

## ارزیابی میزان تشکیل توبول در سرطان پستان به روش کسری از میدانها با تمایز غددی و مقایسه آن با روشهای متعارف این ارزیابی

دکتر محمد حسین صانعی\*، دکتر بهنام صانعی\*\*، دکتر پروین رجبی\*\*\*، دکتر فرشته محمدی زاده\*،

دکتر عباس گوکی زاده†، دکتر نرگس کاظمی††

\*استادیار گروه پاتولوژی - دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، \*\*استادیار گروه جراحی - دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد، \*\*\*استاد گروه پاتولوژی - دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، †استادیار گروه رادیوتراپی - دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، ††پزشک عمومی - دانشگاه علوم پزشکی اصفهان.

تاریخ دریافت: ۱۶/۲/۱۱ تاریخ تأیید: ۱۶/۳/۱۷

### چکیده:

زمینه و هدف: درجه بندی هیستولوژیک یکی از مهمترین عوامل پیش آگهی سرطان پستان است. تاکنون روشی برای تخمین کمی میزان تمایز غددی ذکر نشده است. لذا این مطالعه با هدف بررسی روش تجربی متعارف و مقایسه تکرارپذیری این روش با روشهای کمی (مورفومتریک در بزرگنمایی ۲۰۰ میکروسکوپی) و نیمه کمی دیگر انجام گردید.

روش بررسی: در این مطالعه توصیفی - تحلیلی، ۳۸ نمونه هیستولوژیک سرطان مهاجم مجرای پستان (موجود در بایگانی بیمارستان الزهرا<sup>(س)</sup> اصفهان) جهت ارزیابی میزان تمایز غددی، توسط دو مشاهده گر مستقل و به سه روش مختلف ارزیابی شدند. روش اول (متعارف): میزان تمایز غددی یعنی سطحی از تومور که تشکیلات غددی بدخیم ایجاد کرده، نسبت به کل نمونه به صورت درصد بیان شد. روش دوم، کسری از میدانها با تمایز غددی: در این روش میزان تمایز بصورت کسری از میدانها که حاوی تشکیلات غددی است نسبت به کل میدانها محاسبه می گردید و در روش سوم: در هر میدان میکروسکوپی، بطور جداگانه، میزان تمایز غددی بصورت نیمه کمی تخمین زده شده و سپس میانگین میزان تمایز غددی در میدانها محاسبه شد. برای مقایسه اختلاف بین سه روش از آزمون فریدمن و برای مقایسه تکرارپذیری هر روش در بین دو مشاهده گر، از آزمون کاپا استفاده گردید.

یافته ها: نتایج این مطالعه نشان داد که در روش دوم دو مشاهده گر بیشترین توافق را در نمره دهی نمونه ها داشتند به طوری که ضریب کاپا در روش اول ۰/۴، در روش دوم ۰/۸۳۲ و در روش سوم ۰/۵۵۸ بود ( $p < ۰/۰۰۱$ ). همچنین نتایج آزمون فریدمن نشان داد که، بین داده های هر مشاهده گر در روشهای اول، دوم و سوم تفاوت معنی دار آماری وجود دارد ( $p < ۰/۰۰۱$ ).

نتیجه گیری: بر اساس نتایج روش کسری از میدانها با تمایز غددی دارای تکرارپذیری بالاتری در مقایسه با دو روش دیگر است و می تواند بعنوان یک روش ساده، برای ارزیابی میزان تمایز غددی مورد استفاده قرار گیرد.

واژه های کلیدی: تمایز غددی، تکرار پذیری، سرطان پستان، کسری از میدانها.

### مقدمه:

درجه بندی هیستولوژیک می باشد (۵-۱). معیارهای درجه بندی، ابتدا توسط Bloom & Richardson

در تعیین پیش آگهی سرطان پستان، عوامل مختلفی دخیل هستند. یکی از مهمترین عوامل،

<sup>۱</sup> نویسنده مسئول: شهرکرد- خیابان پرستار- بیمارستان آیت اله کاشانی- گروه جراحی- تلفن: ۰۳۸۱-۲۲۲۴۴۴۵، E-mail: Sanei@skums.ac.ir

## روش بررسی:

در این مطالعه توصیفی-تحلیلی که در سال ۱۳۸۵ انجام شد. ۳۸ نمونه هیستولوژیک سرطان مهاجم مجرای پستان، به صورت راندوم از قسمت بایگانی بیمارستان الزهراء<sup>(س)</sup> اصفهان جهت ارزیابی تمایز غددی، انتخاب و شماره گذاری شدند. داده ها از طریق نتایج حاصل از مشاهدات بافت شناسی هر لام، توسط دو مشاهده گر مستقل و از سه روش مختلف جمع آوری شدند. ارزیابی نمونه ها توسط هر فرد، به صورت مستقل و بدون اطلاع از نتایج حاصل از فرد دیگر انجام شد. ارزیابی میزان تمایز غددی در هر لام به سه روش زیر صورت گرفت:

روش اول، روش نیمه کمی متعارف: میزان تمایز غددی در تمام نمونه به طور نیمه کمی تخمین زده می شود. به این صورت که سطحی از تومور که سلولهای اپی تلیال بدخیم تشکیل غده داده اند، نسبت به کل نمونه، به شکل درصد بیان می شود.

روش دوم، کسری از میدانها با تمایز غددی: (Fraction of fields showing Tubular Differentiation=FTD) در این روش هر میدان میکروسکوپی با بزرگنمایی ۲۰۰ از نظر وجود یا فقدان وجود تشکیلات غددی بررسی شده و پس از ارزیابی میدان به میان بطور متوسط ۵۰ میدان، میزان تمایز غددی به شکل کسری از میدانها که حاوی تشکیلات غددی بوده اند، به کل میدانها محاسبه می شود. روش سوم: در هر میدان میکروسکوپی، به طور جداگانه میزان تمایز غددی بصورت نیمه کمی تخمین زده می شود و پس از ارزیابی تمام نمونه، میانگین میزان تمایز غددی در میدانها محاسبه می گردد.

میزان تمایز غددی در هر نمونه بر اساس معیارهای Elston & Ellis به سه گروه کمتر از ۱۰ درصد نمره ۱، ۱۰ تا ۷۵ درصد نمره ۲ و بیشتر از ۷۵ درصد نمره ۳ تقسیم بندی شد (۲).

معرفی گردید. در طی سالها تغییراتی در آنها بوجود آمد که آخرین آن توسط Elston ایجاد و به عنوان سیستم تغییر یافته نائینگهام معرفی گردید. معیارهای این روش شامل میزان تمایز غددی، چند شکلی هسته ای و میتوز می باشند. برای بدست آوردن درجه کلی تومور، نمرات بدست آمده از هر یک از سه شاخص با هم جمع شده و نمره نهایی از ۳-۹ به دست می آید و نمره ۳-۵ درجه ۱، نمره ۶-۷ درجه ۲، نمره ۸-۹ درجه ۳ گزارش می شود (۲). یکی از مشکلات اساسی در درجه بندی، تکرارپذیری روش است به طوری که در مطالعات مختلف که در این مورد انجام شده نتایج مختلفی بدست آمده است. به عنوان نمونه در یک مطالعه در سوئد ۳۱ درصد تشابه در درجه بندی گزارش شده توسط هفت پارتمان مختلف پاتولوژی مشاهده شده است (۶).

علت اختلاف در تکرارپذیری مربوط به روش ارزیابی هر یک از سه فاکتور می باشد. میتوز به صورت کمی، چند شکلی هسته ای به صورت کیفی و تمایز غددی به صورت نیمه کمی ارزیابی می گردد (۷). با توجه به اهمیت درجه بندی در پیش آگهی سرطان مهاجم مجرای پستان و نقش برجسته تمایز غددی در درجه بندی، اهمیت وجود یک روش تکرارپذیر، برای ارزیابی کمی میزان تمایز غددی روشن می باشد. در کتب مرجع پاتولوژی در دسترس، هیچ روشی برای تخمین کمی میزان تمایز غددی ذکر نشده است و مطالعات انجام شده در این زمینه محدود است. در مطالعات اخیر روش کسری از میدانها با تمایز غددی معرفی شده که در آن ارزیابی در بزرگنمایی ۲۵۰ (عدسی ۲۵ شیئی) صورت می گیرد (۸). با توجه به ضرورت فوق و این مسئله که عدسی ۲۵ شیئی متعارف و در دسترس نمی باشد، این مطالعه با هدف مقایسه روش کسری از میدانها با تمایز غددی در بزرگنمایی ۲۰۰ (عدسی ۲۰ شیئی) با دیگر روشها انجام گرفت.

**بحث:**

نتایج مطالعه ما نشان داد که روش کسری از میدانها با تمایز غددی در بزرگنمایی ۲۰۰ دارای تکرارپذیری بیشتری نسبت به سایر روشها برای ارزیابی میزان تمایز غددی در کارسینوم مجرای پستان می باشد.

مطالعه ای در سال ۱۹۹۹ توسط Kronqvist و همکارانش، برای ارزیابی کمی میزان تمایز غددی در ۲۰ نمونه هیستولوژیک سرطان مهاجم مجرای پستان با استفاده از چهار روش و توسط دو پاتولوژیست مستقل انجام شد (۸). روش اول، روش تجربی متداول بود که یک روش نیمه کمی است و میزان تمایز غدد بدخیم نسبت به کل نمونه به شکل یک درصد بیان می شود. روش دوم روش کسری از میدانها با تمایز غددی بود که در بزرگنمایی ۲۵۰ تعیین می شد. در روش سوم میزان

برای مقایسه سه روش با یکدیگر از آزمون فریدمن و برای مقایسه تکرارپذیری هر روش در بین دو مشاهده گر، از آزمون کاپا استفاده گردید.

**یافته ها:**

آزمون فریدمن نشان داد که، بین داده های هر مشاهده گر در روشهای اول، دوم و سوم تفاوت معنی دار آماری وجود دارد ( $p < 0/001$ ) (جدول شماره ۱). نتایج حاصل از آزمون کاپا نشان داد که ضریب توافق بین دو مشاهده گر در روشهای اول، دوم و سوم به ترتیب ۰/۴، ۰/۸۳۲ و ۰/۵۵۸ می باشد ( $p < 0/001$ ). بیشترین توافق نظر بین دو مشاهده گر مربوط به روش دوم بوده و بعد به ترتیب روش سوم و اول قرار دارند (جدول شماره ۱).

**جدول شماره ۱: مقایسه تکرار پذیری بین دو مشاهده گر و تفاوت سه روش ارزیابی میزان تمایز غدد در سرطان****مجرای مهاجم پستان**

pvalue	روش سوم	روش دوم	روش اول		
$p < 0/001$	۱۵/۷۱±۱۶/۳۳	۴۳/۰۲±۲۸/۹۶	۱۲/۳۱±۱۸/۷۱	A	مشاهده گر
$p < 0/01$	۱۷/۶۵±۲۳/۴۰	۳۸/۵۵±۳۰/۳۳	۲۶/۵۵±۲۳/۱۳	B	
	۰/۵۵۸	۰/۸۳۲	۰/۴۰۲	آماره	آزمون کاپا
	۰/۱۲۹	۰/۰۹۲	۰/۱۲۱	خطای استاندارد	

- میزان تمایز غددی در هر نمونه بر اساس معیارهای Elston & Ellis تقسیم بندی شده است (۲).

-  $p < 0/001$  بین دو مشاهده گر در هر سه روش (آزمون کاپا).

مشاهده استفاده شد. نتایج حاصل از آنالیز داده ها نشان داد که روش اول نسبت به سایر روشها از تکرارپذیری و همبستگی پایین تری برخوردار است. روش چهارم روش دقیقی بود و تکرارپذیری بالا داشت ولی بسیار

تمایز غددی در هر میدان میکروسکوپی به طور نیمه کمی تخمین زده می شد و میانگین این اعداد در تمام میدانها، میزان تمایز غددی در کل نمونه را نشان می داد. در روش چهارم از یک لنز چشمی با شش نقطه

وقت گیر و سخت بود. روش دوم و سوم هر دو کارآیی و تکرارپذیری بالا داشتند ولی با در نظر گرفتن زمان لازم و سهولت برای ارزیابی لامها، روش کسری از میدانها با تمایز غددی ساده، غیر مبهم، عینی و سریع بود (۸).

در سال ۲۰۰۲، Kronqvist و همکارانش در مطالعه‌ای، یک سیستم مورفومتریکال را برای درجه بندی سرطان پستان با ابداع متدهای کمی و قابل محاسبه پیشنهاد دادند (۹). در این سیستم مورفومتریک، سه فاکتور درجه بندی WHO، با کمک نوکلئار مورفومتری کامپیوتری و متدهای کمی برای اندازه گیری قدرت میتوزی و تشکیلات توبولی، ارزیابی شده است. در این سیستم برای اندازه گیری تمایز غددی از روش کسری از میدانها با تمایز غددی استفاده گردیده است. در این مطالعه، سیستم درجه بندی مورفومتریکال با قدرت بسیار بالا، پیش آگهی سرطان پستان را با تقسیم بیماران به سه دسته پیش آگهی مطلوب (درجه ۱)، متوسط (درجه ۲) و نامطلوب (درجه ۳)، تعیین نمود. این سیستم بخصوص در تشخیص بیماران با پیش آگهی نامطلوب بسیار کارآیی داشت. این مطالعه نشان داده که سیستم درجه بندی مورفومتریکال (که در آن برای ارزیابی تمایز غددی از روش کسری از میدانها با تمایز غددی استفاده شده) می تواند در تصمیم گیری برای انتخاب نوع درمان در بیماران مبتلا به سرطان مهاجم مجرای پستان مفید باشد (۹).

مطالعه دیگری توسط این گروه در سال ۲۰۰۰ صورت گرفته است. در این مطالعه، درجه تمایز غددی در ۱۷۲ نمونه سرطان مهاجم مجرای پستان بررسی شد تا یک آستانه عددی برای درجه بندی سرطان پستان

حاصل شود. در این مطالعه برای یافتن تمایز غددی در هر لام از روش کسری از میدانها با تمایز غددی استفاده شده است. نتایج حاصل نشان داد که آستانه تمایز غددی برای پیش آگهی مطلوب ۵۹ درصد و برای پیش آگهی بد ۲۳ درصد می باشد (۱۰).

نتایج مطالعه ما در تأیید نتیجه مطالعه مشابه پیشین نشان می دهد روش کسری از میدانها با تمایز غددی در بزرگنمایی ۲۰۰ برای ارزیابی میزان تشکیل توبول در کارسینوم مجرای مهاجم پستان در میان روشهای موجود از تکرار پذیری بیشتری برخوردار است. از این رو استفاده از آن به عنوان یک روش آسان برای ارزیابی میزان تمایز غددی در این کارسینوم پیشنهاد می شود. با این وجود لازم به ذکر است که هر چند ضریب توافق بین دو مشاهده گر در این روش در مقایسه با دو روش دیگر بالاتر بوده است، میزان آن از یک ضریب توافق ایده آل کمتر بوده و این امر می تواند از محدودیت های این روش به شمار آید.

### نتیجه گیری:

بر اساس نتایج روش کسری از میدانها با تمایز غددی دارای تکرارپذیری بالاتری در مقایسه با دو روش دیگر است و می تواند بعنوان یک روش ساده، برای ارزیابی میزان تمایز غددی مورد استفاده قرار گیرد.

### تشکر و قدردانی:

با تشکر از آقای دکتر چهره ای که در مشاوره آماری ما را یاری نمودند.

منابع:

1. Simpson JF, Page DL. Status of breast cancer prognostication based on histopathologic data. *Am J Clin Pathol*. 1994 Oct; 102(4 Suppl 1): S3-8.
2. Elston CW, Ellis IO. Pathological prognostic factors in breast cancer: the value of histological grade in breast cancer. (Experience from a large study with long-term follow-up). *Histopathology*. 1991 Nov; 19(5): 403-10.
3. Page DL, Jensen RA, Simpson JF. Routinely available indicators of prognosis in breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 1998; 51(3): 195-208.
4. Roberti NE. The role of histologic grading in the prognosis of patients with carcinoma of the breast: is this a neglected opportunity? *Cancer*. 1997 Nov; 80(9): 1708-16.
5. Zhang T, Tu X, Xu W. A study of prognostic factors in breast cancer: histological grading. *Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi*. 1998 Dec; 27(6): 405-7.
6. Boiesen P, Bendahl PO, Anagnostaki L, Domanski H, Holm E, Idvall I, et al. Histological grading in breast cancer- reproducibility between seven pathologic departments. (South Sweden breast cancer group). *Acta Oncol*. 2000; 39(1): 41-5.
7. Genestie C, Zafrani B, Asselain B, Fourquet A, Rozan S, Validire P, et al. Breast carcinoma malignancy grading by Bloom-Richardson system vs proliferation index: reproducibility of grade and advantages of proliferation index. *Mod Pathol*. 2005 Aug; 18(8): 1067-78.
8. Kronqvist P, Kuopio T, Pirvu C, Collan Y. The fraction of fields showing neoplastic tubules: a practical estimate of tubular differentiation in breast cancer. *Histopathology*. 1999 Nov; 35(5): 401-10.
9. Kronqvist P, Kuopio T, Jalava P, Collan Y. Morphometrical malignancy grading is a valuable prognostic factor in invasive ductal breast cancer. *Br J Cancer*. 2002 Nov; 87(11): 1275-80.
10. Kronqvist P, Kuopio T, Collan Y. Morphometric grading of breast cancer: thresholds for tubular differentiation. *Br J Cancer*. 2000 May; 82(10): 1656-61.