

فصلنامه بیماری‌های پستان ایران، سال اول، شماره اول، تابستان ۱۳۸۷

## بررسی نقش سن در پیش آگهی سرطان پستان

محمدحسین قینی: عضو هیئت علمی دانشکده پزشکی دانشگاه شاهد  
نادر فلاح: عضو هیئت علمی دانشکده پزشکی دانشگاه شاهد  
فاطمه حیدری: دانشجوی دانشکده پزشکی دانشگاه شاهد

### چکیده

سرطان پستان، شایع‌ترین بدخیمی در زنان است. گرچه ارتباط شیوع بیماری با افزایش سن، مسأله‌ای کاملاً شناخته شده است، ولی نقش سن در پیش آگهی بیماری مورد اختلاف نظر می‌باشد. در این مطالعه، ویژگی‌های بیولوژیک (اندازه تومور، تعداد گره‌های لنفاوی درگیر توسط تومور و درجه‌بندی بافتی تومور) سرطان پستان در ۱۰۳ بیمار بستری شده در بیمارستان شهید مصطفی خمینی تهران بررسی گردید. نتایج نشان داد که ارتباط مستقیمی بین فاکتورهای بیولوژیک در سرطان پستان با یکدیگر وجود داشته و ارتباط معکوسی بین تمامی آنها و سن بیمار دیده می‌شود ( $P < 0.05$ ). براین اساس نتیجه‌گیری شد که سرطان پستان در بیماران جوان خصوصیات بیولوژیک بدتری داشته و پیش آگهی بدتری در مقایسه با بیماران میانسال یا سالمند دارد.

**واژه‌های کلیدی:** سرطان پستان، پیش آگهی، سن، درجه بندی بافتی، گره لنفاوی

## مقدمه

گذاشته شدند. براین اساس، طی مدت یاد شده، ۱۰۳ بیمار مبتلا به سرطان مهاجم از نوع داکتال وارد مطالعه شدند. در بازبینی اسلایدهای پاتولوژی، اندازه تومور به وسیله بررسی میکروسکوپی در بیشترین قطر تومور بر حسب میلی‌متر محاسبه گشت. درجه‌بندی بافتی هم بر مبنای روش Elston و با نمره‌گذاری برای سه یافته درصد تشکیلات توبولار، تعداد میتوز و میزان پلئومورفیسم (چند شکلی بودن) هسته‌ها و جمع نمرات فوق انجام شد. [۹] به هر یافته، نمره یک تا سه داده شد و جمع آنها بین سه تا نه بود. نمره نهایی ۵-۳، درجه یک، نمره نهایی ۶ یا ۷، درجه دو و نمره نهایی ۸ یا ۹، درجه سه بافتی را تشکیل می‌داد. تعداد گره‌های لنفاوی درگیر توسط سرطان نیز با بررسی میکروسکوپی مشخص گردید. یافته‌های حاصله در فرم اطلاعاتی SPSS ثبت شده و به کمک روش‌های آماری، نظیر آزمون t، همبستگی، آنالیز واریانس و کای دو مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت. نتایج با  $P < 0.05$  معنی‌دار پذیرفته شد.

## یافته‌ها

توزیع فراوانی بیماران بر حسب سن، اندازه تومور، درجه‌بندی بافتی و تعداد گره‌های لنفاوی درگیر توسط تومور، به ترتیب در جداول ۱، ۲ و ۳ نشان داده شده است. بر این اساس، دیده می‌شود که بیش از نیمی از زنان مبتلا به سرطان پستان در گروه سنی میانسال (۴۰ تا ۶۰ سال) قرار داشته و شایع‌ترین اندازه تومور بین ۳ تا ۴/۵ سانتی‌متر بوده است. در بررسی آماری رابطه بین فاکتورهای فوق دیده شد که ارتباط بین دو متغیر سن و اندازه تومور معنی‌دار بوده ( $P=0.023$ ) و مقدار همبستگی آن هم  $-0.22$  است که بیانگر رابطه معکوس بین سن و اندازه تومور است.

بررسی رابطه بین سن و تعداد گره‌های لنفاوی درگیر نشان داد که ارتباط بین این دو متغیر معنی‌دار بوده ( $P=0.012$ ) و مقدار همبستگی آن هم  $-0.24$  است که حکایت از رابطه معکوس بین سن و تعداد گره‌های لنفاوی درگیر دارد. همچنین در بررسی سه فاکتور اندازه تومور، تعداد گره‌های لنفاوی و درجه‌بندی بافتی هم، ارتباط معنی‌دار با یکدیگر وجود دارد. برای رابطه اندازه تومور و تعداد گره لنفاوی درگیر،  $P=0.001$  با مقدار همبستگی  $0.73$ ، برای رابطه اندازه تومور و درجه‌بندی بافتی،  $P=0.001$  با مقدار همبستگی  $0.82$  و برای رابطه بین تعداد گره لنفاوی درگیر و درجه‌بندی بافتی،  $P=0.001$  با مقدار همبستگی  $0.83$  وجود داشت.

سرطان پستان، شایع‌ترین بدخیمی در زنان ایرانی است که ۱۸/۹ درصد از آمار سرطان در این جنس را تشکیل می‌دهد. [۱] با این وجود سرطان پستان در زنان جوان (زیر ۳۵ سال) بیماری نادری محسوب می‌شود؛ به طوری که تنها ۲ درصد از مبتلایان در هنگام تشخیص، در این گروه سنی بوده‌اند. [۲] گرچه نقش سن در شیوع سرطان پستان، کاملاً اثبات شده است، ولی در مورد اثر سن در پیش‌آگهی و ارتباط آن با عوامل مؤثر در سیر سرطان اختلاف نظر وجود دارد. [۳ و ۴] در حالی که بعضی مطالعات پیش‌آگهی سرطان پستان را در زنان جوان بهتر از سن بالاتر ذکر کرده‌اند [۵]؛ برخی دیگر سن پایین را عاملی در جهت بدشدن پیش‌آگهی در سرطان پستان می‌دانند [۶، ۷ و ۸]. از آن جا که این مطالعات در کشورهای مختلف و بر روی زنانی از نژادهای متفاوت انجام گرفته است، شاید علت اختلاف در نتیجه‌گیری آنها به همین مسأله بازگردد و این نکته‌ای است که در بعضی مطالعات به آن اشاره شده است. [۴] به نظر می‌رسد که اثر سن بر پیش‌آگهی سرطان پستان را باید در هر کشور و با توجه به وضعیت بومی آن منطقه مورد مطالعه قرار داد.

در این مطالعه سعی شده تا با بررسی مجدد اسلایدهای پاتولوژی و بازبینی پرونده بیماران مبتلا به سرطان پستان، به این مسأله پاسخ داده شود. نتایج مطالعه ضمن تعیین ارتباط عامل سن بیمار با عوامل مؤثر بر پیش‌آگهی، نظیر اندازه تومور بدخیم و درجه بافتی آن، آن گروه سنی که از لحاظ پیش‌آگهی بدتر بوده را مشخص می‌نماید.

## روش بررسی

اطلاعات بالینی و آسیب‌شناسی در مورد زنان مبتلا به سرطان پستان در بیمارستان شهید مصطفی خمینی در فاصله زمانی ۶ ماهه دوم سال ۷۸ تا پایان ۶ ماهه اول سال ۸۲ مورد بررسی قرار گرفت. معیارهای ورود به مطالعه، شامل امکان اطلاع از نوع بافتی سرطان پستان، اندازه تومور، تعداد گره‌های لنفاوی درگیر و درجه‌بندی بافتی سرطان بود. برای دسترسی به این اطلاعات می‌بایست هم نمونه اولیه از بافت پستان که تشخیص سرطان را میسر ساخته بود (لامپکتومی یا نمونه انجمادی از توده پستان) و هم نمونه ماستکتومی متعاقب آن که همراه با بافت زیربغل بوده و امکان بررسی گره‌های لنفاوی را فراهم ساخته، در اختیار باشند. به همین علت آن دسته از مبتلایان که تنها یکی از دو جراحی فوق را در بیمارستان انجام داده و دسترسی به نمونه دیگر امکان نداشته است، از مطالعه حذف شده‌اند. علاوه بر این، مبتلایان مرد، سرطان‌های پستان از انواع غیرداکتال و موارد عود شونده و دوطرفه نیز از مطالعه کنار

جدول ۱- توزیع فراوانی مطلق و نسبی بیماران بر حسب سن و اندازه تومور

اندازه تومور	زیر ۴۰ سال	۴۰-۶۰ سال	بالای ۶۰ سال	جمع
زیر ۳ سانتیمتر	۶ (۵/۸٪)	۱۴ (۱۳/۶٪)	۱۷ (۱۶/۵٪)	۳۷ (۳۵/۹٪)
۳-۴/۵ سانتیمتر	۱۰ (۹/۷٪)	۳۵ (۳۴٪)	۱۱ (۱۰/۷٪)	۵۷ (۵۵/۴٪)
بالای ۴/۵ سانتیمتر	۴ (۳/۹٪)	۳ (۲/۹٪)	۲ (۱/۹٪)	۹ (۸/۷٪)
جمع	۲۰ (۱۹/۴٪)	۵۲ (۵۰/۵٪)	۳۱ (۳۰/۱٪)	۱۰۳ (۱۰۰٪)

جدول ۲- توزیع فراوانی مطلق و نسبی بیماران بر حسب سن و درجه بافتی (Grade)

درجه بافتی	زیر ۴۰ سال	۴۰-۶۰ سال	بالای ۶۰ سال	جمع
Grade یک	۵ (۴/۹٪)	۱۷ (۱۶/۵٪)	۱۰ (۹/۷٪)	۳۲ (۳۱/۱٪)
Grade دو	۶ (۵/۸٪)	۲۱ (۲۰/۴٪)	۱۳ (۱۲/۶٪)	۴۰ (۳۸/۸٪)
Grade سه	۹ (۸/۷٪)	۱۴ (۱۳/۶٪)	۸ (۷/۸٪)	۳۱ (۳۰/۱٪)
جمع	۲۰ (۱۹/۴٪)	۵۲ (۵۰/۵٪)	۳۱ (۳۰/۱٪)	۱۰۳ (۱۰۰٪)

جدول ۳- توزیع فراوانی بیماران بر حسب سن و تعداد گره‌های لنفاوی درگیر

گره لنفاوی درگیر	فراوانی			جمع
	زیر ۴۰ سال	۴۰-۶۰ سال	بالای ۶۰ سال	
صفر	۲ (۱/۹٪)	۹ (۸/۷٪)	۸ (۷/۸٪)	۱۹ (۱۸/۴٪)
۱-۳	۷ (۶/۸٪)	۲۵ (۲۴/۳٪)	۱۱ (۱۰/۷٪)	۴۳ (۴۱/۸٪)
۴-۱۰	۸ (۷/۸٪)	۱۶ (۱۵/۵٪)	۱۲ (۱۱/۷٪)	۳۶ (۳۴/۹٪)
بالای ۱۰	۳ (۲/۹٪)	۲ (۱/۹٪)	صفر	۵ (۴/۹٪)
جمع	۲۰ (۱۹/۴٪)	۵۲ (۵۰/۵٪)	۳۱ (۳۰/۱٪)	۱۰۳ (۱۰۰٪)

## بحث

یافته‌های این مطالعه نشان دهنده وجود ارتباط مستقیم بین عوامل اندازه تومور، تعداد گره لنفاوی درگیر و درجه بندی بافتی سرطان با یکدیگر می‌باشد. سن بیمار با تمامی عوامل فوق نسبت عکس نشان می‌دهد که دلالت بر افزایش فاکتورهای سه‌گانه در سن جوان دارد.

نتایج بدست آمده با مطالعات نیکسون و لاو در ایالات متحده [۶ و ۱۰]، بونیر در فرانسه [۷]، دوبسکی در اتریش [۸] و نیز گاژدو [۱۱] که ارتباط معکوس سن را با پیش‌آگهی نشان داده‌اند مطابقت دارد. علاوه بر این از بابت ارتباط مستقیم سه یافته بیولوژیک تومور پستان با یکدیگر (اندازه تومور درجه بندی بافتی و تعداد گره لنفاوی درگیر) که در این مطالعه دیده شد نتایج با بررسی انجام شده توسط توبیان در فرانسه [۱۲] و لاو در ایالات متحده [۱۰] مشابهت داشته است.

ولی با تحقیقی که روزن در سال ۱۹۸۴ در ایالات متحده [۳] انجام داد و به این نتیجه رسید که پیش‌آگهی سرطان پستان در زنان زیر ۳۵ سال تفاوتی با زنان بالای ۳۵ سال ندارد و نیز مطالعه آدامی در سال ۱۹۸۶ [۴] دال بر بدتر شدن پیش‌آگهی در سن بالا در تناقض می‌باشد. به نظر می‌رسد که این نکته ناشی از آن بوده که سرطان پستان را در هر منطقه باید با در نظر گرفتن شرایط اقلیمی و بومی بطور جداگانه مورد بررسی قرار داد و تفاوت دیگر ناشی از گروه بندی سنی بیماران بوده که احتمالاً منجر به اختلاف در نتیجه این دو مطالعه شده است. یافته‌ها نشان می‌دهند که سرطان پستان در سن پایین، خصوصیات بیولوژیک بدتری نسبت به سنین بالا دارد؛ بدین صورت که در گروه جوان، درجه بندی بافتی بالاتر، اندازه تومور بیشتر و تعداد گره‌های لنفاوی درگیر زیادتر از گروه میانسال و کهنسال می‌باشد. در این میان توجه به این نکته ضروری است که نتیجه فوق

طول عمر بیماران مبتلا به سرطان پستان بررسی گسترده‌ای که توسط مرکز سرطان ایالات متحده انجام گرفته است، نشان می‌دهد که نه تنها سرطان پستان در زنان زیر ۳۵ سال، شکل گسترده‌تری دارد، بلکه درصد افراد با طول عمر ۵ ساله در این گروه هم در مقایسه با زنان بالاتر از ۳۵ کمتر است. این نکته مشخص می‌سازد که با وجود اثر مثبت سن پایین بر روی حال عمومی و سلامت اعضا بدن، تأثیر منفی آن بر فاکتورهای بیولوژیک بدخیمی پستان به حدی است که در نهایت به عنوان یک عامل بد در پیش‌آگهی و مدت بقا در سرطان پستان مطرح می‌باشد.

با توجه به شیوع نسبتاً پایین سرطان پستان در زنان جوان، احتمال تأخیر در تشخیص وجود دارد؛ حال اگر این نکته را در کنار نتایج این مطالعه دال بر بدخیم بودن سرطان پستان در زنان جوان در نظر آوریم، ضرورت بررسی دقیق‌تر این گروه سنی و نیز درمان قاطعتر بیماری در آنها مشخص می‌گردد.

مطالعه فوق از لحاظ حجم و مشخصات نمونه و از این بابت که فقط شامل مراجعین یک بیمارستان در منطقه مرکزی تهران می‌باشد دارای محدودیت است. طبعاً همین مسائل مانع از تعمیم پذیری نتایج به تمامی زنان می‌شود.

با توجه به تفاوت‌های اپیدمیولوژیک که از لحاظ ابتلا و شدت عارضه در سرطان پستان وجود دارد، پیشنهاد می‌شود مطالعه موجود در سطحی گسترده‌تر و با فراخوان از تمامی استان‌های کشور صورت گیرد تا ضمن مشخص ساختن تفاوت‌های احتمالی از لحاظ درصد ابتلا و شدت علائم، اعتبار نتایج هم از بابت حجم نمونه بالاتر که معرف کل کشور است، ارتقا یابد.

می‌تواند ناشی از شدت فاکتورهای خطر باشد. فرآیند بدخیمی، روندی تدریجی و زمان‌گیر است و در واقع یکی از علل شیوع بدخیمی در سنین بالا هم به همین نکته باز می‌گردد. هم بروز تغییرات ژنی و هم برخورد با عوامل سرطان‌زای محیطی نیاز به گذشت سال‌ها و گاه دهه‌های متعدد داشته و از این رو فرصت بروز بدخیمی در سنین پایین کمتر است. حال اگر چنین رویدادی در جوانی پیش آید، نشان از شدت، تعدد و همزمانی فاکتورهای سرطان‌زا داشته که طبعاً همان‌گونه که باعث بروز سرطان در سن پایین شده، باعث شدت بدخیمی از لحاظ معیارهای بیولوژیک می‌شوند. شواهدی در جهت تأیید فرضیه فوق وجود دارد؛ از جمله این که گیرنده استروژنی و پروژسترونی که شاخصی از بهتر بودن سرطان از لحاظ بیولوژیک و خصوصاً از لحاظ پاسخ به درمان است، در مبتلایان جوان کمتر از مبتلایان کهنسال دیده می‌شود. از طرف دیگر، تعداد میتوز که خود جزیی از درجه‌بندی بافتی تومور پستان است نیز، به عنوان یک عامل مستقل از بیولوژی سرطان در بیماران جوان بیش از بیماران کهنسال بوده است؛ یافته‌هایی که با رنگ‌آمیزی مارکر تکثیر سلولی یعنی Ki-67 هم تأیید شده است. [۲]

نکته مهمی که این جا می‌بایست مورد توجه قرار گیرد، این است که مطالعه فوق حکایت از شدت بدخیمی بنابر معیارهای بیولوژیک در سرطان پستان زنان جوان دارد. اگرچه نقش فاکتورهایی نظیر تعداد گره‌های لنفاوی درگیر، اندازه تومور و درجه‌بندی بافتی در پیش‌آگهی و طول عمر بیمار اثبات شده است؛ ولی طول عمر به عوامل متعددی بستگی داشته که طبعاً سن، فارغ از اثری که بر فاکتورهای بیولوژیک داشته، خود مستقیماً هم در مدت بقا بیمار اثر دارد. برای تعیین اثر سن بر

## منابع

- ۱- گزارش وضعیت بروز سرطان در ایران وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی - اداره مبارزه با بیماری‌ها ۱۳۷۵.
- 2- Colleoni M, Rotmensz N, Robertson C, Orlando L, Viale G, Renne G, Luini A, Veronesi P, Intra M, Orecchia R, Catalano G, Galimberti V, Nole F, Martinelli G and Goldhirsch A. Very young women (<35 years) with operable breast cancer: features of disease at presentation. *Annals of Oncology* 2002; 13: 273-9.
- 3- Rosen PP, Lesser ML, Kinne DW and Beattie EJ. Breast carcinoma in women 35 years of age or younger. *Annals of Surgery*. 1984; 199: 133-42.
- 4- Adami H-O, Malker B, Holmberg L, Persson I and Stone B. The relationship between survival and age at diagnosis in breast cancer. *New England Journal of Medicine* 1986; 315: 559- 63.
- 5- Cotran RS, Kumar V and Collins T. Robbins Pathologic Basis of Disease. W.B. Saunders: Philadelphia, 1999.
- 6- Nixon AJ, Neuberg D, Hayes DF, Gelman R, Connolly JL, Schnitt S, Abner A, Recht A, Vicini F and Harris JR. Relationship of patient age to pathologic features of the tumor and prognosis for patients with stage I or II breast cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 1994; 12: 888-94.
- 7- Bonnier P, Romain S, Charpin C, Lejeune C, Tubiana N, Martin PM and Piana L. Age as a prognostic factor in breast cancer: relationship to

- pathologic and biologic features. *International Journal of Oncology* 1995; 62(2): 138-44.
- 8- Dubsy PC, Gnant MF, Taucher S, Roka S, Kandioler D, Pichler-Gebhard B, Agstner I, Seifert M, Sevelda P and Jakesz R. Young age as an independent adverse prognostic factor in premenopausal patients with breast cancer. *Clinics of Breast Cancer*.2002; 3: 65-72.
- 9- Elston CW and Ellis IO Pathological prognostic factors in breast cancer. I. The value of histological grades in breast cancer. *Histopathology* 1991; 19: 403-10.
- 10- Love RR, Duc NB, Dinh NV, Quy TT, Xin Y and Havighurst TC. Young age as an adverse prognostic factor in premenopausal women with operable breast cancer. *Clinics of Breast Cancer*. 2002; 2: 294-8.
- 11- Gajdos C, Tartter PI, Estabrook A, Gistrak MA, Jaffer S and Bleiweiss IJ. Relationship of clinical and pathologic response to neoadjuvant chemotherapy and outcome of locally advanced breast cancer. *Surgical Oncology*. 2002; 80: 4-11.
- 12- Tubiana M and Koscielny S. The rationale for early diagnosis of cancer-the example of breast cancer. *Ata Oncologica* 1999; 38: 295-303.