

بررسی صحت تشخیصی برش‌های انجمادی در توده‌های پستانی: تجربه ۵ ساله در بیمارستان‌های بعثت و امام رضا

کتایون زبیری^۱، کامیاب علیزاده^۲، سعید زارعی^۳

چکیده

مقدمه: بررسی صحت تشخیصی در برش‌های انجمادی در هر مرکز از نظر کنترل کیفی داخلی آن مرکز اهمیت بالایی دارد. زیرا تشخیصی که با این روش داده می‌شود، اساس درمان بیمار را تشکیل می‌دهد. این مطالعه به منظور تعیین صحت میزان صحت تشخیص برش‌های انجمادی در تشخیص توده‌های پستانی انجام شد.

مواد و روش‌ها: این پژوهش یک مطالعه توصیفی-تحلیلی بود که بصورت مقطعی انجام شد. حجم نمونه شامل ۵۹ بیمار مراجعه کننده به دو بیمارستان بعثت و امام رضا (ع) وابسته به دانشگاه علوم پزشکی آجا بود که در خلال سالهای ۹۰-۸۶ بدلیل توده پستانی تحت عمل جراحی قرار گرفته و در حین عمل برش انجمادی برای آنها انجام شد. نهایتاً میزان صحت تشخیصی برش انجمادی با تشخیص نهایی که بوسیله برش‌های بلوک‌های پارافینی انجام شد مورد مقایسه قرار گرفت.

نتایج: میانگین سنی بیماران ۵۰/۴ با دامنه ۸۰-۲۳ سال بود. در ۵۶ بیمار (۹۸/۲۴٪) تفاوتی بین تشخیص به وسیله برش‌های انجمادی و تشخیص نهایی به وسیله بلوک‌های پارافینی وجود نداشت. یک مورد منفی کاذب (۱/۶۹٪) وجود داشت و خوشبختانه در هیچ مورد مثبت کاذب گزارش نشد. در دو بیمار (۳/۴٪) تشخیص به وسیله برش‌های انجمادی به تشخیص توسط بلوک‌های پارافینی واگذار گردید.

صحت تشخیصی در مطالعه حاضر ۹۸/۲۴٪ و حساسیت، ویژگی، ارزش اخباری مثبت و ارزش اخباری منفی به ترتیب ۹۷/۶۱٪، ۱۰۰٪، ۱۰۰٪ و ۹۳/۷۵٪ بود.

بحث و نتیجه‌گیری: صحت بالای تشخیص به وسیله برش‌های انجمادی در مورد توده‌های پستان در مطالعه حاضر اثبات شد.

کلید واژه‌ها: ضایعات پستان، برش‌های انجمادی، صحت

مقدمه

بدخیمی پستان مشکل تهدیدکننده حیات زنان در کل دنیا به شمار می‌آید که منجر به ناتوانی و مرگ در درصد بالایی از موارد می‌شود (۱). در مطالعات اخیر کانسر پستان ۳۴/۳٪ از کل بدخیمی‌های زنان را تشکیل می‌دهد (۲).

تشخیص پاتولوژیک صحیح و به موقع بدخیمی‌های پستان قدم اساسی در درمان این ضایعه به شمار می‌رود، توجه به این نکته حائز اهمیت است که تشخیص براساس یافته‌های کلینیکی و ماموگرافیک به تنهایی با درصد بالایی از خطا حدوداً ۲۰٪ همراه است (۳).

در بررسی‌های ماموگرافیک به تنهایی شک و بدنبال آن تشخیص بدخیمی‌های پستان حساسیتی حدوداً ۴۴٪ دارد (۴) که این خود بیانگر محدودیت این روش‌های تشخیصی به تنهایی است.

دو روش هستیوپاتولوژیک برای تشخیص ضایعات پستان وجود دارد (۵): ۱- روش‌های تشخیصی قبل از عمل و ۲- روش‌های تشخیصی حین عمل.

روش‌های تشخیصی قبل از عمل یا شامل روش‌های هستیوپاتولوژیک مثل بیوپسی سوزنی، بیوپسی سوزنی تحت راهنمایی روش‌های تصویربرداری، بیوپسی استرنوتاکتیک و یا خارج ساختن کامل نمونه است (۶). یا شامل روش‌های هستیوپاتولوژیک مثل آسپیراسیون با سوزن نازک (FNA)^۴ است (۷). روش‌های تشخیصی حین عمل عمدتاً

شامل دو روش هستیوپاتولوژیک و سه روش سیتوپاتولوژیک است. از میان دو روش هستیوپاتولوژیک که شامل تشخیص بوسیله برش‌های انجمادی^۵ و روش انعکاس نور^۶ است، روش دوم کاربرد چندانی ندارد (۵). روش نخست، تشخیص بوسیله برش‌های انجمادی یک تکنیک جهانی در تشخیص ضایعات پستان است که اولین بار در سال ۱۸۹۱ توسط ولج^۷ به کار رفت و سپس در سال ۱۹۰۵ توسط ویلسون^۸ به عنوان یک روش تشخیصی حین عمل در ضایعات پستان کامل گردید (۸). روش‌های سیتوپاتولوژیک حین عمل شامل اسمیرهای تهیه شده به روش تماسی^۹، FNA و بالاخره اسمیرهای تهیه شده به روش خراشاندن بافت در حین عمل^{۱۰} است (۹).

۱- ایران، تهران، گروه آموزشی آسیب‌شناسی دانشگاه علوم پزشکی ارتش جمهوری اسلامی ایران، بیمارستان بعثت، استادیار.

۲- ایران، تهران، دانشگاه علوم پزشکی آجا، مرکز تحقیقات بیمارستان بعثت نیروی هوایی ارتش جمهوری اسلامی ایران، پزشک، پژوهشگر و نویسنده مسئول. kamyab_alizadeh@yahoo.com

۳- ایران، تهران، دپارتمان پاتولوژی بیمارستان بعثت نیروی هوایی ارتش جمهوری اسلامی ایران، پزشک، پژوهشگر.

۴- Fine Needle Aspiration

۵- Frozen Section Diagnosis-FSD

۶- Reflected light technique-RL

۷- Welch

۸ - Wilson

۹- Touch Smear Preparation-TSP

۱۰ - Scrap preparation-SP

در این میان تکنیک تشخیصی بوسیله برش‌های انجمادی، روش قابل اعتماد با حساسیت حدود ۹۹٪ است (۱۰).

در مراکز جراحی سرطان و بخصوص ضایعات پستان تشخیص بوسیله برش‌های انجمادی و تصمیم‌گیری سریع جراح برای جراحی در یک مرحله هزینه‌های روانی و مالی بیمار را می‌کاهد.

بررسی صحت تشخیصی در برش‌های انجمادی در هر مرکز از نظر کنترل کیفی داخلی آن مرکز اهمیت بالایی دارد.

همچنین تشخیص داده شده بوسیله این روش اساس درمان بیمار را تشکیل می‌دهد، بنابراین صحت تشخیصی بالا پیش نیاز آن است.

هدف مطالعه حاضر بررسی صحت تشخیصی و کنترل کیفی تشخیص بوسیله برش‌های انجمادی در ضایعات پستان بود که در هر آزمایشگاه پاتولوژی باید به عنوان جزئی از برنامه‌های کنترل کیفی دوره‌ای انجام گیرد.

مواد و روش‌ها

پژوهش حاضر یک مطالعه توصیفی تحلیلی به صورت مقطعی و گذشته‌نگر بود.

به‌طور متوسط سالیانه بیش از ۲۵ نمونه برای تشخیص بوسیله برش‌های انجمادی از ضایعات کل بدن به بیمارستان امام رضا و بعثت ارسال می‌گردد که تمامی ۵۹ بیمار مراجعه کننده با توده‌های پستان به درمانگاه جراحی بیمارستان بعثت و امام رضا از فروردین ۸۶ تا اسفند ۹۰ که همگی آنها قابل عمل و کاندید تشخیص حین عمل بوسیله برش‌های انجمادی بودند وارد مطالعه شدند. اطلاعات مورد نیاز از روی پرونده بیماران استخراج گردیده است.

همه بیوپسی‌هایی که احتیاج به روش تشخیصی بوسیله برش‌های انجمادی داشتند با تکنیکی مشابه تهیه شدند، بدین صورت که ظاهر نمونه فیکس نشده بوسیله پاتولوژیست بررسی و از مناطق مشکوک و سفت ناحیه نمونه برداری و پس از قراردادن روی ماده پایه برش‌های انجمادی^۱ در 20°C - منجمد و پس از تهیه برش‌های ۴-۵ میکرونی با هماتوکسیلین و اتوزین رنگ آمیزی شده بود. پس از بررسی میکروسکوپی توسط پاتولوژیست گزارش تشخیص ضایعه به اتاق عمل داده شد و در دفتری مخصوص یادداشت گردید.

پس از کامل شدن مراحل بالا، نمونه باقی مانده از برش‌های انجمادی در فرمالین ۱۰٪ فیکس شده و برش‌های بلوک‌های پارافینی پس از طی مراحل پردازش بافتی تهیه شده و تشخیص داده شده با تشخیص اولیه مورد مقایسه قرار گرفت. این روش به عنوان استاندارد طلایی^۲ در نظر گرفته شده است.

در این میان نمونه‌های تهاجمی به صورت قطعی گزارش شده ولی نمونه‌های کارسنیوم در جا و یا هرگونه شک تشخیصی به صورت

مواردی که احتیاج به تأیید دارند گزارش شدند.

در نهایت نتایج تشخیصی همسان، غیرهمسان و منتظر ماندن برای بلوک‌های پارافینی تعیین و مورد بررسی قرار گرفتند و حساسیت، ویژگی، ارزش اخباری مثبت و منفی برای تشخیص اولیه (برش‌های انجمادی) محاسبه شدند.

نتایج

میانگین سنی بیماران مورد مطالعه ۵۰/۴ با دامنه ۸۰-۲۳ سال بود. در ۵۶ بیمار (۹۸/۲۴٪) تفاوت تشخیصی بین تشخیص بوسیله برش‌های انجمادی و تشخیص نهایی بوسیله بلوک‌های پارافینی وجود نداشت.

یک مورد منفی کاذب (۱/۶۹٪) وجود داشت که در برش انجمادی پاپیلوم داخل داکتال آتی پیکال گزارش شده بود و تشخیص نهایی بوسیله برش‌های بلوک‌های پارافینی کارسنیوم پاپیلری را نشان داد.

همچنین هیچ موردی از مثبت کاذب گزارش نشد.

در دو بیمار (۳/۴٪) تشخیص بوسیله برش‌های انجمادی به تشخیص توسط بلوک‌های پارافینی واگذار گردید (جدول ۱).

جدول ۱: موارد منتظر ماندن برای برش‌های بلوک پارافینی

(Deferred cases, n=۲)

تعداد	تشخیص حین عمل بوسیله برش‌های انجمادی	تشخیص نهایی بوسیله برش‌های بلوک پارافینی
۱	کارسنیوم داخل مجرای (DCIS) ولی تهاجم را نمی‌شود رد کرد	کارسنیوم داخل مجرای (DCIS)
۲	آرتیفکت قابل توجه بافت ولی بدخیمی را نمی‌توان رد کرد	آرتیفکت قابل توجه بافت و تعداد اندکی سلول آتیپیکال که بدخیمی را نمی‌توان رد کرد

شیوع ضایعات بدخیم ۶۹/۵٪ (۴۱ نفر) و ضایعات خوش خیم ۲۷/۱٪ (۱۶ نفر) و ضایعات به تاخیر افتاده ۳/۴٪ (۲ نفر) بود. میانگین سنی ضایعات خوش خیم ۴۴/۷ با دامنه سنی (۲۳-۶۷) سال و میانگین ضایعات بدخیم ۵۲/۷ با دامنه سنی ۸۰-۳۰ سال بود. شایعترین نوع بدخیمی پستان در بیماران مورد مطالعه کارسنیوم مجرای مه‌اجم بود (جدول ۲).

1- mounting

2- Gold standard

جدول ۲: توزیع فراوانی انواع هیستولوژیک ضایعات پستان در تشخیص حین عمل بوسیله برش‌های انجمادی در بیماران مراجعه کننده به بیمارستان‌های بعثت نه‌جا (امام رضا) در طی سالهای ۸۶-۹۰

نوع کانسر	تعداد	درصد
کارسینوم مجرای داخل داکتال و مهاجم	۹	۱۵/۳%
کارسینوم مجرای مهاجم	۲۸	۴۵/۵%
سارکوم سلول دوکی	۱	۱/۷%
نکروز چربی	۷	۱۱/۹%
پاپیلوم داخل مجرای	۱	۱/۷%
تغییرات فیبروکیستیک	۶	۱۰/۲%
کارسینوم متاپلاستیک	۱	۱/۷%
فیبروآدنوما	۲	۳/۴%
موارد ارجاع داده شده به تشخیص نهایی	۲	۳/۴%
کارسینوم لوبولار مهاجم	۱	۱/۷%
کارسینوم سارکوماتوئید	۱	۱/۷%

درصد توافق کلی تشخیص حین عمل بوسیله برش‌های انجمادی با استاندارد طلایی ۹۸/۲۴% بود. جدول ۳ حساسیت، ویژگی، ارزش اخباری مثبت و منفی روش تشخیص برش‌های انجمادی را نشان می‌دهد.

جدول ۳: توزیع تشخیص بوسیله برش‌های انجمادی بر اساس تشخیص نهایی در ۵۷ بیمار

کل	تشخیص نهایی بوسیله برش‌های بلوک‌های پارافینی		تشخیص حین عمل بوسیله برش‌های انجمادی
	بدخیم	خوش خیم	
۱۶	۱	۱۵	خوش خیم
۴۱	۴۱	۰	بدخیم
۵۷	۴۲	۱۵	کل
۶۱٪ = حساسیت			
۱۰۰٪ = ویژگی			
۱۰۰٪ = ارزش اخباری مثبت			
۹۳/۷۵٪ = ارزش اخباری منفی			

بحث و نتیجه‌گیری

کانسر پستان شایعترین کانسر در خانم‌ها و در بین علت مرگ در

خانم‌های بالای ۳۰ سال در ایالات متحده و دنیای غرب است. در دنیای غرب از هر ۱۴ زن یک نفر در طول عمر خود مبتلا به کانسر پستان می‌شود (۱۱). قدم اول در درمان این ضایعه تشخیص صحیح و به موقع آن است. لذا مطالعه در مورد روش‌های تشخیصی از اهمیت بالایی برخوردار است. مهمترین کاربرد تشخیص بوسیله برش‌های انجمادی، تشخیص و تصمیم‌گیری درمانی است، در دو مرکز مورد مطالعه تشخیص حین عمل بوسیله برش‌های انجمادی برای تأیید تشخیص نمونه‌های مشکوک در آسپیراسیون سوزنی یا بیوپسی قلبی به کار می‌رود. در بعضی موارد حتی با شک کلینیکی و بررسی تصویربرداری مشکوک این روش برای تأیید تشخیص به کار می‌رود. تشخیص حین عمل بوسیله برش‌های انجمادی برای کامل کردن جراحی در مواردی که مارژین جراحی قلبی درگیر بوده به کار می‌رود و در جراحی مجدد عدم درگیری مارژین‌ها بوسیله برش‌های انجمادی تأیید می‌گردد (۱۲).

در دست پاتولوژیست باتجربه، تشخیص حین عمل بوسیله برش‌های انجمادی، روشی با صحت بالا و قابل اعتماد بخصوص در تشخیص توده‌های قابل لمس پستان است در همکاری نزدیک جراح، پاتولوژیست باتجربه، تشخیص حین عمل بوسیله برش‌های انجمادی، با فراهم کردن امکان جراحی یک مرحله‌ای، هزینه‌های عمل چه از نظر روانی چه مالی را می‌کاهد (۱۳). در این مطالعه پیش نیاز اولیه، توده‌های قابل لمس و غیرقابل لمس ولی با سایز بزرگتر از یک سانتی‌متر در پستان کاندید برای تشخیص حین عمل بوسیله برش‌های انجمادی بودند، در توده‌های پستان با اندازه کمتر از یک سانتی‌متر، تشخیص بوسیله روش‌های انجمادی کاربردی ندارد (۱۴). تشخیص بوسیله برش‌های انجمادی در مورد ضایعات پاپیلری، مشکوک بودن تهاجم استرومال و یا ضایعات غیرتهاجمی لوبولار یا داکتال معمولاً به تشخیص بوسیله برش‌های پارافینی واگذار (Deferred) می‌شود (۱۴).

مطالعات زیادی صحت تشخیصی برش‌های انجمادی در مورد توده‌های پستان را مورد بررسی قرار داده‌اند و جالب این است که در بسیاری از مراکز بیشترین نمونه‌هایی که برای تشخیص بوسیله برش‌های انجمادی کاندید می‌شوند همین توده‌های پستان هستند که شاید تا حدودی به دلیل شیوع بالای این ضایعات و صحت تشخیصی بالای برش‌های انجمادی در مورد ضایعات پستان باشد (۱۳). صحت در مطالعه حاضر ۹۸/۲۴ درصد بود که نتیجه قابل قبول و خوب در مقایسه با مطالعات دیگر است (۱۳، ۱۵ و ۱۷).

در این مطالعه یک مورد عدم تطابق بین تشخیص اولیه و تشخیص نهایی به علت وجود یک مورد منفی کاذب (۱/۶۹٪) وجود داشت که حاصل قضاوت نادرست پاتولوژیست در مورد ضایعات پاپیلری بود که آن هم یکی از نقاط ضعف تشخیص بوسیله برش‌های انجمادی است، درصد این عدم تطابق در عین حالیکه بالاتر از مقدار گزارش شده توسط آندرسون در گروه هوستون تگزاس است (۱-۰/۵٪) و در عین حال قابل مقایسه یا بهتر از مطالعات دیگر است (۱۳، ۱۵ و ۱۷). موارد منتظر ماندن برای برش‌های بلوک‌های پارافینی (۳/۴٪) در عین حالیکه بالاتر

- 5 - El-Bolkainy TM, Shabaan HA, Abodeif WT, El-Bolkainy MN, El-Tony A. Intra-operative diagnosis of breast mass-lesions: comparison of the validity of touch smear preparation and frozen section techniques. *Journal of the Egyptian National Cancer Institute*. 9-63:(1)20;2008.
- 6 - Litherland JC, Evans AJ, Wilson AR, Kollias J, Pinder SE, Elston CW, et al. The impact of core-biopsy on pre-operative diagnosis rate of screen detected breast cancers. *Clin Radiol* 1996 Aug; 5-562:(8)51. El-Bolkainy TM, Shabaan HA, Abodeif WT, El-Bolkainy MN, El-Tony A. Intra-operative diagnosis of breast mass-lesions: comparison of the validity of touch smear preparation and frozen section techniques. *Journal of the Egyptian National Cancer Institute* 2008 Mar; 9-63:(1)20
- 7 - Silverman JF, Elsheikh TM, Singh HK. The role of fine needle aspiration cytology of the breast in the core biopsy era. *Pathology Case Reviews*. 8-44:(1)12;2007.
- 8 - Bianchi S, Palli D, Ciatto S, Galli M, Giorgi D, Vezzosi V, et al. Accuracy and reliability of frozen section diagnosis in a series of 672 nonpalpable breast lesions. *American journal of clinical pathology*. 205-199:(2)103;1995.
- 9 - Blumenfeld W, Hashmi N, Sagerman P. Comparison of aspiration, touch and scrape preparations simultaneously obtained from surgically excised specimens. *Acta cytological*. 8-1414:(6)42;2011.
- 10 - Laucirica R. Intraoperative assessment of the breast: guidelines and potential pitfalls. *Archives of pathology & laboratory medicine*. 74-1565:(12)129;2005.
- 11 - Chaudhary IA, Qureshi SK, Rasul S. Incidence of malignancy in females presenting with breast lumps in OPD: A study of 277 cases. *Age (Years)* 20:(30)40;2003.
- 12 - Bauermeister DE. The role and limitations of frozen section and needle aspiration biopsy in breast cancer diagnosis. *Cancer*. 46;1980(S9-947):(4).
- 13 - Sultana N, Kayani N. Validity of frozen section in the diagnosis of breast lumps: 5 years experience at the Aga Khan University Hospital. *Journal of Pakistan Medical*

از موارد گزارش شده توسط بعضی از مطالعات است (۱۳، ۱۵ و ۱۷) و در عین حال با مطالعات دیگر قابل مقایسه است (۱۵ و ۱۶). نکته قوت مطالعه حاضر عدم وجود مثبت کاذب بود که با برخی مطالعات همخوانی دارد (۱۷) و از بسیاری از مطالعات دیگر بهتر است. هر چند تعداد افراد مورد بررسی در مطالعات دیگر بسیار بیشتر است که نقطه قوت مطالعه حاضر را کم رنگ می‌سازد (۱۳، ۱۵ و ۱۶). موارد مثبت کاذب در تشخیص حین عمل بوسیله برش‌های انجمادی روش‌های جراحی رادیکال مثل ماستکتومی و برداشتن لنف نودهای زیر بغل را به همراه دارد که از نظر ظاهری و روانی ضربه جبران ناپذیری به بیمار وارد می‌کند لذا در موارد مشکوک توصیه اکید به منتظر ماندن برای برش‌های بلوک‌های پارافینی شده است (۱۳، ۱۵ و ۱۷).

به هر حال با در نظر گرفتن یک مورد منفی کاذب حساسیت، ویژگی، ارزش اخباری مثبت و ارزش اخباری منفی در مطالعه حاضر به ترتیب ۹۷/۶۱ درصد، ۱۰۰ درصد، ۱۰۰ درصد و ۹۳/۷۵ درصد و صحت کلی ۹۸/۲۴ درصد بود که نتایج خوب و قابل قبولی می‌باشند. این مطالعه به عنوان بخشی از کنترل کیفی دوره‌ای آزمایشگاه‌های پاتوبیولوژی نتایج بسیار خوبی داشت. از محدودیت‌های این مطالعه می‌توان به محدود بودن محیط پژوهش و ماهیت گذشته‌نگر آن اشاره کرد. پیشنهاد می‌شود در مطالعات مشابه مراکز بیشتری وارد مطالعه شوند و با هم مورد مقایسه قرار گیرند که این امر می‌تواند به شناخت نقاط ضعف در سطح کلان و کنترل کیفی آزمایشگاه‌های پاتوبیولوژی در مراکز مختلف منجر شود.

تشکر و قدردانی

از کلیه کارکنان آزمایشگاه بیمارستان های بعثت و امام رضا که با ما در اجرای این طرح همکاری صمیمانه داشتند، تشکر و قدردانی می‌گردد.

منابع

- 1-Tavassoli FA, Devilee P. *Pathology & genetics: tumours of the breast and female genital organs*: Iarc; 2003.
- 2 - Mokhtar N, Gouda I, Adel I. Cancer pathology registry 2004–2003 and time trend analysis. *Department of pathology, NCI* 2007:13.
- 3 - Lilienfeld A, Barnes J, Barnes R, Brasfield R, Connell J, Diamond E, et al. An evaluation of thermography in the detection of breast cancer. A cooperative pilot study. *Cancer* 11-1206:(6)24;1969.
- 4 - Nguyen M, McCombs MM, Ghandehari S, Kim A, Wang H, Barsky SH, et al. An update on core needle biopsy for radiologically detected breast lesions. *Cancer*; 1996 5-2340:(11)78.

- diagnosis in the community hospital setting: a detailed analysis of 628 cases. *Wis Med J*1991 Feb; -58:(2)90 61.
- 17 - Dorel-Letheo M, Dales J, García S, Ramuz O, Andrac-Meyer L, Bonnier P, et al. Accuracy of intraoperative frozen section diagnosis in non palpable breast lesions: a series of 791 cases]. *Bulletin du cancer*.357:(4)90 ;2003.
- Association 533 :;(55)12 2005
- 14 - Altaf FJ. Audit of breast frozen sections. *Ann Saudi Med*2004 Mar-Apr; 4-141:(2)24.
- 15 - Caya JG. Breast Frozen Section Outcome in the Community Hospital Setting a Detailed Analysis of 932 Cases. *International Journal of Surgical Pathology*;1995 9-215:(3)2.
- 16 - Caya JG. Accuracy of breast frozen section