

بررسی ارتباط یافته‌های سونوگرافیک و ماموگرافیک سرطان‌های پستان با میزان پاسخ به درمان شیمی‌درمانی نئوادجوانت و مارکرهای ایمونوهیستوشیمی (IHC) بر اساس گزارش پاتولوژیست دکتر احسان اشتریان^۱، دکتر زهرا راستین^۲، دکتر فرزانه خروشی^{۳*}، دکتر لیدا جراحی^۴، دکتر امیرحسین جعفریان^۵

۱. دستیار تخصصی رادیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران.
۲. استادیار و فلوشیپ پریناتولوژی، گروه زنان و مامایی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران.
۳. دانشیار گروه رادیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران.
۴. استاد گروه پزشکی اجتماعی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران.
۵. استاد گروه پاتولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران.

تاریخ دریافت: ۱۴۰۳/۱۱/۰۶ تاریخ پذیرش: ۱۴۰۴/۰۲/۰۷

خلاصه

مقدمه: کموتراپی نئوادجوانت با هدف کاهش سایز تومور، افزایش شانس جراحی نگره‌دارنده پستان و درمان میکرومتاستازهای مخفی به کار می‌رود. مطالعه حاضر با هدف بررسی ارتباط یافته‌های رادیولوژیک اولیه بیماران در پیش‌بینی پاسخ به درمان کموتراپی بر اساس پاتولوژی انجام شد.

روش کار: این مطالعه توصیفی تحلیلی در سال ۱۴۰۳-۱۴۰۰ بر روی ۱۵۱ نفر از بیماران مراجعه کننده به بیمارستان امید مشهد که توسط سونوگرافی و ماموگرافی برایشان تشخیص سرطان پستان گذاشته شده بود و کاندید کموتراپی نئوادجوانت بودند، انجام گرفت. میزان پاسخ به درمان کموتراپی نئوادجوانت توسط پاتولوژیست بر اساس پروتکل CAP از ۰ تا ۳ مشخص می‌شد. میزان مارکرهای IHC نیز توسط پاتولوژیست تعیین گردید. تجزیه و تحلیل داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار آماری SPSS (نسخه ۲۷) و آزمون‌های کروسکال والیس و من‌ویتنی انجام شد. میزان p کمتر از ۰/۰۵ معنی‌دار در نظر گرفته شد.

یافته‌ها: بین میانگین her2neu و Ki67 با شکل ماموگرافیک توده و بین میزان بیان ER و PR با composition ماموگرافیک پستان ارتباط معناداری مشاهده شد ($p < 0/05$). همچنین بین میانگین ER با شکل سونوگرافیک توده و میانگین Ki67 و ER با حاشیه سونوگرافیک توده ارتباط آماری معناداری مشاهده شد ($p < 0/05$). حاشیه سونوگرافیک توده نیز روند کاهشی معناداری با پاسخ به کموتراپی نئوادجوانت در بیماران با سرطان پستان نشان داد ($p < 0/05$).

نتیجه‌گیری: بین شکل ماموگرافیک توده و composition ماموگرافیک پستان با مارکرهای IHC و شکل و حاشیه سونوگرافیک توده با میزان مارکرهای IHC ارتباط آماری معناداری وجود داشت. همچنین بیماران با شکل بیضی و حاشیه میکرولوبوله، واضحاً پاسخ به درمان بهتری را بر اساس پروتکل CAP نشان دادند که نشان‌دهنده پاسخ به درمان بهتر در گروه بیماران با شکل بیضی و حاشیه میکرولوبوله در سونوگرافی بود.

کلمات کلیدی: پروتکل CAP، سرطان پستان، ماموگرافی، کموتراپی نئوادجوانت، IHC (Immunohistochemistry)

* نویسنده مسئول مکاتبات: دکتر فرزانه خروشی؛ دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران. تلفن: ۰۵۱-۳۱۸۰۲۸۶۸؛ پست الکترونیک: Khoroushif@mums.ac.ir

مقدمه

سرطان پستان، شایع‌ترین نوع بدخیمی در زنان و سومین سرطان شایع پس از سرطان ریه و معده در سراسر جهان است (۱). در دسترس بودن گسترده برنامه‌های غربالگری سرطان پستان مبتنی بر ماموگرافی و بهبود مستمر در این زمینه، منجر به تشخیص مکرر ضایعات مخفی پستان شده است (۲). قسمت عمده‌ای از سرطان‌های پستانی که به تازگی تشخیص داده می‌شوند، در مرحله بدون متاستاز (Stage 1-3) می‌باشند. درمان‌های استاندارد بیماران با سرطان پستان در این مرحله شامل جراحی و کموتراپی می‌باشد. در سال‌های اخیر کموتراپی نئوادجوانت، درمان عمده سرطان‌های پستان با پیشرفت موضعی^۱ بوده است (۳). کموتراپی نئوادجوانت با هدف کاهش سائز تومور و down-staging بیماری برای افزایش شانس جراحی نگه‌دارنده پستان و درمان میکرومتاستازهای مخفی به‌کار می‌رود. کموتراپی نئوادجوانت ۹۸-۷۰٪ پاسخ کلینیکی می‌دهد و در ۳۴-۳٪ بیماران باعث پاسخ پاتولوژیک کامل در برخی از بیماران می‌گردد (۴).

ماموگرافی مدالیت، استاندارد طلایی در تشخیص سرطان پستان می‌باشد و به‌عنوان مدالیت اولیه و غیرتهاجمی در غربالگری و تشخیص سرطان پستان و تعیین سائز آن می‌باشد (۵). سونوگرافی، یک مدالیت مهم دیگر در کنار ماموگرافی در تشخیص سرطان پستان می‌باشد و در بررسی سائز سرطان پستان و مانیتور پاسخ به درمان کموتراپی نئوادجوانت (NAC)^۲ نسبت به ماموگرافی برتری دارد. همچنین سونوگرافی جهت انجام بیوپسی از توده‌ها، افتراق نسج نرمال پستان از توده در ضایعات قابل لمس و تشخیص تومورهایی که در ماموگرافی دیده نمی‌شود، کمک کننده می‌باشد (۶، ۷).

یک مدل پیش‌بینی از پاسخ به درمان NAC می‌تواند باعث جلوگیری از درمان اضافی بیماران با سیکل‌های کموتراپی دارای عوارض جسمی و مشکلات سایکولوژیک گردد (۸). مطالعات مختلفی در زمینه

بررسی پاسخ به درمان کموتراپی نئوادجوانت توسط مدالیت‌های مختلف انجام شده است. اسکارپینگ و همکاران (۲۰۱۹) در مطالعه خود بیان کردند که بروز پاسخ درمانی کامل در بیماران با دانسیته بالاتر پستان در ماموگرافی کمتر می‌باشد (۹). همچنین مسکرینک و همکاران (۲۰۱۳) در مطالعه خود بیان کردند که بیماران با دانسیته بالاتر پستان، پروگنوز ضعیف‌تری داشته و برای بهبود نتایج درمانی توصیه به انجام رادیوتراپی شده است (۱۰). در مطالعه مصطفی و همکاران (۲۰۱۹) بیان شده است ارزیابی کمی با تصاویر ماموگرافی با کنتراست، امکان ارزیابی کمی و دقیق پاسخ به درمان NAC پس از درمان را فراهم نموده است (۱۱). ال سید و همکاران (۲۰۱۷) نیز از ماموگرافی طیفی تقویت شده با کنتراست (CESM)^۳ به‌عنوان یک تکنیک ساده برای بررسی پاسخ به درمان پس از NAC یاد کردند (۱۲). ساواریداس و همکاران (۲۰۱۹) نیز در مطالعه خود بیان کردند که احتمال پاسخ کامل درمانی در بیماران با ضایعات با حاشیه اسپیکوله در ماموگرافی قبل از NAC کم می‌باشد. همچنین احتمال پاسخ به درمان در توده‌های با سائز کوچک در سونوگرافی و HER-2 مثبت بیشتر است (۱۳). در مطالعه یه و همکاران (۲۰۰۵) MRI به‌عنوان مدالیت‌ای برتر جهت بررسی پاسخ به درمان به NAC معرفی شده است (۱۴). همیسا و همکاران (۲۰۱۵) در مطالعه خود بیان کردند که MRI، ابزاری برای پیش‌بینی بیماری باقی‌مانده پس از NAC می‌باشد که نسبت به ماموگرافی و سونوگرافی برتری دارد (۴).

پیش‌بینی پاسخ به درمان سرطان‌های پستان به کموتراپی نئوادجوانت مدت‌هاست که مدنظر محققین بوده است. یافتن راهی برای پیش‌بینی میزان پاسخ به درمان کموتراپی نئوادجوانت می‌تواند انکولوژیست را در تعیین برنامه درمانی مؤثرتر برای بیمار کمک نماید. از طرفی یافتن بیماران با احتمال کمتر پاسخ به درمان می‌تواند منجر به جلوگیری از درمان‌های کمتر مؤثر و شروع اقدامات درمانی دیگر شود. با توجه به اینکه انجام ماموگرافی و سونوگرافی مدالیت، خط اول تشخیص

³ Contrast Enhanced Spectral Mammography

¹ locally advanced

² Neo-Adjuvant Chemotherapy

سرطان‌های پستان می‌باشد، استفاده از تصاویر آن‌ها می‌تواند بدون صرف هزینه‌ای اضافه، پزشک را در پیش‌بینی پاسخ به درمان کموتراپی کمک نماید، از این رو مطالعه حاضر با هدف بررسی ارتباط یافته‌های سونوگرافی و ماموگرافی به صورت توأم در پیش‌بینی پاسخ به درمان و مارکرهای IHC تومورها انجام شد.

روش کار

این مطالعه توصیفی تحلیلی در سال ۱۴۰۳-۱۴۰۰ بر روی ۱۵۱ نفر از بیماران مراجعه کننده به بیمارستان امید دانشگاه علوم پزشکی مشهد که توسط سونوگرافی و ماموگرافی برایشان تشخیص سرطان پستان پیشرفته و لوکال گذاشته شده بود، انجام گرفت. معیارهای عدم ورود به مطالعه شامل: عدم رضایت بیمار، وجود متاستاز در بررسی اولیه انجام شده از بیمار و بارداری بود. جهت رعایت موازین اخلاقی پژوهش، قبل از ورود بیماران به مطالعه، فواید انجام آن و همچنین روند انجام مطالعه به بیماران توضیح داده شد و به آن‌ها اطمینان داده شد که ضمن محرمانگی اطلاعات بیماران، شرکت در این مطالعه منجر به ایجاد هیچ عارضه‌ای و همچنین تغییر روند درمان بیماری آن‌ها نخواهد شد. پس از اخذ رضایت آگاهانه از بیماران، یافته‌های سونوگرافی و ماموگرافی بیماران مبتلا به سرطان پستان قبل از شروع درمان کموتراپی نئوادجوانت در چک‌لیست‌های از قبل تهیه شده، ثبت گردید. جهت انجام سونوگرافی از دستگاه سونوگرافی سامسونگ ساخت سال ۲۰۱۷ و جهت ماموگرافی از دستگاه ماموگرافی دیجیتال فیلیپس ساخت سال ۲۰۱۵ استفاده گردید. در بررسی تصاویر ماموگرافی بیماران، وجود توده، شکل توده، حاشیه توده، دانسیته توده نسبت به نسج فیبروگلدولار، آسیمتری، کلسیفیکاسیون و دانسیته ماموگرافیک پستان در سیستم BIRADS ثبت شد. در بررسی سونوگرافی بیماران، وجود توده، شکل توده، حاشیه توده، اکوژنیسیته توده و وجود کلسیفیکاسیون ثبت گردید.

نوع تومور بیمار بر اساس نتایج بررسی بیوپسی سوزنی تعیین شد، زیرا برخی از بیماران پاسخ کامل به درمان

کموتراپی نئوادجوانت داده و توده آن‌ها در بررسی پاتولوژیک بعد از جراحی از بین می‌رود. پس از گذراندن دوره کموتراپی نئوادجوانت با میزان مدت متوسط 167 ± 26 روز، بیماران تحت رزکسیون جراحی^۱ قرار گرفتند و پس از بررسی پاتولوژیک، میزان پاسخ به درمان به کموتراپی نئوادجوانت که توسط پاتولوژیست گزارش می‌گردد، ثبت شد. میزان پاسخ به درمان کموتراپی نئوادجوانت توسط پاتولوژیست بر اساس یک سیستم اسکوربندی از صفر تا ۳ بر اساس CAP^۲ protocol مشخص می‌شد که در آن اسکور صفر معادل پاسخ به درمان کامل، اسکور یک معادل پاسخ به درمان تقریباً کامل^۳، اسکور ۲ معادل پاسخ به درمان ناکامل و اسکور ۳ معادل بدون پاسخ و یا پاسخ به درمان ضعیف بود. میزان ریسپورهای استروژن (ER)، پروژسترون (PR)، Her2neu و Ki67 نیز بر اساس گزارش ایمونوهیستوشیمی (IHC)^۴ توسط پاتولوژیست تعیین گردید. در نهایت داده‌های حاصل نتایج سونوگرافی و ماموگرافی و پاتولوژی و IHC با استفاده از نرم‌افزار آماری SPSS (نسخه ۲۷) و آزمون‌های کروسکال والیس و من‌ویتنی مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت. جهت بررسی داده‌های رتبه‌ای مربوط به اسکور پاتولوژیک پاسخ به درمان از آزمون آنالیز روند استفاده گردید و میزان معناداری بر اساس P-value به دست آمده از بررسی‌های linear by linear association بررسی گردید. میزان p کمتر از ۰/۰۵ معنادار در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

در این مطالعه توصیفی-تحلیلی، ۱۵۱ بیمار خانم مبتلا به سرطان پستان که کاندید کموتراپی نئوادجوانت و سپس جراحی حفظ پستان بودند، مورد بررسی قرار گرفتند.

بر اساس داده‌های این مطالعه، ۱۳۷ بیمار دارای سرطان نوع داکتال، ۷ بیمار دارای نوع لبولار، ۱ بیمار

¹ Breast conserving surgery

² College of American Pathologists

³ near complete

⁴ Immunohistochemistry

دارای نوع مدولاری و ۶ بیمار (تمایز نیافته ماموگرافی و سونوگرافی در بیماران مورد مطالعه (undifferentiated) بود. فراوانی یافته‌های به‌ترتیب در جداول ۱ و ۲ آورده شده است.

جدول ۱- فراوانی یافته‌های ماموگرافیک

ویژگی ماموگرافیک	تعداد (درصد)	
وجود توده	مثبت	۱۰۴ (۶۸/۹)
	منفی	۴۷ (۳۱/۱)
شکل توده	گرد	۲ (۱/۳)
	بیضی	۲۹ (۱۹/۲)
	نامنظم	۷۲ (۴۷/۷)
حاشیه توده	Circumscribed	۱۱ (۷/۳)
	Obscured	۱۷ (۱۱/۳)
	Micro-lobulated	۲۹ (۱۹/۲)
	Indistinct	۱۸ (۱۱/۹)
	Speculated	۲۹ (۱۹/۲)
دانسیته توده	دانسیته پایین	۱ (۰/۷)
	دانسیته برابر	۳۷ (۲۴/۵)
	دانسیته بالا	۶۶ (۴۳/۷)
وجود آسیمتری	مثبت	۳۰ (۱۹/۹)
	منفی	۱۲۱ (۸۰/۱)
وجود کلسیفیکاسیون	مثبت	۵۰ (۳۳/۱)
	منفی	۱۰۱ (۶۶/۹)
Composition ماموگرافیک	A	۸ (۵/۳)
	B	۳۱ (۲۰/۵)
	C	۹۶ (۶۳/۶)
	D	۱۶ (۱۰/۶)

جدول ۲- فراوانی یافته‌های سونوگرافیک

ویژگی سونوگرافیک	تعداد (درصد)	
وجود توده	مثبت	۱۴۷ (۹۷/۴)
	منفی	۴ (۲/۶)
شکل توده	گرد	۰ (۰)
	بیضی	۲۸ (۱۸/۵)
	نامنظم	۱۱۹ (۷۸/۸)
حاشیه توده	Circumscribed	۱۰ (۶/۶)
	Micro-lobulated	۵۶ (۳۷/۱)
	Indistinct	۳۱ (۲۰/۵)
	Speculated	۵۰ (۳۳/۱)
اکوژنیسیته توده	هایپو اکو	۱۳۶ (۹۰/۱)
	اکو میکس	۱۱ (۷/۳)
	هایپراکو	۰ (۰)
وجود کلسیفیکاسیون	مثبت	۵۴ (۳۵/۸)
	منفی	۹۷ (۶۴/۲)

و ۱۵ نفر (۹/۹٪) در گروه بدون پاسخ و یا پاسخ به درمان ضعیف بودند (جدول ۳). در بررسی یافته‌های IHC بیماران، میانگین ER برابر ۲۹/۹٪، PR برابر ۲۰/۴٪، her2neu برابر ۲۰/۲٪ و Ki67 برابر ۳۴/۷٪ بود (جدول ۴).

بر اساس داده‌های مطالعه حاضر، پاسخ به درمان کموتراپی نئوادجوانت بر اساس گزارش پاتولوژی طبق CAP protocol به این‌صورت بود که ۶۸ نفر (۴۵٪) از بیماران در گروه پاسخ به درمان کامل، ۳۹ نفر (۲۵/۸٪) از بیماران در گروه پاسخ به درمان تقریباً کامل، ۲۹ نفر (۱۹/۲٪) در گروه پاسخ به درمان ناکامل

جدول ۳- میزان پاسخ به درمان بر اساس CAP protocol در پاتولوژی

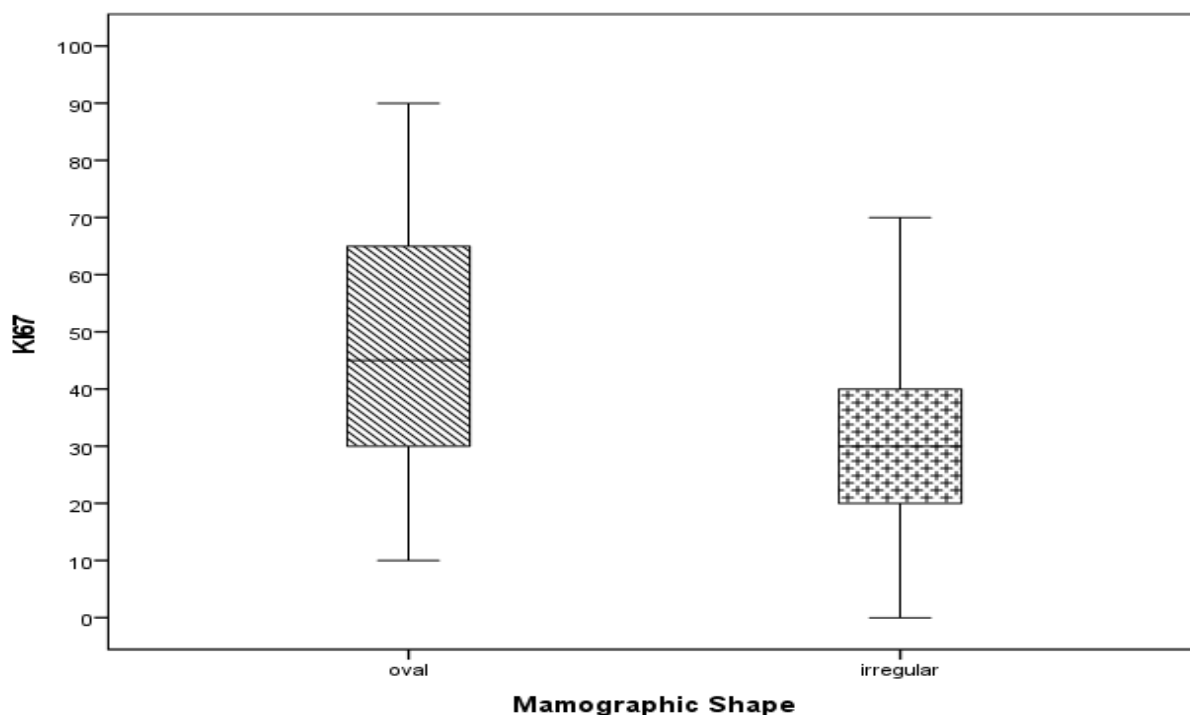
تعداد (درصد)	گروه پاسخ به درمان بر اساس CAP protocol
۶۸ (۴۵)	پاسخ به درمان کامل
۳۹ (۲۵/۸)	پاسخ به درمان تقریباً کامل
۲۹ (۱۹/۲)	پاسخ به درمان ناکامل
۱۵ (۹/۹)	بدون پاسخ و یا پاسخ به درمان ضعیف

جدول ۴- میزان بیان مارکرهای IHC

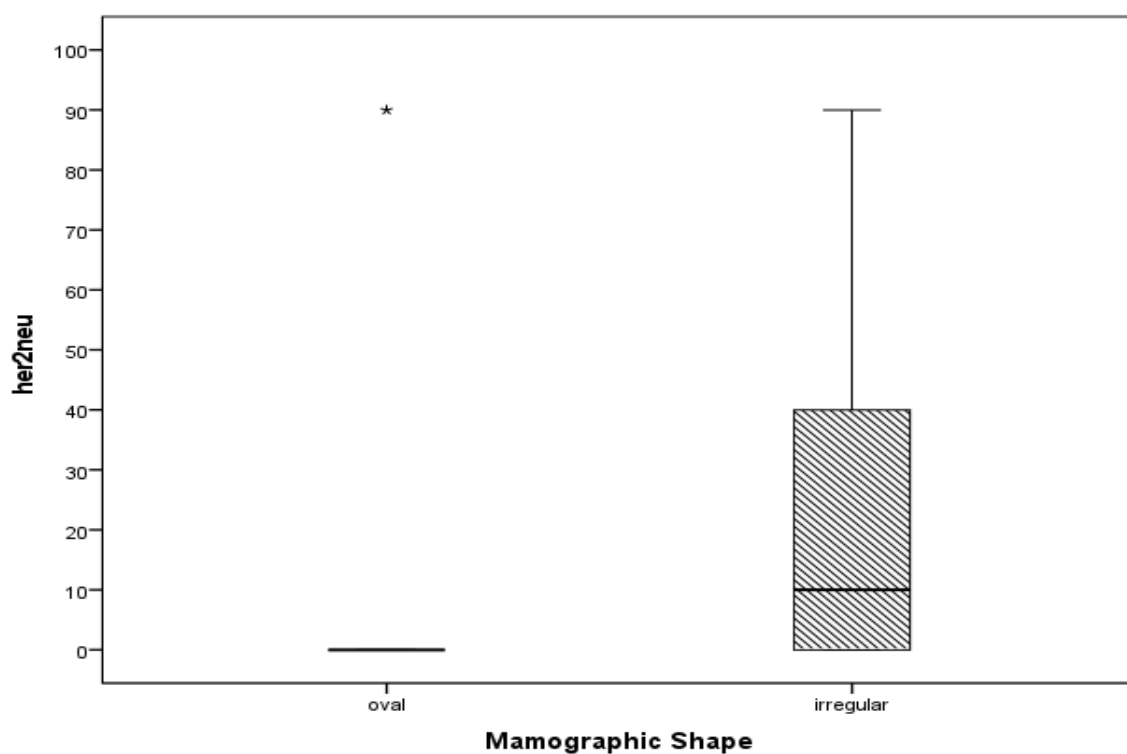
مارکر	میانگین درصد بیان مارکر
ER	۲۹/۹
PR	۲۰/۴
her2neu	۲۰/۲
Ki67	۳۴/۷

و بیماران با شکل نامنظم، دارای میانگین her2neu بالاتر بودند ($p < ۰/۰۵$). با این حال در مورد مارکرهای ER و PR ارتباط آماری معناداری در این زمینه مشاهده نشد ($p > ۰/۰۵$) (نمودار ۱ و ۲).

در تحلیل داده‌های انجام شده بر اساس تست‌های کروسکال والیس و من‌ویتنی، ارتباط آماری معناداری بین درصد مارکرهای her2neu و Ki67 با شکل توده در ماموگرافی مشاهده شد؛ به‌طوری‌که به‌صورت معناداری بیماران با شکل بیضی میانگین Ki67 بالاتر



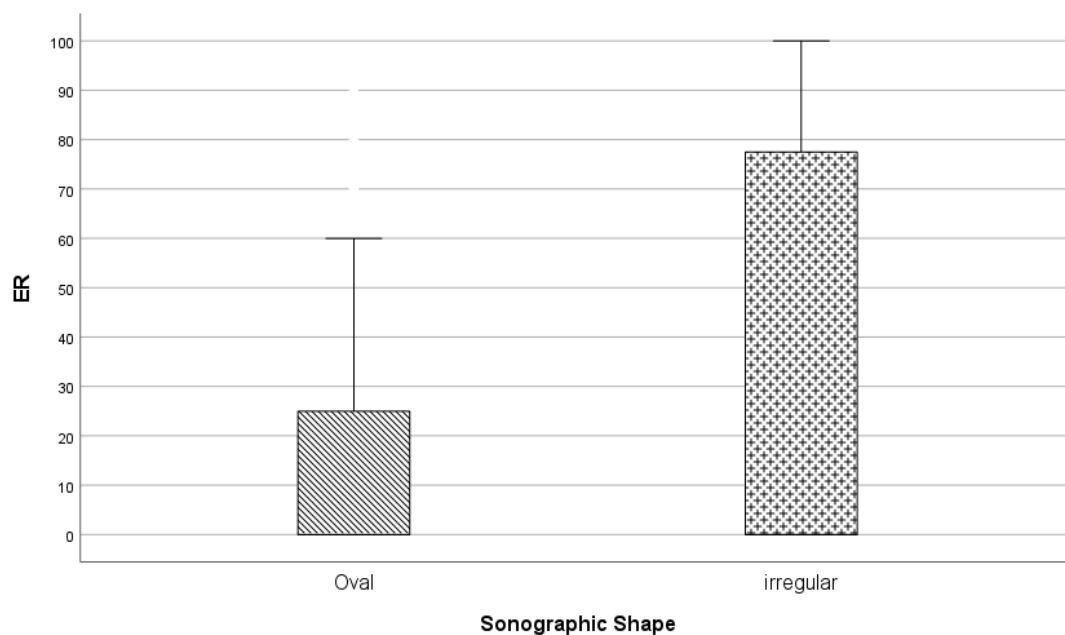
نمودار ۱- بررسی میانگین بیان مارکر Ki67 بر اساس شکل ماموگرافیک توده



نمودار ۲- بررسی میانگین بیان مارکر her2neu بر اساس شکل ماموگرافیک توده

بیماران با شکل بیضی نشان می‌دادند ($p < 0.05$)
(نمودار ۳).

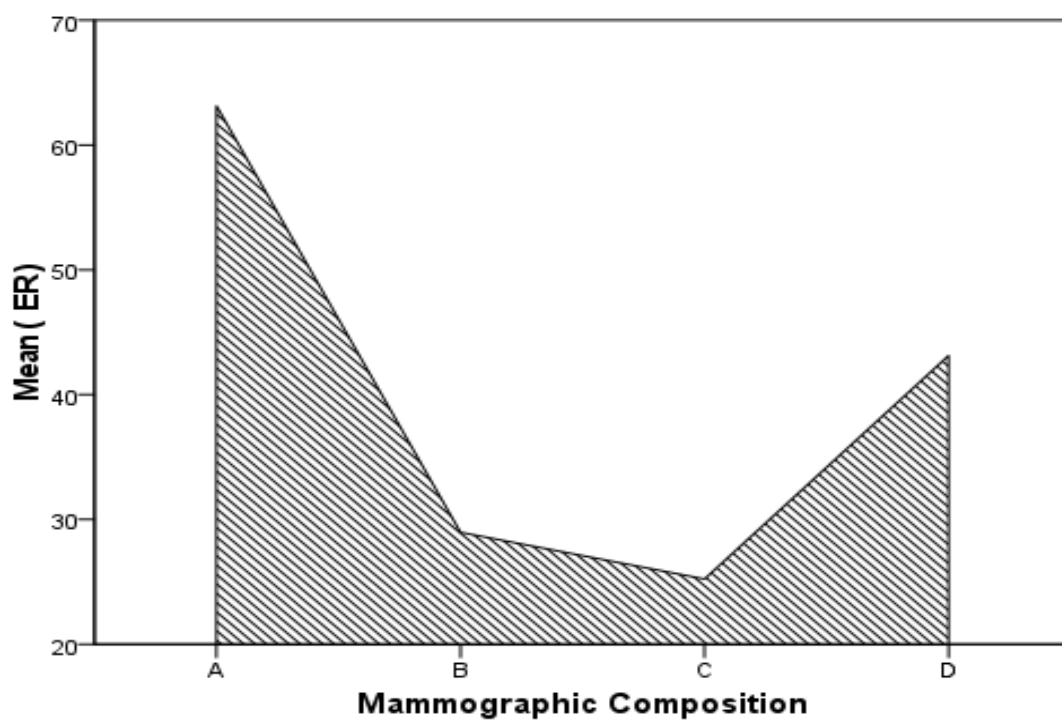
بین درصد مارکر ER با شکل توده در سونوگرافی
ارتباط آماری معناداری مشاهده شد؛ به‌طوری‌که
بیماران با شکل نامنظم، مارکر ER بالاتری را نسبت به



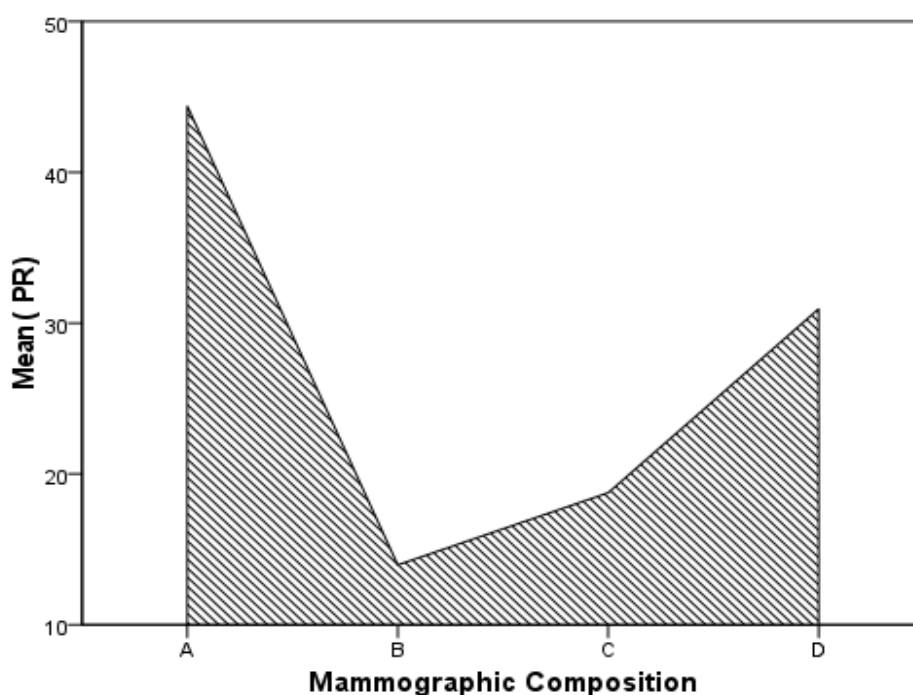
نمودار ۳- بررسی میانگین بیان مارکر ER بر اساس شکل سونوگرافیک توده

همچنین گروه A نسبت به C، میانگین بیان مارکر ER بیشتری را نشان داده بودند ($p < 0.05$) (نمودار ۴ و ۵).

مارکرهای ER و PR ارتباط معناداری با composition ماموگرافیک نشان دادند؛ به‌طوری‌که به‌صورت معناداری بیماران با composition گروه A نسبت به B، میانگین بیان مارکر PR بیشتر و

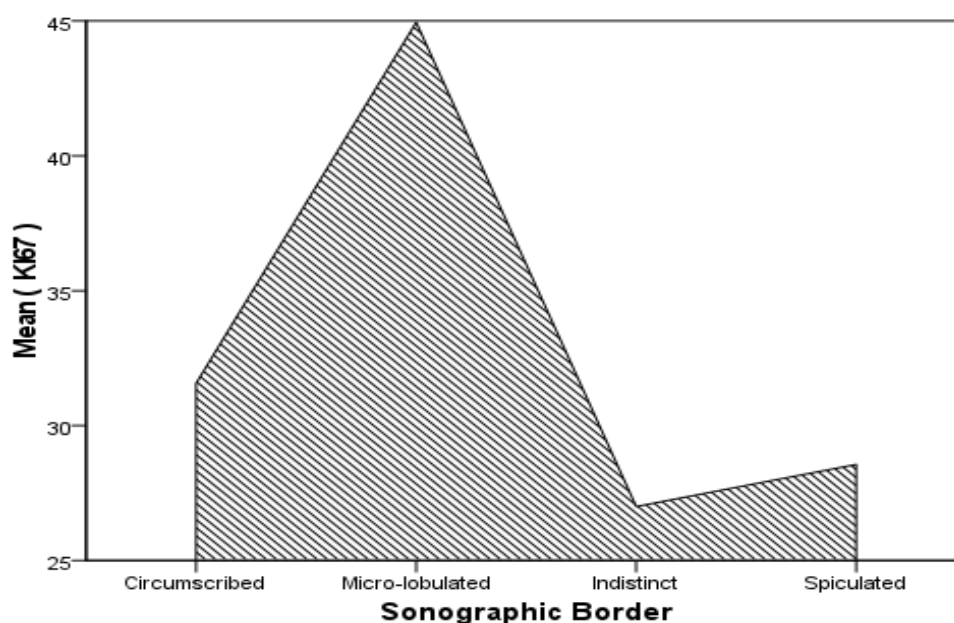


نمودار ۴- بررسی میانگین بیان مارکر ER بر اساس Composition ماموگرافیک پستان

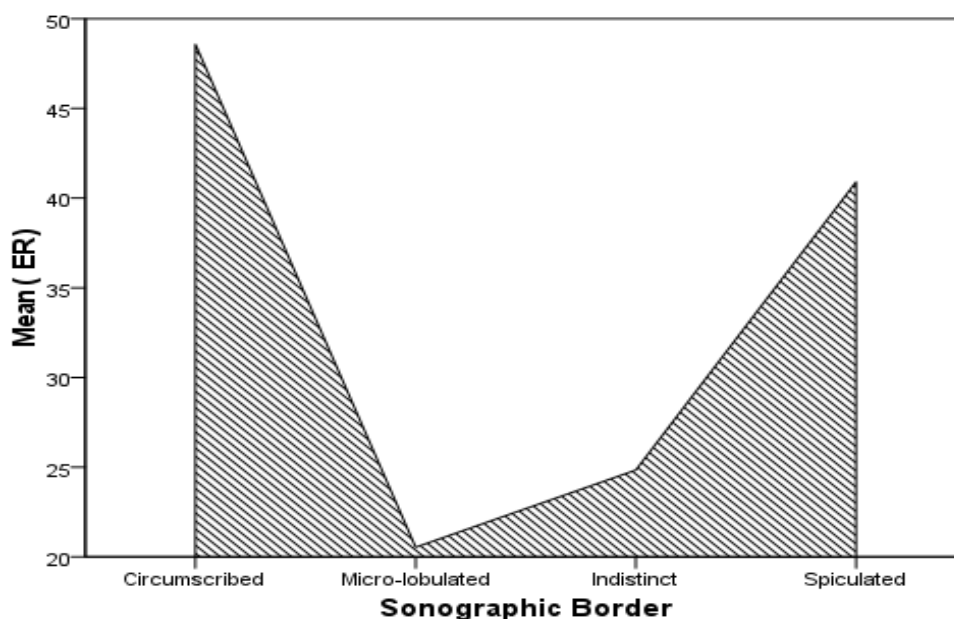


نمودار ۵- بررسی میانگین بیان مارکر PR بر اساس Composition ماموگرافیک پستان

مارکر Ki67 و ER به طور معنی داری با حاشیه توده در سونوگرافی ارتباط داشت؛ به طوری که بیماران دارای حاشیه میکرولوبوله، میانگین Ki67 بالاتر و بیماران دارای ER میانگین بالاتری داشتند ($p < 0.05$) (نمودار شماره ۶ و ۷).



نمودار ۶- بررسی میانگین بیان مارکر Ki67 بر اساس حاشیه سونوگرافیک توده



نمودار ۷- بررسی میانگین بیان مارکر ER بر اساس حاشیه سونوگرافیک توده

پاتولوژیک پاسخ به درمان کموتراپی نئوآدجوانت مشاهده شد ($p < 0.05$).

بحث

علاوه بر اطلاعات بافت‌شناسی، وضعیت نشانگرهای مولکولی با ارزش پیش‌آگهی و پیش‌بینی می‌تواند به انتخاب بهینه استراتژی درمانی، به‌ویژه برای بیمارانی که ممکن است تحت درمان قبل از عمل قرار گیرند، کمک کند (۱۵). فهرست رو به رشدی از محصولات موجود (آنتی‌بادی‌ها) یا تکنیک‌های بازبایی آنتی‌ژن وجود دارد که همگی به کاربرد وسیع‌تر ایمونوهیستوشیمی برای حل مشکلات تشخیصی یا تعیین پیش‌آگهی و پاسخ به درمان در آسیب‌شناسی پستان کمک می‌کنند. رایج‌ترین نشانگرهای ایمونوهیستوشیمیایی پیش‌آگهی و درمانی سرطان پستان مورد استفاده شامل: گیرنده استروژن، گیرنده فاکتور رشد اپیدرمی انسانی-۲، Ki-67، گیرنده پروژسترون و p53 می‌باشد (۱۶). بر اساس نتایج حاصل از این مطالعه، یافته‌های IHC با شکل توده در ماموگرافی و composition ماموگرافیک نسج پستان

در بررسی آنالیز روند انجام شده بر اساس linear by linear association، روند کاهشی معناداری در پاسخ به درمان کموتراپی نئوآدجوانت بر اساس اسکور پاتولوژیک گزارش شده در بیماران با شکل توده بیضی و نامنظم مشاهده شد؛ به‌طوری‌که میزان پاسخ به درمان کامل و تقریباً کامل در بیماران با شکل بیضی واضحاً بیشتر بود. همچنین شدت این روند کاهشی در گروه نامنظم ضعیف‌تر از گروه بیضی بود ($p < 0.05$). روند کاهشی معناداری در پاسخ به درمان کموتراپی نئوآدجوانت بر اساس اسکور پاتولوژیک گزارش شده در بیماران با بوردهای مختلف سونوگرافیک مشاهده شد؛ به‌طوری‌که میزان پاسخ به درمان کامل و تقریباً کامل در بیماران با حاشیه میکرولوبوله واضحاً بیشتر بود. شدت این روند کاهشی در گروه‌های با سایر حاشیه‌های سونوگرافیک کمتر بود ($p < 0.05$).

با توجه به اینکه بیشتر بیماران در گروه تومورهای نوع داکتال بودند، جهت حذف اثر مخدوش کننده نوع تومور، آنالیزهای مذکور در گروه داکتال نیز انجام شد که بر اساس یافته‌های آنالیز آن، مجدداً روند کاهشی معناداری بین شکل و حاشیه سونوگرافی توده و اسکور

و شکل و حاشیه توده در سونوگرافی ارتباط معناداری داشت؛ به طوری که بیماران با composition گروه A در ماموگرافی، نسبت به گروه C میانگین ER و نسبت به گروه B میانگین PR بالاتری داشتند. از طرفی بر اساس یافته‌های سونوگرافیک، توده‌های با شکل نامنظم و همچنین توده‌های با حاشیه circumscribed در سونوگرافی، بیان ER بالاتری را نشان داده بودند. تشخیص ایمونوهیستوشیمی ER و PR بخشی از کار معمول سرطان پستان است و در برخی موارد DCIS دارای ER، نشانه‌ای برای درمان تاموکسیفن است. بر اساس طرح گروه مطالعاتی بین‌المللی سرطان پستان که اساس جدیدترین گایدلاین‌های St Gallen treatment است، سرطان پستان بر اساس درصد سلول‌های مثبت ER و PR به سه گروه تقسیم می‌شود: پاسخگو (۱۰٪)، پاسخ نامشخص (۹-۱٪) و بدون پاسخ (۰٪)؛ به عبارت دیگر، آستانه ۱٪ سلول‌های مثبت، گزینه‌ای برای درمان هورمونی را نشان می‌دهد (۱۶). بر این اساس می‌توان نتیجه گرفت هرچه composition نسج پستان در ماموگرافی متشکل از چربی باشد، احتمال مثبت بودن مارکرهای ER و PR و در نتیجه پاسخ به درمان کموتراپی نئوادجوانت بیشتر خواهد بود. در یافته‌های سونوگرافیک نیز توده با شکل نامنظم و توده با حاشیه circumscribed می‌تواند در پیش‌بینی میزان ER و پاسخ به درمان استفاده گردد. تجزیه و تحلیل Ki67، به عنوان یک ابزار پیش‌بینی و پیش‌آگهی مفید در بیماران کاندید درمان نئوادجوانت است. اکثر مطالعاتی که پاسخ پاتولوژیک کامل را بررسی می‌کنند، نرخ بیان Ki67 بالا را به عنوان یک عامل پیش‌بینی کننده برای نرخ بالاتر پاسخ کامل پاتولوژیک شناسایی کرده‌اند (۱۷، ۱۸). بر اساس یافته‌های مطالعه حاضر، توده‌های با شکل بیضی در ماموگرافی، میانگین Ki67 بالاتری را نشان دادند. همچنین توده‌های با حاشیه میکرولوبوله در سونوگرافی، میزان Ki67 بالاتری را نشان دادند. بر این اساس می‌توان نتیجه گرفت وجود شکل بیضی در ماموگرافی و حاشیه میکرولوبوله در سونوگرافی، با پاسخ به درمان بهتر به کموتراپی نئوادجوانت همراه است.

پروتئین HER2 در حدود ۲۰-۱۵٪ از سرطان‌های پستان بیش از حد بیان می‌شود و با پیامدهای نامطلوب همراه است (۱۹)، با این حال سرطان‌های پستان با بیان HER2، هدف‌هایی برای درمان با تراستوزوماب، یک آنتی‌بادی مونوکلونال انسانی هستند که نشان داده شده است که وقتی به شیمی‌درمانی اضافه می‌شود و یا به عنوان یک درمان تک‌دارویی استفاده می‌شود، میزان پاسخ و بقاء را به طور چشمگیری بهبود می‌بخشد. مطالعات اخیر نشان داده‌اند که تراستوزوماب کمکی می‌تواند خطر عود را تا یک سوم و مرگ‌ومیر را تا یک سوم در بیماران سرطان پستان در مراحل اولیه کاهش دهد (۲۰). بر اساس مطالعه حاضر، شکل نامنظم توده در ماموگرافی به طور معناداری با میانگین بیان her2neu بالاتر ارتباط داشت. جالب توجه است که در تمام روش‌های تصویربرداری، سرطان پستان در زنان بسیار جوان معمولاً به صورت توده‌ای نامنظم ظاهر می‌شود (۲۱). همان‌طور که مشخص است، شکل نامنظم بر اساس پروتکل BIRADS، احتمال بدخیمی بیشتری نسبت به شکل بیضی در ماموگرافی دارد. با توجه به بیان بیشتر her2neu در این گروه از بیماران می‌توان نتیجه گرفت شکل نامنظم همچنین با پیامدهای نامطلوب در پاسخ به درمان همراه است. بر این اساس در صورت وجود شکل نامنظم در ماموگرافی به خصوص در زنان جوان، احتمال پاسخ به درمان با trastuzumab بیشتر است. مطالعه Seo در سال ۲۰۰۶ نشان داد که بیان بیش از حد HER-2/neu در سرطان پستان اولیه با سن بیماران (زیر ۵۰ سال) و کلسیفیکاسیون در ماموگرافی ارتباط دارد (۲۲). بائی و همکاران (۲۰۱۳) در مطالعه خود نشان دادند که وضعیت HER2 در DCIS با احتمال وجود کلسیفیکاسیون‌های بدخیم در ماموگرافی، همان‌طور که توسط رادیولوژیست‌ها بر اساس واژگان BI-RADS تعیین می‌شود، ارتباط مثبت دارد (۲۳). با این حال در مطالعه حاضر این ارتباط معنادار مشاهده نشد. احتمال این عدم ارتباط می‌تواند ناشی از عدم تفکیک انواع کلسیفیکاسیون‌های ماموگرافی از یکدیگر باشد.

فالو و همکاران (۲۰۱۳) در مطالعه‌ای نشان دادند که الاستوگرافی اولتراسوند می‌تواند به‌طور بالقوه به‌عنوان پیش‌بینی کننده اولیه پاسخ درمانی تومور در بیماران مبتلا به سرطان پستان استفاده شود (۲۴). ساواریداس و همکاران (۲۰۱۹) نیز در مطالعه خود بیان کردند که احتمال پاسخ به درمان در توده‌های با سایز کوچک در سونوگرافی و HER-2 مثبت بیشتر است (۱۳). همچنین ال‌دیاستی و همکاران (۲۰۲۳) در مطالعه خود نشان دادند که ویژگی‌های اولتراسوند نمی‌تواند پاسخ کامل پاتولوژیک را پیش‌بینی کند و قطر تومور کوچک‌تر، تنها عامل مهم مرتبط با پاسخ کامل پاتولوژیک بود (۲۵). در بررسی پاسخ به درمان پاتولوژیک بر اساس یافته‌های مطالعه حاضر، تنها یافته‌های سونوگرافیک شکل و حاشیه توده در سونوگرافی، ارتباط آماری معناداری در سرطان‌های پستان با میزان پاسخ به درمان کموتراپی نئوادجوانت داشتند؛ به‌طوری‌که کاهش پاسخ به درمان در گروه توده بیضی روند کاهشی معناداری داشت؛ به این معنا که میزان پاسخ به درمان کامل و تقریباً کامل یعنی اسکور پایین‌تر در بیماران با شکل بیضی واضحاً بیشتر بود. همچنین روند کاهشی معناداری از پاسخ به درمان در بیماران با حاشیه سونوگرافیک میکرولوبوله مشاهده گردید و میزان پاسخ به درمان کامل و تقریباً کامل یعنی اسکور پایین‌تر در بیماران با حاشیه میکرولوبوله واضحاً بیشتر بود. باید توجه داشت که روند کاهشی در گروه‌های با شکل نامنظم و همچنین بیماران با حاشیه‌های دیگر سونوگرافیک نیز مشهود بود، با این حال شدت این روند در گروه بیضی و همچنین حاشیه میکرولوبوله بیشتر بود. این ارتباط معنادار بین شکل و حاشیه سونوگرافیک توده با پاسخ به درمان بر اساس کرایتریای پاتولوژی در گروه بیماران با سرطان داکتال نیز مشهود بود.

نتیجه‌گیری

به‌طور کلی در بین ویژگی‌های ماموگرافیک، شکل توده و composition ماموگرافیک با مارکرهای IHC و در بین ویژگی‌های سونوگرافیک، شکل و حاشیه توده

با میزان مارکرهای IHC ارتباط آماری معناداری داشت. بر اساس پروتکل CAP، اسکور پایین‌تر به معنای پاسخ به درمان بهتر می‌باشد. در مطالعه حاضر در معیارهای شکل و حاشیه سونوگرافیک، روند کاهشی معناداری در ارتباط با پاسخ به درمان پاتولوژیک به‌خصوص برای شکل بیضی و حاشیه میکرولوبوله مشاهده شد، به این معنا که بیماران با شکل بیضی و حاشیه میکرولوبوله، واضحاً پاسخ به درمان بهتری را بر اساس پروتکل CAP نشان دادند. باید توجه داشت که پس از حذف عامل مخدوش کننده نوع سرطان، این رابطه معنادار در گروه بیماران مبتلا به سرطان‌های داکتال نیز مشاهده گردید.

تشکر و قدردانی

مقاله حاضر منتج از پایان‌نامه به شماره ۴۰۳۰۳۸۰ در معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی مشهد می‌باشد. بدین‌وسیله از مسئولین و پرسنل بیمارستان امید مشهد و دانشگاه علوم پزشکی مشهد و معاونت پژوهشی دانشگاه به‌دلیل در اختیار قرار دادن امکانات لازم جهت اجرا و اتمام این مطالعه، تشکر و تقدیر می‌شود.

تعارض منافع

در این مطالعه هیچ‌گونه تعارض منافع برای نویسندگان وجود نداشت.

ملاحظات اخلاقی

در این مطالعه هیچ‌گونه دخالت و تغییری در روند درمان بیماران ایجاد نگردید. همچنین قبل از ورود بیماران به مطالعه از آنان رضایت کتبی اخذ گردید و در تمام طول مطالعه خروج هر کدام از شرکت کنندگان آزاد و بدون تحمیل هیچ گونه جریمه و یا محرومیت بود. پژوهش حاضر پس از اخذ تأییدیه کمیته اخلاق از دانشگاه علوم پزشکی مشهد انجام گردید.

حمایت مالی

این مطالعه با حمایت‌های مالی دانشگاه علوم پزشکی مشهد انجام گردید.

مشارکت نویسندگان

نظارت، اعتبارسنجی؛ دکتر لیدا جراحی: مدیریت پروژه، نظارت، اعتبارسنجی و دکتر امیرحسین جعفریان: مدیریت پروژه، منابع، اعتبارسنجی، نگارش - بررسی و ویرایش مقاله را بر عهده داشته‌اند.

دکتر احسان اشتریان: تحقیق، منابع، تصویرسازی، نگارش پیش‌نویس اصلی؛ دکتر زهرا راستین: تحقیق، نظارت، منابع؛ دکتر فرزانه خروشی: مفهوم‌سازی،

منابع

1. Van Riet YE, Maaskant AJ, Creemers GJ, Van Warmerdam LJ, Jansen FH, Van de Velde CJ, et al. Identification of residual breast tumour localization after neo-adjuvant chemotherapy using a radioactive 125 Iodine seed. *European Journal of Surgical Oncology (EJSO)* 2010; 36(2):164-9.
2. Mariscal Martinez A, Solà M, De Tudela AP, Julián JF, Fraile M, Vizcaya S, et al. Radioguided localization of nonpalpable breast cancer lesions: randomized comparison with wire localization in patients undergoing conservative surgery and sentinel node biopsy. *American Journal of Roentgenology* 2009; 193(4):1001-9.
3. Canteros D, Walbaum B, Córdova-Delgado M, Torrealba A, Reyes C, Navarro ME, et al. Contrast-enhanced mammography predicts pathological response after neoadjuvant chemotherapy in locally advanced breast cancer. *ecancermedicalscience* 2022; 16:1396.
4. Hamisa M, Dabess N, Yosef R, Zakeria F, Hammed Q. Role of breast ultrasound, mammography, magnetic resonance imaging and diffusion weighted imaging in predicting pathologic response of breast cancer after neoadjuvant chemotherapy. *The Egyptian Journal of Radiology and Nuclear Medicine* 2015; 46(1):245-57.
5. Loehberg CR, Lux MP, Ackermann S, Poehls UG, Bani MR, Schulz-Wendtland R, et al. Neoadjuvant chemotherapy in breast cancer: which diagnostic procedures can be used?. *Anticancer research* 2005; 25(3C):2519-25.
6. Flobbe K, Nelemans PJ, Kessels AG, Beets GL, Von Meyenfeldt MF, Van Engelshoven JM. The role of ultrasonography as an adjunct to mammography in the detection of breast cancer: a systematic review. *European Journal of Cancer* 2002; 38(8):1044-50.
7. Skaane P. Ultrasonography as adjunct to mammography in the evaluation of breast tumors. *Acta Radiologica. Supplementum* 1999; 420:1-47.
8. Romeo V, Accardo G, Perillo T, Basso L, Garbino N, Nicolai E, et al. Assessment and prediction of response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer: A comparison of imaging modalities and future perspectives. *Cancers* 2021; 13(14):3521.
9. Skarping I, Förmvik D, Sartor H, Heide-Jørgensen U, Zackrisson S, Borgquist S. Mammographic density is a potential predictive marker of pathological response after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer. *BMC cancer* 2019; 19:1-11.
10. Maskarinec G, Pagano IS, Little MA, Conroy SM, Park SY, Kolonel LN. Mammographic density as a predictor of breast cancer survival: the Multiethnic Cohort. *Breast Cancer Research* 2013; 15:1-8.
11. Moustafa AF, Kamal RM, Gomaa MM, Mostafa S, Mubarak R, El-Adawy M. Quantitative mathematical objective evaluation of contrast-enhanced spectral mammogram in the assessment of response to neoadjuvant chemotherapy and prediction of residual disease in breast cancer. *Egyptian Journal of Radiology and Nuclear Medicine* 2019; 50:1-3.
12. ElSaid NA, Mahmoud HG, Salama A, Nabil M, ElDesouky ED. Role of contrast enhanced spectral mammography in predicting pathological response of locally advanced breast cancer post neo-adjuvant chemotherapy. *The Egyptian Journal of Radiology and Nuclear Medicine* 2017; 48(2):519-27.
13. Savaridas SL, Sim YT, Vinnicombe SJ, Purdie CA, Thompson AM, Evans A. Are baseline ultrasound and mammographic features associated with rates of pathological complete response in patients receiving neoadjuvant chemotherapy for breast cancer?. *Cancer Imaging* 2019; 19:1-7.
14. Yeh E, Slanetz P, Kopans DB, Rafferty E, Georgian-Smith D, Moy L, et al. Prospective comparison of mammography, sonography, and MRI in patients undergoing neoadjuvant chemotherapy for palpable breast cancer. *American Journal of Roentgenology* 2005; 184(3):868-77.
15. Taneja S, Evans AJ, Rakha EA, Green AR, Ball G, Ellis IO. The mammographic correlations of a new immunohistochemical classification of invasive breast cancer. *Clinical radiology* 2008; 63(11):1228-35.
16. Zaha DC. Significance of immunohistochemistry in breast cancer. *World journal of clinical oncology* 2014; 5(3):382.
17. Caudle AS, Gonzalez-Angulo AM, Hunt KK, Liu P, Pusztai L, Symmans WF, et al. Predictors of tumor progression during neoadjuvant chemotherapy in breast cancer. *Journal of clinical oncology* 2010; 28(11):1821-8.
18. Fasching PA, Heusinger K, Haeberle L, Niklos M, Hein A, Bayer CM, et al. Ki67, chemotherapy response, and prognosis in breast cancer patients receiving neoadjuvant treatment. *BMC cancer* 2011; 11:1-3.

19. Zhao J, Krishnamurti U, Zhang C, Meisel J, Wei Z, Suo A, et al. HER2 immunohistochemistry staining positivity is strongly predictive of tumor response to neoadjuvant chemotherapy in HER2 positive breast cancer. *Pathology-Research and Practice* 2020; 216(11):153-155.
20. Gown AM. Current issues in ER and HER2 testing by IHC in breast cancer. *Modern pathology* 2008; 21:S8-15.
21. An YY, Kim SH, Kang BJ, Park CS, Jung NY, Kim JY. Breast cancer in very young women (< 30 years): Correlation of imaging features with clinicopathological features and immunohistochemical subtypes. *European journal of radiology* 2015; 84(10):1894-902.
22. Seo BK, Pisano ED, Kuzimak CM, Koomen M, Pavic D, Lee Y, et al. Correlation of HER-2/neu overexpression with mammography and age distribution in primary breast carcinomas. *Academic radiology* 2006; 13(10):1211-8.
23. Bae MS, Moon WK, Chang JM, Cho N, Park SY, Won JK, et al. Mammographic features of calcifications in DCIS: correlation with oestrogen receptor and human epidermal growth factor receptor 2 status. *European radiology* 2013; 23:2072-8.
24. Falou O, Sadeghi-Naini A, Prematilake S, Sofroni E, Papanicolau N, Iradji S, et al. Evaluation of neoadjuvant chemotherapy response in women with locally advanced breast cancer using ultrasound elastography. *Translational oncology* 2013; 6(1):17-24.
25. El-Diasty MT, Ageely GA, Sawan S, Karsou RM, Bakhsh SI, Alharthy A, et al. The Role of Ultrasound Features in Predicting the Breast Cancer Response to Neoadjuvant Chemotherapy. *Cureus* 2023; 15(11).

Relationship of sonographic and mammographic findings of breast cancers with the response to neoadjuvant chemotherapy and immunohistochemistry (IHC) markers based on pathologist report

Ehsan Ashtarian¹, Zahra Rastin², Farzaneh Khouroushi^{3*}, Lida Jarahi⁴, Amirhossein Jafarian⁵

1. Resident, Department of Radiology, Faculty of Medicine, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran.
2. Assistant Professor and Fellowship of Perinatology, Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Medicine, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran.
3. Associate Professor, Department of Radiology, Faculty of Medicine, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran.
4. Professor, Department of Social Medicine, Faculty of Medicine, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran.
5. Professor, Department of Pathology, Faculty of Medicine, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran.

Abstract

Received: Jan 25, 2025 Accepted: Apr 27, 2025

Introduction: Neoadjuvant chemotherapy is used with aim to shrink tumors, allowing breast-conserving surgery and targeting micro-metastases. This study was performed with aim to investigate the correlation between initial radiological findings of patients to predict chemotherapy response based on pathology.

Methods: This descriptive-analytical study was conducted in 1400-1403 on 151 patients referred to Omid Hospital in Mashhad who were diagnosed with breast cancer by ultrasound and mammography and were candidates for neoadjuvant chemotherapy. The response rate to neoadjuvant chemotherapy was determined by the pathologist based on the CAP protocol from 0 to 3. The level of IHC markers was also determined by the pathologist. Data analysis was performed using SPSS statistical software (version 27) and Kruskal-Wallis and Mann-Whitney tests. A p value of less than 0.05 was considered significant.

Results: A significant correlation was observed between the mean of her2neu and Ki67 with the mammographic shape of the mass and between the expression level of ER and PR with the Breast mammographic composition ($P < 0.05$). Also, a statistically significant correlation was observed between the mean ER with the sonographic shape of the mass and the mean Ki67 and ER with the sonographic margin of the mass ($P < 0.05$). The sonographic margin of the mass also showed a significant decreasing trend with the response to neoadjuvant chemotherapy in patients with breast cancer ($P < 0.05$).

Conclusion: There was a statistically significant relationship between mammographic mass shape and composition with IHC markers and sonographic mass shape and margin with the amount of IHC markers. Also, patients with oval shape and micro-lobulated margin clearly showed a better response to treatment based on the CAP protocol, which indicated a better response to treatment in the group of patients with oval shape and micro-lobulated margin on ultrasound.

Keywords: Breast cancer, CAP protocol, Immunohistochemistry (IHC), Mammography, Neoadjuvant chemotherapy

Please cite this article as:

Ashtarian E, Rastin Z, Khouroushi F, Jarahi L, Jafarian A. Relationship of sonographic and mammographic findings of breast cancers with the response to neoadjuvant chemotherapy and immunohistochemistry (IHC) markers based on pathologist report. *Iran J Obstet Gynecol Infertil* 2025; 28(2):45-58. DOI: 10.22038/ijogi.2025.83294.6232