

درجه بندی توده‌های بدخیم پستان بر اساس مشخصات بافت‌شناختی

دکتر رامین آذرهوش* - دکتر محمدجعفر گلعلی پور** - ناصر بهنام پور*** - دکتر آزاده بشرخواه****

چکیده

سرطان پستان شایع‌ترین بیماری بدخیم زنان محسوب می‌شود. یکی از عواملی که با پیش‌آگهی سرطان پستان رابطه دارد درجه توده است. این مطالعه به منظور بررسی درجه توده‌های بدخیم پستان و رابطه آن با عوامل مرتبط صورت گرفته است. تحقیق حاضر از نوع مطالعه توصیفی - تحلیلی می‌باشد که به روش مقطعی صورت پذیرفت. داده‌ها بر اساس اطلاعات موجود در پرونده بیماران و فایل بخش آسیب‌شناسی مرکز آموزشی درمانی ۵ آذرگرجان به دست آمدند. همه بیماران در مدت سه سال (۱۳۷۵ الی ۱۳۷۷) در این مرکز تحت عمل جراحی بافت برداری (بیوپسی) یا برداشتن پستان (ماستکتومی) قرار گرفته بودند. در مورد هر یک از نمونه‌ها معیارهای جدول درجه‌بندی بلوم و ریچاردسون بر اساس مرور تعداد میتوزها، توبول‌سازی و چندشکل شدن هسته (پلئومورفیسم) مورد توجه قرار گرفت. نتایج حاصل از این مطالعه عبارتند از: (۱) بیشترین فراوانی نوع بافت‌شناختی توده، سرطان مجرانی مهاجم و کمترین آن سرطان توبولر بوده است. (۲) بیشترین افراد مبتلا به سرطان پستان در سنین ۳۶-۴۵ سالگی و کمترین آن در محدوده سنی ۲۶-۳۵ سالگی قرار داشتند. (۳) بیشترین فراوانی در توده پستان با درجه یک و کمترین فراوانی در درجه سه بوده است. (۴) بین مقدار میتوز و میزان توبول‌سازی توده رابطه کاملاً معنی داری وجود داشت. همچنین میزان چندشکل شدن هسته با مقدار میتوز توده به طور مستقیم رابطه داشته ولی بین چندشکل شدن هسته و میزان توبول‌سازی توده رابطه‌ای مشاهده نشد. با توجه به اهمیت درجه بندی توده پستان در تعیین پیش‌آگهی و درمان بیماران، ضروری است برای تمام بیماران در گزارش‌های آسیب‌شناسی، درجه توده قید شود.

واژه‌های کلیدی: درجه بندی، سرطان پستان، آسیب‌شناسی بافتی، چندشکل شدن هسته، میتوز، توبول‌سازی

* - استادیار دانشگاه علوم پزشکی گرگان

*** - پزشک عمومی

* - متخصص آسیب‌شناسی و عضو هیأت علمی دانشگاه

*** - کارشناس ارشد آمار حیاتی و عضو هیأت علمی دانشگاه

مقدمه

سرطان پستان شایع‌ترین بیماری بدخیم در زنان محسوب می‌شود. آمارهای مختلف، فراوانی گوناگونی را در میان اقوام، نژادها و ملل مختلف نشان می‌دهد، به طوری که در ژاپن نسبت آن یک دوازدهم انگلستان است. از نظر بافت‌شناسی نیز اشکال متفاوت و تفاوت‌های چشمگیری در نقاط مختلف دنیا به چشم می‌خورد. به عنوان مثال سرطان مدولاری و کومدو (که با پیش‌آگهی بهتری همراه‌اند) در کشور ژاپن بیشتر از سایر نقاط دنیا گزارش شده است (۱).

عوامل محیطی که از محیط زیست فرد نشأت می‌گیرند نقش مهمی در پیدایش سرطان پستان زنان بازی می‌کنند. به عنوان مثال زنان ژاپنی که به آمریکا مهاجرت کرده‌اند پس از گذشت یک نسل، بیشتر از زنان ساکن ژاپن، در معرض ابتلا به این بیماری بوده‌اند (۱).

سرطان پستان در کودکان و نوجوانان نادر است و به ندرت در زنان زیر ۲۵ سال دیده می‌شود. پیش‌آگهی آن نزد بیماران جوان‌تر نسبت به بیماران مسن‌تر نامطلوب می‌باشد. بررسی‌های آماری نشان داده‌اند که ۳۰ درصد سرطان‌های پستان در زنان کمتر از سن ۵۰ سال اتفاق می‌افتد (۱).

از سالیان گذشته کوشش‌های فراوانی برای درجه‌بندی توده‌های پستان صورت گرفت. از آن جا که مطالعات مختلف صورت گرفته رابطه پیش‌آگهی سرطان پستان و درجه بدخیمی را آشکار ساخته‌اند، اهمیت این کوشش‌ها به خوبی روشن می‌گردد. عواملی که با پیش‌آگهی رابطه دارند، عبارت‌اند از: اندازه توده اصلی، میزان چسبیدن توده

به نسوج اطراف، وجود درگیری پوستی، مرحله توده، درجه تمایز سلول‌های توده شدن توأم با فراوانی میتوز، گوناگونی شکل هسته (چندشکل شدن) و اندازه آن و وجود هستک‌ها. توده‌هایی که اندازه بزرگتری دارند، یا این که به دیواره قفسه سینه چسبیده‌اند، و یا این که به پوست حمله کرده‌اند از پیش‌آگهی ضعیف‌تری برخوردارند. همچنین بررسی‌ها نشان داده‌اند سلول‌هایی که از تمایز ضعیف‌تری برخوردارند، با پیش‌آگهی بدتر همراه می‌باشند (۲).

برای نخستین بار در سال ۱۹۶۲ بلوم براساس مطالعه بافت‌شناسی و سلول‌شناسی یک نظام درجه‌بندی برای سرطان‌های پستان عرضه نمود تا به یاری آن بتوان پیش‌آگهی بیمار را تعیین کرد. معیارهای بافت‌شناسی که توسط بلوم و پس از وی به وسیله هارت‌ویت و تاف برای درجه بندی توده بکار برده شدند شامل درجه تمایز ساختاری توده که توسط میزان تشکیل توبول تعیین می‌گردد، تخمین گوناگونی در ریخت‌شناسی (مورفولوژی) هسته و رنگ‌آمیزی آن و فراوانی هسته‌های پررنگ و اشکال میتوزی می‌باشد. اگر توده، ساختمان توبولی خوبی از خود نشان دهد، از حیث سلول‌شناسی، سلول‌ها یک دست و یکنواخت بوده و شواهد پررنگ بودن هسته و اشکال میتوتیک ناچیز باشد، از یک پیش‌آگهی مطلوب حکایت دارد. از طرفی اگر درجه پررنگی بالا بوده، اشکال میتوتیک زیاد باشد و تشکیلات توبولی ناچیز و یا وجود نداشته باشد، پیش‌آگهی ضعیف است (۳).

با توجه به شیوع بالای سرطان پستان در منطقه این تحقیق به درجه‌بندی توده پستان و تعیین رابطه آن با متغیرهایی مانند سن بیمار، نوع توده و حجم آن می‌پردازد.

وسایل و روش‌ها

یکصد اسلاید بافت‌شناسی از نمونه ضایعات توده‌ای پستان از یکصد بیمار واجد تشخیص آسیب‌شناسی توده اولیه بدخیم پستان انتخاب و بررسی شد. این عده، طی سال‌های ۱۳۷۵ لغایت ۱۳۷۷ برای جراحی توده (نمونه برداری یا برداشتن پستان)، به مرکز آموزشی درمانی پنجم آذر وابسته به دانشگاه علوم پزشکی گرگان مراجعه کرده بودند. تحقیق حاضر یک مطالعه توصیفی - تحلیلی بود که به روش مقطعی، بر اساس اطلاعات موجود در فایل بخش آسیب‌شناسی و پرونده بیماران در مدت ذکر شده، انجام گرفته است. تمام اسلایدهای آسیب‌شناسی مورد بازنگری قرار گرفت و بر اساس جدول بلوم و ریچاردسون برای هر کدام از افراد مورد مطالعه نمره مربوط به تویول سازی، چندشکل شدگی و میتوز محاسبه شد.

نمره میتوزها بر مبنای تعداد میتوز در ۱۰ میدان

شماره ۴۰ میکروسکوپ (بزرگنمایی ۴۰۰ برابر) بررسی شد و مابقی نمره‌ها (نمرات مربوط به میزان تویول سازی توده و چندشکل شدگی سلول) بر اساس مطالعه دقیق بخش‌های مختلف توده با بزرگنمایی‌های مختلف داده شد. لازم به ذکر است برای محاسبه مقادیر فوق و چگونگی ارزیابی درجه بندی آسیب‌شناسی بافتی توده پستان، از جدول بلوم و ریچاردسون استفاده شده است (جدول شماره یک).

بر اساس این جدول معیارهایی که در هر اسلاید میکروسکوپی به آنها دقت می‌شود، عبارتند از:

(۱) تویول‌سازی، (۲) تعداد میتوزهای بافت و (۳) چندشکل شدگی هسته‌های سلول‌های توده شده. بر این اساس، به هر کدام از معیارهای گفته شده، نمره‌ای داده می‌شود که مجموع این نمرات درجه توده را معین می‌نماید.

جدول شماره (۱): جدول بلوم و ریچاردسون برای درجه بندی سرطان پستان

نمره	تعریف	تظاهر
۱	بیش از (۵۰)	تویول‌سازی
۲	(۱۰-۵۰)	
۳	کمتر از (۱۰)	
۱	(۰-۱۰)	تعداد میتوزها در 40 obj (10 HPF)
۲	(۱۱-۲۰)	
۳	(بیش از ۲۰)	
۱	تغییرات مختصر هسته سلول‌های توده	چندشکل شدن هسته
۲	تغییرات متوسط هسته سلول‌های توده	
۳	تغییرات شدید هسته‌های سلول‌های توده	

اعداد داخل پرانتز نشان‌دهنده درصد می‌باشد.

بیشترین فراوانی درجه توده مربوط به توده‌های درجه یک (۵۷ درصد)، سپس درجه دو (۳۶ درصد) و کمترین آن مربوط به توده‌های درجه سه بوده است (۷ درصد).

بررسی حجم توده (حاصل ضرب ابعاد توده) و احتمال رابطه آن با درجه توده نشان داد که بسیاری از آنها حجمی بین ۱۰-۱۲ سانتی متر مکعب و اکثر آنها کمتر از ۲۰ سانتی متر مکعب (۸۰ درصد) دارند ولی رابطه‌ای بین حجم توده‌ها و درجه آنها به دست نیامد. حداقل قطر توده نیز ۰/۵۵ سانتی متر و حداکثر آن ۹ سانتی متر بود که در ۸۹ درصد موارد، قطر توده کمتر یا مساوی ۴ سانتی متر و در ۱۱ درصد، بزرگتر از ۴ سانتی متر بود. آزمون‌های آماری رابطه معنی‌داری بین بزرگترین قطر توده و درجه آن نشان ندادند.

بر اساس نمره چندشکل شدگی هسته و نمره توپول‌سازی نشان داده شد که میان میزان چندشکل شدن و میزان توپول‌سازی رابطه معنی‌داری وجود ندارد (جدول شماره ۲).

همچنین بررسی دیگری برای تعیین رابطه نمره تعداد میتوز با نمره چند شکل شدگی هسته انجام پذیرفت که در ۶۲ مورد، نمره چندشکل شدگی ۲ و در ۴۶ مورد نمره تعداد میتوز ۲ بود که حداکثر نمره‌ها را در هر گروه تشکیل می‌داد. آزمون χ^2 نشان داد که میان چندشکل شدگی هسته با تعداد میتوز به طور معنی‌دار رابطه دارد ($p < 0.01$) (جدول شماره ۳).

با بررسی نمره تعداد میتوز در مقابل نمره توپول‌سازی از ۱۰۰ مورد، ۴۳ مورد، نمره میتوز ۱، ۴۶ مورد، نمره میتوز ۲ و ۱۱ مورد، نمره میتوز ۳ کسب کردند.

سه درجه بندی بافت‌شناسی که از آن حاصل می‌شود از درجه یک تا سه مرتب می‌شوند. نمره‌های ۳ تا ۵ نشانه درجه یک یا بدخیمی پایین توده است. نمره‌های ۶ و ۷ معرّف درجه دو یا بدخیمی متوسط و نمره‌های ۸ و ۹ مبین درجه سه یا بدخیمی بالا می‌باشند (۴).

بر اساس مقایسه انواع متغیرهای مورد نظر شامل سن، نوع توده، ابعاد و حجم آن، نمره توپول‌سازی، نمره تعداد میتوز در 10HPF و چندشکلی شدن سلولی و به کمک آزمون‌های آماری مختلف، نتایج ذیل به دست آمد.

یافته‌ها

در این پژوهش بیماران بر اساس داده‌های بدست آمده به سه رده سنی ۲۶-۳۵، ۳۶-۴۵ و ۴۶-۵۵ تقسیم شدند که بیشترین افراد در محدوده سنی ۳۶ تا ۴۵ سال بوده (۴۰ درصد) و کمترین آنها در محدوده سنی ۲۶ تا ۳۵ سال قرار داشتند (۶ درصد).

از میان افرادی که در محدوده سنی ۳۶-۴۵ بودند، ۲۲ نفر توده درجه یک، ۱۷ نفر توده درجه دو و یک نفر توده درجه سه داشتند. سن ۲۴ نفر بین ۴۶-۵۵ سال بود که ۱۹ نفرشان توده درجه یک، ۱۳ نفر توده درجه دو و ۲ نفر توده درجه سه داشتند که از نظر شیوع دومین گروه نسبی بودند. با توجه به آزمون‌های آماری بین سن و درجه توده رابطه معنی‌داری مشاهده نشد.

از انواع بافت‌شناسی توده بدخیم پستان، فقط ۵ نوع آن در بیماران تحت مطالعه دیده شدند که به ترتیب فراوانی عبارتند از: سرطان مجرای مهاجم (۸۹ درصد)، سرطان لیولر (۵ درصد)، سرطان داخل مجرای درجا (۳ درصد)، سرطان تلوئیدی (۲ درصد) و سرطان توپولر (۱ درصد).

جدول شماره (۲): توزیع فراوانی نمره چندشکل شدگی هسته به تفکیک نمره تویول سازی توده

نمره چندشکل شدگی	نمره تویول سازی		
	۱	۲	۳
۱	۱۶	۲۸	۴۸
	(۱۶)	(۲۸)	(۴۸)
۲	۵	۲۲	۳۶
	(۵)	(۲۲)	(۳۶)
۳	۲	۱۲	۱۶
	(۲)	(۱۲)	(۱۶)
جمع	۲۳	۶۲	۱۰۰
	(۲۳)	(۶۲)	(۱۰۰)

اعداد داخل پرانتز نشان دهنده درصد می باشد.

با توجه به آزمون آماری χ^2 داده ها بیانگر آن است که ، میزان چندشکل شدگی هسته با میزان تویول سازی رابطه معنی دار ندارد.

جدول شماره (۳): توزیع فراوانی نمره تعداد میتوز به تفکیک نمره چندشکل شدگی هسته

نمره چندشکل شدگی هسته	نمره تعداد میتوز		
	۱	۲	۳
۱	۱۴	۷	۲۳
	(۱۴)	(۷)	(۲۳)
۲	۲۵	۳۳	۶۲
	(۲۵)	(۳۳)	(۶۲)
۳	۴	۶	۱۵
	(۴)	(۶)	(۱۵)
جمع	۴۳	۴۶	۱۰۰
	(۴۳)	(۴۶)	(۱۰۰)

با توجه به آزمون آماری χ^2 داده ها بیانگر آن است که ، میزان چندشکل شدگی هسته با تعداد میتوز توده به طور معنی دار رابطه دارد ($p < 0.0120$).

جدول شماره (۴): توزیع فراوانی نمره تعداد میتوز به تفکیک نمره تویول سازی توده

نمره تویول سازی	نمره تعداد میتوز		
	۱	۲	۳
۱	۳۵	۱۳	۴۸
	(۳۵)	(۱۳)	(۴۸)
۲	۸	۲۱	۳۶
	(۸)	(۲۱)	(۳۶)
۳	۰	۱۲	۱۶
	(۰)	(۱۲)	(۱۶)
جمع	۴۳	۴۶	۱۰۰
	(۴۳)	(۴۶)	(۱۰۰)

با توجه به آزمون آماری χ^2 داده ها بیانگر آن است که، تعداد میتوز و میزان تویول سازی توده کاملاً با هم رابطه دارند ($p < 0.0001$).

حاضر نیز اکثر توده‌های بدخیم پستان از نوع مجرایي تشخیص داده شدند (۸۹ درصد). در یک گزارش مستند از منطقه رفسنجان، با بررسی ۶۲ مورد سرطان پستان در مرکز آموزشی - درمانی علی ابن ابیطالب (ع) (۴) نیز برای فراوانی سرطان مهاجم داخل مجرایي ۸۹/۲ درصد و برای سرطان مدولاری ۲/۷ درصد، به دست آمد که بسیار نزدیک به مطالعه حاضر است (۵).

همچنین در این مطالعه، رابطه معنی داری بین حجم توده و درجه آن به دست نیامد که این نکته نیز با مطالعات گذشته منطبق است (۱).

پژوهش‌های انجام شده نشان داده‌اند که سرطان مهاجم مجرایي با خطر پایین، همراه با چند شکل شدگی شدید سلولی در مقایسه با سرطان بدون چندشکل شدگی سلولی تمایل به عود بیشتری از خود نشان می‌دهد. این امر ناظر به این واقعیت است که سرطان مهاجم داخل مجرایي پستان همراه با چند شکل شدگی در آزمایش‌های بالینی آینده باید به عنوان توده‌های مستعد خطر زیاد در نظر گرفته شوند (۶). در ارتباط با مقایسه ۳ معیار درجه بندی توده پستان با یکدیگر نظیر آن چه که در این بررسی انجام گرفته است، مقاله‌ای در پیشینه پژوهش‌های انجام شده، یافت نشد. با توجه به اهمیتی که درجه بندی توده برای پیش‌آگهی بیماری و نحوه درمان بیمار دارد، همچون پژوهش‌های دیگر (۷)، بررسی‌های بیشتر در این زمینه با بهره‌گیری از امکانات پیشرفته نظیر روش‌های ایمنی-بافت‌شناسی و میکروسکوپ الکترونی مؤکداً توصیه می‌شود (۸).

هرچه نمره میتوز افزایش می‌یافت، تعداد جمعیت مبتلایان نیز کمتر می‌شد. از طرفی در ۴۸ مورد، نمره توبول‌سازی ۱ و ۳۶ مورد، نمره ۲ و ۱۶ مورد، نمره ۳ داشتند. به این ترتیب هرچه نمره توبول‌سازی افزایش می‌یافت (یعنی در واقع میزان تشکیل توبول کمتر می‌شد) تعداد افراد درگیر نیز کمتر می‌شدند (جدول شماره ۴). با توجه به آزمون χ^2 داده‌ها بیانگر آن هستند که تعداد میتوز و میزان توبول‌سازی توده به طور معنی‌دار با یکدیگر رابطه دارند ($p < 0.0001$).

شایان ذکر است که در یکصد فرد تحت بررسی یک مورد سرطان پستان در مردی ۷۳ ساله مشاهده شد.

بحث

از لحاظ سنی، اوج شیوع سرطان پستان پس از یائسگی ذکر شده و ندرتاً قبل از ۲۵ سالگی یافت می‌شود. حدود ۳۰ درصد مبتلایان در سنین کمتر از ۵۰ سال هستند و ۵۰ درصد آن بین ۷۰-۵۰ سال، و بقیه در سنین بیشتر از ۷۰ سال قرار دارند (۲). در حالی که در بررسی حاضر بیشترین فراوانی سنی در محدوده ۴۵-۳۶ سالگی است. در مطالعه ما کمترین سن ابتلا به توده، ۲۶ سالگی و کمترین محدوده سنی ۳۵-۲۶ سالگی بود.

از لحاظ میزان بروز انواع بافت‌شناسی توده بدخیم پستان، سرطان مهاجم مجرایي خالص ۵۲/۶ درصد و نوع مخلوط آن ۲۲ درصد (جمعاً ۷۴/۶ درصد) گزارش شده است که کلاً بیشترین فراوانی را از میان سرطان‌های پستان به خود اختصاص می‌دهند. کمترین فراوانی مربوط به توده مختلط لوبولر-داخل مجرایي است (۰/۶ درصد) (۲). در بررسی

منابع

- 1 - David J, Ashly. Evan's histological appearance of tumors. Tumours of mammary gland. Forth Ed Edingburgh, Churcill Livingstone; 1990. p.440 -455
- 2 - Ramzi S, Vinay K, Stanley L. Pathologic basis of disease 5th Ed. Philadelphia, W.B. saunders company 1994; 1100-1115
- 3 - Perez M. Gross and microscopic pathology donegan W.L. : Cancers of the breast, 4th Ed, Philadelphia, W.B. Saunders 1995; 265-274
- 4 - Tteissing F, Hune K, Harske G, Meyer W. Histological grading of breast cancer. Interobserver, reproclucibility and prognositc significance. Pathol Res Pract 1990; 186; 732-6
- ۵ - آبنیکی فرحناز، کریمی حمید. بررسی معیارهای هیستوپاتولوژیک تعیین کننده پیش آگهی در سرطان‌های پستان. پایان‌نامه دکتری. دانشگاه علوم پزشکی رفسنجان، ۱۳۷۵، صص ۱۴۴-۱۴۶
- 6 - Rank F, Dombernow S, Jespersen N, Pedersen B, Keiding N. Histologic malignancy grading of invasive duetal carcinoma. Cancer 1987; 60(6) : 1299-305
- 7 - Sabiston D, Lyerly H. Textbook of surgery. 5th Ed. philadelphia: W.B. Saunders company; 1997, p:571
- 8 - Rosai J. Surgical pathology, St. Louis, Mosby 1996; 1623-1626