

مقایسه‌ی توزیع فراوانی تهاجم عروقی - لنفاوی، عصبی و پوستی در زیرگروه‌های مولکولی سرطان پستان

آذر برادران^۱، مریم درخشان^۲، محمدجواد اسلامی^۳

مقاله پژوهشی

چکیده

مقدمه: سرطان پستان از نظر تظاهرات بالینی، رفتار بیولوژیکی و پاسخ به درمان یک بیماری بسیار متنوع می‌باشد. تهاجم موضعی به بافت عروقی - لنفاوی، عصبی و پوستی از جمله مهم‌ترین مواردی بوده که می‌تواند در پیش‌بینی رفتار تومور، پاسخ به درمان و پروگنوز مؤثر باشد. در این راستا مطالعه با هدف مقایسه‌ی توزیع فراوانی تهاجم عروقی - لنفاوی، عصبی و پوستی در زیرگروه‌های مولکولی سرطان پستان انجام شد.

روش‌ها: در یک مطالعه‌ی مقطعی، نمونه‌های سرطان پستان که در آزمایشگاه پاتولوژی بیمارستان الزهرا(س) اصفهان بین سال‌های ۱۳۹۲ تا ۱۳۹۷، بررسی و گزارش گردید و وارد مطالعه شد، اطلاعات کلینیکی پاتولوژیکال، تهاجم بافتی و زیرگروه‌های آن‌ها تعیین و استخراج شد. از آزمون Chi-square برای تعیین وجود تفاوت معنی‌دار انواع تهاجم بافتی استفاده گردید.

یافته‌ها: تهاجم عروقی - لنفاوی شایع‌ترین نوع تهاجم ۸۰/۴ درصد و پس از آن به ترتیب تهاجم عصبی و پوستی ۲۸/۴ و ۲۶/۸ درصد شیوع داشت. تهاجم عروقی لنفاوی به طور معنی‌داری در زیرگروه Basal like بیشتر (۰/۰۴ = P) و در زیر گروه Luminal A (01/0 = P) کمتر از سایر زیر گروه‌ها بوده است. تهاجم عصبی و پوستی در زیرگروه‌های مختلف تفاوت معنی‌داری نداشت.

نتیجه‌گیری: تهاجم عروقی لنفاوی به طرز معنی‌داری در زیرگروه Basal like بیشتر و در زیرگروه Luminal A کمتر از سایر نمونه‌ها بوده است. همچنین تهاجم عصبی و پوست و نیل در بین زیرگروه‌های مختلف تفاوت معنی‌داری نداشت. یافته‌های این مطالعه برای نظام سلامت قابل استفاده است.

واژگان کلیدی: سرطان پستان؛ تهاجم؛ عروقی - لنفاوی؛ عصبی؛ پوستی؛ ایمونوهیستوشیمی

ارجاع: برادران آذر، درخشان مریم، اسلامی محمدجواد. مقایسه‌ی توزیع فراوانی تهاجم عروقی - لنفاوی، عصبی و پوستی در زیرگروه‌های مولکولی سرطان پستان. مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۴۰۴؛ ۴۳ (۱۱۶): ۵۵۲ - ۵۵۸.

مقدمه

سرطان پستان، شایع‌ترین بدخیمی و دومین سرطان منجر به مرگ در خانم‌هاست. سالانه ۱/۴ میلیون مورد از این بیماری در جهان تشخیص داده می‌شود و حدود یک سوم از این جمعیت، یعنی ۴۵۸۰۰۰ نفر در سال جان خود را در اثر این بیماری از دست می‌دهند. به طور میانگین از هر ۸ زن ۱ نفر در طول عمر خود به این بیماری مبتلا می‌شود (۱، ۲). این بیماری ۲۱/۴ درصد از سرطان‌های زنان در ایران را شامل می‌شود و شیوع و بروز آن در ایران به ترتیب ۱۲۰ در ۱۰۰۰۰۰ و ۲۲ در ۱۰۰۰۰۰ می‌باشد (۳، ۴).

سرطان پستان از نظر تظاهرات بالینی، رفتار بیولوژیکی و پاسخ به

درمان یک بیماری بسیار متنوع است. با توجه به این تنوع، سرطان پستان یک بیماری ناهمگون تلقی شده که به همین ترتیب به زیرگروه‌های متنوعی تقسیم می‌شود. بواسطه‌ی آنالیزهای صورت گرفته بر اساس الگوی بیان ژن در سلول‌های تومورال، سرطان پستان به چهار ژنوتیپ یا زیرگروه مولکولی تقسیم می‌شوند: Luminal A, Luminal B, Basal-like and HER2 overexpressed. بر اساس بروز، بقا و فاکتورهای خطر، تاکنون تفاوت‌های بسیاری میان این زیرگروه‌ها توصیف و شرح داده شده است. با این حال، تست‌های تعیین ژنوتیپ که برای بدست آوردن چنین تقسیم‌بندی استفاده می‌شود، گران‌قیمت و برای بسیاری از بیمارستان‌ها و مراکز تشخیصی - درمانی مقرون به صرفه نیست (۵). به

۱- استاد، گروه آسیب‌شناسی، دانشکده‌ی پزشکی، مرکز تحقیقات بیماری‌های عفونی و گرمسیری، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

۲- استادیار، گروه آسیب‌شناسی، دانشکده‌ی پزشکی، مرکز آموزشی درمانی الزهرا(س)، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

۳- دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

نویسنده‌ی مسؤؤل: آذر برادران؛ استاد، گروه آسیب‌شناسی، دانشکده‌ی پزشکی، مرکز تحقیقات بیماری‌های عفونی و گرمسیری، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
Email: azarbaradaran@med.mui.ac.ir

خورده و در بایگانی پاتولوژی بیمارستان الزهرا(س) موجود بود، وارد مطالعه شدند. گزارش‌هایی که دارای رنگ‌آمیزی IHC نبوده و تهاجم عروق لنفاوی، عصبی، پوستی و درگیری بافت حاشیه تومور در آنها مشخص نشده بود وارد مطالعه نشدند. همچنین، گزارش‌هایی که مربوط به بیمارانی بوده که قبل از ماستکتومی تحت نئوآجوانت کموتراپی قرار گرفته بودند از مطالعه خارج شدند. در نهایت، گزارش نمونه‌ی پاتولوژی ۲۵۰ بیمار شرایط ورود به مطالعه را داشته و وارد مطالعه شدند. پس از اخذ کد اخلاق از کمیته‌ی اخلاق دانشگاه اصفهان (IR.MUI.MED.REC.1399.978) اطلاعاتی شامل سن، سایز، نوع و تعداد تومور، نوع جراحی انجام شده، Stage، Grade، تهاجم عروق لنفاوی، عصبی، پوستی و درگیری بافت حاشیه تومور و مشخصات سلول‌ها در رنگ‌آمیزی IHC از نظر دارا بودن HR و HER2 از گزارش پاتولوژی نمونه‌ها استخراج شد. با توجه به وضعیت HER2 و HR، نمونه‌ها به ۴ زیرگروه تقسیم شدند:

HR+/HER2-(Luminal A), HR-/HER2+(HER2 overexpressed), HR+/HER2+(Luminal B or Triple positive), HR-/HER2-(Basal like or Triple Negative)

داده‌های مطالعه پس از جمع‌آوری، وارد نرم‌افزار SPSS نسخه‌ی ۲۳ (version 23, IBM Corporation, Armonk, NY) شد. داده‌های کمی به صورت میانگین \pm انحراف معیار و داده‌های کیفی به صورت تعداد (درصد) بیان شدند. توزیع و مقایسه‌ی تهاجم عروقی-لنفاوی، عصبی و پوستی در زیرگروه‌های مذکور با تست Chi-square انجام شد و $P < 0.05$ به عنوان سطح معنی‌دار در نظر گرفته شد. کلیه ملاحظات اخلاقی در این مطالعه در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

میانگین سنی بیماران در زمان جراحی 50 ± 11 (بازه‌ی سنی ۲۱-۸۳ سال) بود و ۴۸/۸ درصد از بیماران سن زیر ۵۰ سال داشتند. نمونه‌ها به دنبال جراحی‌های پارشیال ماستکتومی (۸۰/۴ درصد)، ماستکتومی کامل (۱۷/۶ درصد)، رادیکال ماستکتومی مدیفیه (۱/۲ درصد)، جراحی با حفظ پستان (۰/۴ درصد) و ماستکتومی با حفظ پوست (۰/۴ درصد) بدست آمده بودند. میانگین سایز تومورها $2/3 \pm 1$ سانتی‌متر بوده و ۳۴/۴ درصد برابر یا زیر ۳ سانتی‌متر، ۶۳/۲ درصد بیشتر از ۳ و کمتر از ۵ سانتی‌متر و ۲/۴ درصد برابر یا بیشتر از ۵ سانتی‌متر بودند. تشخیص اولیه (۸۸/۴) ۲۲۲ درصد (از نمونه‌ها Invasive ductal carcinoma)، ۱۵ (۶ درصد) DCIS، ۱۰ (۴ درصد) Invasive lobular carcinoma و ۴ (۱/۶ درصد) سایر انواع تومورها بودند. بیشتر بیماران دارای Grade 2 بیماری بودند (۶/۴ درصد) و شایع‌ترین Stage‌ها، Stage‌های 1A، 2A و 2B بوده که به ترتیب در ۹۱ (۳۶/۴ درصد)، ۶۳ (۲۵/۲ درصد) و ۴۶ (۱۸/۴ درصد) از نمونه‌ها دیده شد.

همین دلیل، امروزه از روش رنگ‌آمیزی ایمنو‌هیس‌توشیمی (IHC) که روشی آسان، با حساسیت و اختصاصیت و صرفه‌ی اقتصادی بالاست، جهت طبقه‌بندی انواع سرطان پستان استفاده می‌شود. در این روش که اساس آن واکنش میان آنتی‌ژن و آنتی‌بادی است، نمونه‌ها از نظر وجود رسپتورهای هورمونی استروژن و پروژسترون (ER & PR) و رسپتور فاکتور رشد اپیدرمال انسانی (HER2) مورد بررسی قرار می‌گیرند (۶).
 زیرگروه Luminal A رسپتورهای هورمونی (HR) و Luminal B رسپتورهای هورمونی (HR) را به میزان بالایی بیان می‌کنند. از طرفی، زیرگروه Basal-like رسپتورهای هورمونی و HER2 را بیان نمی‌کند و در بالین به عنوان triple negative شناخته می‌شود. بنابراین، بوسیله‌ی رنگ‌آمیزی IHC می‌توان معادل‌هایی برای ژنوتیپ‌ها و زیرگروه‌های مولکولی تعریف کرد؛ به این صورت که اگر رسپتورهای هورمونی را بیان می‌کند و HER2 را بیان نمی‌کند (HR+/HER2-) و $Ki\ 67 < 14\%$ معادل Luminal A، اگر رسپتورهای هورمونی (HR) و HER2 را بیان می‌کنند (HR+/HER2+) و $Ki\ 67 > 14\%$ معادل Luminal B و اگر نه رسپتورهای هورمونی و نه HER2 را بیان نمی‌کنند، (HR-/HER2-) or triple negative یا Basal-like معادل در نظر گرفته می‌شود (۵).
 این زیرگروه‌ها از نظر میزان بروز، پیش‌آگهی، بقا و حتی رفتار با یکدیگر متفاوتند؛ به طوری که تومورهای HR+ پیش‌آگهی بهتری نسبت به HER2 Overexpressed و Triple negative دارد. یا به طور مثال، انواع Triple negative و HER2 Overexpressed تهاجمی‌تر و با تمایل بیشتر به عود ناحیه‌ای می‌باشند (۷).

یکی از مواردی که تصور می‌شود همچون پیش‌آگهی، بقا و عود در محل اولیه، میان زیرگروه‌های سرطان پستان تفاوت داشته باشد و تاکنون مورد توجه قرار نگرفته است، وضعیت تهاجم موضعی به بافت عروقی-لنفاوی، عصبی و پوستی است. از طرفی دیگر، در مراحل اولیه بیماری اهمیت آگاهی نسبت به این مسئله می‌تولند باعث تدوین و اتخاذ روش‌های تشخیصی و درمانی مؤثر و به موقع در قبال هر یک از زیرگروه‌ها و جلوگیری از متاستاز دوردست در مراحل بعدی شود. در حال حاضر اطلاعات در زمینه میزان تهاجم بافتی در انواع زیرگروه‌های سرطان پستان در جمعیت زنان ایرانی محدود است. بنابراین مطالعه با هدف مقایسه‌ی توزیع فراوانی تهاجم عروقی-لنفاوی، عصبی و پوستی در زیرگروه‌های مولکولی سرطان پستان انجام شد.

روش‌ها

در این مطالعه‌ی مقطعی، نمونه‌های پاتولوژی بیماران خانم مبتلا به سرطان پستان که پس از ماستکتومی و بررسی پاتولوژی، گزارش پاتولوژی آنها در بین سال‌های ۱۳۹۲ تا ۱۳۹۷ (۲۰۱۳-۲۰۱۸) جواب

شایع‌ترین فرم تهاجم بافتی در نمونه‌ها تهاجم عروق لنفاوی بوده که در ۸۰/۴ درصد نمونه‌ها دیده شد. پس از آن تهاجم عصبی و پوستی به ترتیب در ۷۱ (۲۸/۴ درصد) و ۶۷ (۲۶/۸ درصد) از نمونه‌ها دیده شد. Luminal A بیشترین زیرگروه در نمونه‌های موجود بوده (۵۸ درصد) و سایر زیرگروه‌ها به ترتیب ۳۸ (۱۵/۲ درصد) Basal like، ۳۴ (۱۳/۶ درصد) Luminal B و ۳۳ (۱۲/۲ درصد) HER2 overexpressed.

بودند. اطلاعات کلینیکوپاتولوژیکال نمونه‌ها در جدول ۱ ارائه شد. تهاجم عروقی به طرز معنی‌دار در گروه Basal like بیشتر بوده (P = ۰/۰۴۸) و در گروه Luminal A کمتر بوده (P < ۰/۰۰۱) و در گروه‌های HER2 overexpressed و Luminal B تفاوت معنی‌داری وجود نداشت. تهاجم عصبی و تهاجم به پوست و نیپل در زیرگروه‌های مذکور تفاوت معنی‌داری نداشت (جدول ۲).

جدول ۱: ویژگی‌های بالینی و آسیب‌شناسی نمونه‌های بیماران

متغیر	میانگین ± انحراف معیار
سن (میانگین ± انحراف معیار)	۱۱/۱۵ ± ۵۰/۲
یائسگی تعداد (درصد)	۱۰۱ (۴۰/۴)
سینه سمت راست	۱۲۳ (۴۹/۲)
سینه سمت چپ	۱۲۶ (۵۰/۴)
هر دو پستان تعداد (درصد)	۱ (۰/۴)
تعداد تومور، میانه (محدوده)	۱ (۱-۵)
سایز تومور (میانگین ± انحراف معیار)	۱/۰۲ ± ۲/۳
ماستکتومی جزئی	۲۰۱ (۸۰/۴)
ماستکتومی کامل	۴۴ (۱۷/۶)
عمل جراحی تعداد (درصد)	۳ (۱/۲)
ماستکتومی رادیکال اصلاح شده	۱ (۰/۴)
جراحی حفظ پستان	۱ (۰/۴)
ماستکتومی با حفظ پوست	۱ (۰/۴)
کارسینوم مجرای تهاجمی	۲۲۱ (۸۸/۴)
DCIS	۱۵ (۶)
کارسینوم لوبولار تهاجمی	۱۰ (۴)
نوع سلول تومور تعداد (درصد)	۱ (۰/۴)
کارسینوم متاپلاستیک	۱ (۰/۴)
کارسینوم مدولاری	۱ (۰/۴)
کارسینوم کلونیدی	۱ (۰/۴)
۱	۹ (۳/۶)
۲	۱۷۱ (۶۸/۴)
درجه تعداد (درصد)	۷۰ (۲۸)
۳	۱۴ (۵/۶)
0	۶۳ (۲۵/۲)
1A	۹۱ (۳۶/۴)
2A	۴۶ (۱۸/۴)
مرحله تعداد (درصد)	۱۰ (۴)
2B	۱۰ (۴)
3A	۱۴ (۵/۶)
3B	۲۰۱ (۸۰/۴)
3C	۷۱ (۲۸/۴)
تهاجم تعداد (درصد)	۶۷ (۲۶/۸)
عروقی	۱۴۵ (۵۸)
پری‌نورال	۳۴ (۱۳/۶)
پوست و نوک سینه	۳۳ (۱۳/۲)
لومینال A	۳۸ (۱۵/۲)
لومینال B	
IHC زیرگروه‌های	
بیان بیش از حد HER2	
مانند پایه	

جدول ۲: تهاجم بافتی در زیرگروه‌های مولکولی سرطان پستان

متغیرها	خیر	بله	Chi- square	df	Sig.
عروقی	خیر	۴۶	۲/۶۶	۱	۰/۱۰۳
	بله	۱۷۱			
پرینورال	خیر	۱۵۸	۱/۱۸	۱	۰/۲۷
	بله	۵۹			
پوست و نوک سینه	خیر	۱۶۲	۱/۷۷	۱	۰/۱۸
	بله	۵۵			
تهاجم					
HR+ / HER2-					
متغیرها	خیر	بله	Chi-square	df	Sig.
عروقی	خیر	۱۳	۵/۹۸	۱	۰/۰۱۴
	بله	۹۲			
پرینورال	خیر	۷۵	۰/۰۰۳	۱	۰/۹۵
	بله	۳۰			
پوست و نوک سینه	خیر	۷۵	۰/۲۹	۱	۰/۵۹
	بله	۳۰			
تهاجم مثبت سه گانه HR+ / HER2+					
متغیرها	خیر	بله	Chi- square	df	Sig.
عروقی	خیر	۴۲	۰/۰۲۴	۱	۰/۸۷
	بله	۱۷۴			
پرینورال	خیر	۱۵۴	۰/۰۷۲	۱	۰/۷۸
	بله	۶۲			
پوست و نوک سینه	خیر	۱۶۱	۱/۴۴	۱	۰/۲۲
	بله	۵۵			
تهاجم مثبت سه گانه HER2- / HR-					
متغیرها	خیر	بله	Chi- square	df	Sig.
عروقی	خیر	۴۶	۳/۸۹	۱	۰/۰۴۸
	بله	۱۶۶			
پرینورال	خیر	۱۵۰	۰/۴۹	۱	۰/۴۸
	بله	۶۲			
پوست و نوک سینه	خیر	۱۵۱	۲/۷۶	۱	۰/۰۹۶
	بله	۶۱			

بحث

طبق یافته‌های این مطالعه، Luminal A شایع‌ترین زیرگروه مولکولی بین نمونه‌ها بوده ۵۸ درصد که این یافته مشابه سایر مطالعات گذشته در جمعیت‌های مختلف بوده است. پس از آن تومورهای شایع به ترتیب ۱۵/۲ درصد Basal like، ۱۳/۶ درصد Luminal B و HER2 overexpressed ۱۳/۲ درصد بودند. توزیع فراوانی این زیرگروه‌ها در مورد زیرگروه‌های Luminal B، Luminal A، overexpressed و Basal like متمایز از نتایج بدست آمده از مطالعات گذشته نیست. در مطالعات گذشته شیوع زیرگروه Luminal A ۷۵-۷۰/۹، Luminal B ۲۷-۸، HER2 ۶-۲۱/۴ و

Basal like ۲-۲۱/۷ گزارش شده است و شیوع زیرگروه‌ها در این مطالعه در بازه تعریف شده در مطالعات قبلی است (۸-۱۳). مطالعات پیشین همچنین ادعا داشته‌اند که تومورهای Luminal A تومورهایی با grade پایین‌تر، درگیری لنفاوی کمتر و تهاجم بافتی کمتراند. تومورهای HER2 overexpressed و Basal like اصولاً تومورهای بدخیم‌تر با grade بالاتر و تهاجم بافتی بیشتر هستند و تومورهای Luminal B حد واسط این تومورها قرار دارند (۱۳). در نمونه‌های این مطالعه، تهاجم عروقی در گروه Basal like به طرز معنی‌داری بیشتر بوده است. از طرف دیگر، تهاجم عروقی در گروه Luminal A به طرز معنی‌داری کمتر بوده است. در

درصدی داشته و در زیرگروه‌های سرطان پستان تفاوت معنی‌داری وجود نداشت (۱۴). در این مطالعه، گرچه شیوع تهاجم عصبی ۲۶ درصد و بیشتر از مطالعه‌ی Kadivar و همکاران بود و حجم نمونه‌ی کوچکتری نسبت به این مطالعه داشتند، با این حال نتایج هر دو مطالعه در یک راستا و مؤید یکدیگر بود.

تهاجم پوستی در هیچ یک از زیرگروه‌های مطالعه‌ی حاضر به طور معنی‌دار متفاوت نبود که همسو با یافته‌های Grimm و همکاران است. آنها در مطالعه بر روی گزارشات پاتولوژی و MRI ۴۴۱ بیمار مبتلا به سرطان پستان، دریافتند که تهاجم پوستی در درصد کمی از بیماران وجود داشته و شیوع آن در زیرگروه‌های سرطان پستان معنی‌دار نبود (۱۵). به نظر می‌رسد از آنجا که شیوع تهاجم پوستی نسبتاً کم است، لذا برای بدست آوردن نتایج مطمئن‌تر از شیوع تهاجم پوستی در نمونه‌های بیماران مبتلا به سرطان پستان و مقایسه‌ی آن در زیرگروه‌ها با یکدیگر، نیازمند حجم نمونه‌ی بزرگتر از آنچه در این مطالعه مورد بررسی قرار گرفته لازم است.

برخی محدودیت‌ها در مطالعه وجود داشت از جمله این که گرچه تقسیم‌بندی صورت گرفته بر مبنای رنگ‌آمیزی IHC به صرفه و سریع بوده تا حد زیادی نزدیک به تقسیم‌بندی مولکولی در سرطان پستان است، اما این انطباق تقریبی است، به خصوص در مورد زیرگروه Basal like با آن دسته از نمونه‌هایی که به اصطلاح Triple negative هستند. مطالعات بیان ژن در این گروه از تومورها نشان داده‌اند که گروه تحت عنوان Basal like در واقع از نظر رنگ‌آمیزی IHC، HR منفی، HER2 منفی، Cytokeratin ۵/۶ مثبت یا بدون HER1 مثبت در نظر گرفته می‌شود و در مقابل، تومورهایی که از نظر همه این موارد منفی باشد، تحت عنوان Unclassified در نظر گرفته می‌شوند، نسبت به تومورهای basal like کم تهاجم‌تر بوده ولی از گروه Luminal A تهاجمی‌تر است (۱۶).

به علاوه، در زیرگروه Luminal B، ریسپتور HER2 تنها در ۳۰-۵۰ درصد موارد مثبت می‌شود. این بدین معنی است که با تقسیم‌بندی بر اساس رنگ‌آمیزی IHC، تعداد قابل توجهی از موارد Luminal B به طور اشتباه Luminal A در نظر گرفته می‌شود (۱۳، ۱۶). در نهایت و از همه مهمتر، این مطالعه بر روی نمونه‌های محدودی از سرطان پستان انجام شده و به نظر می‌رسد یکی از دلایل اصلی برای بدست آمدن قسمتی از نتایج که در تعارض با مطالعات پیشین بوده، همین حجم نمونه‌ی کوچک در این مطالعه نسبت به مطالعات مشابه است.

مطالعه‌ی Wiechmann و همکاران در بیمارستانی در نیویورک بر روی نمونه‌های پاتولوژی ۷۹۰۶ بیمار مبتلا به سرطان پستان، در ۳۱ درصد از نمونه‌ها تهاجم عروق لنفاوی گزارش شده بود. آنها همچنین نشان دادند که تهاجم به عروق لنفاوی به طرز معنی‌داری در گروه HER2 overexpressed بیشتر و در گروه Luminal A کمتر از سایر زیرگروه‌ها بوده است (۱۳). نتایج مطالعه‌ی حاضر در مورد کمتر بودن شیوع تهاجم عروقی لنفاوی در Luminal A همسو با مطالعه‌ی Wiechmann و همکاران بود، اما در مورد بیشتر بودن تهاجم عروقی در گروه Basal like، متفاوت از نتایج مطالعه Wiechmann و همکاران بود که تهاجم عروقی در گروه HER2 overexpressed را به طرز معنی‌داری بیشتر یافتند. در این مطالعه، میزان تهاجم عروقی چیزی حدود ۲/۵ برابر این میزان در مطالعه‌ی Wiechmann و همکاران بوده است. از طرف دیگر، گرچه توزیع فراوانی زیرگروه Luminal A در این مطالعه و مطالعه‌ی Wiechmann و همکاران مشابه بود، اما حجم نمونه در مطالعه‌ی ما ۲۵۰ بیمار و در مطالعه‌ی Wiechmann و همکاران، ۷۹۰۶ بیمار و در حدود ۳۱ برابر می‌باشد. در توضیح این تفاوت می‌توان این طور در نظر گرفت که از آنجا که در ایران سیستم غربالگری برای سرطان پستان در ایران به دقت و گستردگی کشورهای غربی مثل ایالات متحده انجام نمی‌شود و این مسأله می‌توان منجر به شیوع بالاتر درگیری موضعی از جمله تهاجم عروق لنفاوی در نمونه‌های کشورهای با سیستم غربالگری محدودتر برای این بیماری در مقایسه با کشورهای پیشرفته‌تر باشد.

علاوه بر این، از آنجا که در مطالعه‌ی ما به طور معمول آن دسته از نمونه‌هایی برای رنگ‌آمیزی IHC ارسال می‌شوند که درگیری لنف نود در فروزن سکشن داشته‌اند، لذا درگیری عروق لنفاوی در این مطالعه در مقایسه با سایر مطالعات مشابه به طرز قابل توجهی بیشتر بوده است. به نظر می‌رسد برای افزایش دقت در تحلیل در این موارد بهتر است اولاً حجم نمونه هرچه بزرگ‌تر گرفته شود تا تأثیر این عدم تقارن در شیوع زیرگروه‌ها در نتایج به حداقل برسد و همچنین نمونه‌هایی در مطالعه وارد شوند که در آن مرکز صرف‌نظر از درگیری لنف نودها و احتمال تهاجم موضعی، رنگ‌آمیزی IHC در تمام نمونه‌های سرطان پستان انجام شود تا شیوع تهاجم عروق لنفاوی در نمونه‌های انتخابی به آمار استاندارد بدست آمده از مطالعات علمی پیشین نزدیک باشد.

در این مطالعه، تهاجم عصبی تفاوت معنی‌داری در زیرگروه‌های مورد مطالعه نداشت. این نتایج هم راستا با نتایج مطالعه‌ی Kadivar و همکاران بود که با بررسی نمونه‌ی پاتولوژی ۴۲۸ بیمار مبتلا به سرطان پستان نشان دادند که تهاجم عصبی در نمونه‌ها شیوع ۱۷

نتیجه‌گیری

تهاجم عروقی لنفاوی، بیشترین نوع تهاجم در نمونه‌های مورد بررسی

تشکر و قدردانی

این مقاله منتج از پایان‌نامه‌ی مقطع دکترا رشته‌ی پزشکی با کد می‌باشد که در دانشگاه علوم پزشکی اصفهان تصویب و با حمایت مالی دانشگاه به انجام رسیده است. بدین‌وسیله از زحمات دانشگاه علوم پزشکی اصفهان تقدیر و تشکر می‌شود

با شیوع ۸۰ درصدی بوده، و به طرز معنی‌داری در زیرگروه Basal like بیشتر و در زیرگروه Luminal A کمتر از سایر نمونه‌ها بود. همچنین تهاجم عصبی و پوست و نیپل در بین زیرگروه‌های مختلف تفاوت معنی‌داری نداشت. یافته‌های این مطالعه برای نظام سلامت قابل استفاده است.

References

- Ban KA, Godellas CV. Epidemiology of breast cancer. *Surg Oncol Clin N Am* 2014; 23(3): 409-22.
- DeSantis C, Ma J, Bryan L, Jemal A. Breast cancer statistics, 2013. *CA Cancer J Clin* 2014; 64(1): 52-62.
- Babu GR, Samari G, Cohen SP, Mahapatra T, Wahbe RM, Mermash S, et al. Breast cancer screening among females in Iran and recommendations for improved practice: a review. *Asian Pac J Cancer Prev* 2011; 12(7): 1647-55.
- Mousavi SM, Montazeri A, Mohagheghi MA, Jarrahi AM, Harirchi I, Najafi M, et al. Breast cancer in Iran: an epidemiological review. *Breast J* 2007; 13(4): 383-91.
- Puig-Vives M, Sanchez M, Sanchez-Cantalejo J, Torrella-Ramos A, Martos C, Ardanaz E, et al. Distribution and prognosis of molecular breast cancer subtypes defined by immunohistochemical biomarkers in a Spanish population-based study. *Gynecol Oncol* 2013; 130(3): 609-14.
- Ramos-Vara JA. Principles and methods of immunohistochemistry. *Methods Mol Biol* 2011: 691: 83-96.
- Ugras S, Stempel M, Patil S, Morrow M. Estrogen receptor, progesterone receptor, and HER2 status predict lymphovascular invasion and lymph node involvement. *Ann Surg Oncol* 2014; 21(12): 3780-6.
- Del Casar J, Martin A, Garcia C, Corte M, Alvarez A, Junquera S, et al. Characterization of breast cancer subtypes by quantitative assessment of biological parameters: relationship with clinicopathological characteristics, biological features and prognosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2008; 141(2): 147-52.
- Ihemelandu CU, Leffall Jr LD, Dewitty RL, Naab TJ, Mezgebe HM, Makambi KH, et al. Molecular breast cancer subtypes in premenopausal and postmenopausal African-American women: age-specific prevalence and survival. *J Surg Res* 2007; 143(1): 109-18.
- Muñoz M, Fernández-Aceñero MJ, Martín S, Schneider J. Prognostic significance of molecular classification of breast invasive ductal carcinoma. *Arch Gynecol Obstet* 2009; 280(1): 43-8.
- Nguyen PL, Taghian AG, Katz MS, Niemierko A, Abi Raad RF, Boon WL, et al. Breast cancer subtype approximated by estrogen receptor, progesterone receptor, and HER-2 is associated with local and distant recurrence after breast-conserving therapy. *J Clin Oncol* 2008; 26(14): 2373-8.
- Spitale A, Mazzola P, Soldini D, Mazzucchelli L, Bordoni A. Breast cancer classification according to immunohistochemical markers: clinicopathologic features and short-term survival analysis in a population-based study from the South of Switzerland. *Ann Oncol* 2009; 20(4): 628-35.
- Wiechmann L, Sampson M, Stempel M, Jacks LM, Patil SM, King T, et al. Presenting features of breast cancer differ by molecular subtype. *Ann Surg Oncol* 2009; 16(10): 2705-10.
- Kadivar M, Mafi N, Joulaee A, Shamshiri A, Hosseini N. Breast cancer molecular subtypes and associations with clinicopathological characteristics in Iranian women, 2002-2011. *Asian Pac J Cancer Prev* 2012; 13(5): 1881-6.
- Grimm LJ, Johnson KS, Marcom PK, Baker JA, Soo MS. Can breast cancer molecular subtype help to select patients for preoperative MR imaging? *Radiology* 2015; 274(2): 352-8.
- Carey LA, Perou CM, Livasy CA, Dressler LG, Cowan D, Conway K, et al. Race, breast cancer subtypes, and survival in the Carolina Breast Cancer Study. *JAMA* 2006; 295(21): 2492-502.

Comparison of the Frequency Distribution of Vascular-Lymphatic, Neural, and Cutaneous Invasion in Molecular Subtypes of Breast Cancer

Azar Baradaran¹, Maryam Derakhshan², Mohammad Javad Eslami³

Original Article

Abstract

Background: Breast cancer is a very diverse disease in terms of clinical manifestations, biological behavior and response to treatment. Local invasion of vascular-lymphatic, neural and cutaneous tissues is one of the most important factors that can be effective in predicting tumor behavior, response to treatment and prognosis. In this regard, the study was conducted with the aim of comparing the frequency distribution of vascular-lymphatic, neural and cutaneous invasion in molecular subgroups of breast cancer.

Methods: In a cross-sectional study, breast cancer samples that were examined and reported in the pathology laboratory of Al-Zahra Hospital in Isfahan between 2013 and 2018 were included in the study, and clinicopathological information, tissue invasion and their subtypes were determined and extracted. Chi square test was performed to determine the presence of significant differences in types of tissue invasion.

Findings: Lymphovascular invasion was the most common type of invasion (80.4%) followed by perineural and cutaneous invasion (28.4% and 26.8%, respectively). Lymphovascular invasion was significantly higher in the basal like subgroup ($P = 0.04$) and lower in the Luminal A subgroup ($P = 0.01$). Perineural and cutaneous invasion were not significantly different among subgroups.

Conclusion: Lymphovascular invasion was significantly higher in basal like subgroup and less in the Luminal A subgroup. Also, Perineural, cutaneous and nipple invasion showed no significant difference among subgroups. The findings of this study are applicable for the health system.

Keywords: Breast neoplasms; Molecular typing; Lymphovascula; Tarlov Cysts; Skin; Immunohistochemistry

Citation: Baradaran A, Derakhshan M, Eslami MJ. Comparison of the Frequency Distribution of Vascular-Lymphatic, Neural, and Cutaneous Invasion in Molecular Subtypes of Breast Cancer. J Isfahan Med Sch 2025; 43(816): 552-8.

1- Professor, Infectious Diseases and Tropical Medicine Research Center, Department of Pathology, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

2- Assistant, Professor of Pathology, Department of Pathology, School of Medicine, Al-Zahra Hospital, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

3- School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

Corresponding Author: Azar Baradaran, Professor, Infectious Diseases and Tropical Medicine Research Center, Department of Pathology, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran; Email: azarbaradaran@med.mui.ac.ir