشکی تهران
۳. محقق، دانشگاه علوم پزشکی تهران

زمینه و هدف: ملانوم بدخیم پوستی، کشنده‌ترین تومور جلدی است که در صورت تشخیص زودرس قابل درمان می‌باشد. تشخیص این بیماری براساس بیوپسی (ترجیحاً به صورت برداشت کامل) ضایعات مشکوک است. در گزارش آسیب‌شناسی ملانوم بدخیم ضروری است که تومور در زیر گروه بافت‌شناسی مناسب تقسیم‌بندی شده و ضخامت تومور، فاز رشد آن، سطح تهاجم درجه فعالیت میتوزی، وجود یا فقدان پسرفت، ارتشاح التهابی و ایجاد اولسراسیون ثبت گردد. این توصیف می‌تواند درجه پیشرفت بیماری را تعیین نموده و با توجه به آن می‌توان برآوردی از کارایی سیستم بیماریابی و تشخیص زودرس به دست آورد.

روش بررسی: این مطالعه به روش توصیفی - مقطعی و گذشته‌نگر انجام شد. لام‌های پاتولوژی با تشخیص ملانوم بدخیم در طی سال‌های ۷۹-۱۳۷۷ که در بایگانی دپارتمان پاتولوژی موجود بود، از نظر معیارهای پاتولوژیک ذکر شده مورد ارزیابی قرار گرفتند و براساس ویژگی‌های پاتولوژیک میزان بقای ۱۰ ساله بیماران سنجیده شد.

یافته‌ها: در مجموع ۴۷ مورد بررسی شد که میانگین سنی ۵۷/۳۸ (انحراف معیار = ۵/۸۵) و با توزیع جنسی ۵۱/۱٪ مرد و ۴۹/۲٪ زن بودند. ۴۲/۶٪ نمونه‌ها در سطح کلارک I، ۲/۱٪ در سطح کلارک II، ۶/۴٪ در سطح کلارک III و ۴۰/۴٪ در سطح کلارک IV و ۸/۵٪ در سطح کلارک V بودند. در میان بیماران، ۵۳/۲٪ ضخامت برسلو کمتر یا مساوی ۰/۷۵ میلی‌متر، ۸/۵٪ بین ۰/۷۶ تا ۱/۶۹ میلی‌متر، ۲۷/۷٪ بین ۱/۷ تا ۳/۶ میلی‌متر و در ۱۰/۶٪ موارد بالای ۳/۶۱ میلی‌متر بود. میانگین ضخامت برسلو بر حسب جنس بیماران تفاوت معنی‌داری نشان نداد و بین ضخامت برسلو و سن بیماران تفاوت آماری معنی‌دار بود. میانگین بقای ۱۰ ساله بیماران ۷۵٪ بود که در زنان بیش از مردان بود. از دیگر نتایج این مطالعه پیدا کردن رابطه‌ای خطی بین سن بیمار و ضخامت برسلو بود که براساس رابطه زیر قابل محاسبه است:

$$\text{سن (سال)} = -۰/۶۲۵ + ۰/۰۱۶ \times (\text{میلی‌متر}) \text{ لگاریتم ضخامت برسلو}$$

نتیجه‌گیری: ثبت کامل اطلاعات بالینی و آسیب‌شناسی بیماران مبتلا به ملانوم بدخیم بستر مناسبی را برای استقرار یک سامانه پایش بیماری فراهم می‌نماید.

کلمات کلیدی: ملانوم بدخیم، معیارهای پاتولوژیک، ضخامت برسلو، سطح کلارک

*نشانی: تهران، خیابان وحدت اسلامی، بیمارستان رازی، تلفن: ۴۴۳۰۹۴۵۴
پست الکترونیک: robati@razi.tums.ac.ir

مقدمه

میتوز در میلی متر مربع در ضخامت تومور تعریف می شود. در یک مطالعه، بیماران با ضخامت ضایعه ۱/۵ تا ۳/۹۹ میلی متر و نمایه بالاتر از ۱۹ بقای کمتری نسبت به بیماران با همان ضخامت تومور و نمایه کمتر از ۱۹ داشتند. میزان بقای ۱۰ ساله بیماران براساس چهار متغیر ضخامت تومور، محل ملانوم اولیه، سن و جنس بیمار قابل پیش بینی می باشد [۳].

بررسی شاخص های پاتولوژیک مذکور در تمامی بیماران مبتلا به ملانوم بدخیم ضروری به نظر می رسد. این توصیف در قدم اول می تواند درجه پیشرفت بیماری را تعیین نموده که در برآورد کارایی سامانه بیماریابی و تشخیص زودرس مفید است. علاوه بر این می توان ارتباط هر یک از شاخص ها را با متغیرهایی نظیر سن، جنس و محل درگیری ارزیابی نمود. همچنین این مطالعه می تواند به عنوان پایه ای جهت مطالعات آتی از لحاظ بررسی های پایشی و همچنین ارتباط شاخص ها با درگیری لنف نودها، متاستازهای دور دست، طبقه بندی بیماران و نحوه درمان استفاده شود. هدف اصلی این مطالعه تعیین شاخص های پاتولوژیک ذکر شده در بیماران مبتلا به ملانوم بدخیم پوستی اولیه است که با توجه به عدم انجام مطالعه ای مشابه تاکنون، می تواند مقدمه و پیشاهنگی برای استقرار دایمی سامانه ارزیابی کامل شاخص های پاتولوژیک در مبتلایان به ملانوم بدخیم باشد.

روش بررسی

این مطالعه به صورت توصیفی - مقطعی و گذشته نگر طراحی و به انجام رسید. جامعه مورد مطالعه شامل بیمارانی بودند که در طی سال های ۱۳۷۷ تا ۱۳۷۹ با شک به ملانوم بدخیم تحت بیوپسی قرار گرفته و پاسخ بیوپسی آنها ملانوم بدخیم و لام نمونه بیوپسی نیز در بخش پاتولوژی مرکز موجود بوده است. در مواردی که تشخیص قطعی ملانوم

ملانوم بدخیم اولیه، کشنده ترین تومور پوستی است که در صورت تشخیص زودرس قابل درمان است. اهمیت ملانوم بدخیم به دلیل افزایش میزان بروز و در نتیجه مورتالیتی و موربیدیتی رو به افزایش آن می باشد. تشخیص در این بیماری براساس بیوپسی (ترجیحاً برداشت کامل) ضایعات پیگمانته مشکوک است. نقش عمده پاتولوژیست در مورد این بیماری، تعیین پیش آگهی و میزان انتشار تومور است. مرحله بندی و تعیین دقیق میزان انتشار ملانوم برای درمان مناسب، تعیین پیش آگهی و مقایسه نتایج درمان در مراکز مختلف ضروری است. این مرحله بندی براساس ضایعه موضعی، انتشار به غدد لنفاوی و انتشار دوردست صورت می گیرد. بنابراین ضروری است که تومور در زیرگروه بافت شناسی مناسب طبقه بندی شده و ضخامت برسلو^۱، فاز رشد، سطح تهاجم، درجه فعالیت میتوتیک، وجود یا فقدان پسرقت و ارتشاح سلول های التهابی ثبت شود [۱].

ضخامت پوستی برسلو به صورت ضخامت تومور از لایه گرانولر اپیدرم تا بیشترین عمق تهاجم تومور تعریف می شود و ثابت شده است که مهم ترین عامل پیش بینی کننده میزان بقا در ملانوم پوستی اولیه است. میزان بقا با افزایش ضخامت تومور کاهش می یابد و عمدتاً به نظر می رسد که یک رابطه خطی بین ضخامت تومور و میزان بقا وجود دارد [۲]. از عوامل مهم دیگر، سطح تهاجم تومور یا سطح کلارک قابل ذکر است که به ۵ دسته ذیل تقسیم می شود: داخل اپیدرمی، در درم پایپلری، پرکننده درم پایپلری، در درم رتیکولر و درگیری چربی. سطح کلارک^۲، ضخامت تومور و ایجاد زخم در تعیین بقای بیماران فاقد درگیری لنفاوی مهم هستند. نمایه پروگنوستیک، متغیری است که به صورت حاصل ضرب

1 - Breslow Thickness
2 - Clarke Level

یافته‌ها

در مجموع در این مطالعه ۴۷ بیمار مبتلا به ملانوم تحت بررسی قرار گرفتند که میانگین سنی بیماران ۵۷/۳۸ (انحراف معیار = ۱۵/۸۵) بود. از نظر توزیع جنسی ۲۴ نفر (۵۱/۱٪) از بیماران مرد و ۲۰ نفر (۴۲/۲٪) زن بودند و در ۳ مورد (۶/۴٪) با توجه به نقص اطلاعات پرونده جنسیت نامعین بود. توزیع انواع بافت شناختی ملانوم بدخیم شامل ۸ مورد (۱۷٪) نوع ملانوم با انتشار سطحی، ۶ مورد (۱۲/۸٪) لنتیگومالیگنا ملانوم، ۷ مورد (۱۴/۹٪) ملانوم ندولر، ۲۰ مورد (۴۲/۶٪) ملانوم لنتیگویی اکرال و ۶ مورد (۱۲/۸٪) انواع دیگر بود. از نظر سطح کلارک، ۲۰ مورد (۴۲/۵٪) در سطح کلارک I، ۱ مورد (۲/۱٪) در سطح کلارک II، ۳ مورد (۶/۴٪) در سطح کلارک III، ۱۹ مورد (۴۰/۴٪) در سطح کلارک IV و ۴ مورد (۸/۵٪) در سطح کلارک V بودند.

از میان این بیماران، ۲۵ مورد (۵۳/۲٪) ضخامت کمتر یا مساوی ۰/۷۵ میلی‌متر، ۴ مورد (۸/۵٪) ضخامت بین ۰/۷۶ تا ۱/۶۹ میلی‌متر، ۱۳ مورد (۲۷/۷٪) ضخامت بین ۱/۷ تا ۳/۶ میلی‌متر و ۵ مورد (۱۰/۶٪) ضخامت بیش از ۳/۶۱ میلی‌متر داشتند. کمترین ضخامت، ۰/۳۶ میلی‌متر و بیشترین ضخامت ۵ میلی‌متر بود. از نظر بررسی تعداد میتوز ۲۶ مورد (۵۵/۳٪) تعداد میتوز برابر صفر داشتند. ۱۱ مورد (۲۳/۴٪) تعداد میتوز ۱-۶ و ۶ مورد (۱۲/۸٪) تعداد میتوز ۷ و بالاتر داشتند. در مورد ۴ نمونه (۸/۵٪) تعیین تعداد میتوز به دلیل وجود پیگمان‌های زیاد میسر نشد. از میان نمونه‌های بررسی شده ۲۳ مورد (۶۸/۱٪) دارای ارتشاح لنفوسیتی بودند که در این میان تنها ۸ مورد (۱۷٪) دارای انفیلتراسیون سلول‌های التهابی در پایه تومور در فاز رشد ورتیکال بودند. تنها در سه مورد (۶/۴٪) سلول‌ها از نوع Spindle بودند و ۴۴ مورد (۹۳/۶٪) حاوی سلول‌های Non-spindle بودند. تنها در ۲ نمونه (۴/۳٪) پسرفت دیده شد و ۳۹ مورد (۸۳٪) فاقد پسرفت بوده

امکان‌پذیر نبوده، نمونه از مطالعه حذف شده است. در مورد نمونه‌های وارد شده، اطلاعات لازم شامل متغیرهای پاتولوژیک ذکر شده و داده‌های موجود در پرونده بیماران مانند سن، جنس و محل آناتومیکی تومور استخراج گردید. متغیرهای نوع بافت‌شناسی، سطح کلارک، فاز رشد تومور، نوع سلول تومورال، پسرفت، اولسراسیون، تهاجم عروقی و ارتشاح سلولی به سادگی تعیین شد. در مورد ضخامت تومور که با خط‌کش برسو اندازه‌گیری می‌شود، به دلیل فقدان میکروسکوپ با قابلیت رویت همزمان دو لام، اندازه‌گیری ضخامت به طور غیرمستقیم ثبت شد به این ترتیب که ابتدا قطر هر Power field توسط خط‌کش برسو تعیین و سپس ضخامت تومور با این نسبت سنجیده شد و برای صحیح ماندن این نسبت در مورد تمامی لام‌ها، از یک میکروسکوپ استفاده گردید. در مورد تعیین تعداد میتوز در میلی‌متر مربع، قسمتی از تومور که بیشترین آنتیپی سلولی و در نتیجه میتوز را داشت در نظر گرفته شد و سپس تعداد میتوز در یک میلی‌متر مربع با بزرگنمایی ۴۰ شمارش گردید که در مورد برخی لام‌ها به علت پیگمانته بودن شدید، شمارش دقیق مقدور نبود. با توجه به ضخامت تومور و تعداد میتوزها، نمایه پروگنوستیک در مورد تومورهای با ضخامت ۱/۵ تا ۳/۹۹ میلی‌متر محاسبه شده و به دو گروه کمتر یا مساوی ۱۹ و بالاتر از ۱۹ تقسیم شد. میزان بقای ۱۰ ساله بیماران نیز براساس چهار متغیر ضخامت تومور، محل ملانوم اولیه، سن و جنس بیمار پیش‌بینی گردید. داده‌ها پس از ثبت در پرسشنامه‌ها و کدبندی، وارد نرم‌افزار SPSS-10 گردید و با استفاده از تست‌های Chi-square و Paired t-test و ANOVA و رگرسیون خطی تحت آزمون قرار گرفتند. محدودیت‌های عمده این مطالعه شامل نقص در ثبت اطلاعات در برخی پرونده‌ها، مشکلات تکنیکی تهیه لام‌ها و هوا گرفتن آنها و نیاز به برش مجدد در مورد برخی نمونه‌ها به علت کیفیت بد لام موجود بود.

میانگین ضخامت برسلو در نمونه‌های واجد تهاجم عروقی ۳/۰۸ میلی‌متر و در نمونه‌های فاقد تهاجم عروقی ۱/۲۲ میلی‌متر بود که براساس t-test از لحاظ آماری معنی‌دار بود ($P=0/001$).

پس از بررسی نمونه‌ها، میزان بقای ۱۰ ساله براساس چهار متغیر سن، جنس، ضخامت تومور و محل آناتومیکی آن محاسبه شد که میانگین آن در ۴۴ نمونه (در ۳ مورد جنسیت نامعلوم بود)، ۷۵/۰۹٪ با انحراف معیار ۲۷/۹ بود. میانگین میزان بقا در زنان ۸۵/۳٪ (انحراف معیار ۱۸/۸۶) و در مردان ۶۶/۵۸٪ (انحراف معیار ۳۱/۵۳) بود که براساس t-test تفاوت آماری معنی‌داری بود ($P=0/002$). میانگین میزان بقا در سن ۶۰ سال و کمتر ۸۵/۷٪ (انحراف معیار ۲۰/۷۲) و در سن بالای ۶۰ سال ۶۰/۶۶٪ (انحراف معیار ۳۱/۰۴) بود که از نظر آماری این تفاوت معنی‌دار بود ($P=0/003$). میانگین میزان بقا در نمونه‌های واجد اولسراسیون ۵۳٪ و در نمونه‌های فاقد آن ۸۱/۵۸٪ بود که این تفاوت نیز براساس t-test از نظر آماری معنی‌دار بود ($P=0/003$). میانگین میزان بقا در نمونه‌های دارای تهاجم عروقی ۶۱/۵٪ و در نمونه‌های فاقد آن ۸۳٪ بود که از نظر آماری این تفاوت معنی‌دار بود ($P=0/002$). میانگین میزان بقا در فاز رشد رادیال ۹۴٪ و در فاز رشد ورتیکال ۵۹٪ بود که این تفاوت از نظر آماری معنی‌دار بود ($P=0/000$). به دلیل نرمال نبودن توزیع متغیر ضخامت برسلو، لگاریتم گرفته شد و مدل رگرسیون خطی براساس لگاریتم ضخامت برسلو ساخته شد که رابطه زیر را با سن بیمار نشان می‌دهد.

$$\text{سال} \times 0/016 + 0/625 - = \text{میلی‌متر} \text{ لگاریتم ضخامت برسلو}$$

بحث

ملانوم بدخیم پوستی در سال‌های اخیر، به علت افزایش میزان بروز مورد توجه محافل علمی بوده است [۴]. ملانوم

و در ۶ مورد (۱۲/۸٪) قضاوت ممکن نبود. از نظر وجود تهاجم عروقی، ۶ مورد (۱۲/۸٪) دارای تهاجم عروقی و ۳۸ مورد (۸۰/۹٪) فاقد تهاجم عروقی بودند و در سه مورد (۶/۴٪) قضاوت ممکن نبود. نمایه پروگنوستیک تنها در تومورهای با ضخامت ۱/۵ تا ۳/۹۹ میلی‌متر محاسبه گردید که از مجموعه ۱۳ نمونه موجود در این دسته، ۱۱ مورد (۷۸/۶٪) نمایه کمتر یا مساوی ۱۹ و ۲ مورد (۱۴/۳٪) نمایه بالای ۱۹ داشتند. در میان نمونه‌های بررسی شده، ۱۰ مورد (۲۱/۳٪) دارای اولسراسیون و ۳۷ مورد (۷۸/۸٪) فاقد اولسراسیون بودند. از نظر توزیع محل آناتومیکی، ۱۷ مورد (۳۶/۲٪) در اندام، ۱۸ مورد (۳۸/۳٪) در سر و گردن و تنه و ۱۲ مورد (۲۵/۵٪) در سطح ولار و ساب اونگوال بودند.

میانگین ضخامت برسلو بر حسب جنس تفاوت معنی‌داری نشان نداد ($P=0/16$). ضخامت برسلو در دو گروه سنی کمتر و بیشتر از ۶۰ سال مقایسه شد که تفاوت معنی‌داری بین دو گروه سنی مشاهده شد ($P=0/04$). میانگین ضخامت برسلو در زنان زیر ۶۰ سال با مردان زیر ۶۰ سال مقایسه شد که تفاوت معنی‌داری مشاهده شد ($P=0/03$). میانگین ضخامت برسلو در زنان بالای ۶۰ سال با مردان بالای ۶۰ سال مقایسه شد که تفاوت معنی‌داری مشاهده نشد ($P=0/9$).

میانگین ضخامت برسلو در سطوح مختلف میتوز سنجیده شد و تفاوت معنی‌داری در میانگین ضخامت برسلو و سطوح مختلف میتوز دیده شد ($P=0/005$). این میانگین نمونه‌های واجد اولسراسیون ۳/۰۲ میلی‌متر و در نمونه‌های فاقد اولسراسیون ۱/۲۸ میلی‌متر بود که این تفاوت براساس t-test از نظر آماری معنی‌دار بود ($P=0/000$). میانگین تعداد میتوز در نمونه‌های واجد اولسراسیون ۷/۴۴ و در نمونه‌های فاقد آن ۱/۲۴ بود که براساس t-test این تفاوت نیز معنی‌دار بود ($P=0/000$).

تأیید یا رد این فرضیه نیازمند بررسی‌های بیشتری است. فرضیه دوم این است که فرآیند تومورال در مردان در سن پایین‌تری نسبت به زنان آغاز می‌شود. تماس بیشتر مردان با اشعه UV در طول زندگی نقطه قوتی برای تأیید این فرضیه است ولی اظهار نظر قطعی‌تر در این مورد نیاز به تحقیق و بررسی بیشتر دارد.

مطالعه‌ای به منظور تعیین توزیع ضخامت برسلو بر حسب جنس، سن و محل درگیری در ۹۵ بیمار مبتلا به ملانوم بدخیم پوستی در بین سال‌های ۱۹۸۱ تا ۱۹۹۰ در منطقه‌ای از ایتالیا انجام شد. در این بررسی میانه سن بیماران ۵۷ سال، میانه ضخامت تومور در زنان ۱/۳۳ میلی‌متر و در مردان ۲/۱۵ میلی‌متر بود. تفاوت ضخامت تومور در مردان با سن کمتر از ۵۷ سال در مقایسه با مردان با سن بالاتر از ۵۷ سال معنی‌دار نبود (۱/۸ میلی‌متر در مقابل ۲/۲ میلی‌متر و $P=0/828$) [۸] که این مورد با یافته‌های این مطالعه متفاوت است. در یک مطالعه دیگر در ایتالیا، ۲۹۷ مورد ملانوم بدخیم مورد مطالعه قرار گرفتند که بروز ملانوم بدخیم با افزایش سن افزایش قابل ملاحظه‌ای نشان داد [۹].

در مطالعه‌ای در کشور آلمان، ۲۷۱۵ مورد مبتلا به ملانوم بدخیم اولیه پوستی که طی سال‌های ۱۹۶۸ و ۱۹۹۹ مراجعه کرده بودند، به مدت حداقل ۵ سال پیگیری شدند که در این بررسی، ۴۵/۴٪ بیماران مراجعه کننده مرد و ۵۴/۶٪ آنها زن بود که این نسبت تقریباً بر عکس مطالعه ارایه شده می‌باشد، لذا می‌توان این تفاوت را به اختلاف نژادی، شرایط محیطی و فرهنگی از نظر میزان تماس با آفتاب و نوع پوشش نسبت داد. از طرفی میانگین سنی بیماران ۵۲/۲ سال بود که در مقایسه با این مطالعه بروز ملانوم در سن پایین‌تری بوده است. در بررسی مذکور ۲٪ موارد از نوع ملانوم اکرال بوده که در مطالعه ما این گونه، شیوعی حدود ۴۲/۶٪ داشت که این تفاوت را می‌توان با توجه به اختلاف نژادی توجیه نمود [۱۰]. با توجه به مطالعات قبلی نیز ملانوم اکرال شایع‌ترین نوع این بدخیمی در آسیایی‌ها می‌باشد [۱]. شایع‌ترین نوع تومور در

یک نئوپلاسم بدخیم می‌باشد که در ابتدا در اثر تکثیر ملانوسیت‌های آتیپیک در سطح اپی‌درم ایجاد می‌شود. این نئوپلاسم ابتدا برای ماه‌ها یا شاید سال‌ها تنها در اپیدرم گسترش می‌یابد. زمانی که یک نئوپلاسم به درم نفوذ کند، متغیرهای متعددی می‌توانند دامنه گسترش و وسعت انتشار بیماری را تحت تأثیر قرار دهند [۵]. در این مطالعه ۴۷ بیمار مبتلا به ملانوم بدخیم اولیه پوستی در طی سال‌های ۷۹-۷۷ تحت بررسی قرار گرفتند. هدف این مطالعه بررسی ضخامت برسلوی تومور در دو جنس و در سنین مختلف و همچنین بررسی ارتباط ویژگی‌های پاتولوژیک تومور با میزان بقای ۱۰ ساله بود.

میانگین ضخامت برسلو در این مطالعه در زنان و مردان تفاوت معنی‌داری نداشت ولی میانگین ضخامت برسلو در سن بالای ۶۰ سال به صورت معنی‌داری بیشتر از میانگین ضخامت برسلو در سن زیر ۶۰ سال بود. نتایج حاصل از این مطالعه نشانگر یک ارتباط خطی بین سن بیمار و ضخامت تومور بود که براساس رابطه زیر قابل محاسبه است:

(سال) سن $\times 0/16 + -0/625 =$ (میلی‌متر) لگاریتم ضخامت برسلو در مطالعه‌های دیگر نیز ضخامت برسلو به طور مشخصی با افزایش سن افزایش یافته است [۶]. همچنین مقایسه ضخامت برسلو در زنان با سن کمتر از ۶۰ سال با مردان کمتر از ۶۰ سال نشان داد که میانگین ضخامت برسلو در مردان این گروه سنی به صورت معنی‌داری بیشتر از زنان هم‌سن می‌باشد. در برخی مطالعات نیز افزایش ضخامت در ارتباط با جنس بیماران تأیید شده است، هر چند این ارتباط ضعیف می‌باشد [۲، ۷]. در توجیه این مشاهده چند فرضیه قابل طرح است. فرضیه اول این که شروع فرآیند تومورال در دو جنس در یک محدوده سنی می‌باشد ولی رشد تومور در مردان سریع‌تر از زنان است. در این صورت می‌بایست میانگین شاخص تعداد میتوز در مردان بیشتر از زنان باشد که در این مطالعه این طور نبوده است. البته با توجه به حجم نمونه کم این مطالعه، نمی‌توان این فرضیه را به صورت قاطع رد کرد و

میتوز یک پیش‌نیاز تزايد تومور بوده و عامل مهمتری نسبت به اولسراسیون می‌باشد [۱۳].

جهت بررسی ارتباط ویژگی‌های پاتولوژیک تومور با میزان بقای ۱۰ ساله پیش‌بینی شده، این میزان براساس ضخامت برسلوی تومور، تعداد میتوز، رشد ورتیکال یا رادیال، وجود یا عدم وجود تهاجم عروقی محاسبه شد. بررسی میزان بقای ۱۰ ساله براساس ضخامت برسلو نشان داد که افزایش ضخامت برسلو به بالاتر از $1/7 \text{ mm}$ تأثیر زیادی روی کاهش میزان بقا دارد. همچنین با افزایش تعداد میتوز به بالاتر از ۶، میزان بقا کاهش چشمگیر می‌یابد. همین طور میانگین میزان بقا در نمونه‌های در فاز رشد ورتیکال، واجد اولسراسیون و واجد تهاجم عروقی به طور معنی‌داری کمتر از نمونه‌های با فاز رشد رادیال، فاقد اولسراسیون و فاقد تهاجم عروقی بود.

در یک مطالعه روی ۲۶۴ مورد ملانوم با فاز رشد ورتیکال، Clark و همکارانش میزان فعالیت میتوزی را به عنوان یکی از سه متغیر عمده پیش‌آگهی علاوه بر ضخامت تومور و ارتشاح لنفوسیتی تومور ثبت نمودند و به طور جانبی، اولسراسیون به عنوان یک متغیر غیروابسته در این زمینه محسوب نگردید [۱۴].

از مجموع این مطالب می‌توان نتیجه‌گیری کرد که ویژگی‌های پاتولوژیک تومور از قبیل ضخامت برسلو، تعداد میتوز، فاز رشد ورتیکال یا رادیال تومور، وجود یا عدم وجود اولسراسیون و وجود یا عدم وجود تهاجم عروقی، عوامل مهمی هستند که به تعیین پیش‌آگهی بیماری کمک کرده و با میزان بقای ۱۰ ساله که براساس متغیرهایی غیروابسته شامل ضخامت تومور، محل تومور، سن و جنس بیمار سنجیده می‌شود، ارتباط مشخصی دارند.

در مجموع با توجه به اهمیت تشخیص زودرس ملانوم بدخیم و شاخص‌های آسیب‌شناختی این نئوپلاسم در تعیین پیش‌آگهی آن، این مطالعه به عنوان مقدمه و پیش‌زمینه‌ای برای استقرار دایمی سامانه ارزیابی کامل شاخص‌های پاتولوژیک در مبتلایان به ملانوم بدخیم مطرح می‌گردد.

این مطالعه نوع ملانوم با انتشار سطحی بود که این میزان در مطالعه ما شیوعی برابر ۸٪ داشت. در این مطالعه ۳۵/۵٪ بیماران دارای تومور با ضخامت کمتر از $0/75$ میلی‌متر بودند که این نسبت در مطالعه ما ۵۳/۲٪ بود. این تفاوت‌ها را می‌توان به زمینه‌های نژادی از جمله میزان پیگمانتاسیون پوستی نسبت داد [۱۰].

بقای ۵ ساله بیماران مبتلا به ملانوم بدخیم پوستی در مطالعه‌ای در اسکاتلند از ۵۸٪ به ۸۰٪ در مردان و از ۷۴٪ به ۸۵٪ در زنان در فاصله زمانی ۱۹۷۹ تا ۱۹۹۳ افزایش یافت که بهبودی قابل ملاحظه‌ای ($P=0/001$) می‌باشد. عمده این بهبود به شیوع بالاتر تومورهای با قطر کم با توجه به تشخیص زودرس آنها نسبت داده شد [۱۱].

در مطالعه‌ای دیگری که به منظور تعیین عوامل پیش‌آگهی و میزان بقا در ملانوم بدخیم انجام شد، ضخامت تومور، زخم در ملانوم اولیه، سن و محل تومور اولیه به عنوان متغیرهای پیش‌بینی پیش‌آگهی مطرح شدند. تنها عامل اضافی در این زمینه در موارد عود بیماری، فاصله زمانی عاری از بیماری و وجود متاستاز سیستمیک در آغاز عود بود [۱۲].

در مقایسه میانگین ضخامت برسلو و میانگین تعداد میتوزها در ملانوم‌های واجد اولسراسیون و تهاجم عروقی، در پاتولوژی با ملانوم‌های فاقد اولسراسیون و تهاجم عروقی اختلاف معنی‌داری مشاهده شد. به این صورت که ضخامت برسلو و تعداد میتوزها در ملانوم‌هایی که اولسراسیون یا تهاجم عروقی در پاتولوژی داشتند، بالاتر بود. این یافته نشان می‌دهد که وجود اولسراسیون و تهاجم عروقی نیز همانند ضخامت برسلو و تعداد میتوز ویژگی‌های پاتولوژیک مهمی هستند که حتماً باید در هنگام بررسی آسیب‌شناسی مورد توجه قرار گیرند. اولسراسیون تومور به عنوان دومین عامل پیش‌آگهی پس از ضخامت برسلو در نظر گرفته می‌شود ولی در اغلب موارد میزان میتوز با اولسراسیون در نظر گرفته نمی‌شود. در یکی از مطالعات اخیر پیشنهاد شده که میزان

Evaluation of primary cutaneous malignant melanoma according to Breslow and Clarke pathological indices

Z. Safaii Naraghi¹
M. Bahadori²
A.H. Ehsani¹
R. Mahmoud Robati^{1*}
M. Ghiasi¹
Z. Nozan[†]

1. Department of Dermatology, Razi Hospital, Tehran university of medical sciences, Tehran, Iran

2. Department of Pathology, Tehran university of medical sciences, Tehran, Iran

3. Researcher, Tehran university of medical sciences, Tehran, Iran

ABSTRACT

Background: Malignant melanoma is one of the fatal cutaneous neoplasms which are curable by early diagnosis. This neoplasm is diagnosed by the biopsy of the suspected lesion. It is essential to classify the tumor based on its histology, thickness, phase of growth, level of invasion, mitotic rate, presence of regression, inflammatory infiltration and ulceration. These descriptions yield some knowledge about the progression of disease and suggest an estimate of the status of the screening system for early diagnosis.

Methods: This is a cross-sectional retrospective descriptive study. Pathological slides with diagnosis of malignant melanoma from 1377 to 1379 that present in the pathology department were assessed according to mentioned pathological indices and the 10-year survival calculated in this regard.

Results: We assessed 47 cases with mean age of 57.38 (SD=5.85) and the gender distribution was 51.1% male and 42.2% female. More than 42% of cases were in Clarke level I, 2.1% Clarke level II, 6.4% Clarke level III, 40.4% Clarke level IV and 8.5% Clarke level V. Fifty three percent of patients were breslow thickness equal to or less than 0.75 millimeter(mm) , 8.5% between 0.76 to 1.69 mm , 27.7% between 1.7 to 3.6 mm and 10.6% greater than 3.61 mm. Mean breslow thickness show no significant difference between males and females but there is a significant relation between thickness and age of the patients. Mean 10-year survivals of patients were 75% and were greater in females than males. We found a linear relation between patient age and breslow thickness that is calculated by the following equation:

$\text{Log Breslow thickness (mm)} = -0.625 + 0.016 \times \text{age (year)}$

Conclusion: Complete recording of clinical and pathological data of patients with malignant melanoma make a proper stream to reach a surveillance system.

Keywords: Breslow thickness, Clarke level, malignant melanoma, pathological indices.

* Tel:+98(21) 44309454

E-mail: robati@razi.tums.ac.ir

References

1. Mackie RM. Disorders of the cutaneous melanocyte. In: Burns T, Breathnach S, Cox N, Ghaffar C. *Rook's textbook of dermatology*. Blackwell science:2004 ; p.1-39.
2. Osborne JE, Hutchinson PE. Clinical correlates of Breslow thickness of malignant melanoma. *Br J Dermatol* 2001; 144: 476-83.
3. Schuchter L, Schultz DJ, Synnestrede M, Torck B, Guerry D, Elder DE. A prognostic model for predicting 10-year survival in patient with primary melanoma, *Annals of Intern Med* 1996; 125:362-375.
4. Queirolo P, Acquati M, Kirkwood JM, Eggermont AM, Rocca A, Testori A. Update: current management issues in malignant melanoma. *Melanoma Res* 2005; 15: 319-24.
5. Friedman RJ, Heilman ER. The pathology of malignant melanoma. *Dermatol Clin* 2002; 20: 659-76.
6. Levine J, Kopf AW, Rigel DS, Bart RS, Hennessey P, Friedman RJ. Correlation of thickness of superficial spreading malignant melanomas and ages of patients. *J Dermatol Surg Oncol* 1981; 7: 311-16.
7. Melia J, Cooper EJ, Frost T, Graham-Brown R, Hunter J, Marsden A. Cancer Research Campaign health education programme to promote the early detection of cutaneous malignant melanoma. II. Characteristics and incidence of melanoma. *Br J Dermatol* 1995; 132:414-21.
8. Bucchi L, Serafini M, Lanzonova G. Breslow thickness of cutaneous malignant melanoma in Ravenna (northern Italy) 1981-1990. *Tumori* 1992; 78: 94-97.
9. Stanganelli I, Raccagni AA, Baldassari L, Calista D, Baldassari L, Calista D, et al. Analysis of Breslow tumor thickness distribution of skin melanoma in Italian region of Romagna 1986-1991; *Tumori* 1994; 80: 416-421.
10. Schmidt-Wendtner MH, Baumert J, Schmidt TH, Plewig G, Volkenandt M, Holzel D. Prognostic Index for cutaneous melanoma: An analysis after follow up of 2715 patients; *Melanoma Research* 2001; 11: 612-626.
11. MacKie RM, Bray CA, Hole DJ, Morris A, Nicolson M, Evans A. Incidence of and survival from malignant melanoma in Scotland: an epidemiological study. *Lancet* 2002 ; 24; 360: 587-91.
12. Reintgen DS, Cox C, Slingluff CL Jr, Seigler HF. Recurrent malignant melanoma: the identification of prognostic factors to predict survival. *Ann Plast Surg* 1992; 28; 45-9.
13. Barnhill RL, Katzen J, Spatz A, Fine J, Berwick M. The importance of mitotic rate as a prognostic factor for localized cutaneous melanoma. *J Cutan Pathol* 2005; 32: 268-73.
14. Clark WH Jr, Elder DE, Guerry D, Braitman LE, Trock BJ, Schultz D. Model predicting survival in stage I melanoma based on tumor progression. *J Natl Cancer Inst* 1989; 81: 1893.