

ارتباط بین واکنش‌های استرومال لنفوسیتی و درگیری گره‌های لنفاوی آگزایلا در کارسینوم‌های داکتال مهاجم درجه‌ی یک پستان

دکتر نوشین افشار مقدم*، دکترمژگان مختاری*، دکتر محمد بابایی**

نویسنده‌ی مسئول: اصفهان، بیمارستان الزهرا (س)، بخش پاتولوژی afsharmoghadam@med. mui.ac.ir

دریافت: ۸۴/۸/۲۸ پذیرش: ۸۴/۱۰/۲۰

چکیده

زمینه و هدف: سرطان پستان شایع‌ترین نوع سرطان در زنان می‌باشد. مهم‌ترین عامل مؤثر در پیش‌آگهی این سرطان‌گرفتاری گره‌های لنفاوی می‌باشد. از آنجا که ارتباط بین ارتشاح لنفوسیتی و پیش‌آگهی سرطان پستان مورد اختلاف نظر است، این مطالعه با هدف تعیین ارتباط بین واکنش لنفوسیتی استرومال و گرفتاری گره‌های لنفاوی در کارسینوم داکتال مهاجم درجه‌ی یک پستان در سال ۱۳۸۳ در اصفهان انجام گرفت.

روش بررسی: در این مطالعه‌ی مقطعی، ۱۸۲ بافت سرطان پستان فیکس شده در فرمالین و قالب‌گیری شده در پارافین ارزیابی شدند. نمونه‌ها بر مبنای تعداد گره‌های لنفاوی گرفتار و سن، طبقه‌بندی و سپس ارتباط بین این عوامل و ارتشاح لنفوسیتی استرومال ارزیابی شد. برای تجزیه و تحلیل داده‌ها از آزمون‌های آماری تی، آنالیز واریانس یک طرفه و کای دو استفاده شد.

یافته‌ها: بین واکنش استرومال لنفوسیتی و گرفتاری گره‌های لنفاوی ارتباط آماری معنی‌داری مشاهده شد ($P=0/001$). بین وضعیت بانسگی و ارتشاح لنفوسیتی استرومال ارتباط معنی‌داری وجود نداشت ($P=0/09$).

نتیجه‌گیری: یافته‌های پژوهش حاکی از آن است که در تومورهایی که ارتشاح استرومال لنفوسیتی شدید دارند، احتمال گرفتاری گره‌های لنفاوی زیاد می‌باشد. انجام مطالعات بیشتر پیشنهاد می‌گردد.

واژگان کلیدی: واکنش استرومال لنفوسیتی، کارسینوم داکتال پستان، درجه‌ی یک، گره لنفاوی آگزایلا.

مقدمه

سالیانه‌ی این سرطان بیشتر از ۱/۰۰۰/۰۰۰ مورد در سال در جهان برآورد می‌شود (۳). در ایران آمار دقیقی از مرگ و میر و میزان بروز این بیماری در کل جامعه در دست نمی‌باشد. با این حال بر اساس مطالعات ثبت شده در موسسه سرطان بیمارستان امام خمینی تهران، میزان بروز خام سرطان پستان در ایران در حدود ۲۲/۵ در صد هزار نفر جمعیت می‌باشد. بر اساس آخرین مطالعه‌ی

کارسینوم پستان شایع‌ترین نوع سرطان و دومین علت مرگ ناشی از سرطان درخانم‌های بالغ می‌باشد (۱،۲). این سرطان ۱۹ درصد مرگ‌های ناشی از سرطان را در زنان به خود اختصاص می‌دهد. در طی ۵۰ سال گذشته میزان بروز سرطان پستان به طور قابل توجهی افزایش یافته است (۲) و در حال حاضر بروز

* متخصص پاتولوژی، استادیار دانشگاه علوم پزشکی اصفهان

** پزشک عمومی

انجام شد. سپس درجه بندی (Grading) براساس سیستم بلوم و ریچاردسون (Bloom and Richardson) بر مبنای معیارهای تولید توبول، میتوز و آتپپی هسته‌ای تعیین گردید (۱۰). در این پژوهش نمونه‌ها از نظر وضعیت واکنش استرومال لنفوسیتی به سه گروه بدون واکنش استرومال، با واکنش استرومال خفیف (کمتر از ۳۰ لنفوسیت در هر بزرگ‌نمایی بزرگ میکروسکوپ نوری [High Power Field [HPF]) و با واکنش استرومال شدید (مساوی یا بیشتر از ۳۰ لنفوسیت در هر HPF) طبقه بندی شدند (۱۱). وضعیت گرفتاری گره‌های لنفوی آگزایلا با استناد به گزارشات پاتولوژی نمونه‌های ماستکتومی بیماران استخراج گردید. از لحاظ گروه سنی، بیماران به دو گروه قبل و بعد از منوپوز تقسیم شدند. به منظور به حداقل رساندن تداخل عوامل پروگنوستیک دیگر، وضعیت مارکرهای ایمونوهیستوکیماکال از قبیل گیرنده‌های هورمونی، کاتپسین D، P53 و c-erb-B2 از گزارشات ایمونوهیستوکیماکال بیماران استخراج شد و مواردی جهت مطالعه انتخاب شدند که از لحاظ گیرنده‌های استروژنی (ER) و پروژسترونی (PR) مثبت (۱۲، ۱۳) و از نظر مارکرهای کاتپسین (۱۴)، P53 (۱۵) و c-erb-B2 (۱۶) منفی بودند. موارد دارای برش با کیفیت نامناسب، بلوک‌های پارافینی خشک شده، انجام ماستکتومی در مراکز غیرقابل دسترس به گزارش پاتولوژی و یا کانسره‌های داکتال اختصاصی مانند مدولری، موسینوس و لوبولر از مطالعه حذف و داده‌ها با استفاده از نرم افزار SPSS و آزمون‌های آماری تی، آنالیز واریانس یک طرفه و کای دو تجزیه و تحلیل شدند.

یافته‌ها

مطالعه بر روی ۱۸۲ نمونه‌ی کارسینوم داکتال مهاجم درجه‌ی یک پستان انجام شد. موارد فاقد و حاوی

انجام شده در همین مرکز، در سال ۱۳۷۷ تعداد ۷۴۳۶ مورد جدید سرطان پستان در کشور بروز نمود که حدود ۱۳ درصد کل سرطان‌های هر دو جنس بوده است (۴). علیرغم میزان رو به افزایش سرطان پستان، میزان کلی مرگ و میر ناشی از آن ثابت مانده است. این کاهش نسبی در میزان مرگ و میر، بیان‌گر پیشرفت در تشخیص و درمان زودرس بیماری می‌باشد (۲).

در تعیین پیش آگهی سرطان پستان عوامل متعددی نقش دارند که مهم ترین آن‌ها، تعداد گره‌های لنفوی درگیر آگزایلا می‌باشد (۵، ۶)، به طوری که افزایش میزان درگیری گره‌های لنفوی میزان بقاء (Survival) بیماری را کاهش می‌دهد (۱، ۲). در مطالعات متعددی به ارتباط بین تعداد گره‌های لنفوی گرفتار و ارتشاح سلول‌های لنفوی در نسج تومور اشاره شده است. ارتشاح سلول‌های لنفوی در اکثر تومورهای انسانی خصوصاً کارسینوم پستان وجود دارد و شدت ارتشاح، مطرح کننده‌ی یک واکنش متقابل بین میزبان و سلول‌های تومورال می‌باشد (۷، ۸). از آنجا که نقش ارتشاح لنفوسیتی در تعیین پیش آگهی سرطان پستان مورد اختلاف نظر است (۹)، این پژوهش به منظور تعیین رابطه‌ی بین واکنش استرومال لنفوسیتی و درگیری گره‌های لنفوی آگزایلا در کارسینوم‌های داکتال درجه‌ی یک پستان طراحی و در سال ۱۳۸۳ در بیمارستان‌های وابسته به دانشگاه علوم پزشکی اصفهان انجام شد.

روش بررسی

این مطالعه‌ی مقطعی بر روی بیوپسی‌های اکسیژنال ۱۸۲ خانم مبتلا به کارسینوم داکتال درجه‌ی یک پستان نوع غیر اختصاصی (Non Otherwise Specified [NOS]) صورت گرفت. ابتدا برش‌های ۵ میکرونی از بلوک‌های پارافینی مورد نظر، تهیه و رنگ آمیزی هماتوکسیلین-ائوزین

جدول ۱: مقایسه‌ی تعداد گره های لنفاوی درگیر به تفکیک وضعیت واکنش استرومال، اصفهان ۱۳۸۳

تعداد گره لنفاوی	صفر	۱-۳	بیشتر از ۴	جمع
بدون واکنش	۵۲ (۵۹/۸)*	۳۵ (۴۰/۲)	۰ (۰)	۸۷
واکنش خفیف	۳ (۷/۳)	۳۰ (۷۳/۲)	۸ (۱۹/۵)	۴۱
واکنش شدید	۰ (۰)	۱۵ (۲۷/۸)	۳۹ (۷۲/۲)	۵۴
جمع	۵۵ (۳۰/۲)	۸۰ (۴۴)	۴۷ (۲۵/۸)	۱۸۲

*P=۰/۰۰۱

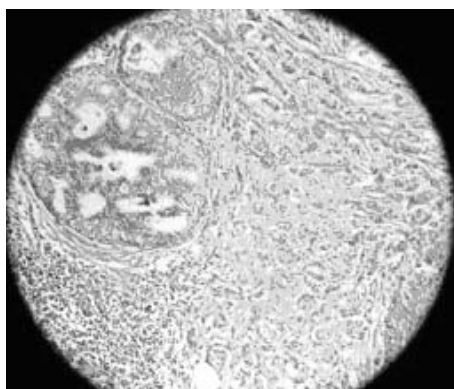
* اعداد داخل پرانتز بیان گر درصد می باشند.

تعداد گره های لنفاوی درگیر در سه گروه فاقد واکنش، حاوی واکنش خفیف و شدید اختلاف معنی داری (P=۰/۰۰۱) داشتند. در جدول (۱)، تعداد گره های لنفاوی درگیر به تفکیک وضعیت های مختلف واکنش های استرومال لنفوسیتی نشان داده شده است. در مقایسه‌ی تعداد گره های لنفاوی درگیر بین سه گروه، آزمون کای دو اختلاف معنی داری را نشان داد (P=۰/۰۰۱).

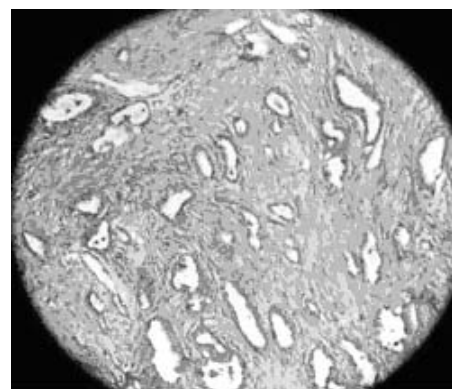
وضعیت واکنش های استرومال لنفوسیتی در دو گروه سنی قبل و بعد از منوپوز در جدول (۲) نشان داده شده است. چنانچه مشاهده می شود بین وضعیت منوپوز و واکنش استرومال لنفوسیتی اختلاف آماری معنی داری مشاهده نشد (P=۰/۰۹).

واکنش استرومال لنفوسیتی به ترتیب ۸۷ و ۹۵ مورد بودند (تصاویر ۱ و ۲). از ۹۵ مورد حاوی واکنش استرومال لنفوسیتی، در ۴۱ مورد واکنش خفیف و در ۵۴ مورد واکنش شدید مشاهده گردید. میانگین تعداد گره های لنفاوی درگیر آگزیرا در گروه های فاقد و حاوی واکنش استرومال لنفوسیتی به ترتیب ۰/۹±۰/۶۵ و ۳/۱±۴/۴ برآورد گردید. در موارد حاوی واکنش خفیف و شدید میانگین ها به ترتیب ۱/۳±۲/۴ و ۳/۲±۵/۹ بودند.

در مقایسه‌ی میانگین گره های لنفاوی درگیر در دو گروه حاوی و فاقد واکنش استرومال لنفوسیتی، آزمون تی اختلاف معنی داری (P=۰/۰۰۱) را نشان داد. هم چنین بر اساس آزمون آنالیز واریانس یک طرفه، میانگین



شکل ۲: کارسینوم داکتال مهاجم درجه‌ی یک با ارتشاح شدید لنفوسیتی (بزرگ‌نمایی ۱۰۰x)



شکل ۱: کارسینوم داکتال مهاجم درجه‌ی یک با تشکیلات واضح توبولی و فاقد ارتشاح لنفوسیتی (بزرگ‌نمایی ۱۰۰x)

جدول ۲: ارتباط بین واکنش استرومال و وضعیت منوپوز بیماران،

اصفهان ۱۳۸۳

وضعیت واکنش استرومال	وضعیت منوپوز		جمع
	قبل	بعد	
بدون واکنش	۴۳ (۴۹/۴)*	۴۴ (۵۰/۶)	۸۷ (۱۰۰)
واکنش خفیف	۱۵ (۳۶/۶)	۲۶ (۶۳/۴)	۴۱ (۱۰۰)
واکنش شدید	۳۲ (۵۹/۳)	۲۲ (۴۰/۷)	۵۴ (۱۰۰)
جمع	۹۰ (۴۹/۵)	۹۲ (۵۰/۵)	۱۸۲ (۱۰۰)

* اعداد داخل پرانتز بیان‌گر درصد می‌باشند.

بحث

نتایج حاصل از بررسی ارتباط وضعیت واکنش استرومال لنفوسیتی در سرطان پستان و درگیری گره‌های لنفوی، نشان داد که میانگین گرفتاری گره‌های لنفوی در گروه بدون واکنش استرومال لنفوسیتی $(0/65 \pm 0/9)$ با گروه دارای واکنش استرومال لنفوسیتی اختلاف معنی‌داری دارد. هم‌چنین ارتباط معنی‌داری بین تعداد گره‌های لنفوی درگیر و شدت واکنش استرومال لنفوسیتی وجود داشت. بسیاری از تومورها که به طور خود به خودی و یا توسط عوامل کارسینوژن ایجاد شده‌اند، آنتی ژن‌های تومورال را بروز می‌دهند، این امر منجر به بروز واکنش‌های ایمنی از قبیل حمله‌ی سلول‌های لنفوسیتی و واکنش‌های آنتی بادی می‌شود. احتمالاً واکنش‌های ایمنی به عنوان یک واکنش دفاعی میزبان جهت حذف آنتی ژن‌های تومورال می‌باشند (۱۷).

مطالعه‌ای که در زمینه‌ی تومورهای پیوندی بین موش‌های ایزوژنیک انجام شد، نشان داد که رد تومورهای پیوند شده فقط در موش‌هایی دیده می‌شود که سلول‌های لنفوسیتی فعالی دارند. به نظر می‌رسد که هم جمعیت لنفوسیتی T و هم سلول‌های کشنده بالفطره (Natural Killer Cells) و ماکروفاژها، در انهدام سلول‌های تومورال دخالت داشته باشند؛ و اخیراً از القای سیستم ایمنی علیه تومور در اهداف درمانی استفاده می‌شود (۱۸). ارتشاح

سلول‌های لنفوی در اکثر تومورهای انسانی خصوصاً کارسینوم پستان وجود دارد و شدت ارتشاح، مطرح کننده‌ی یک واکنش متقابل بین میزبان و سلول‌های تومورال می‌باشد (۸، ۷). اهمیت ارتشاح این سلول‌ها دقیقاً مشخص نشده است. در بین کانسره‌های پستان فقط در کارسینوم مدولاری پستان ارزش پروگنوستیک مطلوب ارتشاح لنفوییدی اثبات شده است، ولی در مورد سایر انواع کانسره‌های پستان ارزش پروگنوستیک واکنش استرومال لنفوسیتی هنوز مورد اختلاف نظر می‌باشد (۹).

تحقیقات متعددی از جمله در ایتالیا (۸، ۷)، انگلیس (۹) و ژاپن (۲۰، ۱۹) ارتباط مثبتی بین میزان بقاء و واکنش استرومال لنفوسیتی گزارش کرده‌اند؛ ولی نتایج سایر تحقیقات در آمریکا (۲۱) و ایتالیا (۲۲) نتایج متناقضی را نشان داده‌اند. این تضاد می‌تواند ناشی از دخالت عوامل پروگنوستیک دیگر از قبیل درجه‌ی تومور، بروز اونکوژن‌های تومورال و گیرنده‌های هورمونی باشد که در بسیاری از این مطالعات این موارد در نظر گرفته نشده‌اند. در حالی که در پژوهش حاضر به منظور به حداقل رساندن عوامل مخدوش کننده‌ی مذکور، مطالعه صرفاً در کارسینوم‌های داکتال درجه‌ی یک با وضعیت مطلوب از لحاظ اونکوژن‌های تومورال و گیرنده‌های هورمونی انجام شد.

پدیده‌ی متاستاز یک پدیده‌ی چند مرحله‌ای است و سلول‌های تومورال چندین مرحله را طی می‌کنند که این مراحل عبارتند از: پیدایش سلول‌های تومورال با خصلت مهاجم، تهاجم به غشای پایه، عبور از بافت همبندی خارج سلولی، ایجاد واکنش متقابل با سلول‌های لنفوی میزبان، چسبیدن به غشای پایه‌ی عروق خونی و ایجاد تجمع متاستاتیک در داخل رگ (۲۳). بدون وجود عروق خونی سلول‌های تومورال بیش از یک تا دو میلی متر نمی‌توانند گسترش یابند (۲۵، ۲۴)؛ بنابراین وجود عروق خونی و حمایت استرومال جهت گسترش سلول‌های تومورال ضروری

فعالیت سیستم ایمنی تا حدودی کاهش می‌یابد؛ ولی به نظر می‌رسد که در بیولوژی تومورها عوامل ژنتیکی دیگری دخالت داشته باشند (۱۹).

نتیجه گیری

اگرچه بین واکنش استرومال لنفوسیتی و گرفتاری گره‌های لنفاوی زیر بغلی در کارسینوم‌های داکتال پستان ارتباط وجود دارد ولی ارتباط این یافته با رفتارهای تهاجمی طویل‌مدت و میزان بقای بیماران نامشخص می‌باشد و هنوز نمی‌تواند جایگزین عوامل پروگنوستیک معمول شود، از این رو انجام مطالعات بیشتر توصیه می‌گردد. ارزش پیش‌آگهی واکنش‌های استرومال لنفوسیتی نیاز به بررسی‌های بیشتری از قبیل تعیین ایمونوفنوتیپی جمعیت لنفوسیتی به تفکیک انواع T، B و سلول‌های کشنده‌ی بالفطره، طرح ارتشاح سلول‌های لنفاوی (علاوه بر تعیین تعداد) و ارتباط آن با میزان بقای طولانی مدت دارد.

می‌باشد. برای تولید عروق خونی سلول‌های تومورال یک سری از عوامل رشد از قبیل عامل رشد مشتق از پلاکت (Platelet Derived Growth Factor)، اینترلوکین و عامل محرکه‌ی کلنی گرانولوسیت و مونوسیت (Granulocyte & Monocyte Colony Stimulating Factor) را تولید می‌کنند (۲۶). این عوامل رشد علاوه بر ایجاد آنژیوژنز می‌توانند در ایجاد واکنش‌هایی از قبیل تکثیر سلول‌های لنفوسیتی و رشد فیروبلست‌های استرومال دخالت داشته باشند. بنابراین به نظر می‌رسد در تومورهایی که عوامل رشد بالایی تولید می‌کنند، احتمال ایجاد آنژیوژنز، واکنش استرومال و در نتیجه احتمال متاستاز بالاتر خواهد بود (۲۷). در این مطالعه، از نظر سنی افراد در دو گروه قبل و بعد از منوپوز بررسی شدند. وضعیت واکنش استرومال لنفوسیتی ($P=0/09$) در دو گروه قبل و بعد از منوپوز و هم‌چنین وضعیت گرفتاری گره‌های لنفاوی آگزینا ($P=0/08$) در این دو گروه اختلاف معنی‌داری نداشتند. اگر چه سیستم ایمنی در افراد جوان حداکثر عملکرد را دارد و با افزایش سن،

منابع

- 1-Bland KI, Beenken SW, Copeland EM. *The Breast*. In: Andersen DK, Billiar TR, Dunn D, Munter JG, Pollock RE(editors). *Schwartz Principles of Surgery*. New York : McGraw- Hill Co; 2005, 453-96.
- 2- Nora TD, Giuliano AE. *Breast Cancer*. in: Berek JS (editor). *Novak's Gynaecology*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins Co; 2002, 1375-93.
- 3- Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Estimating the world cancer. *Int J Cancer*. 2001; 94: 153-56.
- ۴- گیتی معصومه، رحیمیان الهام، خردمند علی. *اصول تشخیص و درمان بیماری‌های پستان*. تهران: انتشارات رضوان پرتو، ۱۳۸۱، صفحات ۳۱ تا ۱۷.
- 5-Susan C. *The Breast*. In: Kumar V, Abbas AK, Fauto N(editors). *Pathologic Basis of Disease*. Philadelphia: WB Saunders Co; 2005,1119-51.
- 6- Kim KJ, Huh SJ, Yang JH, et al. Treatment results and prognostic factors of early breast cancer treated with a breast conserving operation and radiotherapy. *Jpn J Clin Oncol*. 2005; 35 (3): 126-33.
- 7- Bianco V, De Benedetto A, Simeoni F, et al. Prognostic factors in operated breast carcinoma. *Minerva Med*. 1995; 86 (1-2): 17-20.

- 8- Menard S, Tomasic G, Casalini P, et al. Lymphoid infiltration as a prognostic variable for early-onset breast carcinomas. *Clin Cancer Res*. 1997; 3 (5): 817-9.
- 9-Nzula S, Going JJ, Stott DI. Antigen-driven clonal proliferation, somatic hypermutation, and selection of B lymphocytes infiltrating human ductal breast carcinomas. *J Cancer Res*. 2003; 63 (12): 3275-80.
- 10- Meyer JS, Alvarez C, Milikowski C, et al. Breast carcinoma malignancy grading by Bloom-Richardson system vs proliferation index: reproducibility of grade and advantages of proliferation index. *Mod Pathol*. 2005; 18 (8): 1067-78.
- 11-Griffith CD, Ellis IO, Bell J, Burns K, Blamey RW. Density of lymphocytic infiltration of primary breast cancer does not affect short-term disease-free interval or survival. *J R Coll Surg Edinb*. 1990; 35 (5): 289-92.
- 12- Lin YC, Chen SC, Chang HK, et al. Identifying good prognosis group of breast cancer patients with 1-3 positive axillary nodes for adjuvant cyclophosphamide, methotrexate and 5-fluorouracil (CMF) chemotherapy. *Jpn J Clin Oncol*. 2005; 35 (9): 514-9.
- 13- Arpino G, Weiss HL, Clark GM, Hilsenbeck SG, Osborne CK. Hormone receptor status of a contralateral breast cancer is independent of the receptor status of the first primary in patients not receiving adjuvant tamoxifen. *J Clin Oncol*. 2005; 23 (21): 4585-7.
- 14- Nikolic-Vukosavljevic D, Markicevic M, Grujic-Adanja G, Petrovic A, Kanjer K, Neskovic-Konstantinovic Z. Cathepsin D-related disease-free interval in pT1 primary breast carcinomas: A pilot study. *Clin Exp Metastasis*. 2005; 22 (4): 363-8.
- 15- Miller LD, Smeds J, George J, et al. An expression signature for p53 status in human breast cancer predicts mutation status, transcriptional effects, and patient survival. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2005; 102 (49): 17882.
- 16- Bianco AR. Targeting c-erb B2 and other receptors of the c-erb B2 family rationale and clinical applications. *J Chemother*. 2004; 16 (4): 52-4.
- 17- Herberman RB. Tumor immunology. *JAMA*. 1992; 268 (20): 2935-9.
- 18- Leiberman MW, Lebovits RM. *Neoplasia*. In: Damjanov I, Linder J(editors). *Anderson's Pathology*. St Louis: Mosby Co;1996,539-40.
- 19- Usui T, Shimokawara I, Hirata K, et al. Relationship between T cell infiltration in breast cancer tissues and prognosis. *Gan No Rinsho*. 1983; 29 (14): 1634-7.
- 20- Miwa H. Identification and prognostic implication of lymphocyte infiltration in tumor tissue of cancer patients. *Gan No Rinsho*. 1984; 30 (7): 753-6.
- 21- Fisher ER, Kotwal N, Hermann C, Fisher B. Types of tumor lymphoid response and sinus histiocytosis. Relationship to five-year, disease-free survival in patients with breast cancer. *Arch Pathol Lab Med*. 1983; 107 (5): 222-7.
- 22-Cardone A, Tolino A, Zarcone R, Borruto Caracciolo G, Tartaglia E. Prognostic value of desmoplastic reaction and lymphocytic infiltration in the management of breast cancer. *Panminerva Med*. 1997; 39(3): 174-7.
- 23-Kumar V, Abbas AK, Fauto N. *Neoplasia*. In: Kumar V, Abbas AH, Faut. N(editors). *Pathologic Basis of Disease*. Philadelphia: Saunders Co; 2005, 279-88.

- 24-Weidner N, Semple JP, Welch WR, Folkman J. Tumor angiogenesis and metastasis-correlation in invasive breast carcinoma. *N Engl J Med.* 1991; 324 (1): 1-8.
- 25-Pluda JM. Tumor-associated angiogenesis: mechanisms, clinical implications and therapeutic strategies. *Semin Oncol.* 1997; 24 (2): 203-18.
- 26- Rak J, Filmus J, Kerbel RS. Reciprocal paracrine interactions between tumour cells and endothelial cells: the 'angiogenesis progression' hypothesis. *Eur J Cancer.* 1996; 32A (14): 2438-50.
- 27- Kumar Y, Abbas AK, Fauto N. *Acute and Chronic Inflammation.* In: Kumar V, Abbas AK, Faut N(editors). *Pathologic Basis of Disease.* Philadelphia: Saunders Co; 2005: 49-63.