رابطه سن ابتلا و درجه بدخیمی بافتی با پیش آگهی مبتلایان به سرطان پستان

دکتر محمد رضا جلالی[۱] ، دکتر کاوه جاسب[۲]، ناصر ولایی[۳]

خلاصه

سابقه و هدف: با توجه به شیوع سرطان های پستان و پیش آگهی شناخته شده آن و تناقضاتی که در مورد نقش سن بیماران و درجه بدخیمی تومور با پیش آگهی این بیماران وجود دارد و به منظور تعیین رابطه بدخیمی بافتی و سن بیماران با پیش آگهی مبتلایان به سرطان سینه ، این تحقیق بر روی مراجعه کنندگان به بیمارستان های شهید مصطفی خمینی ، شهدای تجریش و لقمان حکیم طی سال های ۱۳۷۲ تا ۱۳۷۸ انجام گرفت.

مواد و روشها: تحقیق به روش مورد – شاهدی روی ۲۰۰ بیمار مبتلا به سرطان پستان صورت پذیرفت. ۱۰۰ نفر بر اساس درگیری غدد لنفاوی و اندازه بزرگتر از ۲/۵ cm در گروه دارای پیش آگهی بد (مورد) و ۱۰۰ بیمار بر اساس نداشتن معیارهای مذکور درگروه دارای پیش آگهی خوب قرار گرفتند (شاهد). سن بیماران در زمان مراجعه مشخص و درجه بدخیمی بافتی بیماران بر اساس معیارهای Bloom-Richardson در گروه های I و II و III تعیین شد و نقش این دو فاکتور با پیش آگهی بد با آزمون های t و کای دو مورد قضاوت قرار گرفت و O.R آن ها در نمونه ها تعیین و میزان واقعی آن در جامعه برآورد گردید.

یافته ها: تحقیق بر روی ۲۰۰ نفر شامل ۱۰۰ نفر در گروه شاهد و ۱۰۰ نفر در گروه مورد به عمل آمد. سن بیماران گروه شاهد ۸/۸۰ ±۴۲/۵ و گروه مورد ۱۲/۲ ±۵۳/۴ سال بود که نشان می دهد یک اختلاف ۱۱ سال و ۲۵/۶ درصد وجود داشته است (P<۰/۰۰۱) و ابتلا به سرطان سینه در سنین بالای ۵۰، شانس بروز بدخیمی را ۱۷ برابر افزایش می دهد. درجه بدخیمی در بروز پیش آگهی نقش داشته و درجه بدخیمی III نسبت به I شانس بروز سرطان سینه با پیش آگهی بد را ۵/۶ برابر افزایش می دهد (P<۰/۰۰۰۵).

نتیجه گیری: سن و درجه بدخیمی بیماری در بروز پیش آگهی بد مبتلایان به سرطان سینه نقش دارند. توصیه می شود که با مشخص کردن دو فاکتور مذکور اقدامات پیش گیرانه برای عوارض شناخته شده بدخیمی وخیم معمول گردد.

واژگان کلیدی: سرطان ، پستان ، درجه بدخیمی ، سن ، پیش آگهی

۱-دانشگاه علوم پزشکی شاهد
۲-پزشکی عمومی
۳-دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

مقدمه

سرطان پستان شایع ترین سرطان زنان می باشد و بر اساس آمار سال ۱۹۹۲ آمریکا از هر ۹ زن یک نفر به این سرطان مبتلا می شود تا دهه گذشته سرطان پستان به عنوان اولین علت مرگ و میر ناشی از سرطان در خانم ها بود که در حال حاضر جای خود را به سرطان ریه داده است (۱). پس از تشخیص قطعی سرطان به وسیله بررسی میکروسکوپی آن، روش های درمانی متعددی بر ای بیماری وجود دارد که یکی از مسایل مهم در انتخاب نوع درمان تعیین پیش آگهی بیمار می باشد. فراسنج های زیادی برای تعیین پیش آگهی مورد استفاده قرار می گیرند که بعضی از آن ها مثل اندازه تومور ، درگیری عقده لنفاوی زیر بغل و وضعیت گیرنده استروژن نقش قطعی دارند (۲) و برخی دیگر از فراسنج ها مثل درجه بدخیمی (Grade) و سن بیمار در زمان تشخیص نقش ثابت شده ای ندارند. اکثر مطالعات در مورد سن، ارتباط مستقیم و خطی مشخص با پیش آگهی بیمار نشان ندادند (۳)و سن به عنوان یک فراسنج مهم ، قطعی و مستقل در تعیین پیش آگهی مورد تایید قرار گرفته است (٤). بنابراین، به منظور تعیین رابطه سن ابتلا و GREAD تومور با پیش آگهی بیماران مبتلا به سرطان پستان ، این تحقیق بر روی مراجعه کنندگان به بیمارستان های شهدای تجریش ، شهید مصطفی خمینی و لقمان حکیم طی سال های ۷۸-۱۳۷۲ انجام گرفت.

مواد و روش ها

مطالعه به روش مورد – شاهدی بر روی ۲۰۰ نمونه پاتولوژی با تشخیص قطعی سرطان مهاجم پستان صورت پذیرفت. بیماران به ترتیب مراجعه بر اساس اطلاعات موجود در پرونده های آنان انتخاب شدند.

نمونه های گروه شاهد بیمارانی بودند که تومور آن ها اندازه کمتر از ۲/۵ سانتی مترو متاستاز به غدد لنفاوی زیر بغل نداشتند (پیش آگهی خوب). نمونه های گروه مورد بیمارانی بودند که اندازه تومور آن ها بیش از ۲/۵ سانتی متر و متاستاز حداقل به یک عقده لنفاوی زیر بغل وجود داشت (پیش آگهی بد = وخیم). جنس بیماران و سن بیماران از پرونده های آن ها استخراج و نیز Grade. تعیین و در فرم های اطلاعاتی ثبت گردیدند.

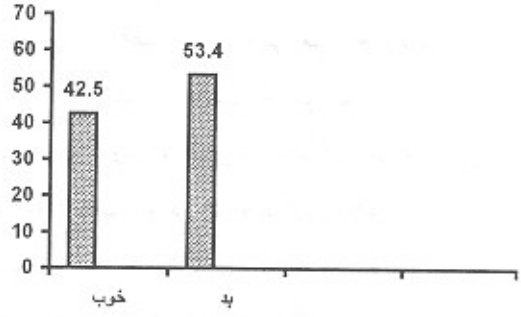
برای تعیین درجه بدخیمی هیستولوژیک بلوک های پارافینی بیماران از پرونده بایگانی استخراج گردید و برش های استاندارد ۳ میکرونی از نمونه تومور تهیه و به روش استاندارد همانوکسیلین – ائوزین رنگ آمیزی شدند، لام های تهیه گردیده با میکروسکوپ نوری (Nikin) مورد مطالعه قرار گرفت و به وسیله روش Blomm-Richardson ، Grade تومور تعیین گردید و در فرم اطلاعاتی وارد گردید.

سن بیماران گروه مورد و شاهد با t-test و اختلاف درجه بدخیمی بیماران دو گروه با آزمون Chi-square مورد قضاوت آماری قرا ر گرفت. Odd's ratio هر یک از دو عامل سن و Grade تومور با پیش آگهی بیماری در نمونه ها تعیین و با احتمال ۹۵ درصد نسبت آن در جامعه برآورد شد و معنی دار بودن آن نیز تعیین گردید.

یافته ها

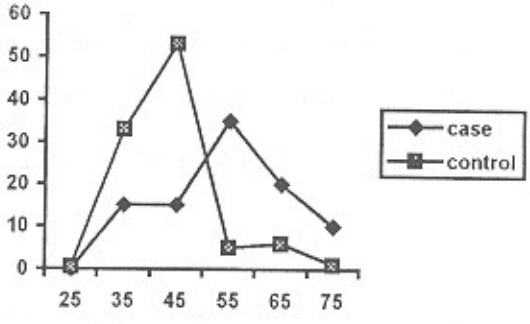
تحقیق بر روی ۲۰۰ نفر که ۱۰۰ نفر در گروه مورد و ۱۰۰ نفر در گروه شاهد قرار گرفتند، انجام شد. سن بیماران در کل ۱۲/۰۲ ±٤۷/۹٤ سال بود. سن

بیماران گروه شاهد و مورد درنمودار (۱) ارایه گردیده است که نشان می دهد سن بیماران دارای پیش آگهی وخیم حدود ۱۱ سال و یا ۲۵/۶ درصد بیشتر از گروه شاهد بود و **t-test** نشان داد که این اختلاف به لحاظ آماری معنی دار می باشد (P<۰/۰۰۱).



نمودار ۱- سن مبتلا یان به سرطان سینه با پیش آگهی به دو گروه شاهد آن ها در ۲۰۰ مراجعه کننده در بیمارستان های شهید مصطفی خمینی ، شهدای تجریش و لقمان حکیم طی سال های ۷۸-۱۳۷۲

بیماران دو گروه بر حسب گروه های سنی در نمودار(۲) ارایه گردیده که نشان می دهد در گروه سنی زیر ۵۰ سال ، نمودار سنی بیماران دارای پیش آگهی خوب بالاتر از بیماران دارای پیش آگهی بد بوده و در گروه های سنی بالای ۵۰ سال ، برعکس نمودار سنی بیماران دارای پیش آگهی بد ، بالاتر از نمودار گروه های سنی بیماران دارای پیش آگهی خوب می باشد.



نمودار ۲- توزیع سنی ۲۰۰ بیمار مبتلا به سرطان سینه با پیش آگهی وخیم وگروه شاهد آن ها در بیمارستان های شهید مصطفی خمینی ، شهدای تجریش و لقمان حکیم طی سال های ۷۸-۱۳۷۲

وضعیت سنی کمتر از ۵۰ سال و بیشتر یا مساوی ۵۰ سال بیماران دو گروه در جدول(۱) ارایه گردید و نشان می دهد که ۶۸ درصد بیماران دارای پیش آگهی بد و ۱۱ درصد بیماران با پیش آگهی خوب در گروه سنی بالای ۵۰ سال قرار داشتند (P<۰/۰۰۰۱).

بیماران دارای پیش آگهی بد ۱۷/۲ برابر بیشتر از بیماران دارای پیش آگهی خوب در مراجعه با سن بالای ۵۰ سال بوده اند و این نسبت **Odd's ratio** در نمونه های مورد بررسی ، با احتمال ۹۵ درصد میزان واقعی آن در جامعه از حداقل ۸ و حداکثر ۳۶ برآورد می گردد (P<۰/۰۵).

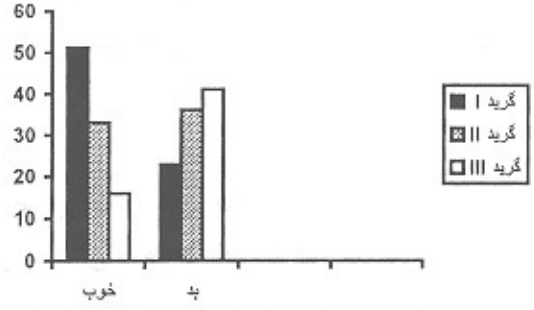
جدول ۱- توزیع سنی بیماران مبتلا به سرطان سینه با پیش آگهی وخیم و گروه شاهد آن ها در بیمارستان های شهید مصطفی خمینی ، شهدای تجریش و لقمان حکیم طی سال های ۷۸-۱۳۷۲

پیش آگهی / سن	خوب (شاهد)	بد (مورد)
کمتر از ۵۰ سال	۸۹	۳۲
۵۰ سال و بیشتر	۱۱	۶۸
جمع	۱۰۰	۱۰۰

اندازه تومور در گروه شاهد ۰/۲۶ ±۱/۹۳ سانتی متر بود که اختلاف ۱/۹۹ سانتی متر داشته اند و یا اندازه تومور در سرطان سینه با پیش آگهی وخیم بیش از ۲ برابر اندازه تومور درزنان مبتلا به سرطان سینه با پیش آگهی خوب بود و **t-test** نشان داد که این اختلاف به لحاظ آماری معنی دار است (P<۰/۰۰۱).

وضعیت درجه بدخیمی (**Grade**) در بیماران مبتلا به سرطان سینه با پیش آگهی وخیم و پیش آگهی خوب در نمودار(۳) ارایه گردیده که نشان می دهد در بیماران گروه شاهد درجه بدخیمی **I** به میزان ۲۸ درصد بیشتراز بیماران گروه مورد بوده و برعکس در بیماران گروه مورد درجه بدخیمی **III**

۲/۶ برابر گروه شاهد می باشد و آزمون کای دو نشان داد که این اختلاف به لحاظ آماری معنی دار است (P<۰/۰۰۵).



نمودار ۳- توزیع ۲۰۰ بیمار مبتلا به سرطان سینه بر حسب (Grade) تومور به تفکیک وضعیت پیش آگهی بیماری

با توجه به این که در کتب مرجع درجه بدخیمی II را بینابینی تلقی کرده اند، به علاوه در این تحقیق همان طوری که از نمودار مشاهده می شود میزان آن در هر دو گروه تقریبا مساوی است (۳۳،۳۶). وضعیت درجه بدخیمی I و III در جدول (۲) ارایه گردیده و نشان می دهد که ۲٤ درصد بیماران گروه شاهد و ٦٤ درصد بیماران گروه مورد در مواجه با GradeIII تومور بوده اند (P<۰/۰۰۰۰۱) و بیماران با پیش آگهی وخیم ۵/۷ برابر بیشتر در مواجه با GradeIII نسبت به گروه با پیش آگهی خوب بوده است.O.R=۵/۷ با توجه به این نسبت در نمونه های مورد بررسی ، نسبت واقعی آن در جامعه با احتمال ۹۵ درصد از حداقل ۲/۷ و حداکثر ۱۲ برابر ، برآورد می گردد (P<۰/۰۵).

جدول ۲- توزیع بیماران مبتلا به سرطان پستان برحسب پیش آگهی بیماری و به تفکیک (Grade)مراجعه کنندگان به بیمارستان شهید مصطفی خمینی ، شهدای تجریش و لقمان حکیم در سال های ۷۸-۱۳۷۲

پیش آگهی / (GRADE)	خوب (شاهد)	بد (مورد)
I	۵۱ (۷٦)	۲۳ (۳٦)
III	۱٦ (۲٤)	٤۱ (٦٤)
جمع	٦۷ (۱۰۰)	٦٤ (۱۰۰)

بحث

تحقیق نشان داد که سن در بروز پیش آگهی وخیم در مبتلایان به سرطان سینه نقش دارد و نیز ابتلا به سرطان سینه درسنین بالای ۵۰ سال شانس بروز پیش آگهی وخیم را افزایش دهد. Bennier و همکارانش در سال ۱۹۹۵ در فرانسه در مطالعه ای که بر روی ۱۲٦٦ بیمار انجام دادند گزارش کردند که احتمال عود و متاساز تومور در بیماران با سن پایین تر از ۳۵ سال بیشتر است همچنین نشان دادندکه بیماران محدوده ۳۵ سالگی تا قبل از یائسگی دارای پیش آگهی بهتری از گروه اول هستند و بیماران بالای ٦۰ سال نیز پیش آگهی بدتری نسبت به گروه دوم داشتند (۳). اگرچه مطالعه ما به صورت تفکیک گروه های سنی انجام نشده است، نتایج ارایه گردیده توسط Bennier که سن را به عنوان یک عامل پیش آگهی ممتد مطرح نمی کند، قابل توجیه نمی باشد. در مطالعه های دیگری که توسط Noyes (۵) و Matthews (٦) انجام شده نتایجی مشابه پژوهش Bennier به دست آورده اند. همچنین تحقیق هایی که توسط Rosen (۷) ، Solin (۸) به عمل آمده، پیش آگهی بهتر را در گروه سنی جوان نشان نداده است. آنچه مسلم می باشد، مطالعه انجام شده توسط Bennier دقیق تر از مطالعه ما می باشد.

چون تعداد بیماران مورد مطالعه توسط وی بیش از ٦ برابر بیماران می باشد و بیماران را نیز به گروه های سه گانه تقسیم کرده و سن را با تعداد بیشتری فاکتور مؤثر بر پیش آگهی مقایسه کرده است و در مجموع، به نظر می رسد با توجه مطالعات انجام شده سن یک عامل مستقل برای تعیین پیش آگهی نیست.

تحقیق نشان داد که درجه بدخیمی بافتی بیماران در بروز پیش آگهی بد نقش دارد و درجه بدخیمی III ۵/۷ برابر شانس بروز پیش آگهی بد را افزایش می دهد. **Russo** و همکارانش در سال (۱۹۸۷) در انگلیس ٤٦٦ بیمار مبتلا به سرطان اولیه پستان را از نظر عوامل پیش آگهی مورد مطالعه قرار دادند که بیماران دارای درجه بدخیمی I نسبت به III عمر طولانی تر داشتند (۹). **Glyton** و همکارانش نیز در بررسی بر روی ۳۹۹ بیمار درانگلیس نتیجه گرفتند که ۲۵ درصد بیماران با درجه بدخیمی III بعد از ٤ سال مرده بودند ولی در مورد بیماران با درجه بدخیمی III این نسبت به (۷۵ درصد) رسیده بود (۱۰). **Rudan** و همکارانش در سال ۱۹۹٤ طی مطالعه ای نتیجه گرفتند که دربین عوامل مورد بررسی بیشترین تاثیر روی پیش آگهی به وسیله اندازه تومور ، درگیری عقده لنفاوی ، درجه بدخیمی و وضعیت گیرنده پروژسترون اعمال می شود (۱۱). همان طور که تشریح گردید در تمام مطالعه های مذکور درجه بدخیمی به عنوان یک عامل مسلم مداخله گر در پیش آگهی شناخته شده است. این مطلب نیز در مطالعه ما به اثبات رسیده و باید درجه بدخیمی بافتی را به عنوان یک عامل مستقل در تعیین پیش آگهی سرطان پستان در نظر داشت.

نتیجه گیری و توصیه ها

سن به تنهایی به عنوان یک فاکتور مستقل تعیین کننده پیش آگهی سرطان پستان کافی نیست ولی درجه بدخیمی بافتی به تنهایی می تواند به عنوان عامل تعیین کننده پیش آگهی مورد استفاده قرار گیرد.

با توجه به اهمیت درجه بدخیمی در تعیین پیش آگهی سرطان پستان، توصیه می گردد در تمام گزارش های پاتولوژی بیماران مبتلا به سرطان پستان ، درجه بدخیمی نیز تعیین و ذکر گردد و چون در این تحقیق نقش دو عامل سن و **Grade** تومور با بروز پیش آگهی بیماری بررسی شد ، توصیه می گردد با استفاده از **Mantel - Hazenzel Test** ، نقش عامل برتر مشخص گردد.

References:

1- Boring CC. Squires TS. Tong T. Cancer statistics. 1992;CA 42(1): 19-
2- Rosa I. Ackerman›s surgical, pathology 8th ed, Mosby, USA, P.1996; 1621-1625.
3- Bonnier P. Age as a prognostic factor in breast cancer, relationship to phathologic and biologic feature. Int J Cancer. 1995; 62: 138-144.
4- Hajbittle JL. Prognostic index in primary breast cancer. Br J Cancer.45: 361-366.
5- Noyes RD. Spanos WJ. Montague ED. Breast cancer in women aged 30 and under. Cncer. 1982; 15;49: 1302-1307.
6- Matthews RH. MCNeese MD. Montague ED. Oswald MJ. Prognostic implications of age in breast cancer patients trented with tumorectomy and irradiation or with mastechtomy, Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1988; 14: 659-663.

7- Rosen PP Lesser ML. Kinne DW Beattie EJ. Breast carcinoma in women 35 years of age or younger. Ann Surg. 1984; 199 (2): 133-142.
8- Solin LJ. Fowble B. Schultz DJ. Goodman RL. Age as a prognostic factor for patients treated with definitive irradiation for early stage breast cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1989; 16(2): 373-381.
9- Russo J Frederick J: Predictors of recuttence and survival of patients with breast cancer. Am J Clin Pathol. 1987; 88(2): 123-131.
10-Clayton F. Hopkins: Pathological correlates of prognosis in lymph node positive breast carsinomas.vanser. 1993; 1:71 (5): 1780-1790.
11-Rudan I. Skorie T. Breast cancer prognosis: II. Prognostic factors in patients with nose positive (N1-23) breast cancer. Acta Med Croatica. 1994; 48: 163-170.