

ORIGINAL ARTICLE

Iranian Quarterly Journal of Breast Disease 2018; 10(4):18.

## Upgrading Rate of Precancerous Breast Lesions in Pathology and Related Clinicoradiological Characteristics

**Hashemi E:** Breast Disease Department, Breast Cancer Research Center, Motamed Cancer Institute, ACECR, Tehran, Iran

**Haghighat Sh:** Quality of Life Department, Breast Cancer Research Center, Motamed Cancer Institute, ACECR, Tehran, Iran

**Olfatbakhsh A:** Breast Disease Department, Breast Cancer Research Center, Motamed Cancer Institute, ACECR, Tehran, Iran

**Beheshtian T:** Breast Disease Department, Breast Cancer Research Center, Motamed Cancer Institute, ACECR, Tehran, Iran

**Sari F:** Breast Disease Department, Breast Cancer Research Center, Motamed Cancer Institute, ACECR, Tehran, Iran

**Sajadian A:** Quality of Life Department, Breast Cancer Research Center, Motamed Cancer Institute, ACECR, Tehran, Iran

**Corresponding Author:** Esmat Alsadat Hashemi, Hashemy1277@yahoo.com

### Abstract

**Introduction:** The increasing use of percutaneous imaging guided core needle biopsy (CNB) has reduced the application of excisional biopsy for assessment of breast lesions. Most often, lesions are reported as benign and sometimes as precancerous. In these cases, it is possible that the lesion is upgraded to malignant after excisional biopsy. This study aimed to evaluate upgrading rate in these lesions and the related factors.

**Methods:** We conducted a retrospective study of medical records of patients who received CNB in the radiology department of Iranian Breast Cancer Research Center between March 2014 and March 2017, were reported as Atypical Ductal Hyperplasia (ADH), Sclerosing Adenosis (SA), Flat Epithelial Atypia (FEA) Papillary Lesion (PL).

**Results:** A total of 208 patients had a diagnosis of precancerous lesions and entered the study. The patients' mean age was 44.6 years (range: 22–61 years). The highest upgrading rate was in papillary lesions (20.4%) and atypical ductal hyperplasia (25%) while this rate was zero in sclerosing adenosis and flat epithelial atypia lesions. Data analysis indicate the significant correlation of tumor size and age with upgrade rate ( $p=0.001$  and  $p=0.038$ , respectively).

**Conclusion:** Our study showed that upgrading rate increases with increasing age and tumor size. This rate is much higher in PL and ADH as compared to SA and FEA. Therefore, it is recommended that the tumor be excised in older patients and larger tumors to prevent cancer. In order to achieve more accurate results, specific studies for each lesion are required.

**Keywords:** Breast Cancer, Precancerous Lesions, Core Needle Biopsy.

فصلنامه بیماری‌های پستان ایران، سال دهم، شماره چهارم، زمستان ۱۳۹۶: (۲۸-۱۹)

تاریخ ارسال: ۹۶/۱۱/۴ | تاریخ پذیرش: ۹۶/۱۲/۱۳

## میزان افزایش وخامت ضایعات پیش سرطانی پستان در پاتولوژی و ارتباط آن با خصوصیات کلینیکی و رادیولوژیکی

عصمت‌السادات هاشمی\*: گروه پژوهشی بیماری‌های پستان، مرکز تحقیقات سرطان پستان، پژوهشکده معتمد جهاد دانشگاهی، تهران، ایران  
 شهپر حقیقت: گروه پژوهشی کیفیت زندگی مبتلایان به سرطان، مرکز تحقیقات سرطان پستان، پژوهشکده معتمد جهاد دانشگاهی، تهران، ایران  
 آسیه الفت بخش: گروه پژوهشی بیماری‌های پستان، مرکز تحقیقات سرطان پستان، پژوهشکده معتمد جهاد دانشگاهی، تهران، ایران  
 نکتتم بهشتیان: گروه پژوهشی بیماری‌های پستان، مرکز تحقیقات سرطان پستان، پژوهشکده معتمد جهاد دانشگاهی، تهران، ایران  
 فاطمه ساری: گروه پژوهشی بیماری‌های پستان، مرکز تحقیقات سرطان پستان، پژوهشکده معتمد جهاد دانشگاهی، تهران، ایران  
 اکرم‌السادات سجادیان: گروه پژوهشی کیفیت زندگی مبتلایان به سرطان، مرکز تحقیقات سرطان پستان، پژوهشکده معتمد جهاد دانشگاهی، تهران، ایران

### چکیده

**مقدمه:** با افزایش روز افزون استفاده از نمونه‌برداری سوزنی (Core Needle Biopsy (CNB) تحت هدایت تصویربرداری، استفاده از نمونه‌برداری به روش جراحی کاهش یافته و امکان تشخیص بافتی ضایعات پستان را فراهم کرده است. در بسیاری از موارد این ضایعات خوش‌خیم و در بعضی موارد به عنوان ضایعات پیش سرطانی گزارش می‌شوند. در این موارد پس از برداشت ضایعه به روش جراحی احتمال افزایش وخامت یا upgrade شدن به سرطان وجود دارد. این مطالعه با هدف بررسی میزان upgrade شدن این ضایعات و عوامل مرتبط با آن طراحی شده است.

**روش مطالعه:** در یک مطالعه گذشته‌نگر اطلاعات پرونده بیمارانی که از ابتدای سال ۹۳ تا انتهای سال ۹۵ در بخش رادیولوژی کلینیک پستان جهاد دانشگاهی تحت انجام CNB قرار گرفته بودند و گزارش پاتولوژی آنها مبین یکی از ضایعات پیش سرطانی Atypical Ductal Hyperplasia (ADH), Sclerosing Adenosis (SA), Flat Epithelial Atypia (FEA) Papillary Lesion (PL) بوده و تحت انجام جراحی قرار گرفته بودند مورد بررسی قرار گرفت. میزان upgrade شدن و عوامل مرتبط با آن مثل اندازه ضایعه، سن بیمار، سابقه فامیلی سرطان پستان و روش انجام CNB در نرم افزار SPSS وارد و مورد تجزیه و تحلیل آماری قرار گرفت.

**نتایج:** در مجموع ۲۰۸ بیمار با گزارش پاتولوژی ضایعات پیش سرطانی وارد مطالعه شدند. میانگین سنی بیماران ۴۴/۶ سال بوده و در آنالیز انجام شده بیشترین میزان upgrade شدن در PL و ADH به ترتیب ۲۰/۴٪ و ۲۵٪ بوده و در ضایعات SA و FEA این میزان صفر بوده است. نتایج آنالیز بیانگر ارتباط سن بیمار ( $p=0/038$ ) و اندازه ضایعه ( $p=0/001$ ) با upgrade شدن ضایعات بود.

**نتیجه‌گیری:** یافته‌های این مطالعه نشان داد که با افزایش سن بیمار و اندازه ضایعه احتمال upgrade شدن به سرطان افزایش می‌یابد و در ضایعات PL و ADH این احتمال بسیار بالاتر از ضایعات SA و FEA است. بنابراین به نظر می‌رسد در بیماران با سن بالاتر و اندازه توده بزرگتر توصیه به برداشتن کامل ضایعه با جراحی جهت پیشگیری از ابتلا به سرطان منطقی می‌باشد. انجام مطالعات اختصاصی در مورد هر یک از ضایعات، نتایج قطعی‌تری را به دنبال خواهد داشت.

**واژه‌های کلیدی:** سرطان پستان، ضایعات پیش سرطانی، نمونه‌برداری سوزنی.

\* نشانی نویسنده مسئول: تهران، میدان ونک، بزرگراه حقانی، ابتدای گاندی جنوبی، مرکز تحقیقات سرطان پستان، پژوهشکده معتمد جهاد دانشگاهی، عصمت‌السادات هاشمی.

نشانی الکترونیک: Hashemy1277@yahoo.com

## مقدمه

حدود ۱۰٪ از بیمارانی که جهت غربالگری سرطان پستان تحت انجام ماموگرافی قرار می‌گیرند کاندید انجام روش‌های تصویربرداری اضافی می‌شوند. در حدود ۸-۱۰٪ از این افراد یافته‌های بدست آمده ممکن است منجر به انجام نمونه‌برداری از پستان گردد این یافته‌ها می‌تواند به صورت وجود توده، رسوب کلسیم، بهم ریختگی بافتی (architectural distortion) و یا وجود یک موضع غیر قرینه (focal asymmetry) گزارش شود و نیاز به استفاده از روش‌های تصویربرداری تکمیلی را ایجاب نماید. بر اساس یافته‌های موجود در روش‌های تصویربرداری مختلف ممکن است رادیولوژیست ضایعه موجود را به عنوان ضایعه مشکوک گزارش کرده و توصیه به انجام نمونه‌برداری نماید. در مورد ضایعات غیر قابل لمس پستان روش استاندارد انجام نمونه‌برداری با سوزن ضخیم (Core Needle Biopsy- CNB) است که تحت هدایت یکی از روش‌های تصویربرداری (ماموگرافی- سونوگرافی- MRI) انجام می‌شود. بنابراین CNB می‌تواند به صورت معمولی و یا با Vacuum و تحت هدایت سونوگرافی و یا تحت هدایت ماموگرافی یا Stereotactic انجام شود. نمونه‌برداری با سوزن ضخیم (CNB) روش استاندارد برای تشخیص بافتی ضایعات پستان است و روش انتخابی برای بررسی ضایعات مشکوک به سرطان می‌باشد و در مقایسه با جراحی هزینه کمتری را برای بیمار در بر دارد و در ۹۵٪ موارد با پاتولوژی نمونه‌برداری به روش جراحی مطابقت دارد (۱-۳).

نتایج بدست آمده از پاتولوژی نمونه‌برداری می‌تواند لزوم انجام جراحی را برای بیمار مشخص سازد. نکته مهم وجود تطابق بین یافته‌های پاتولوژی و رادیولوژی است در صورتی که رادیولوژیست ضایعه را مشکوک به سرطان گزارش کند ولی یافته‌های پاتولوژی دال بر وجود یک ضایعه خوش‌خیم باشد انجام جراحی برای تشخیص قطعی ضروری است. در مواردی نیز گزارش پاتولوژی بیانگر وجود یک ضایعه پیش سرطانی مانند Atypical Ductal Hyperplasia (ADH), Sclerosing Adenosis (SA), Flat Epithelial Atypia (FEA), Papillary Lesion (PL) که در این موارد نیز به منظور کاهش ریسک ابتلا به سرطان در آینده و همچنین تشخیص دقیق‌تر نیاز به انجام جراحی وجود دارد. گزارش

پاتولوژی پس از جراحی ممکن است مشابه گزارش پاتولوژی اولیه باشد یا ممکن است وخیم‌تر شده و حتی به صورت سرطان تهاجمی گزارش شود. مطالعات متعدد بیانگر این است که زنانی که در نمونه‌برداری پستان آنها ضایعات خوش‌خیم گزارش شده ریسک بالاتری برای ابتلا به سرطان پستان در آینده دارند (۴-۶). بیش از یک میلیون زن آمریکایی سالیانه تحت انجام نمونه‌برداری قرار می‌گیرند که گزارش پاتولوژی آنها خوش‌خیم است (۷، ۸). نیمی از ضایعات خوش‌خیم که در نمونه‌برداری گزارش می‌شوند تغییرات بافتی غیرپرولیفراتیو داشته و شامل کیست‌های ساده، فیبروز و یا فیبروآدنوما هستند که فقط به میزان مختصر منجر به افزایش ریسک سرطان پستان می‌شوند (۹). در بیشتر موارد باقی‌مانده ضایعات به صورت هیپرپلازی بدون آتیپی است که تقریباً دو برابر افزایش ریسک ابتلا به سرطان را در پی دارد (۱۰، ۱۱). در ۱۰٪ باقی‌مانده از ضایعات خوش‌خیم هیپرپلازی همراه با آتیپی گزارش می‌شود که منجر به افزایش چهار برابر در ابتلا به سرطان پستان می‌شود (۱۲-۱۵). یکی از ضایعات خوش‌خیم که ممکن است در گزارش پاتولوژی نمونه‌برداری مشخص شود SA است که با وجود شیوع بالا کم شناخته شده است. این ضایعه به‌طور شایع در نمونه‌برداری ضایعات خوش‌خیم پستان گزارش می‌شود. از نظر پاتولوژی در این ضایعه پرولیفراتیو افزایش لوبول‌های به هم ریخته همراه با فیبروز استرومایی دیده می‌شود. مطالعات متعددی با هدف بررسی همراهی این ضایعه با سرطان پستان انجام شده است که نتایج متفاوتی را نشان داده اند (۱۶).

همچنین در مواردی نیز ممکن است گزارش پاتولوژی بدنبال جراحی در مقایسه با نمونه‌برداری سوزنی مبین شرایط وخیم‌تری در بیمار باشد. یکی از این ضایعات ADH است که یک ضایعه پرولیفراتیو در اپیتلیوم بافت پستانی است که یک مرحله قبل از کارسینوم داکتال درجا (DCIS) محسوب می‌شود. وجود این ضایعه در پستان منجر به افزایش ریسک ۴ تا ۵ برابر ابتلا به سرطان مهاجم در پستان فرد می‌شود. در مطالعات مختلف عدم تطابق بین پاتولوژی CNB با پاتولوژی جراحی و وجود سرطان به صورت غیرتهاجمی و یا تهاجمی را در مورد ADH ۷-۸٪ گزارش کرده‌اند. (۱۷-۲۳) به عبارت دیگر میزان افزایش وخامت یا Upgrade

شدن این ضایعات در مطالعات مختلف بسیار متغیر می‌باشد. در عین حال به علت ریسک بالای ابتلا به سرطان پستان با وجود این ضایعات، منطقی است که جهت پیشگیری از این خطر با تایید وجود ADH در نمونه‌برداری سوزنی به بیمار پیشنهاد برداشتن ضایعه بروش جراحی شود (۲۴).

از ضایعات خوش خیم با شیوع کمتر در پستان PL است که بصورت یک ضایعه منفرد و یا به صورت ضایعات متعدد در سونوگرافی مشخص می‌شود و گاهی بیمار هیچ علامت کلینیکی خاصی ندارد و در بعضی بیماران نیز با ترشحات خونی و یا خونابه‌ای از نوک پستان شک به وجود این ضایعه در مجاری پستان مطرح می‌شود و با سونوگرافی تایید می‌گردد. در این موارد نیز بیمار می‌تواند تحت انجام نمونه‌برداری سوزنی قرار گیرد. با توجه به اینکه این ضایعه نیز جزو ضایعات پیش سرطانی در نظر گرفته می‌شود با در نظر گرفتن ساینز توده و روش نمونه‌برداری می‌توان به بیمار توصیه به جراحی و یا کنترل دوره‌ای کرد. البته در مواردی که در گزارش پاتولوژی وجود آتیپی هم مشخص شود حتما باید به بیمار توصیه به جراحی شود. در مطالعات انجام شده میزان Upgrade شدن این ضایعات پس از جراحی حدود ۱۱٪ گزارش شده است (۲۵). FEA یک عنوان جدید تشخیصی است که در گزارش پاتولوژی بدنبال نمونه‌برداری سوزنی بیان می‌شود و معمولا با دیگر ضایعات خوش خیم و یا بدخیم پستان همراهی دارد. با توجه به این همراهی، در حال حاضر با وجود این ضایعه در گزارش پاتولوژی پس از نمونه‌برداری سوزنی توصیه می‌شود محل ضایعه با جراحی برداشته شود. به خصوص اگر ضایعه مذکور با وجود میکروکلسیفیکاسیون در ماموگرافی مشخص شود و پس از نمونه‌برداری نیز رسوبات کلسیم هنوز در ماموگرافی کنترل دیده شوند (۲۶، ۲۷).

در مجموع با توجه به اختلاف نظرهای موجود در مورد توصیه به جراحی و میزان برداشت بافت پستان در هنگام جراحی و همچنین وجود اختلاف در میزان upgrade شدن ضایعات پس از جراحی در مطالعات مختلف این مطالعه جهت بررسی یافته‌های پاتولوژی پس از CNB و جراحی و تعیین میزان upgrade شدن ضایعات طراحی شد. نتایج حاصل از مطالعه می‌تواند بر تصمیم‌گیری برای برنامه‌ریزی نوع جراحی و میزان برداشت بافت توسط جراح تاثیرگذار باشد و در عین حال در ارایه راهکارهای درمان‌های پیشگیرانه به بیماران مستعد به سرطان پستان کمک کند.

### مواد و روش‌ها

در یک مطالعه مقطعی بیمارانی که در مرکز تحقیقات سرطان پستان جهاد دانشگاهی به علت وجود ضایعه مشکوک در سونوگرافی یا ماموگرافی کاندید انجام CNB تحت هدایت یکی از روش‌های تصویربرداری شده و پس از آن به فاصله حداکثر یک ماه تحت انجام جراحی قرار گرفتند وارد مطالعه شده و اطلاعات مربوط به گزارش تصویربرداری، پاتولوژی پس از CNB و پاتولوژی پس از جراحی آنها در پرسشنامه‌ای جمع‌آوری شد و مورد مقایسه قرار گرفت. در این مطالعه عوامل کلینیکی و رادیولوژیکی احتمالی که ممکن است بر وخیم‌تر شدن تاثیرگذار باشند مانند میزان تراکم بافت پستان، وجود میکروکلسیفیکاسیون در ضایعه در ماموگرافی، روش انجام نمونه‌برداری توسط رادیولوژیست، سن بیمار، سابقه فامیلی مثبت سرطان پستان نیز مورد ارزیابی قرار گرفتند.

**تعریف افزایش وخامت:** ضایعات پیش سرطانی شامل پاتولوژی با تشخیص مانند Atypical Ductal Hyperplasia (ADH), Sclerosing Adenosis (SA), Flat Epithelial Atypia (FEA) Papillary Lesion (PL) می‌باشند. در صورتی که در پاتولوژی بعد از جراحی هر یک از تشخیص‌های فوق تبدیل به تشخیص کارسینوم درجا یا مهاجم شوند، افزایش وخامت در نظر تعریف می‌شود. از آنجا که تبدیل هر یک از ضایعات پیش سرطانی فوق به ADH نیز موجب افزایش وخامت و ضرورت استفاده از درمان پیشگیرانه ابتلا به سرطان پستان می‌شود، در تعریف کلی

از ضایعات خوش خیم با شیوع کمتر در پستان PL است که بصورت یک ضایعه منفرد و یا به صورت ضایعات متعدد در سونوگرافی مشخص می‌شود و گاهی بیمار هیچ علامت کلینیکی خاصی ندارد و در بعضی بیماران نیز با ترشحات خونی و یا خونابه‌ای از نوک پستان شک به وجود این ضایعه در مجاری پستان مطرح می‌شود و با سونوگرافی تایید می‌گردد. در این موارد نیز بیمار می‌تواند تحت انجام نمونه‌برداری سوزنی قرار گیرد. با توجه به اینکه این ضایعه نیز جزو ضایعات پیش سرطانی در نظر گرفته می‌شود با در نظر گرفتن ساینز توده و روش نمونه‌برداری می‌توان به بیمار توصیه به جراحی و یا کنترل دوره‌ای کرد. البته در مواردی که در گزارش پاتولوژی وجود آتیپی هم مشخص شود حتما باید به بیمار توصیه به جراحی شود. در مطالعات انجام شده میزان Upgrade شدن این ضایعات پس از جراحی حدود ۱۱٪ گزارش شده است (۲۵). FEA یک عنوان جدید تشخیصی است که در گزارش پاتولوژی بدنبال نمونه‌برداری سوزنی بیان می‌شود و معمولا با دیگر ضایعات خوش خیم و یا بدخیم پستان همراهی دارد. با توجه به این همراهی، در حال حاضر با وجود این ضایعه در گزارش پاتولوژی پس از نمونه‌برداری سوزنی توصیه می‌شود محل ضایعه با جراحی برداشته شود. به خصوص اگر ضایعه مذکور با وجود میکروکلسیفیکاسیون در ماموگرافی مشخص شود و پس از نمونه‌برداری نیز رسوبات کلسیم هنوز در ماموگرافی کنترل دیده شوند (۲۶، ۲۷).

طبق مطالعات انجام شده در هر ۱۰۰۰ بیمار، ۴ مورد سرطان پستان در پاتولوژی پس از جراحی در این موارد گزارش شده است (۲۸، ۲۹).

وجود ضایعات پیش سرطانی در نمونه‌برداری سوزنی مانند ADH می‌تواند تا ۴ برابر افزایش ریسک ابتلا به سرطان پستان را به دنبال داشته باشد. لذا در تصمیم‌گیری برای نوع جراحی بیمار و میزان برداشت بافت پستان باید به این مسئله توجه داشت (۳۰).

بیماری‌های پستان جهاد دانشگاهی تحت یکی از روش‌های تصویربرداری توسط رادیولوژیست CNB شده بودند ۲۰۸ بیمار که گزارش پاتولوژی آنها بیانگر یکی از موارد ذکر شده از ضایعات پیش سرطانی بوده و توسط جراح تحت انجام عمل جراحی برداشتن کامل ضایعه قرار گرفته بودند و اطلاعات موجود در پرونده آنها کامل بود وارد مطالعه شدند. میانگین سنی بیماران ۴۴/۶ سال بوده و میزان فراوانی هر یک از متغیرها در جدول شماره ۱ و نتایج پاتولوژی به‌دنبال نمونه‌برداری و جراحی در جدول شماره ۲ مشخص شده است.

افزایش وخامت ضایعات SA، FEA و PL که در جراحی به عنوان ADH تشخیص داده شده بودند نیز به عنوان افزایش وخامت در نظر گرفته شدند. ارتباط متغیرهای جمعیتی و بالینی شامل سن بیمار، سابقه فامیلی سرطان پستان، سائز توده، روش انجام نمونه‌برداری، نوع پاتولوژی CNB، نوع پاتولوژی جراحی و میزان upgrade شدن ضایعات مورد بررسی قرار گرفتند.

## یافته‌ها

در مجموع از ۱۸۵۰ مورد بیمار که از ابتدای سال ۱۳۹۳ تا انتهای سال ۱۳۹۵ در بخش رادیولوژی کلینیک

جدول ۱: فراوانی مطلق و نسبی متغیرهای جمعیتی و بالینی افراد مورد مطالعه (n=۲۰۸)

متغیر	تعداد	درصد
سن (سال)		
<۳۰	۲۴	۱۱/۵
۳۰-۵۰	۱۵۲	۷۳/۱
>۵۰	۳۲	۱۵/۴
سابقه فامیلی سرطان پستان		
مثبت	۳۷	۱۷/۸
منفی	۱۷۱	۷۲/۲
اندازه توده (cm)		
≤۲	۲۰۴	۹۸/۱
>۲-۵	۴	۱/۹
روش نمونه‌برداری		
CNB***	۱۸۲	۸۷/۵
Vacuum CNB	۲۲	۱۰/۶
Stereotactic CNB	۴	۱/۹
پاتولوژی نمونه‌برداری		
ADH	۱۶	۷/۷
SA	۷۴	۳۵/۶
FEA	۱۰	۴/۸
PL	۱۰۸	۵۱/۹
**پاتولوژی جراحی		
ADH	۱۲	۵/۸
SA	۵۸	۲۷/۹
FEA	۶	۲/۹
PL	۷۶	۳۶/۵
Carcinoma	۱۶	۷/۷
Other benign lesions*	۴۰	۱۹/۳

\* Other benign lesions: Fibroadenoma, Fibrocystic changes, Phylodes tumor

\*\* Atypical Ductal Hyperplasia (ADH), Sclerosing Adenosis (SA), Flat Epithelial Atypia (FEA), Papillary Lesion (PL)

\*\*\*Core Needle Biopsy (CNB)

جدول ۲: مقایسه نتایج پاتولوژی نمونه برداری و جراحی در ضایعات پیش سرطانی

Total	پاتولوژی جراحی						پاتولوژی* نمونه برداری
	Other Benign Lesions	Carcinoma	PL	FEA	SA	ADH	
۱۶	۶	۴	۲	۰	۲	۲	ADH
۷۴	۱۴	۰	۱۰	۴	۴۶	۰	SA
۱۰	۴	۰	۰	۲	۴	۰	FEA
۱۰۸	۱۶	۱۲	۶۴	۰	۶	۱۰	PL
۲۰۸	۴۰	۱۶	۷۶	۶	۵۸	۱۲	Total

\*Atypical Ductal Hyperplasia (ADH), Sclerosing Adenosis (SA), Flat Epithelial Atypia (FEA), Papillary Lesion (PL)

همچنین طبق یافته‌های پژوهش در بیماران با سن بالای ۵۰ سال نسبت به بیماران با سن کمتر از ۵۰ سال میزان upgrade شدن ضایعات بیشتر بوده است ( $p=0/038$ ).

در رابطه با متغیر سابقه فامیلی سرطان پستان نیز همان‌طور که از نتایج جدول مشخص است در بیماران با سابقه فامیلی مثبت میزان upgrading نسبت به بیماران با سابق فامیلی منفی بیشتر بوده است. البته از نظر آماری ارتباط معنی داری مشاهده نشد ( $p=0/48$ ).

در رابطه با روش انجام نمونه برداری نیز مشخص گردید که در روش نمونه برداری معمولی CNB میزان upgrade شدن ضایعات نسبت به روش‌های Vacuum و Stereotactic بیشتر بوده ولی از نظر آماری در سطح خطای ۵٪ این ارتباط معنی دار نبود ( $p=0/75$ ).

نتایج مطالعه حاکی از این است که میزان Upgrade شدن ضایعات نیز متفاوت بوده و در مورد ضایعات ADH و PL بیشترین میزان (به ترتیب ۲۵٪ و ۲۰٪/۴) و در مورد ضایعات SA و FEA کمترین میزان (۰٪) بوده است (جدول ۳).

در بخش دوم آنالیز داده‌ها ارتباط تک تک متغیرهای مورد مطالعه با میزان upgrading با استفاده از آزمون آماری Fisher's Exact Test مورد بررسی قرار گرفت (جدول ۴). یافته‌های این جدول نشان می‌دهد که در بیمارانی که توده بالای ۲ سانتی‌متر داشتند میزان upgrading نسبت به افراد با توده با اندازه کمتر و مساوی ۲ سانتی‌متر بالاتر بوده نتیجه آنالیز مذکور ارتباط معنی داری بین اندازه توده و میزان upgrading را در سطح خطای ۵٪ نشان می‌داد ( $p<0/001$ ).

جدول ۳: میزان Upgrading در هر یک از ضایعات پیش سرطانی

Total	پاتولوژی نمونه برداری*				Upgrading
	PL	FEA	SA	ADH	
۱۸۲	۸۶	۱۰	۷۴	۱۲	منفی
٪۸۷/۵	٪۷۹/۶	٪۱۰۰	٪۱۰۰	٪۷۵	
۲۶	۲۲	۰	۰	۴	مثبت
٪۱۲/۵	٪۲۰/۴	٪۰	٪۰	٪۲۵	
۲۰۸	۱۰۸	۱۰	۷۴	۱۶	Total
٪۱۰۰	٪۱۰۰	٪۱۰۰	٪۱۰۰	٪۱۰۰	

\*Atypical Ductal Hyperplasia (ADH), Sclerosing Adenosis (SA), Flat Epithelial Atypia (FEA), Papillary Lesion (PL)

جدول ۴: ارتباط Upgrading شدن با متغیرهای جمعیتی و بالینی

p-value	Upgrading تعداد (درصد)		متغیر
	خیر	بلی	
۰/۰۳۸	سن (سال)		
	۱۵۶ (۸۹/۷)	۱۸ (۱۰/۳)	<۵۰
	۲۴ (۷۵)	۸ (۲۵)	≥۵۰
۰/۴۸۱	سابقه فامیلی سرطان پستان		
	۳۱ (۸۶/۱)	۵ (۱۳/۹)	مثبت
	۱۵۱ (۸۷/۸)	۲۱ (۱۲/۲)	منفی
<۰/۰۰۱	اندازه توده (cm)		
	۱۸۲ (۸۹/۲)	۲۲ (۱۰/۸)	≤۲
	۰ (۰)	۴ (۱۰۰)	>۲-۵
۰/۷۵۰	روش نمونه‌برداری		
	۱۵۸ (۸۶/۸)	۲۴ (۱۳/۲)	CNB*
	۲۴ (۹۲/۳)	۲ (۹/۱)	Vacuum / Stereotactic

\*Core Needle Biopsy (CNB)

## بحث

۲۰/۴٪ و ۲۵٪ و در مورد ضایعات SA و FEA کمترین میزان (۰٪) بوده است که در مقایسه با مطالعه Chae و مطالعه Mooney که میزان upgrade شدن در ضایعات ADH را به ترتیب ۲۲/۲٪ و ۱۸٪ گزارش کرده است تقریباً مشابه می‌باشد همچنین سن بیمار تنها فاکتور مستقل برای وجود سرطان در پاتولوژی پس از جراحی بوده است که در مطالعه حاضر نیز سن فاکتور مستقل برای افزایش میزان upgrading می‌باشد (۲۴، ۳۱). با توجه به مطالعه‌ای که توسط Dyrstad که بیانگر افزایش خطر ۳/۹۳ برابری ابتلا به سرطان پستان در ضایعات پرولیفراتیو، میزان upgrading ضایعات ADH و PL در این مطالعه باید جهت توصیه به اقدامات درمانی پیشگیرانه به این بیماران مد نظر قرار گیرد (۳۲). بدیهی است وجود عوامل خطر دیگری برای افزایش احتمال ابتلا به سرطان پستان در بیمار نیز مانند تراکم بالای بافت پستانی در ماموگرافی استفاده از روش‌های تشخیص تکمیلی و در نهایت انجام جراحی برای حذف ضایعات مشکوک به منظور کاهش خطر ابتلا را ایجاب خواهد کرد (۳۳، ۳۴). به خصوص در مواردی که بین نتایج تصویربرداری و نمونه‌برداری سوزنی عدم تطابق وجود دارد حتماً پزشک باید بیمار را کاندید برداشتن ضایعه به روش جراحی کند (۳۵).

بیماری‌های خوش‌خیم پستان شامل طیف وسیعی از ضایعات هیستوپاتولوژیک می‌باشد. از بین انواع متعدد از این ضایعات خوش‌خیم تنها تعداد معدودی از آنها از لحاظ بالینی به عنوان ضایعات پیش سرطانی محسوب می‌شوند. وجود سابقه انجام نمونه‌برداری از یک ضایعه خوش‌خیم در پستان یک بیمار به خصوص اگر نتیجه پاتولوژی ضایعه پرولیفراتیو باشد مبین افزایش خطر ابتلا به سرطان پستان در آینده می‌باشد. با وجود اینکه تقریباً ۳۰٪ از موارد ابتلا به سرطان پستان در بیماران با سابقه بیماری‌های خوش‌خیم اتفاق می‌افتد هیچ توضیح جامعی در مورد دلیل بروز سرطان در این بیماران وجود ندارد (۱۶).

در مطالعه حاضر که با هدف بررسی میزان upgrading ضایعات پیش سرطانی و عوامل تاثیرگذار بر آن طراحی شد در مجموع ۲۰۸ نفر از زنانی که در بخش رادیولوژی کلینیک پستان جهاد دانشگاهی تحت انجام CNB تحت هدایت ماموگرافی یا سونوگرافی قرار گرفته و پس از آن نیز تحت عمل جراحی قرار گرفته بودند مورد بررسی قرار گرفتند.

نتایج مطالعه نشان می‌دهد که میزان upgrade شدن در مورد ضایعات PI و ADH بیشترین میزان (به ترتیب

در مورد ضایعات SA و FEA در این مطالعه میزان upgrading معادل صفر درصد بوده که با توجه به طیف وسیع میزان upgrade شدن این ضایعات در مطالعات مختلف (۰٪-۳۵٪) اختلاف نظر در مورد برداشتن این ضایعات و یا تحت نظر قرار دادن بیمار وجود دارد (۲۶-۲۷). البته در مواردی نیز این ضایعات با دیگر ضایعات پیش سرطانی همراهی دارند که ممکن است در CNB معمولی مشخص نشود بنابراین جراح با در نظر گرفتن سن بیمار و سابقه فامیلی مثبت و اندازه ضایعه باید بهترین اقدام را به بیمار توصیه کند. بدیهی است که انجام CNB به روش Vacuum با نتایج دقیق‌تری توأم بوده و با اطمینان خاطر بیشتری می‌توان به بیمار توصیه‌های مناسب را ارائه کرد (۳۶، ۳۷).

### نتیجه‌گیری

در مجموع از یافته‌های این مطالعه می‌توان نتیجه گرفت که در بیماران با سن بالاتر از ۵۰ سال و ضایعات بزرگتر از ۲ سانتی‌متر با وجود سابقه فامیلی مثبت سرطان پستان میزان و گزارش پاتولوژی ADH و PL میزان upgrading بالاتر بوده و باید بیمار تحت انجام جراحی برداشتن ضایعه قرار گیرد. در مورد ضایعات SA و FEA با توجه به شرایط هر بیمار باید تصمیم‌گیری شود و در عین اینکه باید برای هر بیمار کاهش خطر ابتلا به سرطان در آینده را در نظر داشت و بیمار را تحت نظر قرار داد، از انجام جراحی غیرضروری نیز اجتناب ورزید. بدیهی است برای حصول به نتایج دقیق‌تر انجام مطالعات با حجم نمونه بیشتر باید مد نظر قرار گیرد.

در مورد نحوه برخورد با PL هم در مطالعات مختلف اختلاف نظر وجود دارد. در مواردی که با انجام CNB وجود یک ضایعه پاپیلری در پستان مشخص می‌شود نکته‌ای که باید مد نظر قرار گیرد احتمال خطای روش نمونه‌برداری سوزنی برای تشخیص سرطان پاپیلری در این ضایعات است (۳۸، ۳۹).

بنابراین در مورد ضایعات پاپیلری به‌خصوص اگر توأم با آتیپی باشند توصیه به برداشتن ضایعه با جراحی می‌شود. در بعضی مطالعات به وجود ضایعه سرطانی همراه با این ضایعات اشاره کرده و توصیه به برداشتن این ضایعات با حاشیه کافی کرده‌اند (۴۰-۴۳). در مطالعه حاضر میزان upgrading مربوط به ضایعات پاپیلری ۴/۲۰٪ بوده است که در مقایسه با مطالعات قبلی که از صفر تا ۲۹٪ گزارش کرده‌اند کمتر بوده است (۴۴). البته روش انجام نمونه‌برداری نیز بر میزان upgrading تاثیرگذار است. در این مطالعه مشخص شد که در بیمارانی که CNB به روش Vacuum انجام شده است میزان upgrading نسبت به CNB معمولی کمتر بوده است (۹/۱٪ در مقابل ۱۳/۲٪). دلیل این امر میزان برداشت بافت بیشتر به‌وسیله Vacuum است که منجر به تطابق بیشتر در گزارش پاتولوژی CNB و جراحی می‌شود. این یافته مشابه نتایج بدست آمده از مطالعه Seely می‌باشد و مبین این است که ممکن است در مواردی که ضایعه کوچک بوده و توأم با آتیپی نباشد و به روش Vacuum نمونه‌برداری شده باشد بتوان از انجام جراحی صرف نظر کرد و بیمار را تحت کنترل دوره‌ای قرار داد (۴۵).

### References

- Dahlstrom JE, Sutton S, Jain S: Histological precision of stereotactic core biopsy in diagnosis of malignant and premalignant breast lesions. *Histopathology* 1996; 28:537-41.
- Jackman RJ, Nowels KW, Shepard MJ, Finkelstein SI, Marzoni FA Jr: Stereotaxic large-core needle biopsy of 450 nonpalpable breast lesions with surgical correlation in lesions with cancer or atypical hyperplasia. *Radiology* 1994; 193:91-5.
- Parker SH, Lovin JD, Jobe WE, Burke BJ, Hopper KD, Yakes WF: Non palpable breast lesions: stereotactic automated large core biopsies. *Radiology* 1991; 180: 403-7.
- Dupont WD, Parl FF, Hartmann WH, et al. Breast cancer risk associated with proliferative breast disease and atypical hyperplasia. *Cancer* 1993; 71:1258-65.
- Hartmann LC, Sellers TA, Frost MH, et al. Benign breast disease and the risk of breast cancer. *N Engl J Med* 2005; 353:229-37.

6. Mc Divitt RW, Stevens JA, Lee NC, Wingo PA, Rubin GL, Gersell D. Histologic types of benign breast disease and the risk for breast cancer. The Cancer and Steroid Hormone Study Group. *Cancer* 1992; 69:1408-14.
7. Gutwein LG, Ang DN, Liu H, et al. Utilization of minimally invasive breast biopsy for the evaluation of suspicious breast lesions. *Am J Surg* 2011; 202: 127-32.
8. Silverstein M. Where's the outrage? *J Am Coll Surg* 2009; 208: 78-9.
9. Hartmann LC, Sellers TA, Frost MH, et al. Benign breast disease and the risk of breast cancer. *N Engl J Med* 2005; 353:229-37.
10. Dupont WD, Page DL, Parl FF, et al. Long-term risk of breast cancer in women with fibroadenoma. *N Engl J Med* 1994; 331:10-5.
11. Dyrstad SW, Yan Y, Fowler AM, Colditz GA. Breast cancer risk associated with benign breast disease: Systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat* 2015; 149:569-75.
12. Page DL, Dupont WD, Rogers LW, Rados MS. Atypical hyperplastic lesions of the female breast. A long-term follow-up study. *Cancer* 1985; 55: 2698- 708.
13. Hartmann LC, Degnim AC, Santen RJ, Dupont WD, Ghosh K. Atypical hyperplasia of the breast—risk assessment and management options. *N Engl J Med* 2015, 372:78–89.
14. Hartmann LC, Radisky DC, Frost MH, et al. Understanding the premalignant potential of atypical hyperplasia through its natural history: A longitudinal cohort study. *Cancer Prev Res (Phila)* 2014; 7:211–7.
15. Daniel W. Visscher, Ryan D. Frank, Jodi M. Carter, Robert A. Breast Cancer Risk and Progressive Histology in Serial Benign Biopsies. *Natl Cancer Inst* 2017;1: 109.
16. Daniel W. Visscher, Aziza Nassar, Amy C. Degnim, Marlene H Sclerosing adenosis and risk of breast cancer .*Breast Cancer Res Treat* 2014; 144:205–12
17. Liberman L, Cohen MA, Dershaw DD, Abramson AF, Hann LE, Rosen PP: Atypical ductal hyperplasia diagnosed at stereotaxic core biopsy of breast lesions: an indication for surgical biopsy. *AJR Am J Roentgenol* 1995; 164:1111-13.
18. Renshaw AA, Cartagena N, Schenkman RH, Derhagopian RP, Gould EW: Atypical ductal hyperplasia in breast core needle biopsies. Correlation of size of the lesion, complete removal of the lesion, and the incidence of carcinoma in follow-up biopsies. *Am J Clin Pathol* 2001; 116:92-6.
19. Harvey JM, Sterrett GF, Frost FA: Atypical ductal hyperplasia and atypia of uncertain significance in core biopsies from mammographically detected lesions: correlation with excision diagnosis. *Pathology* 2002; 34:410-16.
20. Bonnett M, Wallis T, Rossmann M, Pernick NL, Bouwman D, Carolin KA, Visscher D: Histopathologic analysis of atypical lesions in image-guided core breast biopsies. *Mod Pathol* 2003, 16:154-160.
21. Jackman RJ, Birdwell RL, Ikeda DM: Atypical ductal hyperplasia: can some lesions be defined as probably benign after stereotactic 11-gauge vacuum-assisted biopsy, eliminating the recommendation for surgical excision? *Radiology* 2002; 224:548-54.
22. Ely KA, Carter BA, Jensen RA, Simpson JF, Page DL: Core biopsy of the breast with atypical ductal hyperplasia: a probabilistic approach to reporting. *Am J Surg Pathol* 2001; 25:1017-21.
23. Sne ige N, Lim SC, Whitman GJ, Krishnamurthy S, Sahin AA, Smith L, Stelling CB: Atypical ductal hyperplasia diagnosis by directional vacuum-assisted stereotactic biopsy of breast microcalcifications. Considerations for surgical excision. *American journal of clinical pathology* 2003; 119:248-53.
24. Byung Joo Chae, Ahwon Lee, Byung Joo Song, Sang Seol Jung Predictive factors for breast cancer in patients diagnosed atypical ductal hyperplasia at core needle biopsy. *World Journal of Surgical Oncology* 2009; 7:77.

25. Moon SM, Jung HK, Ko KH, Kim Y, Lee KS. Management of Clinically and Mammographically Occult Benign Papillary Lesions Diagnosed at Ultrasound-Guided 14-Gauge Breast Core Needle Biopsy. *J Ultrasound Med.* 2016; 35:2325-32.
26. Samples LS, Rendi MH, Frederick PD, Allison KH, Nelson HD, Morgan TR, Weaver DL, Elmore JG. Surgical implications and variability in the use of the flat epithelial atypia diagnosis on breast biopsy specimens. *Breast.* 2017; 34:34-43.
27. Acott AA, Mancino AT. Flat epithelial atypia on core needle biopsy, must we surgically excise? *Am J Surg.* 2016; 212:1211-13.
28. Morton MJ, Whaley DH, Brandt KR, Amrami KK. Screening mammograms: interpretation with computer-aided detection prospective evaluation. *Radiology.* 2006; 239:375-83.
29. Bruening W, Fontanarosa J, Tipton K, Treadwell JR, Launderers J, Schoelles K. Systematic review: comparative effectiveness of core-needle and open surgical biopsy to diagnose breast lesions. *Ann Intern Med.* 2010; 152:238-46.
30. Lakhani SR, Collins N, Stratton MR, Sloane JP. Atypical ductal hyperplasia of the breast: clonal proliferation with loss of heterozygosity on chromosomes 16q and 17p. *J Clin Pathol.* 1995; 48:611-15.
31. Mooney KL, Bassett LW, Apple SK. Upgrade rates of high-risk breast lesions diagnosed on core needle biopsy: a single-institution experience and literature review. *Mod Pathol.* 2016; 29:1471-84.
32. Dyrstad SW, Yan Y, Fowler AM, Colditz GA. Breast cancer risk associated with benign breast disease: systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat.* 2015; 149:569-75.
33. Lewis MC, Irshad A, Ackerman S, Cluver A, Pavic D, Spruill L, Ralston J, Leddy RJ. Assessing the Relationship of Mammographic Breast Density and Proliferative Breast Disease. *Breast J.* 2016; 22:541-46.
34. Mesurolle B, Perez JC, Azzumea F, Lemercier E, Xie X. Atypical ductal hyperplasia diagnosed at sonographically guided core needle biopsy: frequency, final surgical outcome, and factors associated with underestimation. *AJR Am J Roentgenol.* 2014; 202:1389-94.
35. Murray MP, Luedtke C, Liberman L, Nehhozina T, Akram M, Brogi E. Classic lobular carcinoma in situ and atypical lobular hyperplasia at percutaneous breast core biopsy: outcomes of prospective excision. *Cancer* 2013; 119:1073-9.
36. Calhoun BC, Sobel A, White RL, Gromet M. Management of flat epithelial atypia on breast core biopsy may be individualized based on correlation with imaging studies. *Mod Pathol.* 2015; 28:670-6.
37. Resetkova E, Edelweiss M, Albarracin CT, Yang WT. Management of radial sclerosing lesions of the breast diagnosed using percutaneous vacuum-assisted core needle biopsy: recommendations for excision based on seven years' of experience at a single institution. *Breast Cancer Res Treat.* 2011; 127:335-43.
38. Ueng SH, Mezzetti T, Tavassoli FA. Papillary neoplasms of the breast: a review. *Arch Pathol Lab Med* 2009; 133:893-07.
39. Shin HJ, Kim HH, Kim SM, et al. Papillary lesions of the breast diagnosed at percutaneous sonographically guided biopsy: comparison of sonographic features and biopsy methods. *AJR Am J Roentgenol* 2008; 190:630-6.
40. Skandarajah AR, Field L, Yuen Larn Mou A, et al. Benign papilloma on core biopsy requires surgical excision. *Ann Surg Oncol* 2008; 15:2272-77.
41. Tseng HS, Chen YL, Chen ST, et al. The management of papillary lesion of the breast by core-needle biopsy. *Eur J Surg Oncol* 2009; 35:21-4.
42. Jaffer S, Nagi C, Bleiweiss IJ. Excision is indicated for intraductal papilloma of the breast diagnosed on core-needle biopsy. *Cancer* 2009; 115:2837-43.
43. Chang JM, Moon WK, Cho N, et al. Risk of carcinoma after subsequent

- excision of benign papilloma initially diagnosed with an ultrasound (US)-guided 14-gauge core-needle biopsy: a prospective observational study. *Eur Radiol* 2010; 20:1093–100.
44. Cholatip Wiratkapun, Tanaporn Keeratitragoon, Panuwat Lertsithichai. Upgrading rate of papillary breast lesions diagnosed by core-needle biopsy. *Diagn Interv Radiol* 2013; 19:371-6.
45. Seely JM, Verma R, Kielar A, Smyth KR, Hack K. Benign Papillomas of the Breast Diagnosed on Large-Gauge Vacuum Biopsy compared with 14 Gauge Core Needle Biopsy - Do they require surgical excision? *Breast J*. 2017; 23:146-53.