

Evaluation of Ultrasound Accuracy in Axillary Lymph node Involvement in Breast Cancer Patients

Olfatbakhsh A: Breast Disease Department, Breast Cancer Research Center, Motamed Cancer Institute, ACECR, Tehran, Iran

Haghighat Sh: Quality of life Department, Breast Cancer Research Center, Motamed Cancer Institute, ACECR, Tehran, Iran

Khani M: Breast Cancer Research Center, Motamed Cancer Institute, ACECR, Tehran, Iran

Beheshtian T: Breast Disease Department, Breast Cancer Research Center, Motamed Cancer Institute, ACECR, Tehran, Iran

Alavi N: Breast Disease Department, Breast Cancer Research Center, Motamed Cancer Institute, ACECR, Tehran, Iran

Sari F: Breast Disease Department, Breast Cancer Research Center, Motamed Cancer Institute, ACECR, Tehran, Iran

Hosseinpour P: Breast Cancer Research Center, Motamed Cancer Institute, ACECR, Tehran, Iran

Corresponding Author: Asiie Olfatbakhsh, folfatbakhsh@yahoo.com

Abstract

Introduction: The status of the axillary lymph node is the most important factor in determining the prognosis of breast cancer. The aim of this study was to evaluate the sensitivity and specificity of Axillary Ultrasound (AUS) in the diagnosis of lymph node involvement in breast cancer patients referred to the Breast Cancer Research Center (BCRC) between March 2015 and Aug 2016.

Methods: Through a cross sectional study, all patients with a diagnosis of non-metastatic breast cancer with Stage I, II, IIIA and no chemotherapy before surgery were evaluated. The results of AUS and pathology after surgery were collected and analyzed using SPSS based on sensitivity and specificity formula.

Results: Of a total of 140 patients, the average age was 48.87 and the mean size of masses was 2.31 cm (0.4 -10 cm). Physical examination was positive in %14.6 of patients, positive AUS in %28.6 and pathologic axillary involvement in %39.2 of the patients. Sensitivity, specificity, PPV and NPV of AUS in diagnosing lymph node involvement were %55.5, %88.3, %75 and %76 respectively. Sensitivity, specificity, PPV and NPV of clinical examination were %31.48, %97.67, %89.4 and 69.4. The combination of positive AUS and physical examination were along with pathologic axillary involvement in %92.3 of patients. False positivity and false negativity of AUS were %11.6 and %17.1 in all.

Conclusions: The sensitivity and specificity of AUS in our patients is the same as the results of other countries. Clinical examination alone has a high false negative and low sensitivity, however AUS in addition to physical examination has higher sensitivity which could predict axillary involvement and lead to axillary dissection without sentinel node biopsy. Negative AUS has about %24 false negativity and SLNB could not be omitted until the results of trials would be published.

Keywords: Breast Cancer, Axillary Ultrasound, Sensitivity, Specificity, Positive Predictive Value, Negative Predictive Value.

دقت سونوگرافی قبل از عمل در تشخیص متاستاز به غدد لنفاوی زیر بغل در مبتلایان به سرطان پستان

آسیه الفت بخش* گروه پژوهشی بیماری‌های پستان، مرکز تحقیقات سرطان پستان، پژوهشکده معتمد، جهاددانشگاهی، تهران، ایران
 شهیر حقیقت: گروه پژوهشی کیفیت زندگی، مرکز تحقیقات سرطان پستان، پژوهشکده معتمد، جهاددانشگاهی، تهران، ایران
 منصوره خانی: مرکز تحقیقات سرطان پستان، پژوهشکده معتمد، جهاددانشگاهی، تهران، ایران
 نکتتم بهشتیان: گروه پژوهشی بیماری‌های پستان، مرکز تحقیقات سرطان پستان، پژوهشکده معتمد، جهاددانشگاهی، تهران، ایران
 نسرین‌السادات علوی: گروه پژوهشی بیماری‌های پستان، مرکز تحقیقات سرطان پستان، پژوهشکده معتمد، جهاددانشگاهی، تهران، ایران
 فاطمه ساری: گروه پژوهشی بیماری‌های پستان، مرکز تحقیقات سرطان پستان، پژوهشکده معتمد، جهاددانشگاهی، تهران، ایران
 پریسا حسین‌پور: مرکز تحقیقات سرطان پستان، پژوهشکده معتمد، جهاددانشگاهی، تهران، ایران

چکیده

مقدمه: بررسی وضعیت غدد لنفاوی زیر بغل از اجزای مهم تعیین مرحله بیماری می‌باشد. هدف از انجام این مطالعه، بررسی میزان حساسیت و ویژگی سونوگرافی زیر بغل در تشخیص درگیری یا عدم درگیری غدد لنفاوی در مبتلایان به سرطان پستان بود. **روش بررسی:** در یک مطالعه رتروسپکتیو مقطعی، بیمارانی که طی سال‌های ۹۴ و ۹۵ با تشخیص پاتولوژیک سرطان پستان به مرکز تصویربرداری پژوهشکده سرطان پستان جهاد دانشگاهی مراجعه نموده بودند، بررسی شدند. کلیه بیماران قبل از عمل جراحی، تحت سونوگرافی پستان و آگزبلا قرار گرفته بودند. اطلاعات مربوط به نتایج سونوگرافی و پاتولوژی بیماران، جمع‌آوری و به کمک نرم‌افزار SPSS مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفتند.

یافته‌ها: در مجموع ۱۴۰ بیمار وارد مطالعه شدند. میانگین سنی بیماران ۴۸/۸۷ سال و میانگین سایز توده ۲/۳۱ سانتی‌متر (۱۰-۰/۴) بود. معاینه فیزیکی در ۱/۱۴/۶٪ و سونوگرافی در ۲/۲۸/۶٪ بیماران به نفع درگیری غده لنفاوی بوده و پاتولوژی در ۲/۳۹/۲٪ بیماران مثبت بود. حساسیت، ویژگی، ارزش اخباری مثبت و منفی سونوگرافی در تشخیص درگیری یا عدم درگیری آگزبلا به ترتیب ۵/۵۵/۵٪، ۸۸/۳٪، ۷۵٪ و ۷۶٪ بود. همچنین حساسیت، ویژگی، ارزش اخباری مثبت و منفی معاینه بالینی به ترتیب ۳۱/۴۸٪، ۹۷/۶۷٪، ۸۹/۴٪ و ۶۹/۴٪ بود. مجموعه معاینه و سونوگرافی، حساسیت ۷۰/۳۷٪ و ویژگی ۸۶/۰۴٪ داشت. مثبت کاذب سونوگرافی ۱۱/۶٪ و منفی کاذب آن ۱۷/۱٪ می‌باشد.

نتیجه‌گیری: حساسیت و ویژگی سونوگرافی زیر بغل در بیماران ما مشابه نتایج مطالعات سایر کشورهاست. معاینه بالینی به تنهایی منفی کاذب بالا و حساسیت پایینی دارد، اما مجموعه معاینه و سونوگرافی حساسیتی بالاتر از هر یک از دو روش دارد. در حال حاضر و تا انتشار نتایج تریال‌های در دست اجرا نمی‌توان بر اساس سونوگرافی منفی، بیوبسی سنتینل نود را حذف کرد، ولی به نظر می‌رسد در آینده نزدیک برای بیماران early stage این امر امکان‌پذیر باشد.

واژه‌های کلیدی: سرطان پستان، سونوگرافی زیر بغل، حساسیت، ویژگی، ارزش اخباری مثبت، ارزش اخباری منفی.

* نشانی نویسنده مسئول: تهران، میدان ونک، بزرگراه حقانی، ابتدای گاندی جنوبی، مرکز تحقیقات سرطان پستان، پژوهشکده معتمد جهاددانشگاهی، آسیه الفت بخش. نشانی الکترونیک: folfatbakhsh@yahoo.com

مقدمه

مرحله‌بندی یا staging، یکی از ارکان مهم در تشخیص و درمان بیماران سرطانی و خصوصا سرطان پستان می‌باشد. مرحله‌بندی به تعیین نقشه درمانی موضعی و سیستمیک و تعیین پیش‌آگهی بیماری کمک می‌کند. در حال حاضر برای تعیین stage در سرطان پستان از آخرین ورژن (American joint committee on) AJCC (cancer) مربوط به سال ۲۰۱۳ استفاده می‌شود. این سیستم مرحله‌بندی را اصطلاحاً TNM staging می‌گویند (۵). مبنای اصلی این مرحله‌بندی را ۳ عامل مهم تشکیل می‌دهند که عبارتند از: سایز تومور T، درگیری یا عدم درگیری غدد لنفاوی منطقه‌ای یا N و وجود یا عدم وجود متاستاز دوردست M.

در این میان بررسی وضعیت غدد لنفاوی زیر بغل مهم‌ترین فاکتور تعیین‌کننده و از اجزای مهم تعیین مرحله بیماری می‌باشد. به این معنا که درگیری یا عدم درگیری آگزینا و همچنین وسعت درگیری در موارد مثبت (N1, N2, N3) و میکرومتاستاز در تعیین پیش‌آگهی بیمار و نیز نقشه درمان وی بسیار موثر است.

اگر چه معاینه فیزیکی اولین قدم در بررسی غده لنفاوی زیر بغل است ولی بیشتر مطالعات حساسیت پایینی (۳۵-۴۱٪) را برای این روش گزارش کرده‌اند (۱). ممکن است یک غده لنفاوی بزرگ قابل لمس، التهابی، راکتیو و یا متاستاتیک باشد. میزان مثبت کاذب در این روش حدود ۵۳٪ ذکر شده است (۲).

بجز در مواردی که ماکرو متاستاز در غده لنفاوی وجود داشته و لمس زیر بغل واضحا مشکوک باشد، جراحان از روش‌های کمکی برای تایید درگیری زیر بغل استفاده می‌کنند که یکی از شایع‌ترین این روش‌ها سونوگرافی است.

سونوگرافی زیربغل (AUS=Axillary Ultrasound) روشی غیرتهاجمی، ارزان و در دسترس است و معمولا در بیماران با تشخیص سرطان پستان به طور روتین و برای تعیین تعداد، سایز و محل تومور و بررسی وضعیت غدد لنفاوی انجام می‌شود. آنچه که در تشخیص درگیری یا عدم درگیری زیربغل در سونوگرافی اهمیت دارد مرفولوژی غده لنفاوی است نه تنها سایز آن.

تقریبا در همه مطالعات حساسیت سونوگرافی در تشخیص درگیری غدد لنفاوی زیر بغل بیشتر از معاینه فیزیکی

گزارش شده است. بنابراین ممکن است غده لنفاوی در معاینه درگیر نباشد اما سونوگرافی بر اساس سایز غده لنفاوی یا تغییر مرفولوژی آن غده لنفاوی را مشکوک گزارش کند. در حال حاضر اساس درمان بر این است که صرفا بر اساس سونوگرافی مثبت بیمار کاندید دیسکسیون آگزینا نمی‌شود و شانس SLNB به او داده می‌شود. اما بر اساس گایدلاین‌های حاضر، در این موارد می‌توان تحت گاید سونوگرافی بیوپسی یا آسپیراسیون سوزنی از غده لنفاوی مشکوک به عمل آورد. براساس مطالعات، اختصاصیت تشخیصی نمونه‌برداری لنف نود تحت هدایت اولتراسوند به روش CNB یا FNA حتی تا ۱۰۰٪ هم ذکر شده است (۳). حساسیت این روش‌ها بین ۶۵ تا ۷۰ درصد گزارش شده است (۸). و در صورت مثبت بودن می‌توان برای بیمار دیسکسیون آگزینا انجام داد. اما این شیوه‌ها همیشه و همه جا قابل انجام نیست و بسیار به مهارت رادیولوژیست و امکانات موجود بستگی دارد.

هدف از انجام این مطالعه، بررسی میزان حساسیت و ویژگی سونوگرافی زیر بغل در تشخیص درگیری یا عدم درگیری غدد لنفاوی در بیماران مبتلا به سرطان پستان مراجعه کننده به بخش تصویربرداری پژوهشکده سرطان پستان جهاد دانشگاهی بود.

مواد و روش‌ها

در یک مطالعه مقطعی، کلیه بیمارانی که طی سال‌های ۹۴ و ۹۵ با تشخیص پاتولوژیک سرطان پستان به بخش تصویربرداری پژوهشکده سرطان پستان مراجعه کرده بودند از نظر نتایج سونوگرافی و پاتولوژی غده لنفاوی زیر بغل مورد بررسی قرار گرفتند. معیارهای ورود به مطالعه عبارت بودند از:

Stage 0, I, II, IIIA-1

۲- عدم دریافت شیمی درمانی نئوادجوانت

۳- عدم وجود متاستاز اولیه یا دود

بر اساس پروتکل درمانی پژوهشکده، بیمارانی که از نظر معاینه و سونوگرافی غدد لنفاوی زیربغل نرمال به نظر می‌رسند تحت عمل جراحی پستان و بیوپسی سنتینل نود (SLNB) در آگزینا قرار می‌گیرند، اما در صورت شک به درگیری غده لنفاوی در سونوگرافی ممکن است در صورت امکان، FNA از غده لنفاوی به عمل آید و در صورت مثبت بودن، دیسکسیون زیر بغل (ALND) شوند. معیار

مشخصات بالینی، پاتولوژیک و ایمونوهیستوشیمی نمونه‌های مورد مطالعه در جدول شماره ۱ نشان داده شده است.

میانگین Ki67 از بین ۱۰۵ بیماری که این بررسی برای آنها انجام شده بود، $23/52 \pm 39/77$ ، میانه آن ۴۰ و دامنه تغییرات (۲-۹۰) بود.

توزیع فراوانی مطلق و نسبی تشخیص‌های مطرح شده در سونوگرافی در مقایسه با نتایج پاتولوژی در جدول ۲ خلاصه شده است. مطابق یافته‌های جدول نسبت یافته‌های مثبت واقعی، منفی واقعی، مثبت کاذب و منفی کاذب سونوگرافی به ترتیب $21/4\%$ ، $54/3\%$ ، $7/1\%$ و $17/1\%$ از کل نمونه‌ها بود.

این مقادیر برای معاینه بالینی به تنهایی به ترتیب مثبت حقیقی برابر $12/1\%$ ، منفی حقیقی $60/7\%$ ، مثبت کاذب $1/4\%$ و منفی کاذب $25/7\%$ از کل نمونه‌ها بود.

حساسیت سونوگرافی و معاینه بالینی به ترتیب $55/5\%$ و $31/48\%$ و ویژگی آنها $88/3\%$ و $97/7\%$ می‌باشد. ارزش اخباری مثبت سونوگرافی (75%) و کمتر از معاینه بالینی ($89/4\%$) و ارزش اخباری منفی آن (76%) و بیشتر از معاینه بالینی ($69/4\%$) می‌باشد (جدول ۳).

حساسیت دو تست هم‌زمان معاینه و سونوگرافی در تشخیص غدد لنفاوی درگیر آگزایلا عبارت است از $70/37\%$ و ویژگی آنها $86/04\%$ برآورد شد.

با توجه به اهمیت شاخص توده بدنی در دقت تشخیصی سونوگرافی، توزیع فراوانی مطلق و نسبی تشخیص‌های مطرح شده سونوگرافی غدد لنفاوی زیربغل را در مقایسه با نتایج پاتولوژی به تفکیک BMI از ۲۵ با افراد با BMI برابر یا بالاتر از ۲۵ محاسبه شدند. مطابق یافته‌های جدول نسبت یافته‌های مثبت واقعی، منفی واقعی، مثبت کاذب و منفی کاذب سونوگرافی در افراد با BMI کمتر از ۲۵ به ترتیب $17/6\%$ ، $58/8\%$ ، $11/8\%$ و $11/8\%$ و در افراد با BMI برابر ۲۵ و بالاتر به ترتیب برابر $25/4\%$ ، $46/5\%$ ، 7% و $21/1\%$ بود.

حساسیت سونوگرافی در افراد با BMI کمتر از ۲۵ و افراد با BMI برابر یا بیشتر از ۲۵ به ترتیب 60% و $52/9\%$ و ویژگی آنها $83/3\%$ و $86/48\%$ می‌باشد.

مشکوک بودن غده لنفاوی از نظر سونوگرافی، تنها معیار مرفولوژیک و نه سایز غده لنفاوی بود. (عدم وجود هیلوم چربی، افزایش ضخامت کورتکس بیشتر از ۳ میلی‌متر، کورتکس مولتی لبوله، مرفولوژی گرد در برابر بیضی).

از آنجایی که هدف این مطالعه بررسی حساسیت و ویژگی سونوگرافی در تعیین درگیری یا عدم درگیری غده لنفاوی بود، بیمارانی که FNA یا CNB غده لنفاوی در مورد آنها انجام شده بود از مطالعه حذف شدند.

در موارد انجام بیوپسی SLN، لنفوسنتی گرافی با تزریق TC-99m با یا بدون ماده آبی به صورت ساب درمال در ناحیه پری آرئولر همان پستان انجام شده بود. از آنجایی که هیچ یک از بیماران شیمی درمانی نئوادجوانت نشده بودند، لوکالیزاسیون غده لنفاوی مشکوک در سونوگرافی قبل از عمل انجام نشد.

طبق پروتکل درمانی پژوهشکده، یافتن غده لنفاوی حین عمل با استفاده از گاماپروب انجام و غدد لنفاوی داغ و همچنین غدد لنفاوی آبی اکسیزیون و جهت بررسی حین عمل با فروزن سکشن ارسال شده بودند. در صورت لمس غده لنفاوی مشکوک، آن نیز برداشته می‌شد.

دیسکسیون آگزایلا (ALND) در صورت داشتن اندیکاسیون با روش استاندارد Level I و گاه Level II انجام شده بود.

غدد لنفاوی در آزمایشگاه با ضخامت ۴ میکرون برش داده شده و رنگ‌آمیزی H&E می‌شوند. کانون تومورال $\geq 2\text{mm}$ ، ماکرومتاستاز تلقی شده و کمتر از ۲mm میکرومتاستاز.

نتایج سونوگرافی و پاتولوژی به همراه اطلاعات بالینی بیماران که در پرونده ثبت می‌شوند وارد نرم‌افزار SPSS شده و فراوانی متغیرهای مختلف مورد بررسی قرار گرفته و پیامدهای مورد نظر مطابق فرمول‌های مربوطه اندازه‌گیری شدند.

یافته‌ها

در مجموع بر اساس کرایتریهای ورود، ۱۴۰ بیمار واجد شرایط بوده و اطلاعات آنها مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت.

میانگین سنی بیماران ($46/10 \pm$)، $48/87$ ، میانه سنی ۴۸ سال با دامنه تغییرات ۸۱ - ۲۵ سال بود. میانگین BMI، $27/55 (\pm 4/55)$ (۴۰-۱۶) بود.

جدول شماره ۱: مشخصات بالینی، پاتولوژیک و ایمونوهیستوشیمی بیماران

متغیر	مقیاس	تعداد نمونه / میانگین / دامنه تغییرات	تعداد (درصد)
سن زمان تشخیص	میانگین	۱۴۰	
	دامنه تغییرات	۴۸/۸۷ (±۱۰/۴۶)	
شاخص توده بدنی	میانگین	۲۵-۸۱	
	دامنه تغییرات	۱۰۵	
Stage	<۲۵	۲۷/۵۵ (±۴/۵۵)	۱۳۴ (۳۲/۴)
	≥۲۵	(۱۶-۴۰)	۷۱ (۶۷/۶)
	In situ	۱۴۰	۷ (۵/)
هیستولوژی تومور	Stage 1		۴۹ (۳۵/)
	Stage 2		۷۴ (۵۲٫۸/)
	Stage 3		۱۰ (۷٫۱/)
	LCIS	۱۳۶	۱ (۰٫۷/)
سایز تومور	DCIS		۸ (۵/۹/)
	IDC		۱۱۷ (۸۶/)
	ILC		۱۰ (۷/۴/)
	(≤2cm)T1	۱۲۸	۵۰ (۳۹/۱/)
(۲-۵cm)T2		۶۸ (۵۳/۱/)	
(≥۵cm)T3		۱۰ (۷/۸/)	
نوع جراحی آگزبلا	SLNB	۱۵۷	۹۵
	ALND		۶۲
Grade	I	۱۱۲	۶ (۵/۴/)
	II		۷۸ (۶۹/۶/)
	III		۲۸ (۲۵/)
ER	مثبت	۱۱۹	۱۰۴ (۸۷/۴/)
	منفی		۱۵ (۱۲/۶/)
PR	مثبت	۱۱۹	۸۸ (۷۳/۹/)
	منفی		۳۱ (۲۶/۱/)
HER2	مثبت	۱۰۸	۴۷ (۴۳/۵/)
	منفی		۶۱ (۵۶/۵/)
نوع عمل جراحی	ماستکتومی	۱۳۴	۲۹ (۲۱/۶/)
	جراحی حفظ پستان		۱۰۵ (۷۸/۴/)

جدول شماره ۲: توزیع فراوانی مطلق و نسبی تشخیص‌های مطرح شده در سونوگرافی غدد لنفاوی در مقایسه با نتایج پاتولوژی

جمع تعداد (درصد)	نتیجه پاتولوژی		نتیجه سونوگرافی (درصد)
	تعداد منفی (درصد)	تعداد مثبت (درصد)	
۴۰ (۲۸/۶)	۱۰ (۷/۱)	۳۰ (۲۱/۴)	تعداد مثبت (درصد)
۱۰۰ (۷۱/۴)	۷۶ (۵۴/۳)	۲۴ (۱۷/۱)	تعداد منفی (درصد)
۱۴۰ (۱۰۰)	۸۶ (۶۱/۴)	۵۴ (۳۸/۶)	جمع تعداد (درصد)

جدول شماره ۳: میزان حساسیت، ویژگی و ارزش اخباری مثبت و منفی سونوگرافی و معاینه بالینی در تشخیص بدخیمی در غدد لنفاوی زیر بغل در مبتلایان به سرطان پستان

شاخص‌های سنجش دقت	سونوگرافی	معاینه بالینی
حساسیت	٪۵۵/۵	٪۳۱/۴۸
ویژگی	٪۸۸/۳	٪۹۷/۶۷
ارزش اخباری مثبت	٪۷۵	٪۸۹/۴
ارزش اخباری منفی	٪۷۶	٪۶۹/۴
میزان مثبت کاذب	٪۱۱/۶	٪۲/۳
میزان منفی کاذب	٪۴۴/۴	٪۶۸/۵

بالتر است. وقتی که ترکیبی از این دو روش معیار بررسی قرار بگیرند، حساسیت نسبت به هر یک از دو روش بیشتر است.

آنچه مسلم است پیش‌بینی درگیری یا عدم درگیری غدد لنفاوی زیر بغل در تعیین نحوه درمان بیمار اعم از نوع جراحی پستان، بازسازی هم‌زمان و جراحی زیر بغل و حتی انتخاب درمان‌های سیستمیک تاثیرگذار است. چنانچه احتمال این درگیری بالا باشد ممکن است بیمار کاندید شیمی درمانی قبل از عمل شود و یا مستقیماً کاندید جراحی دیسکسیون زیر بغل بدون بیوپسی سنتینل نود شود. از طرفی اگر این احتمال بسیار ناچیز باشد بیمار کاندید SLNB می‌شود و می‌بایست برای انجام این عمل آماده بوده، لنفوستنتی گرافی و تزریق ماده رادیوایزوتوپ قبل از عمل انجام شده دستگاه گاماپروپ در اتاق عمل موجود باشد. همچنین بر اساس گایدلاین‌های جدید در مورد چنین بیماری اگر شیمی درمانی نئوادجوانت انجام شود می‌توان بعد از شیمی درمانی بیوپسی سنتینل نود انجام داد (۵).

اما چه روشی برای بررسی وضعیت غده لنفاوی قبل از عمل مناسب است؟

۵۴ بیمار درگیری غده لنفاوی داشتند که در ۳۶ بیمار (۶۶/۶٪) ۱-۲ غده لنفاوی (low burden) و در ۱۸ بیمار (۳۳/۳٪) بیشتر یا مساوی ۳ غده لنفاوی (high burden) درگیر بودند.

۲۴ مورد منفی کاذب برای سونوگرافی مشاهده شد که از این تعداد ۷ نفر غده لنفاوی درگیر ≥ 3 داشتند. به عبارتی ۷ نفر از ۱۳ بیمار high burden (۵۳/۸٪) در گروه منفی کاذب سونوگرافی بودند. ۱۷ نفر از ۳۶ بیمار low burden (۴۷/۲٪) نیز سونوگرافی منفی کاذب داشتند. مثبت کاذب سونوگرافی در کل ۱۱/۶٪، در بیماران با معاینه منفی ۳۳/۳٪ و در بیماران با معاینه مثبت ۷/۶٪ بود. به عبارتی مجموعه سونوگرافی و معاینه مثبت در ۹۲/۳٪ موارد با درگیری پاتولوژیک آگزایلا همراه بودند.

بحث

نتایج این طرح نشان داد که حساسیت سونوگرافی در تشخیص درگیری یا عدم درگیری آگزایلا در بیماران مبتلا به سرطان پستان مراجعه‌کننده به پژوهشکده سرطان پستان ۵۵/۵٪ و ویژگی این روش ۸۸/۳٪. در مقابل حساسیت معاینه فیزیکی کمتر از سونوگرافی و ویژگی آن

حساسیت و ویژگی سونوگرافی در بیماران با معاینه منفی به ترتیب ۵۰٪ و ۸۹/۴٪ در بیماران با معاینه مثبت ۷۰٪ و ۵۰٪ بود.

استفاده از نتایج معاینه بالینی همراه با سونوگرافی حساسیت را به ۷۰/۳۷٪ و ویژگی را به ۸۶٪ رساند. به این معنا که با استفاده از ترکیب این دو روش چنانچه درگیری زیر بغل مطرح شود در ۷۰٪ موارد صحیح است و چنانچه هر دو روش منفی باشند ۸۶٪ صحیح است.

در صورت مثبت بودن معاینه و سونوگرافی، در ۹۲/۳٪ درگیری آگزایلا وجود داشت و این تنها مواردی است که بیمار کاندید دیسکسیون آگزایلا می‌شود. همچنین با توجه به احتمال زیاد درگیری آگزایلا و نیاز به رادیوتراپی بعد از عمل، بازسازی هم‌زمان با پروتز برای این بیماران توصیه نمی‌شود.

از ۵۴ بیماری که درگیری پاتولوژیک زیر بغل داشتند، ۳۶ بیمار (۶۶/۶٪) ۱-۲ غده لنفاوی درگیر (low burden involvement) و ۱۸ بیمار (۳۳/۴٪) بیشتر یا مساوی ۳ غده لنفاوی داشتند که high burden involvement محسوب می‌شود. تفکر این نوع تقسیم‌بندی از سال ۲۰۱۱ با انتشار نتایج تریال ZOO11 بوجود آمد که بیماران با ۱-۲ غده لنفاوی سنتینل را در صورت داشتن کرایتریای خاص (جراحی حفظ پستان و رادیوتراپی بعد از عمل و گیرنده هورمونی مثبت) از ادامه دیسکسیون آگزایلا حذف می‌کردند. البته معیار این مطالعه معاینه منفی بود. در مطالعه ما ۲۴ نفر منفی کاذب سونوگرافی داشتند که از این تعداد ۷ نفر غده لنفاوی درگیر >3 و ۱۷ نفر ۱-۲ غده لنفاوی درگیر داشتند. به عبارتی ۷۰٪ از کسانی که منفی کاذب سونوگرافی داشتند درگیری آنها low burden بوده است. در مطالعه مشابهی، Farshid و همکاران در میان کسانی که AUS منفی داشتند، درگیری لنف نود را فقط در ۲۱/۷٪ بیماران بدست آوردند که از این تعداد ۸۶/۸٪ فقط ۱-۲ نود مثبت داشتند. و نتیجه گرفتند که اگر نتیجه AUS منفی کاذب باشد نیز درگیری آگزایلا محدود است (۱۳).

در مطالعه ما اغلب بیماران شاخص توده بدنی در حد ۲۵ و بالاتر داشتند. حساسیت سونوگرافی در افراد با BMI کمتر از ۲۵ و افراد با BMI برابر یا بیشتر از ۲۵ به ترتیب ۶۰٪ و ۵۲/۹٪ و ویژگی آنها ۸۳/۳٪ و ۸۶/۴۸٪ می‌باشد. این نتایج نشان داد که سونوگرافی در افراد لاغرتر بهتر

در مطالعه Feng و همکاران حساسیت معاینه ۳۲٪، ویژگی آن ۹۵/۵٪ گزارش شد (۱). همچنین بعضی مطالعات مثبت کاذب معاینه را بین ۲۳٪ در موارد بسیار مشکوک تا ۵۳٪ در موارد نسبتاً مشکوک ذکر کرده‌اند (۲). این نتایج در مطالعه ما برای معاینه، حساسیت ۳۱/۴٪، ویژگی ۹۷/۷٪ را نشان داد که مشابه نتایج Feng است. مثبت کاذب بدست آمده در مطالعه ما ۱/۴٪ و بسیار کمتر از مطالعه Specht است (۲). منفی کاذب معاینه نیز ۲۵/۷٪ بدست آمد. این نتایج بدین معناست که لمس غده لنفاوی مشکوک در آگزایلا در ۹۸٪ موارد با درگیری غده لنفاوی همراه بوده است اما در صورت عدم لمس آن در ۲۶٪ موارد امکان خطا وجود دارد. لازم به ذکر است که با توجه به اینکه تقریباً ۸۸٪ بیماران early stage بودند و درگیری غدد لنفاوی فقط در ۳۹٪ آنها وجود داشته است طبیعی است که در معاینه تعداد کمتری از بیماران غده لنفاوی قابل لمس داشته باشند (۱۴/۶٪) و این تعداد برای قضاوت صحیح ممکن است کافی نباشد.

استفاده از روش‌های تصویر برداری می‌تواند به دقت تشخیصی معاینه کمک کند. یکی از مرسوم‌ترین این روش‌ها که ارزان، در دسترس ولی تا حدود زیادی وابسته به تجربه رادیولوژیست است، سونوگرافی است.

حساسیت و ویژگی سونوگرافی در مطالعه Gurleyik و همکاران به ترتیب ۶۳/۸٪ و ۷۳/۶٪، Jackson و همکاران ۴۵٪ و ۸۵٪، Gipponi و همکاران ۵۴/۳٪ و ۱۰۰٪، Feng و همکاران ۵۸/۶٪ و ۸۹/۴٪ و برای عمرانی پور و همکاران که تنها مطالعه مشابه در ایران است ۷۲٪ و ۷۹٪ بود (۱، ۷، ۹، ۱۰ و ۱۲) با توجه به این محدوده به نظر می‌رسد که حساسیت و ویژگی سونوگرافی در مطالعه ما در حد قابل قبول باشد. لازم به ذکر است که بعضی از مطالعات فقط بیماران با معاینه نرمال را وارد کرده بودند مانند Gurleyik و Gipponi و Jackson، در حالی که بیماران در مطالعه ما از هر دو گروه معاینه مثبت و منفی بودند. یکی از مهم‌ترین علل کم بودن حساسیت سونوگرافی، انتخاب بیماران early stage است در این موارد ممکن است میکرومتاستاز یا ماکرومتاستازهای کوچک وجود داشته باشند که تغییرات واضح در مرفولوژی یا سایز تومور ایجاد نکرده و ممکن است در سونوگرافی تشخیص داده نشوند.

عده‌ای در مطالعات نشان داده‌اند که FNA+AUS مثبت در بیمارانی بیشتر دیده می‌شود که بار درگیری آگزایلا در آنها بیشتر بوده حتما نیاز به ALND دارند. اما بیمارانی که سونو آنها منفی و حتی منفی کاذب است معمولا Low burden هستند و می‌توانند در گروه Zoo11 قرار بگیرند (۱۷-۱۵). از آنجایی که هدف از این مطالعه بررسی حساسیت و ویژگی سونوگرافی آگزایلا تعیین شده بود نتایج FNA غده لنفاوی وارد مطالعه نشدند اما بر اساس literature می‌توان نتیجه گرفت که اگر چه FNA ویژگی سونوگرافی را بالا می‌برد ولی از حساسیت آن می‌کاهد، و شانس سنتینل نود بیوپسی را در موارد میکرومتاستاز از بیمار می‌گیرد. اما در بیمارانی که کاندید شیمی‌درمانی نئوآدجوانت هستند برای تعیین اینکه می‌توان بیوپسی سنتینل نود بعد از شیمی‌درمانی انجام داد یا خیر FNA غدد لنفاوی مشکوک توصیه می‌شود.

نتیجه‌گیری

نتایج این مطالعه نشان داد که حساسیت و ویژگی سونوگرافی زیر بغل در بیماران ما مشابه با نتایج مطالعات سایر کشورهاست. معاینه بالینی به تنهایی منفی کاذب بالایی دارد و از حساسیت پایینی برخوردار است، اما مجموعه معاینه و سونوگرافی حساسیت بالاتر از هر یک از دو روش دارد. مثبت کاذب برای بیمارانی که معاینه مثبت دارند کمتر است. بنابراین می‌توان نتیجه گرفت در صورتی که معاینه و سونوگرافی هر دو مشکوک گزارش شوند می‌توان بیمار را کاندید دیسکسیون آگزایلا کرد و وقت و هزینه‌ای بابت بیوپسی سنتینل نود صرف نکرد.

در بیشتر موارد منفی کاذب سونوگرافی، تنها ۱ تا ۲ غده لنفاوی درگیر وجود دارد (low burden) و بر طبق مطالعات این بیماران معمولا متاستازهای کوچک داشته و پیش‌آگهی خوبی دارند.

حساسیت سونوگرافی در تشخیص درگیری غدد لنفاوی زیر بغل در بیماران چاق پایین‌تر است و باید دقت بیشتری اعمال شود. با توجه به ویژگی و منفی کاذب سونوگرافی می‌توان گفت که تا انتشار نتایج تریال‌های Sound (8) و INSEMA (18) نمی‌توان بر اساس سونوگرافی منفی جراحی آگزایلا را حذف کرد ولی به‌نظر می‌رسد در آینده نزدیک برای بیماران early stage این امر امکان‌پذیر باشد.

می‌تواند درگیری غدد لنفاوی زیر بغل را نشان دهد. اما ویژگی آن در افراد با BMI بیشتر از ۲۵ بالاتر است، به عبارتی اگر سونوگرافی در یک بیمار چاق غدد لنفاوی زیر بغل را نرمال گزارش کند با احتمال ۸۶٪ صحیح است اما این ویژگی در افراد لاغرتر کمتر است. نتایج ما در این خصوص با مطالعه Shah و همکاران مطابقت دارد. این محققین به بررسی و مقایسه حساسیت AUS در مرحله‌بندی آگزایلا در افراد با BMI کمتر از ۳۰ و ≥ 30 پرداختند. میانه BMI در میان ۱۳۷۵ بیمار ۲۷/۴ بوده و ۳۶٪ آنها BMI بیشتر از ۳۰ داشتند. حساسیت AUS بین بیماران Overweight, Obese, Normal BMI تفاوتی نداشت ولی ویژگی و دقت آن در بیماران Obese و Overweight بیشتر بود (۱۴).

نکته بعد در تشخیص درگیری یا عدم درگیری غدد لنفاوی زیر بغل، انجام FNA یا CNB غده لنفاوی مشکوک تحت گاید سونوگرافی است. مطابق گایدلاین‌های معتبر دنیا مثل NCCN در صورت مشکوک بودن غده لنفاوی در سونوگرافی، برای تعیین طرح بعدی درمان اعم از ALND یا شیمی‌درمانی نئوآدجوانت باید بیوپسی از غده لنفاوی مشکوک انجام شود. در صورت مثبت بودن بیوپسی بیمار کاندید دیسکسیون آگزایلا می‌شود و نیازی به بیوپسی سنتینل نود نیست (۵). در بیشتر مطالعات وقتی FNA به سونوگرافی اضافه می‌شود حساسیت کم می‌شود ولی ویژگی افزایش می‌یابد و ضمناً این روش تهاجمی است. این اعداد در مطالعه Gipponi و همکاران حساسیت ۴۴/۱٪ و ویژگی ۱۰۰٪ را نشان داد (۱۰). Gurleyik و همکاران نیز ۱۰۰٪ PPV را برای AUS+FNA گزارش کردند (۹). از ایراداتی که به این روش وارد است: این است که ممکن است بیمار فقط میکرومتاستاز داشته باشد و نیازی به ALND نباشد. اما بر اساس گاید لاین شانس بیوپسی سنتینل نود از او گرفته می‌شود. ایراد دیگر این تصمیم‌گیری این است که بعد از تریال Z0011 تعدادی از مراکز بر اساس نتایج آن، بیماران خاصی را که کرایتریای این تریال را داشته باشند، در صورت مثبت بودن حداکثر ۲ غده لنفاوی درگیر، از انجام ALND معاف می‌کنند در حالی که با قضاوت بر اساس بیوپسی لنف نود مشکوک بیمار این شانس را از دست می‌دهد.

References

1. Feng Y, Huang R, Yingjian H, Aiping L, Zhaoqing F, Fan T, et al. Efficacy of physical examination, ultrasound, and ultrasound combined with fine-needle aspiration for axilla staging of primary breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2015; 149:761-5.
2. Specht MC, Fey JV, Borgen PI, et al. Is the clinically positive axilla in breast cancer really a contraindication to sentinel lymph node biopsy?. *J Am Coll Surg* 2005; 200:10-4.
3. Cools-Lartigue J, Meterissian S. Accuracy of axillary ultrasound in the diagnosis of nodal metastasis in invasive breast cancer: a review. *World J Surg* 2012; 36(1):46-54.
4. Alkuwari E, Auger M. Accuracy of fine-needle aspiration cytology of axillary lymph nodes in breast cancer patients: a study of 115 cases with cytologic-histologic correlation. *Cancer* 2008; 114:89-93.
5. NCCN clinical practice guidelines in oncology. 2016;1.
6. Alvarez S, Añorbe E, Alcorta P, López F, Alonso I, Cortés J. Role of Sonography in the Diagnosis of Axillary Lymph Node Metastases in Breast Cancer: A Systematic Review. *AJR* 2006; 186:1342-8.
7. Omranipour R, Hagh Shenash SH, Giti M. Efficacy Of Axillary Ultrasonography In Preoperative Evaluation Of Nodal Metastases In Breast Cancer. *Tehran Univ Med J* 2003; 61(5):359-63.
8. Gurleyik G, Gurleyik E, Aktekin A, Aker F. Preoperative Assessment of the Axilla by Surgeon Performed Ultrasound and Cytology in Patients With Breast Cancer. *J Clin Med Res* 2015; 7(6):440-5.
9. Gipponi M, Fregatti P, Garlaschi A, Murelli F, Margarino C, Depaoli F, et al. Axillary ultrasound and Fine-Needle Aspiration Cytology in the preoperative staging of axillary node metastasis in breast cancer patients. *The Breast* 2016; 30:146-50.
10. Giuliano AE, Hunt KK, Ballman KV, Beitsch PD, Whitworth PW, Blumencranz PW, et al. Axillary dissection vs no axillary dissection in women with invasive breast cancer and sentinel node metastasis: a randomized clinical trial. *JAMA* 2011; 305(6):569-75.
11. Jackson R.S, Mylander Ch, Rosman M, Andrade R, Sawyer K, Sanders T, et al. Normal Axillary Ultrasound Excludes Heavy Nodal Disease Burden in Patients with Breast Cancer. *Ann Surg Oncol* 2015; 22:3289-95.
12. Farshid G, Kollias J, Grantley Gill P. The clinical utility of assessment of the axilla in women with suspicious screen detected breast lesions in the post Z0011 era. *Breast Cancer Res Treat* 2015; 151(2):347-55.
13. Shah R, Rosso K, Nathanson SD. Pathogenesis, prevention, diagnosis and treatment of breast cancer. *World J Clin Oncol* 2014; 5(3):283-98.
14. Verheuel NC, van den Hoven I, Ooms HW, Voogd AC, Roumen RM. The Role of Ultrasound-Guided Lymph Node Biopsy in Axillary Staging of Invasive Breast Cancer in the Post-ACOSOG Z0011 Trial Era. *Ann Surg Oncol* 2014.
15. Fisher B, Jeong J, Anderson S, Bryant J, Fisher E, Wolmark N. Twenty-five-year follow-up of a randomized trial comparing radical mastectomy, total mastectomy, and total mastectomy followed by irradiation. *N Engl J Med* 2002; 347(8):567-75.
16. Reyna C, Kiluk JV, Frelick A, Khakpour N, Laronga Ch, Lee MC. Impact of Axillary Ultrasound (AUS) on Axillary Dissection in Breast Conserving Surgery (BCS). *J Surg Oncol* 2015; 111:813-8.
17. Reimer T, von Minckwitz G, Loibl S, Hildebrandt G, Denkert C, Nekljudova V, et al. Comparison of axillary sentinel lymph node biopsy versus no axillary surgery in patients with early-stage invasive breast cancer and breast-conserving surgery: a randomized prospective surgical trial. The Intergroup-Sentinel-Mamma (INSEMA)- Trial. Presented at: San Antonio Breast Cancer Symposium - December 8-12, 2015.