

سرطان پستان

نویسنده: دکتر مرضیه وحید دستجردی

مقدمه:

از یکصد سال پیش تا به امروز در مبحث کانسر پستان اپیدمیولوژی، بررسی و روش درمان آن تحولات بسیاری پدید آمده است. در برخی ممالک دنیا از میان هر ۱۱ زن یک نفر در طول زندگی دچار کارسینوم پستان می شود و سالانه حدود ۴۰۰۰۰ زن از این بیماری فوت می کنند و متأسفانه در عرض ۲۰ سال گذشته تغییری در میزان مرگ و میر آن حاصل نشده است. در بروز کانسر پستان، سن نقش اساسی را دارد. بطوریکه ۹۹٪ کارسینومای پستان بعد از سن ۳۰ سالگی اتفاق می افتد. شیوع آن در سنین ۵۰-۴۰ سالگی ۱.۵٪ است که در دهه ۶۰ دو برابر می شود. بهرحال، مطابق برآوردهای ۱۹۹۴، سرطان پستان دومین علت مرگ در اثر سرطان در زنان می باشد.

موضوع انجام ماموگرافی بنظور تشخیص زودرس سرطان پستان در سالهای اخیر مورد بحث بوده و هنوز به دستورالعمل قاطع و قطعی منتهی نشده است.

ACS نخلر داده است که ماموگرافی را باید از سن ۴۰ سالگی در همه خانمها شروع کرد. بین سن ۵۰-۴۰ سالگی هر «یک با دو سال» و سپس هر سال یکبار باید ماموگرافی نمود. از طرف دیگر NCI توصیه کرده که ماموگرافی را باید از سن ۵۰ سالگی شروع کرده و هر دو سال یکبار انجام داد. بنخلر می رسد باید چند سال صبر کرد تا مطالعات آتی یک رهنمود قطعی برای سن شروع ماموگرافی و فواصل انجام آن عرضه کند. تاکنون هیچ مرجعی در مفید بودن و لزوم ماموگرافی شک نکرده است.

بررسیها و مطالعات اولیه:

در این نوشته تاریخچه تحول درمان جراحی و شیمی درمانی سرطان پستان را مرور می کنیم. روند این تاریخچه می تواند راهنمای پیشرفتهای آینده باشد. مقدمتاً باید یادآور شد که در صد سال گذشته بررسی و پژوهش در مورد علت یابی بروز سرطانها و از جمله سرطان پستان ادامه داشته و دچار وقفه نشده است. در این زمینه مساعی بیولوژیست ها و اپیدمیولوژیست ها و متخصصین شیمی درمانی و جراحان عمومی و جراحان زنان، بطور مشترک به دستاوردهای قابل ملاحظه ای منتهی شده است که به خلاصه ای از آنها اشاره

خواهد شد. اما قسمت اعظم این نوشته تحولات مربوط به جراحی سرطان پستان را عرضه خواهد کرد. بجز بعضی مقالات و گزارشهای پراکنده اولین پژوهش جدی در مورد سرطان پستان، با مقالات Halsted و Meyer شروع می شود. به یقین می توان گفت که «هالستد» پیشرو و پدر جراحی سرطان پستان بوده است. اولین گزارش او شرح حال پنجاه بیمار سرطان پستان بود که عمل ماستکتومی رادیکال استاندارد در آنها انجام شده بود. در سه نفر از این بیماران عود موضعی دیده شد. «هالستد» نوشت: عضله پکتورالیس بزرگ بجز قسمت ترقوه ای آن باید کاملاً برداشته شود. تمام نسوج دیگر مشکوک

به گرفتاری به سرطان را هم باید برداشت. اهمیت مقاله «هالستد» در چه نکته ای بود؟

تا قبل از «هالستد» هیچ جراحی باور نداشت که سرطان پستان قابل درمان است ولی وی بطور مستند نشان داد که سرطانهای پستان قابل درمان می باشند. به چه علت گفته می شد سرطان پستان درمانی ندارد؟ علت این بود که غالب این بیماران بعلت متاستاز فوت می کردند. می دانیم که راه ایجاد متاستاز از طریق شبکه لنفاوی است: حتی بعد از یکصد سال، هنوز هم یک چهارم بیماران که غدد لنفاوی آنها، چه از نظر ماکروسکوپی و چه میکروسکوپی منفی است، به متاستاز مبتلا شده و فوت می کنند. Handley در ۱۸۹۴ اظهار عقیده کرد که چون سرطان از راه لنفاوی متاستاز می دهد و راه خونی در این روند نقش چندانی ندارد به غدد لنفاوی و نقش آنها باید توجه بسیار زیادی مغفوف شود.

در سال ۱۹۲۰، Keynes سوزن ایریدیوم را برای محدود کردن گسترش سرطان پستان بطور موضعی بکار برد. چند سال بعد گفت که باید عمل محدود به بیرون آوردن تومور و سپس استفاده از اشعه ایریدیوم باشد. این اعمال با موفقیت نسبی در بیمارستان سنت بارت لندن انجام شد. بین سالهای ۱۹۳۵ تا ۱۹۵۵، Patey در بیمارستان میدل سکس لندن یک تغییر اساسی در عمل جراحی ماستکتومی پیشنهاد کرد، او عضله پکتورال بزرگ را دست نزده و فقط پکتورال کوچک را برمی داشت. عملی که بنام ماستکتومی رادیکال Modified معروف شد.

عده ای دیگر توجه کردند که در یک سوم بیماران انتشار سلولهای تومورال از طریق غدد لنفاوی پستانی داخلی است و بر این مبنا پیشنهاد کردند که عمل جراحی باید همراه با برداشتن این غدد باشد. عمل بنام سوپر رادیکال ماستکتومی معروف شد. نتایج چنین عمل نسبتاً مشکل و مفصلی آنچنان که انتظار می رفت درخشان نبود. این سؤال مهم پیش آمد که چه مواردی را نباید ماستکتومی کرد؟

«هاگن سن» برای مواردی که نباید رادیکال ماستکتومی انجام داد ضوابطی را وضع کرد.

طبق نظر «هاگن سن» همه موارد سرطان پستان را باید

رادیکال ماستکتومی کرد مگر:

۱- هنگامی که پوست روی تومور یا پوست پستان دچار خیز شدید باشد.

۲- ندول های پراکنده در پوست روی پستان وجود داشته باشد.

۳- هنگامی که کارسینوم پستان از نوع التهابی باشد.

۴- زمانی که یک تومور پاراسترنال وجود داشته باشد.

۵- وقتی که شواهدی دال بر متاستازهای فوق ترقوه ای ملموس باشد.

۶- در مواردی که خیز بازو و دست وجود داشته باشد.

۷- هنگامی که متاستازهای دور دست وجود داشته باشد.

۸- و بالاخره زمانی که دو علامت (یا بیشتر از دو علامت) از علائم زیر دیده شوند:

الف) زخمی بودن پوست

ب) خیز محدود پوست روی پستان

ج) تومور بطور محکمی به جدار قفسه سینه چسبیده باشد.

د) غدد لنفاوی زیر بغل به اندازه و قطر بیش از ۲.۵ سانتی متر باشند.

ه) غدد لنفاوی زیر بغل به جدار عمقی بطور محکمی متصل باشند.

مطابق نظر «هاگن سن» علائم اخیر نشانه پیش آگهی «نامطلوب» بیماری هستند، نظری که هنوز هم بخوبی صادق می باشد.

در سال ۱۹۴۱ «مک ویرتر» در ادینبورگ انگلستان روش جدیدی ابداع کرد:

ماستکتومی ساده و سپس تاباندن اشعه (به مقدار ۴۰۰۰ راد) به جدار قفسه سینه، زیربغل، منطقه فوق ترقوه (به مدت کلی سه هفته).

طول باقی عمر «بیش از ۵ سال» در این بیماران متجاوز از ۶۰٪ موارد بود که توفیق قابل ملاحظه ای شمرده می شد. پژوهش مک ویرتر فصل نوینی در درمان سرطان پستان گشود. امروز اشعه درمانی یکی از فصول مهم در درمان و تسکین عده زیادی از بیماران سرطانی بشمار می رود. آیا تمام بیماران مبتلا

شک کردن در آنچه که ثابت شده بنظر می‌رسید، شروع شد. «فلدشتاین» و همکارانش در کالیفرنیا طی مطالعه جالبی که از ۱۹۸۴ تا ۱۹۹۰ طول کشید نشان دادند اگر جراحی بصورتی انجام گیرد که فقط تومور خارج شده و پستان حفظ گردد (Breast conserving surgery = BCS) نتایج حاصله تفاوت خاصی با آنها که ماستکتومی توتال شده‌اند ندارد. این نتایج توسط یک گروه پژوهشگر سوئدی نیز تأیید شد. آنها نشان دادند که رادیوتراپی نکردن در طول باقی عمر اثری ندارد اما انجام آن، تا حدی جلوی عود موضعی تومور را می‌گیرد.

سؤال دیگری که مطرح شد این بود که دیسکسیون زیر بغل نقش درمانی دارد و یا اینکه فقط برای Staging مفید است؟ CADY در سر مقاله‌ای که در مجله CANCER (۱۹۹۴) منتشر کرد گفت که بنظر می‌رسد روند حصول نتایج بطرف حذف دیسکسیون غدد لنفاوی زیر بغل است (اما البته در عده خیلی محدودی از بیماران این عمل لزوم دارد).

بعضی از جراحان مشاهده کرد بودند که نتایج عمل جراحی سرطان پستان در همه بیمارانشان یکسان نیست. در صدد کشف علت برآمدند و در سالهای دهه ۱۹۵۰ نشان دادند که نتایج عمل در خانمهایی که تخمدان آنها را به هر علتی برداشته بودند بهتر است. سپس مسئله استروژن پیش آمد و ثابت شد که مقادیر زیاد آن اثر سرطان زایی دارد. بر این مبانی فکر کردند که از داروهای ضد استروژن هم در درمان یا متوقف کردن سیر سرطان پستان استفاده کنند. تاموکسیفن یکی از این داروها بود.

NIH در قطعنامه‌های سال ۱۹۸۵ و ۱۹۹۰ رسماً اعلان کرد که تاموکسیفن و بطور کلی شیمی درمانی اثری مفیدی در درمان بیماری دارد.

ذکر شد که استروژن «بمقادیر زیاد» اثر سرطانزایی دارد. باید این مقدار تعیین می‌شد. استروژن دارای گیرنده خاص خود می‌باشد. درجه حساسیت یا گیرندگی این گیرنده‌ها و تعداد آنها می‌توانست ضابطه خوبی باشد: اگر تعداد گیرنده قلیل بود نسج را «استروژن رسپتور منفی» و در غیر اینصورت یعنی وقتی تعداد گیرنده بسیار زیاد بود نسج را «استروژن رسپتور مثبت» می‌دانستند. بر این مبانی NIH پیشنهاد می‌کند که

به سرطان پستان را باید رادیوتراپی کرد؟

جراحان کلینیک کلیولند در صدد پاسخ دادن به این سؤال برآمدند و نهایتاً در ۱۹۸۸ اعلان کردند که مراحل (Stage) صفر و یا یک سرطان پستان را می‌توان با اطمینان ماستکتومی Partial همراه با بررسی غدد زیر بغل انجام داد بدون اینکه احتیاجی به رادیوتراپی باشد. به نظر ایشان همه بیماران را نباید رادیوتراپی کرد. نظری که امروزه مورد قبول است و بر مبنای آن بیماران را باید مورد به مورد بررسی نموده و تصمیم گرفت.

اعمال جراحی وسیع و بزرگ محدود شد. حتی نشان دادند که برداشتن تومور (به تنهایی) و دست زدن به بقیه پستان، در بعضی مراحل بیماری نتیجه مطلوبی دارد. البته در عده‌ای از این بیماران رادیوتراپی بعد از عمل انجام دادند.

مطالعات Fisher جهش دیگری در پیشبرد دانش ما ایجاد کرد. «فیشر» در یک گروه دارای ۱۷۰۰ بیمار سرطانی مطالعه زیر را انجام داد: عده‌ای را فقط رادیکال ماستکتومی کرد. در دسته دوم ماستکتومی ساده + رادیوتراپی موضعی انجام داد. در دسته اخیر دیسکسیون زیر بغل انجام نداد. در دسته سوم ماستکتومی ساده بدون رادیوتراپی ولی همراه دیسکسیون زیر بغل انجام داد.

نتایج تعجب آور بودند. چهل درصد آنها که ماستکتومی شده بودند از نظر گرفتار غدد لنفاوی مثبت بودند. اما غدد لنفاوی در دستجات دو و سه برداشته نشده بود. با این وصف و با کمال تعجب درجه عدم موفقیت عمل و درصد متاستازهای دور دست و طول باقی عمر که تا ۱۴ سال بعد از شروع پژوهش تعقیب شد در هر سه دسته برابر بوده و یا لااقل تفاوت محسوسی نداشت. «فیشر» اعلان کرد که «گرفتاری غدد» شاهدهی بر وجود متاستاز است و نه اینکه محرك یا علت بروز متاستاز باشد. سپس «فیشر» نشان داد که یکی از قرینه‌ها یا شواهد و نشانه‌های متاستاز، گرفتاری پستان طرف مقابل (IBTR) می‌باشد.

سپس مسئله سن پیش آمد. «ورونزی» Veronesi از ایتالیا بر بررسیهای دقیقی انجام داد و نتیجه گرفت که: در خانمهای جوان، رادیوتراپی بعد از عمل جراحی، خطر عود سرطان را کاهش می‌دهد ولی در سنین بالاتر چنین اثری دیده نمی‌شود.

مورد تأیید همگان نیست. در مورد ضوابط مثبت ماموگرافی در تصمیم به بیوپسی نیز بررسیهای ارزشمندی صورت گرفته است. بعضی نشانه‌های ماموگرافی که با مثبت شدن بیوپسی همسوئی دارند، از این قبیل هستند:

کلسیفیکاسیون، توده‌های مشکوک، توده‌های با حدود نامنظم، توده‌های با حدود خیلی منظم و دانسیته‌هایی که در طول زمان به قطر آنها افزوده می‌شود.

● آتیه:

از مجموع مطالب در دسترس می‌توان روند آتیه اداره کردن بیمار مبتلا به سرطان پستان را بدین شرح خلاصه کرد:

- ۱- بیوپسی باز کمتر صورت خواهد گرفت.
- ۲- بیوپسی یا سوزنهای استرنوتاکسیک و روشهای فضا یابی پیشرفت خواهد کرد.
- ۳- در کسانی که غدد لنفاوی زیر بغل گرفتاری ندارند دیسکسیون بعمل نخواهد آمد.
- ۴- بیمارانی که فقط محتاج بیرون آوردن موضعی تومور هستند گروه مشخص تری را تشکیل خواهند داد و شرایط چنین عملی هر چه بیشتر روشن و معین خواهد شد.
- ۵- تاموکسیفن بیشتر از گذشته مورد استفاده قرار خواهد گرفت.
- ۶- نقش عوامل ژنتیک و آنژیوژنز و عوامل و فاکتورهای رشد هر چه بیشتر روشن خواهد شد.
- ۷- اعمال تهاجمی (Aggressive) کمتر از گذشته انجام خواهند شد (خصوصاً در آنها که غدد زیر بغلی گرفتار ندارند)
- ۸- روشهایی که تومورها را قبل از بروز بالینی مشخص می‌کنند (Marker) ها پیشرفت خواهند کرد.
- ۹- روشهای مشخص شیمی درمانی چند دارویی و برنامه دقیق درمان معین خواهد شد و در همین زمینه روشهای خاصی که اجازه می‌دهد شیمی درمانی با دوز بالا، بدون ضرر زدن به مغز استخوان، صورت گیرد ابداع خواهد شد و در کنار آن داروهای با عوارض کمتر و درجه تحمل بیشتر کشف خواهد گردید.

شیمی درمانی در خانمهای پیش از ۵۰ سال که غدد لنفاوی آنها گرفتار است بدون در نظر گرفتن مثبت یا منفی بودن گیرنده‌های استروژن انجام بگیرد. اما در خانمهای سن بیشتر از ۵۰ سال اگر غدد لنفاوی آنها گرفتار است و اگر گیرنده استروژن آنها هم مثبت می‌باشد قطعاً باید تاموکسیفن داد. اخیراً ثابت شده است که استفاده از سایر داروهای شیمی درمانی همراه با تاموکسیفن، در چنین بیمارانی نتیجه مطلوب تری دارد. بالأخره شیمی درمانی، حتی برای خانمهای بیشتر از پنجاه سال که گرفتاری غدد لنفاوی دارند اصولاً مفید بوده و مثبت بودن گیرنده استروژن آنها یا منفی بودن آن تغییری در تصمیم‌گیری و انتخاب روش درمانی نمی‌دهد.

بهترین ترکیب شیمی درمانی مورد توصیه، اجتماع سیتوکسان + متوترکسات + ۵-فلوئوروراسیل با اسم خلاصه شده CMF و یا سیتوکسان + آدریامایسین + ۵-فلوئوروراسیل با اسم خلاصه شده CAF است. همگان با اثر مفید شیمی درمانی و خصوصاً تاموکسیفن موافق نیستند و گزارشات نسبتاً مستدلی در مورد بی‌اثر بودن مصرف این دارو نیز منتشر شده است.

زمانی فکر می‌کردند تا تاموکسیفن فراوانی گیرنده‌های استروژن را وقفه می‌دهد. مطالعات دقیق و مفصلی در این زمینه انجام شده که باطل بودن این نظر را، لافل در مورد سرطان پستان انسان، نشان داده است. اکنون باید به یک سؤال جواب داد: پس تاموکسیفن چه می‌کند؟

اخیراً نشان داده‌اند که درجه سیر بدخیمی تومور پستان متناسب با کثرت عروق ریز نسبی می‌باشد و برای تراکم عروق نسج یک ضابطه و ایندکس مشخص تعیین کرده‌اند. ثابت شده که این ایندکس در سرطانهای پستان بالاست و تا تاموکسیفن احتمالاً این تراکم عروقی را نقصان می‌دهد. در تعقیب این مطالعات، اعتقاد امروز بر این است که یکی از بهترین ضوابط پیش‌آگهی سرطان پستان درجه آنژیوژنز ANGIOGENESIS می‌باشد. آتیه ارزش ایندکس آنژیوژنز را نشان خواهد داد.

مسئله دیگری که مطرح شده است زمان عمل جراحی سرطان پستان و رابطه آن با زمان سیکل ماهیانه است. هر چند عده‌ای معتقدند که اگر عمل جراحی در زمان خاصی از این دوره صورت گیرد نتایج حاصله بهتر خواهد بود ولی این نظر

تأمل برانگیز است.

صد سال گذشته سرطان پستان در این نوشته، بطور

خلاصه، معرفی شد اینکه صد سال دیگر چه اتفاق افتد بحثی

References:

- 1) Gorski, J. et al. Evolution of a model of Estrogen Action.
- 2) American Cancer Society: Cancer fact and figures: 1994
- 3) Halsted Ws: Therresults of operations for the cure of cances of the breast performed at the Johns Hopkins from june 1889 to January 1894-20: 497-555.
- 4) Halsted Ws: A clinical and histological study fo Certain adenocarcinoma of the breast and a brief consideration of the supraclavicular operations from 1889 to 1898 at the Johns Hopkins Hospital, An 28:557-567, 1898.
- 5) Meyer w: An improved method of the radical operation for carcinoma of the breast. Medical record 746-748 1894.
- 6) Herman RE, Essel sty CBJR, Crond fest, partial mastectomy without radiation for carcinoma of breast. Surg Gynecol obstet. 177-247-253, 1993.
- 7) Cady B: The need to reexamine axillary Lymph node dissection in invasive breast cancer, Editorial Cancer 73:505-508, 1994.
- 8) Liljegren G, Holmberg, Adami Ho, et al: upp-sala-orebro breast Cancer study group, JNCL, 86: 717-722, 1994.

قال علی (ع)

مَنْ تَطَبَّبَ فَلْيَتَّقِ اللَّهَ وَلْيَنْصَحْ وَ لِيَجْتَهِدْ

امیرمومنان علی (ع) فرمود:

کسی که به طبابت اشتغال ورزد باید تقوی خدا را پیشه کند و بیماران را راهنمایی کرده و از تلاش و کوشش دریغ نورزد.