

## حساسیت و ویژگی تشخیص سیتولوژی در آسپیراسیون سوزنی توده های پستانی زنان

دکتر شهریار دبیری\*، دکتر بهمن صدیقی\*\*

### چکیده:

چگونگی تشخیص زودرس و درمان توده های پستان همواره مورد بحث و اهمیت بوده است. با توجه به پیشرفت هایی که در زمینه ماموگرافی و آسپیراسیون سوزنی صورت گرفته است این مطالعه با هدف و به منظور تعیین کارایی روش آسپیراسیون سوزنی جهت جدا کردن توده های خوش خیم و بدخیم پستان انجام گرفت. این پژوهش بصورت گذشته نگر و آینده نگر در طی سالهای ۷۹-۷۷ بر روی ۷۵ بیمار با میانگین سنی ۵۰/۵ سال در شهر کرمان انجام شد. لامهای FNA (Fine Needle Aspiration) و پاتولوژی (مربوط به سینه برداری یا توده برداری) مورد بررسی قرار گرفت. ۵۰ عدد لام مربوط به بیمارانی بود که قبلاً FNA و سپس مورد عمل جراحی قرار گرفته بودند و ۲۵ عدد در مورد بیمارانی بود که جهت بررسی مراجعه نموده و سپس توسط جراح و یا پاتولوژیست مورد آسپیراسیون سوزنی قرار گرفته و در مرحله بعد تحت عمل جراحی قرار گرفته اند. این لامها بطور اتفاقی و کاملاً کور توسط دو پاتولوژیست جداگانه از لحاظ خوش خیمی، بدخیمی و قابل قبول بودن یا مشکوک بودن تشخیص سلول شناسی داده شد. میزان توافق دو پاتولوژیست در مطالعه لامهای سیتولوژی بیش از ۹۰ درصد بود. در مجموع ویژگی و حساسیت این روش در تعیین بدخیمی توده های پستانی به ترتیب ۷۸ درصد و ۹۱ درصد بود. در نهایت می توان اعلام کرد که سلول شناسی FNA توده های پستانی در زنان یک روش تشخیصی بسیار حساس و دقیق در بررسی و تعیین ماهیت ضایعات می باشد.

**کلید واژه ها:** پستان - سلول شناسی / سرطان پستان / نمونه برداری سوزنی

### مقدمه:

بدخیمی می باشند (۱-۳). بدخیمی های پستان که عمدتاً به صورت توده های توپر خودنمایی می کنند شایع ترین بدخیمی و مرگ ناشی از سرطان در زنان را تشکیل می دهند. وجود سالانه یکصد هزار بیمار جدید و سی هزار مرگ در ایالات متحده آمریکا و با شیوعی کمتر در کشور ما، حاکی از وسعت و عمق اهمیت این ارگان می باشد (۴).

ضایعات مربوط به غدد پستانی از شایع ترین بیماریها در زنان می باشد که اکثراً ایجاد توده های توپر و کیستیک می نمایند و بنا به مطالعاتی که در کشورهای دیگر و در شهر کرمان صورت گرفته، بدخیمی های این عضو در حال حاضر شایع ترین بدخیمی در زنان محسوب شده و پس از سرطان ریه، شایع ترین عامل مرگ و میر ناشی از

\* دانشیار گروه آسیب شناسی دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی کرمان

\*\* متخصص آسیب شناسی

می زند هر دو پستان و ناحیه زیر بغل او دقیقاً معاینه می شود.

لوازم مورد نیاز جهت FNA عبارتند از:  
 ۱- سرنگ ۱۰cc ۲- اسلاید شیشه ای ۳- جار کوچک حاوی الکل ۹۵ درصد ۴- پنبه الکل ۵- سرسوزن ۲۳ یا ۲۵ به طول ۱/۵ اینچ ۶- نگهدارنده سرنگ (Needle Holder) که امکان آزاد بودن دست دیگر برای ثابت نگه داشتن توده مربوطه را فراهم کند (این وسیله برای آسپیراسیون الزامی نمی باشد).

پس از مشخص کردن توده مربوطه، آن را با یک دست نگه داشته و چندین بار از جهات مختلف آسپیراسیون را انجام دادیم. چراکه در صورت کیستیک بودن ضایعه، خود آسپیراسیون می تواند اثر درمانی نیز داشته باشد. هرچند که لازم است از توده باقی مانده پس از تخلیه کیست حتماً آسپیراسیون انجام شود.

جهت کاستن از موارد منفی کاذب حداقل در هر نوبت دوبار آسپیراسیون صورت گرفت ولی در مورد بیمارانی که ضایعه آنها عمقی بود و یا پستانهای کوچک و آتروفیک داشتند، برای کاهش خطر صدمه به دیواره سینه (Chest Wall) و یا احیاناً پنوموتوراکس و یا ایجاد هماتوم احتیاط لازم صورت گرفت.

پس از انجام آسپیراسیون محل عمل تحت فشار قرار گرفته و بیمار (برای جلوگیری از تورم محل) حداقل ۱۰ دقیقه زیر نظر بود. نمونه حاصله را روی لام قرار داده و به روشهای مختلف گسترانیدیم و برای رنگ آمیزی از روشهای May Grunwald Giemsa (MGG) در مورد اسمیرهای خشک شده در هوا (Air Dry) و در مورد لام هایی که در الکل ۹۵ درصد قرار داده بودیم به شیوه Modified Papanicolaou استفاده شد. برای ضایعات کیستی مقدار، کیفیت و رنگ مواد آسپیره شده نیز گزارش شد و آنگاه برای آزمایشات سیتولوژی آماده گردیدند. اسلایدها پس از رنگ شدن توسط پاتولوژیست دیده شد و گزارش گردید. نتایج حاصله در یکی از چهار گروه زیر جای گرفت (۵).

۱- خوش خیم: عمده ترین ضایعه ای که در این گروه قرار می گیرد فیروآدنوما است که می تواند با هیپرپلازی اپی تلیال و تغییرات دژنراتیو نیز همراه باشد. همچنین در تغییر "فیبروکیستیک" که شایعترین بیماری

چگونگی تشخیص زودرس و درمان توده های پستان همواره مورد بحث و اهمیت بوده است و با توجه به پیشرفتهایی که در زمینه ماموگرافی و آسپیراسیون سوزنی در دهه های اخیر صورت گرفته، امکان تشخیص قطعی قبل از جراحی افزایش پیدا کرده است (۴).

امروزه دیگر شکی وجود ندارد که آسپیراسیون سوزنی در دستان هنرمند یک پاتولوژیست باتجربه کاملاً تشخیصی بوده و در مطالعات مختلف با متوسط حساسیت ۸۷٪، ویژگی نزدیک به ۱۰۰٪ و P.P.V (Positive Predictive Value) حدود ۱۰۰٪ و N.P.V (Negative Predictive Value) بین ۶۰ تا ۹۰ درصد کاربرد عملی داشته و به عنوان اولین قدم در کنار ماموگرافی بکار می رود (۴). از طرفی ذکر این مطلب نیز ضروری است که عوارض و هزینه های این روش بسیار جزئی و قابل صرف نظر کردن است.

با عنایت به مطالب مذکور بر آن شدیم تا با در نظر گرفتن امکانات موجود در شهرستان کرمان، ویژگی و حساسیت روش آسپیراسیون سوزنی را جهت جدا کردن توده های خوش خیم و بدخیم پستان تعیین نماییم.

### روش کار:

طی مراجعات مکرر به مراکز پاتولوژی دانشگاهی و بیمارستانی شهر کرمان، مشخصات تمام بیمارانی که در طی سالهای ۷۸-۱۳۷۷ بر روی آنها FNA (Fine Needle Aspiration) پستان و سپس عمل جراحی انجام شده بود، بطور جداگانه ثبت گردید و از میان آنها ۵۰ بیمار زن بطور اتفاقی انتخاب شدند و ضمناً در طول ۹ ماهه اول سال ۷۹، ۲۵ بیمار که با ضایعه پستانی مراجعه کرده بودند، مورد FNA قرار گرفته (یا اسلاید FNA آنها توسط جراح تهیه شد) و سپس با توجه به احتمال بیماری مورد عمل جراحی قرار گرفتند که در جمع ۷۵ بیمار مورد بررسی سیتولوژیک قرار گرفتند. آسپیراسیون توسط پاتولوژیست انجام شد و اسلایدها بلافاصله رنگ شد، این امر علاوه بر بدست آوردن نمونه بهتر باعث می گردید که پاتولوژیست شخصاً به معاینه بیمار پرداخته و در جریان شرح حال و یافته های رادیولوژیک او نیز قرار گیرد. قبل از انجام FNA بیمار ابتدا نشسته و در حالیکه دستها را به کمر

جدول ۱: نتایج کلی حاصل از مطالعه اسلایدهای FNA

نوع ضایعه	پاتولوژیست اول		پاتولوژیست دوم	
	تعداد	درصد	تعداد	درصد
خوش خیم	۳۸	۵۰/۶۶	۳۸	۵۰/۶۶
بدخیم	۲۲	۲۹/۳۳	۲۰	۲۶/۶۶
مشکوک	۱۵	۲۰	۱۷	۲۲/۶۶
جمع کل	۷۵	۱۰۰	۷۵	۱۰۰

اما در بررسی دقیق تری که انجام شد، با وجود نتایج کلی بدخیم و خوش خیم و مشکوک اعلام شده در مقایسه با نتایج هیستولوژیک نکات کاملتری بدست آمد (جدول ۲).

جدول ۲: نتایج حاصل از مطالعه اسلایدهای FNA در مقایسه با نتایج هیستوپاتولوژیک

نوع ضایعه	پاتولوژیست اول		پاتولوژیست دوم	
	تعداد	درصد	تعداد	درصد
تعداد کل موارد بدخیم	۳۰	۴۰	۳۰	۴۰
سیتولوژی مثبت	۲۰	۲۶/۶۶	۱۹	۲۵/۳۳
مشکوک	۸	۱۰/۶۶	۸	۱۰/۶۶
منفی	۲	۲/۶۶	۳	۴
تعداد کل موارد خوش خیم	۴۵	۶۰	۴۵	۶۰
سیتولوژی مثبت	۲	۲/۶۶	۱	۱/۳۳
مشکوک	۷	۹/۳۳	۹	۱۲
منفی	۳۶	۴۸	۳۵	۴۶/۶۶
تعداد کل نمونه	۷۵	۱۰۰	۷۵	۱۰۰

با وجودی که فراوانی و درصد ضایعات خوش خیم توسط هر دو پاتولوژیست ۳۸ و ۵۰/۶۶ درصد می باشد، ولی با مطالعه جدول درمی یابیم که در مورد پاتولوژیست اول ۳۶ ضایعه واقعاً خوش خیم بوده و ۲ مورد (۲/۶۶ درصد) در واقع بدخیم بوده و جزو موارد منفی کاذب قرار دارند و در مورد پاتولوژیست دوم آیین مقدار منفی کاذب به ۳ مورد (۴ درصد) می رسد و در مورد ضایعات بدخیم نیز به همین ترتیب در مورد پاتولوژیست اول ۲/۶۶ درصد و پاتولوژیست دوم ۱/۳۳ درصد موارد مثبت کاذب را نشان می دهد.

خوش خیم پستان محسوب می شود (۱).

۲- بدخیم: شامل مواردی است که علائم قطعی بدخیمی را نشان می دهند که خود می تواند به صورت کارسینوم درجا و مهاجم باشد. بدخیمی های مهاجم اکثراً از گروه داکتال تحت زیر گروه NOS (Not Otherwise Specified) می باشند، ضایعات بدخیم با شیوع کمتر شامل کارسینوم لوبولار و مدولاری می باشند.

۳- مشکوک: در مواردی که شک به بدخیمی برانگیخته می شود، اما آن را نمی توان تائید کرد. این مسئله بخصوص در مورد ضایعات همراه با اپی تلیال هیپرپلازی و آتی پی (Atypical Epithelial Hyperplasia) ضایعات التهابی گرانولوماتو و احیاناً کارسینوم های Low Grade می باشند.

۴- اسپیره های ناکافی: که تنها حاوی مایع کیستی به همراه چند سلول پراکنده اپی تلیالی و احیاناً ماکروفاژهای کف آلود می باشند.

اسلایدها توسط دو پاتولوژیست بطور جداگانه مورد مطالعه قرار گرفتند. در هنگام دیدن اسلایدها پاتولوژیست هیچ اطلاعی از علائم بالینی، شرح حال و یافته های رادیوگرافیک مورد مربوطه نداشت. همچنین هر یک از دو پاتولوژیست از شخص پاتولوژیست جواب دهنده و نیز نظر پاتولوژیست دیگر بی اطلاع بود. ذکر این نکته ضروری می باشد که آن دسته از اسلایدهای FNA که به نظر هریک از پاتولوژیستها فاقد کفایت لازم بودند، بطور کلی از مطالعه حذف و موارد جدیدی جای آنها را گرفت.

### نتایج:

۷۵ بیماری که در این مطالعه مورد بررسی قرار گرفتند، دارای حداکثر و حداقل سن بین ۱۶ و ۸۵ سال با میانگین ۵۰/۵ سال بودند. در مطالعه اسلایدهای FNA، پاتولوژیست اول کلاً ۵۰/۶۶ درصد ضایعات را خوش خیم، ۲۹/۳۳ درصد را بدخیم و ۲۰ درصد را مشکوک گزارش کرد.

نتایج حاصل از مطالعه پاتولوژیست دوم به شرح زیر بود:

خوش خیم ۵۰/۶۶ درصد، بدخیم ۲۶/۶۶ درصد و مشکوک ۲۲/۶۶ درصد (جدول ۱).

**بحث:**

در این مطالعه با توجه به نتایج بدست آمده، موارد خوش خیم ۵۰/۶۶ درصد، بدخیم ۲۱ درصد و مشکوک ۱۶ درصد می باشند. لازم بذکر است که در این مطالعه نمونه هایی که حاوی مواد آسپیره شده کافی نبوده اند (غیر تشخیصی) حذف شده و موارد جدیدی جایگزین آنها شده است. این مطالعه را زمانی که با مطالعات قبلی توسط محققین در کشورهای مختلف مقایسه می کنیم، درمی یابیم که نتایج حاصله تقریباً همانند نتایج مطالعه ما می باشند.

اکنون به بررسی پژوهش یکی از محققین که او هم موارد غیر قابل بررسی (اسلایدهای با عدم کفایت) را کنار گذاشته و مقادیر غیر کافی و غیر مناسب آنها را صفر گزارش نموده با تحقیق خود مقایسه می کنیم. براون و همکاران در گزارش خود ۱۰۰۲ بیمار را که در طی مدت ۱۵ سال به یک کلینیک جراحی سرپایی مراجعه نموده بودند مورد مطالعه قرار دادند. تعداد بیماران دارای کارسینوم ۳۵۶ نفر بودند که از میان آنها در بررسی سیتوپاتولوژیک ۲۹۵ نفر به عنوان بدخیم، ۴۰ نفر مشکوک و ۲۱ نفر منفی گزارش شده بود و تعداد کل بیماران بدون ضایعه بدخیم ۶۴۶ نفر بودند که در این میان تعداد موارد مشکوک ۱۰ نفر، موارد منفی ۶۳۶ نفر و مورد مثبتی نداشتند (به عبارت دیگر تعداد موارد مثبت کاذب صفر بود). در بررسی های آماری حساسیت مطلق ۸۳ درصد و حساسیت کامل ۹۴ درصد، میزان اختصاصی بودن ۹۸ درصد، میزان ارزش پیش بینی کننده مثبت ۱۰۰ درصد و میزان ارزش پیش بینی کننده منفی ۹۷ درصد گزارش شده است (۶). در مقایسه با نتایج پژوهش حاضر نزدیکی بسیار این مطالعه با تحقیق ما در کرمان مشخص می گردد و وجود اطلاعات آماری حساسیت ۹۱ درصد و ویژگی ۷۸ درصد حاکی از آن است که FNA روش حساس و بسیار دقیقی در تعیین وجود بدخیمی در توده های پستانی می باشد. یکی از مشکلاتی که روش FNA با آن مواجه است، موارد غیر تشخیصی یا ناکافی است که در بعضی مطالعات میزان آن را تا ۴۲ درصد هم ذکر کرده اند و حدود کمتر از ۶ توده سلولی که هر کدام حداقل ۶ سلول اپی تلیالی داشته باشد، لخته خون و مواد نکروزه در کنار تکنیک ضعیف فیکسسیون و رنگ آمیزی

در کل این مطالعه میزان توافق دو پاتولوژیست در مطالعه اسلایدهای FNA بیش از ۹۰ درصد بود. مطالعه جدول ۲ و فراوانی موارد مشکوک را نیز نشان می دهد که در کل ۱۵ و ۱۷ مورد با درصد ۲۰ و ۲۲/۶۶ به ترتیب جهت پاتولوژیست اول و دوم ذکر شده است. با توجه به جدول ۳ میزان حساسیت و ویژگی این مطالعه را در می یابیم.

جدول ۳: فراوانی نسبی میزان حساسیت و ویژگی FNA در بررسی توده های پستانی

حساسیت و ویژگی FNA	پاتولوژیست اول	پاتولوژیست دوم
حساسیت مطلق	۶۶	۶۳
حساسیت کامل	۹۳	۹۰
ویژگی	۸۰	۷۷
ارزش پیش بینی کننده مثبت	۹۰	۹۵
ارزش پیش بینی کننده منفی	۹۴	۹۲

البته در کل و در مجموع، دو مطالعه دارای حساسیت ۹۱ درصد و ویژگی ۷۸ درصد می باشد. در اینجا لازم به ذکر است که حساسیت مطلق نسبت بین موارد سیتولوژیک مثبت به کل موارد بدخیم است ولی در محاسبه حساسیت کامل، تعداد موارد مشکوک نیز به موارد سیتولوژیک مثبت اضافه می شود. بنابراین اینگونه محاسبه می گردد، نسبت بین مجموع موارد سیتولوژیک مثبت و مشکوک (در گروه ضایعات بدخیم) به کل موارد بدخیم.

جدول ۴ نوع هیستوپاتولوژیک این ضایعات مشکوک را نشان می دهد.

جدول ۴: فراوانی مطلق نتایج حاصل از هیستوپاتولوژی موارد مشکوک در FNA

نوع ضایعه	پاتولوژیست اول	پاتولوژیست دوم
کارسینوم داکتال مهاجم با گریدباین	۵	۴
کارسینوم لوبولار مهاجم	۲	۲
کارسینوم مدولاری	۱	۱
کارسینوم داکتال مهاجم با گرید بالا	-	۱
تغییرات فیبروسیتیک با هیپرپلازی اپی تلیالی اتیبیک	۶	۷
فیبرو آدنوم (با مناطق انفارکتوس ایسکمیک)	۱	۱
ماستیت گرانولوماتوز	-	۱
جمع	۱۵	۱۷

نیست(۹).

و اما تومور خوش خیم فیبروآدنوم ، می تواند دچار تغییرات جنبی زیادی منجمله نکروز ایسکمیک ، اسکروزه شدن هیالیزه شدن و هیپرپلازی اپی تلیال گردد که در هر کدام از این حالات خصوصاً نکروز و فیبروز می تواند شک به بدخیمی را هنگام مطالعه اسلاید سیتولوژی ایجاد نماید. از میان ضایعات التهابی ماسیت گرانولوماتوز با توجه به وجود سلولهای بزرگ و غول آسا در صورتی که در یک زمینه کثیف (Dirty Background) دیده شوند ، باز احتمال بدخیمی را مطرح می کند. بنابراین همیشه به یاد داشته باشیم که هنگام تفسیر اسلاید FNA علاوه بر کلیه خصوصیات سیتولوژیک ، یافته های کلینیکی و پاراکلینیک همچنین یافته های بدست آمده در شرح حال و معاینه فیزیکی بیمار بسیار کمک کننده بوده و نباید فراموش شود (۸).

سخن آخر اینکه با استناد به یافته های این مطالعه ، روش آسپیراسیون سوزنی طریقه حساس و دقیق در بررسی توده های پستانی می باشد و می تواند به عنوان اولین قدم در بررسی توده های پستانی مورد استفاده قرار گیرد و آموختن نحوه صحیح انجام FNA در کنار محدودیتهای آن می تواند راهی برای بهبود مهارتهای ما در نمونه گیری و تفسیر FNA بوده و FNA را به عنوان یک روش تشخیصی بسیار حساس معرفی نماید.

#### منابع:

1. Lester SC , Cotran RS. The female breast . In: Cotran RS , Kumar V , Collins T (eds), Robbins pathologic basis of disease. 6th ed. Philadelphia: W.B. Saunders , 1999: 1093-1120.
2. Gupta RK , Tabrizchee H. Pattern of malignant tumor in Kerman province. Med J IRI 1991; 5(3&4): 91-97.
3. Tabrizchee H. Pattern of malignant tumor in Kerman province. Med J IRI 1998 May; 12(1): 19-25.
4. Rosai J. Breast. In: Rosai J (ed) , Ackerman's surgical pathology. 8th ed. New York : Mosby , 1995: 1565-1638.
5. Bibbo M. Comprehensive cytopathology. 2nd ed. Philadelphia: W.B. Saunders , 1997: 731-773.
6. Brown LA , Coghill SB , Powis SAJ. Audit of diagnostic accuracy of FNA

نامناسب باعث افزایش این موارد شده اند(۷). برای رفع این مشکل روشهای گوناگونی پیشنهاد شده است که مهمترین آنها عبارت است از:

الف) تکرار آسپیراسیون در هر نوبت FNA

ب) اطمینان از کفایت و کیفیت نمونه (مثلاً توسط روشهای رنگ آمیزی سریع)  
ج) انجام FNA توسط افرادی که مهارت کافی در این زمینه کسب کرده اند ، بالاخص توسط پاتولوژیست با تجربه (۸).

میزان موارد منفی کاذب(یعنی مواردیکه بیمار دارای ضایعه بدخیم بوده ولی FNA قادر به تعیین بدخیمی نباشد) در مطالعه ما حدود ۳/۳۳ درصد بود (۲/۶۶ و ۴ درصد توسط پاتولوژیست اول و دوم). اگرچه درصد موارد منفی کاذب پایین است ولی یک ضعف بالقوه برای روش FNA محسوب می گردد. یکی از راههایی که جهت کاستن از موارد منفی کاذب پیشنهاد می گردد ، تکرار آسپیراسیون است بخصوص زمانیکه بیمار از لحاظ کلینیکی High Risk محسوب می شود(۱).

با توجه به نتایج بدست آمده بطور متوسط ۲۱/۳۳ درصد از موارد FNA مشکوک گزارش شده که این هم شامل ضایعات بدخیم و هم ضایعات خوش خیم می شود. با توجه به کلیه معیارهایی که سیتوپاتولوژیست می تواند با اطمینان یک ضایعه را بدخیم اعلام کند ، کارسینوم های Low Grade بخصوص در ضایعات کوچک و اوایل سیر بالینی نمی توانند تمام نشانه های یک ضایعه بدخیم را داشته باشند. البته در کارسینوم های High Grade هنگامی که سوزن آسپیراسیون از قسمت مناسب نتواند نمونه برداری کند و اسمیر کم سلول و مبهم را به ما تحویل دهد ، باز این مشکل حاصل می شود.

در مورد ضایعات خوش خیم بخصوص تغییرات فیبروسیستیک با آتی پی سلولی این مشکل بسیار بیشتر مطرح می شود و در واقع وجود فراوانی بالای این موارد در مطالعه ما مؤید این نکته است که در تفسیر سیتولوژی و FNA ضایعات پستانی محدودیتهایی وجود دارد و معیارهای مشخصی برای جدا کردن ضایعات پیش بدخیم و با ریسک بالا (High Risk , Premalignant Lesion) از انواع بدخیم به جهت همپوشانی تصاویر سیتولوژیک در دسترس

- cytology specimens taken by the histopathologist in a symptomatic breast clinic. Clin Cytopathol 1991; 2: 1-7.
7. Aeree Kim. Fine needle aspiration cytology of the breast " Experience at an outpatients breast clinic". Acta Cytol 2000 ; 44(3) : 361-367.
8. Moriarty AT. Fine needle biopsy of breast. When is enough? Diag Cytopathol 1998; 13: 373-376.
9. Al Kaisi N. The spectrum of the grayzone in breast cytology. A review of 186 cases of atypical and suspicious cytology. Acta Cytol 1997 ; 38 : 398-908.