

کمی‌سازی تغییرات مورفولوژیک در سرطان سینه به کمک تحلیل فرکتال

دکتر سیدعباس میرمالک*، دکتر نیلوفر سادات یارندی**، مهندس محمد تفضلی شادپور***

دکتر مینو ساعتیان****، دکتر هما رئیسی*****، دکتر اسماعیل جعفرقلی رنگرز***

دکتر مسعود صالحی

چکیده:

زمینه و هدف: فرکتال‌ها عبارتند از ساختارهای هندسی پیچیده. علم فرکتال که به بررسی این ساختارها می‌پردازد در سال ۱۹۷۵ ابداع گردید و امروزه نه تنها در علوم مهندسی بلکه در علوم پزشکی نیز جایگاه ویژه‌ای یافته است. فرکتال‌ها در تشخیص بیماری‌های استخوانی و مدل‌سازی ساختار استخوان‌ها و تحلیل تغییرات ساختار آن‌ها و تحلیل ریتم و ضربان قلب و تشخیص بیماری‌های قلبی کاربرد دارند. به نظر می‌رسد هر کجا که یک بی‌نظمی و اغتشاش ساختاری وجود دارد، هندسه فرکتال می‌تواند کارآیی دیاگنوستیک و پروگنوستیک خوبی داشته باشد. از آنجایی که سرطان‌ها نیز نوعی بی‌نظمی سلولی و نسجی محسوب می‌شوند، می‌توان با کمی‌کردن این مسأله و گزارش آن در قالب عدد فرکتال ابعاد این بی‌نظمی را نشان داد. در این مطالعه به مقایسه ارتباط بین عدد فرکتال در بیماران مبتلا به سرطان پستان و گرید (Grade) پاتولوژیک سرطان در آنها پرداختیم.

مواد و روش‌ها: این مطالعه یک بررسی توصیفی - تحلیلی مقطعی است که بر روی ۶۰ خانم مبتلا به سرطان پستان از نوع داکتال و با درجه پاتولوژیک ۲ و ۳ انجام شده است. نمونه‌گیری به شیوه در دسترس (Convenient) بود و از کلیه بیماران علاوه بر اسلایدهای پاتولوژی، عکس‌هایی جهت بررسی توسط نرم افزار مخصوص محاسبه عدد فرکتال گرفته شد که برای این منظور از روش Box-Counting و از نرم افزار MATLAB نسخه R2007a استفاده گردید. تحلیل داده‌های حاصل به کمک آزمون‌های تی مستقل، تحلیل واریانس آماری یکطرفه، آزمون دقیق فیشر و آزمون کای دو انجام شد. برای این منظور نیز از نرم‌افزار آماری SPSS نسخه ۱۵ بهره گرفته شد.

یافته‌ها: میانگین سنی خانم‌های مورد بررسی در این مطالعه $52/48 \pm 10/83$ سال بود. ۳۸ نفر ($63/3\%$) گرید ۲ و ۲۲ نفر ($36/7\%$) گرید ۳ بودند. میانگین اندازه تومور $2/8 \pm 1/48$ سانتیمتر بود. میانگین عدد فرکتال در تمام نمونه‌ها $1/95 \pm 0/03$ بود. بین گرید و عدد فرکتال ارتباط آماری معناداری وجود داشت و میانگین عدد فرکتال در گرید ۲ برابر با $1/94$ و در گرید ۳ برابر با $1/98$ بود ($P < 0.001$).

نتیجه‌گیری: یافته‌های این مطالعه حاکی از ارتباط آماری معنادار بین عدد فرکتال و گرید هیستوپاتولوژیک تومور بودند و به عبارتی با افزایش گرید هیستوپاتولوژیک سرطان پستان، عدد فرکتال نیز به طور قابل ملاحظه‌ای افزایش می‌یابد. بنابراین عدد فرکتال می‌تواند مفهومی کمی از گرید تومور باشد که به عنوان یکی از تعیین‌کننده‌های پیش‌آگهی سرطان پستان قابل اندازه‌گیری باشد.

واژه‌های کلیدی: سرطان پستان، فرکتال

نویسندهٔ پاسخگو: دکتر سیدعباس میرمالک

تلفن: ۸۸۷۸۷۵۶۱

E-mail: SAM@Mirmalek.net

* استادیار گروه جراحی عمومی، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد پزشکی تهران، بیمارستان کسری

** پزشک عمومی، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد پزشکی تهران، بیمارستان بوعلی

*** مهندس پزشکی، دانشگاه امیرکبیر تهران

**** پاتولوژیست، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد پزشکی تهران، بیمارستان بوعلی

***** پاتولوژیست، بیمارستان کسری

**** استادیار گروه آمار زیستی، دانشکده مدیریت و اطلاع‌رسانی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران

تاریخ وصول: ۱۳۸۹/۰۶/۰۸

تاریخ پذیرش: ۱۳۸۹/۰۹/۲۰

زمینه و هدف

سرطان که در ردیف بیماری‌های صعب‌العلاج قرار داده می‌شود، از قدیم گریبان‌گیر بشر بوده و یک مسئله جهانی می‌باشد که تنها به کشورهای صنعتی محدود نمی‌شود. ولی در کشورهای صنعتی آمار مرگ و میر بالاتر از کشورهای نیمه صنعتی می‌باشد. همچنین سرطان پستان شایعترین سرطان در بین زنان کشورهای توسعه یافته بوده و مؤسسه ملی سرطان آمریکا پیش‌بینی می‌کند از سال ۱۹۹۰ تا سال ۲۰۱۰ بیش از دو میلیون زن در آمریکا دچار سرطان پستان شوند.^۱

افزایش سالیانه سرطان پستان در آمریکا در سال‌های ۱۹۸۰ تا ۱۹۸۵ به طور متوسط ۳ درصد بوده و طی ۵ سال گذشته این افزایش تا حدود ۱ درصد کاهش یافته است.^۲ برخی از محققین معتقدند که میزان شیوع سرطان پستان در بسیاری از کشورها در حال افزایش است، اگر چه در بعضی موارد میزان مرگ و میر ممکن است ثابت مانده یا بطور نامحسوسی در حال کاهش باشد.^۳ با توجه به تفاوت‌های جغرافیایی، میزان آن در آمریکای شمالی، اروپای شمالی و اقیانوسیه در حد بالا و در جنوب آمریکا، به میزان متوسط و میزان شیوع آن در آفریقا و آسیا کم می‌باشد. اغلب مطالعات حاکی از آن است که در کمتر از ۵٪ موارد عوامل مستعد کننده به طور ژنتیکی به ارث می‌رسند، اگر چه بعضی این رقم را تا ۱۰٪ نیز ذکر کرده‌اند.^۴ عوامل خطرزای سرطان پستان به مسایل باروری زنان شامل: قاعدگی زودرس، ناباروری، سن بالا در هنگام اولین زایمان، یائسگی دیررس، رژیم غذایی و فعالیت جسمانی و فاکتورهای هورمونی درون‌زا (سطح بالای استروژن آزاد نسبت به استروژن متصل به پروتئین‌های سرم) یا برونزا (استفاده طولانی مدت از قرص‌های جلوگیری از بارداری یا هورمون درمانی جایگزینی در زنان یائسه)، مرتبط می‌باشد. در ایران نیز مانند بسیاری از کشورهای در حال توسعه سرطان پستان شایعترین سرطان بوده و به عنوان یک مسئله بسیار مهم بهداشتی، درمانی زنان محسوب می‌گردد و از نظر شیوع دومین فراوانی را بعد از سرطان سیستم خون ساز و لنفاوی بدن به خود اختصاص داده است.^۵

پژوهشگران طی تحقیقات همه‌گیرشناسی در سراسر جهان توانسته‌اند عوامل مستعد کننده سرطان پستان را که از نظر بالینی دارای اهمیت زیادی می‌باشند، گزارش دهند.

مهمترین عوامل مستعد کننده سرطان پستان شامل سن، سابقه خانوادگی سرطان پستان، رژیم غذایی پرچربی، چاقی، عوامل تولید مثل و هورمونی مانند اولین قاعدگی زودرس، یائسگی دیررس، ناباروری، بیماری‌های خوش‌خیم پستان، مقادیر بالای استروژن در هورمون درمانی جایگزینی در زمان یائسگی و سابقه سرطان رحم، تخمدان و کولون می‌باشند.^۶ میزان ابتلاء به سرطان پستان پس از یائسگی ۶ برابر ابتلاء در دوران قبل از یائسگی است. قاعدگی زودرس و یائسگی دیررس به دلیل اینکه پستان طی سال‌های متممادی در معرض استروژن و پروژسترون بیشتری قرار می‌گیرد، خطر ابتلاء به سرطان پستان را بالا می‌برد.^۷

بسیاری از محققین امروزه به روشی نوین در بررسی سرطان پستان دست یافته‌اند. این روش استفاده از هندسه فرکتال است.^۸ فرکتال‌ها عبارت از ساختارهای هندسی پیچیده هستند. علم فرکتال که به بررسی این ساختارها می‌پردازد در سال ۱۹۷۵ ابداع گردید و امروزه نه تنها در علوم مهندسی بلکه در علوم پزشکی نیز جایگاه ویژه‌ای یافته است.^۹ فرکتال‌ها در تشخیص بیماری‌های استخوانی و مدل‌سازی ساختار استخوان‌ها و تحلیل تغییرات ساختار آنها و تحلیل ریتم و ضربان قلب و تشخیص بیماری‌های قلبی کاربرد دارند. هر چند به نظر می‌رسد هر کجا که یک بی‌نظمی و اغتشاش ساختاری وجود دارد، هندسه فرکتال می‌تواند کارآیی دیاگنوستیک و پروگنوستیک خوبی داشته باشد.^{۱۰} از آنجایی که سرطان‌ها نیز نوعی بی‌نظمی سلولی و نسجی محسوب می‌شوند، می‌توان با کمی کردن این مسأله و گزارش آن در قالب عدد فرکتال ابعاد این بی‌نظمی را نشان داد.^{۱۱} در این مطالعه به بررسی ارتباط بین عدد فرکتال در بیماران مبتلا به سرطان پستان و گرید پاتولوژیک سرطان در آنها پرداختیم.

مواد و روش‌ها

این پژوهش از نوع مطالعه توصیفی - تحلیلی مقطعی است که بر روی ۶۰ خانم مبتلا به سرطان پستان از نوع داکتال و با درجه پاتولوژیک ۲ و ۳ که به بیمارستان بوعلی مراجعه نموده بودند، انجام شده است. نمونه‌گیری به شیوه در دسترس (Convenient) بود و از کلیه بیماران علاوه بر اسلایدهای پاتولوژی، عکس‌هایی جهت بررسی توسط نرم‌افزار مخصوص محاسبه عدد فرکتال گرفته شد که برای این منظور از روش

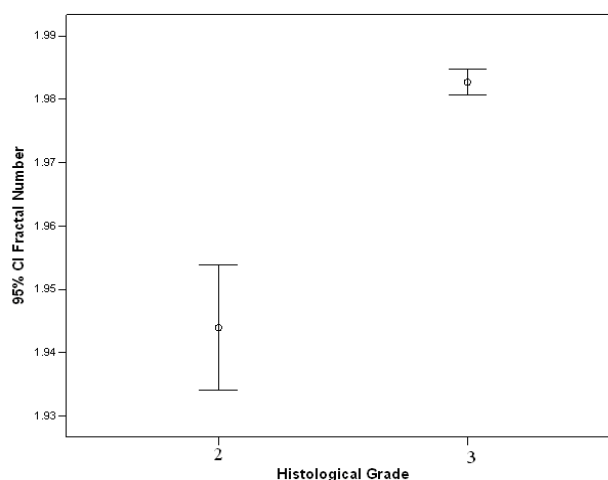
Box-Counting و از نرم افزار MATLAB نسخه R2007a

استفاده گردید.

متغیرهای مورد بررسی شامل سن، درجه تومور، سایز تومور، عدد فرکتال و ریسک فاکتورهای سرطان پستان بودند. برای تحلیل داده‌ها از آزمون‌های تی مستقل، تحلیل واریانس یک طرفه آزمون دقیق فیشر و آزمون کای دو بهره گرفته شد. تمامی محاسبات آماری داده‌ها نیز به کمک نرم افزار آماری SPSS نسخه ۱۵ انجام شد.

یافته‌ها

میانگین سنی خانم‌های مورد بررسی در این مطالعه $52/48 \pm 10/83$ سال بود. ۳۸ نفر (۶۳/۳ درصد) گرید ۲ و ۲۲ نفر (۳۶/۷٪) گرید ۳ بودند. میانگین اندازه تومور $2/8 \pm 1/48$ سانتیمتر بود. میانگین عدد فرکتال در تمام نمونه‌ها $1/95 \pm 0/03$ بود. مقایسه میانگین عدد فرکتال نشان داده که اختلاف آماری معنی‌داری در میانگین این عدد در گرید دو و گرید سه وجود دارد و میانگین عدد فرکتال در گرید ۲ برابر با $1/94 \pm 0/03$ و در گرید ۳ برابر با $1/98 \pm 0/04$ بود ($P=0.001$) (نمودار ۱).



نمودار ۱- نمودار مقایسه‌ای میانگین عدد فرکتال در دو گرید ۲ و ۳

بحث و نتیجه‌گیری

فرکتال تصویر هندسی چند جزئی است که می‌توان آن را به تکه‌هایی تقسیم کرد که انگار هر تکه یک کپی از "کل" تصویر است.^۷ به سختی می‌توان باور کرد که چیزی مانند فرکتال‌ها بتواند اینقدر پیچیده و سخت باشد و در عالی‌ترین سطوح ریاضی به کار رود و در عین حال در امر تحقیق به سادگی مورد استفاده قرار گیرد.^۸ می‌توانیم بگوییم که هندسه فرکتال حرکت اشکال در فضا را ثبت می‌کند و یا ناهمواری دنیا و انرژی و تغییرات دینامیک آن را نشان می‌دهد. در کل فرکتال در عین پیچیدگی به سادگی می‌تواند مورد استفاده قرار گیرد.^۹

در مجموع در مطالعات قبلی نشان داده شده بود که عدد فرکتال می‌تواند نشان دهنده خوش‌خیمی یا بدخیمی یک توده باشد؛^{۹،۸} اما این که آیا می‌توان با استفاده از عدد فرکتال به گرید تومور بدخیم نیز پی برد یا خیر موضوعی است که در این مطالعه مورد بررسی قرار گرفت و نتایج جالبی به دست آمد و مشخص گردید که هرچه عدد فرکتال بیشتر می‌شود، گرید تومور نیز بالاتر می‌رود.

فرکتال از دید هندسی به شیئی گویند که دارای سه ویژگی زیر باشد: اول اینکه دارای خاصیت خود متشابهی باشد یا به تعبیر دیگر Self-Similar باشد، در مقیاس خرد بسیار پیچیده باشد و بعد آن یک عدد صحیح نباشد.^{۹،۸} در مطالعه ما همچون بسیاری از مطالعات ارتباطی بین سایر عوامل خطر و عدد فرکتال پیدا نشد.^{۱۰،۱۱}

یافته‌های این مطالعه حاکی از ارتباط آماری معنادار بین عدد فرکتال و گرید هیستوپاتولوژیک تومور بودند و به عبارتی با افزایش گرید هیستوپاتولوژیک سرطان پستان، عدد فرکتال نیز به طور قابل ملاحظه‌ای افزایش می‌یابد. بنابراین عدد فرکتال می‌تواند مفهومی کمی از گرید تومور باشد که به عنوان یکی از تعیین‌کننده‌های پیش‌آگهی سرطان پستان قابل اندازه‌گیری باشد.

Abstract:

Quantification of Morphological Changes in Breast Cancer by Fractal Analysis

Mirmalek S. A. MD^{*}, Yarandi N. S. MD^{**}, Tafazoli Shadpour M. MD^{***}

Saatian M. MD^{****}, Raeesi H. MD^{*****}, Jafargholi Rangraz E. MD^{***}, Salehi M. PhD^{*****}

(Received: 30 August 2010 Accepted: 11 Dec 2010)

Introduction & Objective: Fractals are complex geometric structures, which was introduced in 1975, and gained special place in medicine. Fractals are used in diagnosis of bone disease and structural of bone malignancies and heart arrhythmia diseases and it seems that fractals can be brought in any structural anarshaes, like cancers, for diagnosis and prognosis evaluation by quantifying it and expressing it in terms of fractal geometry. In this study we evaluate pathologic grades or breast carcinomas by fractal analysis.

Materials & Methods: In this cross-sectional study 60 women with breast ductal carcinoma, of pathology grades 2 and 3, were recruited. They were randomly selected among 1000 women in Boali Hospital, Tehran, Iran, during the years 2008 to 2010. From all the patients some photographs from the smears with pathological standard and with Digital Sony Camera (700 Mega-pixel) were taken to analyze them by MATLAB software (version 7.0.1.246 [R14] Service Pack 3, Tehran, Iran) via Box-Counting method. The used analytical methods were ANOVA and T tests.

Results: The mean age of the women were 52.48 ± 10.83 of these, 38(63.3%) had grade 2 and 22 (36.7%) had grade 3. The average size of tumor was 2.8 ± 1.48 . The mean fractal count was 1.95 ± 0.03 . There was a significant association between fractal count and pathological grade and the mean fractal count was 1.94 ± 0.03 in grade 2 and 1.98 ± 0.004 in grade 3 patients ($P < 0.001$).

Conclusions: According to our results, it may be concluded that fractal count is a prognostic indicator in breast cancer patients. However, it is recommended to perform further studies with higher sample volume and also in other caners to obtain more definitive results.

Key Words: Breast Cancer, Fractal

* Assistant Professor of General Surgery, Azad University of Medical Sciences and Health Services, Boali Hospital, Tehran, Iran

** General Practitioner, Azad University of Medical Sciences and Health Services, Boali Hospital, Tehran, Iran

*** Biomedical Engineering, Amirkabir University, Tehran, Iran

**** Pathologist, Azad University of Medical Sciences and Health Services, Boali Hospital, Tehran, Iran

***** Pathologist, Kasra Hospital, Tehran, Iran

***** Assistant Professor of Biostatistics, Department of Biostatistics, Faculty of Management and Medical Informatics, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

References:

1. Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Thun MJ. Cancer statistics, 2009. *CA Cancer J Clin.* 2009; 59(4): 225-49.
2. Qaseem A, Snow V, Sherif K, Aronson M, Weiss KB, Owens DK. Screening mammography for women 40 to 49 years of age: a clinical practice guideline from the American College of Physicians. *Ann Intern Med.* 2007; 146(7): 511-5.
3. Smigal C, Jemal A, Ward E, et al. Trends in breast cancer by race and ethnicity: update 2006. *CA Cancer J Clin.* 2006; 56(3): 168-83.
4. Humphrey LL, Helfand M, Chan BK, Woolf SH. Breast cancer screening: a summary of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med.* 2002; 137(5 Part 1): 347-60.
5. Vahabi M. Breast cancer screening methods: a review of the evidence. *Health Care Women Int.* 2003; 24(9): 773-93.
6. Gail MH, Costantino JP, Pee D, et al. Projecting individualized absolute invasive breast cancer risk in African American women. *J Natl Cancer Inst.* 2007; 99(23): 1782-92.
7. Nguyen T, Rangayyan R. Shape Analysis of Breast Masses in Mammograms via the Fractal Dimension. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc.* 2005; 3: 3210-3.
8. Dey P, Mohanty SK. Fractal dimensions of breast lesions on cytology smears. *Diagn Cytopathol.* 2003; 29(2): 85-6.
9. Li H, Giger ML, Olopade OI, Lan L. Fractal analysis of mammographic parenchymal patterns in breast cancer risk assessment. *Acad Radiol.* 2007; 14(5): 513-21.
10. Crişan DA, Lesaru M, Dobrescu R, Vasilescu C. Fractal analysis in the diagnosis of breast tumors. *Chirurgia (Bucur).* 2007; 102(1): 27-30.
11. Krasowska M, Grzywna ZJ, Mycielska ME, Djamgoz MB. Fractal analysis and ionic dependence of endocytotic membrane activity of human breast cancer cells. *Eur Biophys J.* 2009; 38(8): 1115-25.