

## کارآیی سونوگرافی آگزایلا قبل از عمل در تشخیص متاستاز

### غدد لنفاوی در سرطان پستان

(بیمارستان امام، انستیتو کانسر، ۸۰-۱۳۷۹)

دکتر رامش عمران پور\* (استادیار)، دکتر شقایق 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 کرده، اما درمان جراحی آگزایلا تغییر چندانی ننموده است. وضعیت غدد لنفاوی آگزایلا بهترین فاکتور برای تعیین پیش آگهی بیماران و بقاء آنهاست. اطلاع از وضعیت غدد لنفاوی آگزایلا، 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 بخش های انستیتو کانسر بستری شدند و کاندید عمل جراحی Modified Radical Mastectomy یا Breast Conserving Surgery شدند، شامل ۱۰۰ نفر، وارد مطالعه گردیدند و سونوگرافی ناحیه آگزایلا روی ایشان قبل از عمل جراحی دیسکسیون آگزایلا انجام گردید. (T<sub>2</sub>, T<sub>1</sub> stage کلینیکی)

**یافته ها:** اغلب بیماران در stage II بیماری و تعداد قابل توجهی از آنان (۲۸ مورد) در stage III پاتولوژیک بودند. حساسیت سونوگرافی در تشخیص متاستاز بدخیم 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 نمی باشد.

### مقدمه

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

وجود متاستاز غدد لنفاوی بخصوص در تومورهای کوچک، نیاز به درمان adjuvant را تعیین می کند و تعداد متاستاز بر نوع درمان adjuvant مؤثر است هر چند نقش Axillary LN dissection، بعنوان یک اقدام درمانی مشخص نیست، و مورد اختلاف نظر است، اما نقش پرگنوستیک آن بسیار مهم می باشد. تلاش در جهت هر چه محدودتر کردن دیسکسیون آگزایلا، به منظور کاهش عوارض آن، منجر به

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

کلیه بیماران قبل از عمل تحت بررسی دقیق سونوگرافیک ناحیه آگزيلاری قرار گرفتند و این بررسی توسط یک رادیولوژیست مجرب 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 Permenant مقایسه گردید.

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

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

## یافته‌ها

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

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

| Stage 0 (insifu Tumor) | %   |
|------------------------|-----|
| Stage I                | ۳%  |
| Stage IIA              | ۳۶% |
| Stage IIB              | ۲۸% |
| Stage IIIA             | ۱۷% |
| Stage IIIB             | ۱۱% |

پسیدایش تکنسیکهای لنفادنکتومی غده لنفاوی پیشقراول<sup>۱</sup> sentinel LN dissection گشته است. غده پیشقراول اولین غده لنفاوی است که یک تومور خاص را درناژ می‌کند و ممکنست بوسیله ایزوسولفان‌بلو blue dye یا ماده رادیو ایزوتوپ یا هر دو مشخص گردد. اگر غده پیشقراول دارای متاستاز نباشد، شاید بتوان از دیسکسیون آگزिला، صرف‌نظر کرد و اگر غده لنفاوی پیشقراول دارای متاستاز باشد، ALND<sup>۲</sup> کلاسیک بایستی انجام شود. اما در حال حاضر، با توجه به عدم امکان ستی‌گرافی در مراکز درمانی مختلف، در سطح کشور و عدم امکان تهیه پروب (Gamma Detector) و سایر مشکلات اجرایی و تکنیکی موجود، این روش رویتین 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 درصدد برآمدیم تا وضعیت غدد لنفاوی آگزيلاری را با تکنیک سونوگرافی که روشی 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 آگزيلاری (راکتیو یا درگیر) مراجعه می‌کنند، نیز به نتایج سونوگرافی اعتماد کرد.

## 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 انستیتو کانسر بستری شدند و کلتید 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 انسزیونال جهت درمان

<sup>۱</sup> Sentinel Lymphnode Biopsy (SLNB)

<sup>۲</sup> Axillary Lymphnode Dissection (ALND)

بیماری مبتلایان مؤثر دانسته‌اند. در یک مطالعه رتروسپکتیو (۹) بر روی ۱۸۷ بیمار با کارسینوم  $T_1$  و  $T_2$  مهاجم پستان، halo area و  $\frac{h}{T}$  halo Ratio بر اساس سونوگرافی قبل از عمل بیماران محاسبه شد متوسط halo ratio  $0.38 \pm 0.13$  بود و  $0.42$  به عنوان نقطه cut off point تعیین شد. افرادی که high halo ratio داشتند، پروگنوز بد و روی هم رفته، شانس بقای کمتری داشتند.

اختصاصی بودن high halo ratio در تومور  $T_1$  برای پیشگویی متاستاز غده لنفاوی آگزایلا،  $38/1\%$  و  $86/8\%$  NPV بود و در تومورهای زیر  $10\text{mm}$ ، NPV،  $100\%$  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 آگزایلاری، در محیط Waterbath بررسی کرد. با توجه به علائم فقدان ناف چربی، Disruption ناحیه کورتیکال و نسبت محور بلند به کوتاه کمتر از  $1/6$ ، LN‌های متاستاتیک به تعداد ۳۸ مورد مشخص شد که قابل مقایسه با ۴۵ مورد در بررسی پاتولوژیک می‌باشد. در این مطالعه اختصاصی‌ترین علامت متاستاز، فقدان hilus بوده و علامت مثبت سونوگرافیک در غدد لنفاوی با قطر بیشتر از  $10\text{mm}$  صحیح‌تر از غدد لنفاوی کوچکتر بود.

در مطالعه مشابهی توسط Tateishi T و همکارانش (۱۰)، ۸۴ غده در ۲۷ بیمار در محیط آب سونوگرافی شد. اندکس‌های مورد بررسی سایز بزرگتر از  $10\text{mm}$ ، شکل دایره‌ای (نسبت کوچکترین محور به بزرگترین محور بین  $0.5$  تا  $1\text{cm}$ )، حدود sharp واکو داخلی هیپو اکونیک با حذف ناف چربی بود.

از بین این اندکس‌ها، شکل دایره‌ای (circular)، بهترین اندکس افتراقی نبود متاستاتیک از غیر متاستاتیک بود. (sensitivity،  $65\%$  و specificity،  $73\%$ ) و بهترین ترکیب sensitivity و specificity به ترتیب ( $85\%$  و  $73\%$ ) زمانی بوده که حداقل سه معیار فوق در کنار هم وجود داشتند. این مطالعه نشان داد که sensitivity و Specificity سونوگرافی کمتر از  $90\%$  است و این تکنیک غیر تهاجمی نمی‌تواند برای غربالگری (متاستاز غدد لنفاوی optimal باشد. لذا وی در

جدول ۲- مقایسه نتایج سونوگرافی و پاتولوژی در بررسی غدد لنفاوی آگزایلا در ۱۰۰ بیمار مبتلا به سرطان پستان در انستیتو کانسر بیمارستان

| امام خمینی (ره) طی سالهای ۸۰-۱۳۷۹ |    | سونوگرافی |      |
|-----------------------------------|----|-----------|------|
|                                   |    | مثبت      | منفی |
| پاتولوژی                          |    |           |      |
| مثبت                              | ۴۷ |           | ۱۳   |
| منفی                              | ۸  |           | ۳۲   |

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

| سونوگرافی  |        |
|------------|--------|
| True Neg.  | $32\%$ |
| False Neg. | $13\%$ |
| True Pos.  | $47\%$ |
| False Pos. | $8\%$  |

میزان sensitivity در تمام stage‌ها،  $78\%$  و میزان specificity در تمام stage‌ها،  $79\%$  بدست آمد.

ارزش اخباری مثبت (PPV)،  $85\%$  و ارزش اخباری منفی (NPV)،  $70\%$  می‌باشد.

همانگونه که در جدول شماره ۱ ملاحظه شد با وجود حذف بیماران stage III کلینیکی، از مطالعه، حدود  $28\%$  بیماران، بر طبق بررسی پاتولوژیک در stage III قرار دارند، که اگر مجدداً این گروه از آمار کنار گذاشته شود، در stage های O و I و II sensitivity سونوگرافی  $72\%$  و specificity،  $79\%$  می‌باشد. در stage‌ها فوق، PPV،  $78\%$  و NPV،  $74\%$  می‌باشد.

در بررسی مقایسه‌ای تعداد LN‌ها مثبت گزارش شده در سونوگرافی و پاتولوژی R=0.4=pearson correlation coefficient بدست آمد که عملاً بدون همبستگی (non-correlated) محسوب می‌شود.

## بحث

در تعدادی از مطالعات، سونوگرافی به عنوان یک روش تصویری دقیق برای تشخیص متاستاز غدد لنفاوی آگزایلا در کانسر پستان مطرح شده است ( $5, 6, 9, 13, 16$ ) و حتی گاه نتایج سونوگرافی قبل از عمل را در تعیین پیش‌آگهی (بقا) بدون

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

از طرفی در موارد مثبت سونوگرافیک با احتمال ۸۵٪ درگیری پاتولوژیک در غدد لنفاوی آگزیزلا 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 ۹۵٪ افزایش دهد و PPV ۹۶٪، NPV ۹۱٪ 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 آگزیزلا، قبل از عمل قرار گرفتند و ۶۹ نفر که غده لنفاوی قابل رؤیت در سونوگرافی داشتند، FNAC شدند که از این تعداد ۳۱ مورد در بررسی سیتولوژیک بدخیم بوده و در پاتولوژی permanent ۸۷ نفر از ۱۸۵ نفر، غده لنفاوی مثبت داشتند. لذا بیوپسی نود نگهبان، در ۱۷٪ بیماران بعثت 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 موردی بیشتری هستیم.

مطالعه دیگری (۱۱) به مقایسه U.S با آنالیز طیف سیگنالهای اکو back-scattered پرداخته و sensitivity ۹۳٪ و specificity ۹۲٪ و accuracy ۹۲/۵٪ را یافت. وی این روش را به علت دقت بیشتر بر سونوگرافی معمولی ترجیح داد.

Sensitivity, specificity با استفاده از U.S در تعدادی از 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، sensitivity ۸۴/۱٪ و specificity ۹۲/۱٪ و accuracy ۹۷/۱٪ را نشان داد. PPV ۹۲/۹٪، NPV ۹۰/۷٪ بود.

در مطالعه Haid A و همکاران (۵) در سال ۱۹۹۶، بررسی سونوگرافیک آگزیزلا بر معاینه بالینی در تعیین وضعیت LN‌های آگزیزلاری در بیماران مبتلا به سرطان پستان ارجحیت داشت که البته این مسئله به دقت نظر معاینه‌گر، بستگی دارد. متاستازهای کوچکتر از ۵-۳mm به سختی یافت می‌شود. در مطالعه Hergan-K و Haid A و همکاران (۴) کلاسیفیکاسیون Axillary status (به صورت مثبت یا منفی، از نظر متاستاز به لنف نود بود) در ۹۰/۷٪ موارد در تمام T-Stage‌ها و در ۹۴/۲٪ موارد در T<sub>1</sub>-Stage میسر گردید.

اما در مطالعه ما و تعدادی مطالعات مشابه دیگر (۵۸، ۱۲)، specificity, sensitivity در حدود ۷۰٪ تا ۸۰٪ می‌باشد که برای توجیه آن دو علت را می‌توان ذکر کرد:

۱- مواردی از میکرومتاستازهای موجود در غدد لنفاوی که بدلیل عدم وجود کرایتریاهای LN غیر طبیعی، در سونوگرافی غیر قابل تشخیص بوده است.

۲- سونوگرافی انجام شده در این تحقیق، با پروب ۵MHz ۷/ انجام شده که حساسیت تشخیصی آن به مراتب کمتر از پروب ۱۶-۱۰MHz استفاده شده در سایر مطالعات خارجی می‌باشد.

در مجموع به عنوان نتیجه، با توجه به ارزش مثبت سونوگرافی (PPV)، ۸۵٪ و ارزش اخباری (NPV)، ۷۰٪ 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: invtro 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-Kongress 1996, 13: 98-100.
6. Hashimito 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 nodes 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 Eur 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.