

کارآیی سونوگرافی آگزیلا قبل از عمل در تشخیص متاستاز غدد لنفاوی در سرطان پستان

(بیمارستان امام، انتستیتو کانسر، ۱۳۷۹-۸۰)

دکتر رامش عمران پور* (استادیار)، دکتر شفایق حق شناس (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 محافظه کارانه سوق گردد، اما درمان جراحی آگزیلا تغییر چندانی ننموده است. وضعیت غدد لنفاوی آگزیلا بهترین فاکتور برای تعیین پیش‌آگهی بیماران و بقاء آنهاست. اطلاع از وضعیت غدد لنفاوی آگزیلا، 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 انتستیتو کانسر بستری شدند و کـاندید عمل جراحی Modified Radical Mastectomy با Breast Conserving Surgery شدند، شامل ۱۰۰ نفر، وارد مطالعه گردیدند و سونوگرافی ناحیه آگزیلاری روی ایشان قبل از عمل جراحی دیسکسیون آگزیلا انجام گردید. (stage T₁, T₂, T₃ کلینیکی)

یافته‌ها: اغلب بیماران در stage II بیماری و تعداد قابل نوجهی از آنان (۲۸ مورد) در stage III پاتولوژیک بودند. حساسیت سونوگرافی در تشخیص متاستاز بد خیم 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 نیست، و مورد اختلاف نظر است، اما نقش پرگنوستیک آن بسیار مهم می‌باشد. تلاش در جهت هر چه محدودنر کردن دیسکسیون آگزیلا، به متظور کاهش عوارض آن، منجر به

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

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

کلیه بیماران قبل از عمل تحت بررسی دقیق سونوگرافی ناحیه آگریلا ری قرار گرفتند و این بررسی توسط یک رادیولوژیست مخبر 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 Permanent مقایسه گردید.

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

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

پیمدايش تکنیکهای لفادنکتو می غده لنفاوی پیشفرمول¹ sentinel LN dissection گشته است. غده پیشفرمول اولین غده لنفاوی است که پک تومور خاص را درناز می کند و ممکنست بوسیله ایزو سولفان بلو bluedye یا ماده رادیو ایزو توب یا هر دو مشخص گردد. اگر غده پیشفرمول دارای متاستاز نباشد، شاید بتوان از دیسکسیون آگریلا، صرف نظر کرد و اگر غده لنفاوی پیشفرمول دارای متاستاز باشد، ALND² کلاسیک بایستی انجام شود. اما در حال حاضر، با توجه به عدم امکان سنتی گرافی در مراکز درمانی مختلف، در سطح کشور و عدم امکان تهیه پرروب (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 در صدد برآمدیم تا وضعیت غدد لنفاوی آگریلا را با تکنیک سونوگرافی که روشنی 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 بیمارانیکه فقط با آدنوپاتی آگریلا ری (راکتیو یا درگیر) مراجعه می‌کنند، نیز به نتایج سونوگرافی اعتماد کرد.

یافته‌ها

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

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

%	Stage 0 (insitu Tumor)
٪۳	Stage I
٪۲۶	Stage IIA
٪۲۸	Stage IIB
٪۱۷	Stage IIIA
٪۱۱	Stage IIIB

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 انتیتوکنسر بستری شدند و کالبد عمل جراحی Modified Radical Mastectomy یا Breast Conserving 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 انسریونال جهت درمان

¹ Sentinel Lymphnode Biopsy (SLNB)

² Axillary Lymphnode Dissection (ALND)

بیماری مبتلایان مؤثر دانسته‌اند. در یک مطالعه رتروسپکتیو (۹) بر روی ۱۸۷ بیمار با کارسینوم T₂ و T₁ مهاجم پستان، halo ratio $\frac{h}{T}$ area بر اساس سونوگرافی قبل از عمل بیماران محاسبه شد متوسط halo ratio 0.38 ± 0.12 بود و ۴۲٪ به عنوان نقطه cut off point تعیین شد. افرادی که high halo ratio داشتند، پرتوگنوز بد و روی هم رفته، شانس بقای کمتری داشتند.

اختصاصی بودن high halo ratio در تومور T₁ برای پیشگیری متاستاز غده لنفاوی آگریلا، ۰.۳۸/۱ و NPV ۰.۸۶/۸ بود و در تومورهای زیر ۱۰ mm، ۰.۱۰ NPV 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، ۱۵۸ غده لنفاوی را در ۴۰ بیمار مبتلا به سرطان پستان، پس از دیسکسیون آگریلا، در محیط Waterbath بررسی کرد. با توجه به علامت فقدان ناف چربی، Disruption ناحیه کورتیکال و نسبت محور بلند به کوتاه کمتر از ۰.۷۶، LN‌های متاستاتیک به تعداد ۳۸ مورد مشخص شد که قابل مقایسه با ۴۵ مورد در بررسی پاتولوژیک می‌باشد. در این مطالعه اختصاصی ترین علامت متاستاز، فقدان hilus بوده و علامت مثبت سونوگرافیک در غدد لنفاوی با قطر بیشتر از ۱۰ mm صحیح‌تر از غدد لنفاوی کوچکتر بود.

در مطالعه مشابهی توسط Tateishi و همکارانش (۱۰)، ۲۷ غده در میان در محیط آب سونوگرافی شد. اندازه‌ای مورد بررسی سایز بزرگتر از ۱۰ mm، شکل دایره‌ای (نسبت کوچکترین محور به بزرگترین محور بین ۰/۵ تا ۱)، حدود sharp واکو داخلی هیپاکوئیک با حذف ناف چربی بود.

از بین این اندازه‌ها، شکل دایره‌ای (circular)، بهترین انداز افتراق نود متاستاتیک از غیر متاستاتیک بود. (۰.۷۳ sensitivity و ۰.۶۵ specificity) و بهترین ترکیب (۰.۷۳ sensitivity و ۰.۶۵ specificity) به ترتیب (۰.۸۵ و ۰.۷۳) زمانی بوده که حداقل سه معیار فوق در کنار هم وجود داشتند. این مطالعه نشان داد که sensitivity و Specificity سونوگرافی کمتر از ۹۰٪ است و این تکنیک غیر تهاجمی نمی‌تواند برای غربالگری) متاستاز غده لنفاوی optimal باشد. لذا وی در

جدول ۲- مقایسه نتایج سونوگرافی و پاتولوژی در بررسی غدد لنفاوی اگریلا در ۱۰۰ بیمار مبتلا به سرطان پستان در انتیتوکاپسر بیمارستان امام خمینی (ره) طی سالهای ۱۳۷۹-۸

پاتولوژی	منفی	مثبت	منفی	مثبت
	۱۳	۴۷		۲۲
		۸		

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

True Neg.	۰/۳۲
False Neg.	۰/۱۳
True Pos.	۰/۸۷
False Pos.	۰/۱

میزان sensitivity در تمام stageها، ۰.۷۸ و میزان specificity در تمام stageها، ۰.۷۹ بدست آمد. ارزش اخباری مثبت (PPV)، ۰.۸۰ و ارزش اخباری منفی (NPV)، ۰.۷۰ می‌باشد.

همانگونه که در جدول شماره ۱ ملاحظه شد با وجود حذف بیماران stage III کلینیکی، از مطالعه، حدود ۰.۲۸ بیماران، بر طبق بررسی پاتولوژیک در stage III قرار دارند، که اگر مجدداً این گروه از آمار کنار گذاشته شود، در stage O و I و II sensitivity سونوگرافی ۰.۷۲ و specificity ۰.۷۹ می‌باشد. در stage ها فوق، PPV، ۰.۷۸ و NPV، ۰.۷۴ می‌باشد.

در بررسی مقایسای تعداد LN‌ها مثبت گزارش شده در سونوگرافی و پاتولوژی R=0.4=pearson correlation coefficient (non-correlated) محسوب می‌شود.

بحث

در تعدادی از مطالعات، سونوگرافی به عنوان یک روش تصویری دقیق برای تشخیص متاستاز غده لنفاوی اگریلا در کاپسر پستان مطرح شده است (۰.۶۹، ۰.۱۳، ۰.۱۶) و حتی گاه نتایج سونوگرافی قبل از عمل را در تعیین پیش‌آگهی (بقا) بدون

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

از طرفی در موارد مثبت سونوگرافیک با احتمال ۸۵٪ در گیری پاتولوژیک در غدد لنفاوی آگزیلا 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 ۹۰٪ افزایش دهد و ۹۱٪ PPV، ۹۱٪ NPV 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 آگزیلا، قبل از عمل قرار گرفتند و ۶۹ نفر که غده لنفاوی قابل رویت در سونوگرافی داشتند، FNAC شدند که از این تعداد ۳۱ مورد در بررسی سیتوپاتولوژیک بدخیم بوده و در پاتولوژی permanent ۸۷ نفر از ۱۸۵ نفر، غده لنفاوی مثبت داشتند. لذا بیوپسی نود نگهبان، در ۱۷٪ بیماران بعلت 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 موردي بیشتری هستیم.

مطالعه دیگری (۱۱) به مقایسه U.S با آنالیز طبق سیگنالهای اکو back-scattered sensitivity و ۹۳٪ و specificity ۹۲٪ و accuracy ۹۲٪ را یافت. وی این روش را به علت دقت بیشتر بر سونوگرافی معمولی ترجیح داد. 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، specificity ۸۴٪ و sensitivity ۹۲٪ و accuracy ۹۷٪ را نشان داد. PPV ۹۲٪، NPV ۹۰٪ بود.

در مطالعه A و همکاران (۵) در سال ۱۹۹۶، بررسی سونوگرافیک آگزیلا بر معاینه بالینی در تعیین وضعیت LN‌های آگزیلاری 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 و Hergan-K (۴) کلاسیفیکاسیون Axillary status (به صورت مثبت یا منفی، از نظر متاستاز به لymph node) در ۹۰٪ موارد در تمام T-Stage ها و در ۹۴٪ 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 LN غیر طبیعی، در سونوگرافی بدلیل عدم وجود کرایتریاهای LN غیر طبیعی، در سونوگرافی غیر قابل تشخیص بوده است.

۲- سونوگرافی انجام شده در این تحقیق، با پرروب ۵MHZ انجام شده که حساسیت تشخیصی آن به مراتب کمتر از پرروب ۱۰-۱۵MHZ استفاده شده در سایر مطالعات خارجی می‌باشد.

در مجموع به عنوان نتیجه، با توجه به ارزش مثبت سونوگرافی (PPV)، و ارزش اخباری (NPV)، 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. Hashimoto 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 nods 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 sonographyic detection of axillary lymph node metastases in breast cancer J ultrasound med 15(3): 241-6, 1996.