

مقاله پژوهشی

تعیین عوامل موثر بر پیش آگهی بقای بدون بیماری بیماران سرطان پستان

پریسا مختاری حصار^۱، زینب مقدمی فرد^۱، رضا خدابخشی^۲، محمودرضا گوهری^{۳*}

^۱ کارشناس ارشد آمار زیستی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

^۲ آنکولوژیست، دپارتمان آنکولوژی، بیمارستان فیاض بخش، تهران، ایران

^۳ دانشیار، دکترای تخصصی آمار زیستی، مرکز تحقیقات مدیریت بیمارستانی، گروه آمار و ریاضی، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران

* نویسنده مسئول: تهران، دانشگاه علوم پزشکی تهران. دانشکده مدیریت و اطلاع رسانی پزشکی. گروه آمار و ریاضی

پست الکترونیک: m-gohari@sina.tums.ac.ir

وصول: ۹۱/۹/۱۹ اصلاح: ۹۱/۱۱/۱۱ پذیرش: ۹۱/۱۲/۲۱

چکیده

زمینه و هدف: سرطان پستان شایع ترین سرطان در زنان و دومین علت مرگ ناشی از سرطان پس از سرطان ریه می باشد. میزان بقا شاخص مهمی جهت ارزیابی تاثیرات روش های درمانی و تشخیصی در سرطان پستان می باشد. هدف از این مطالعه بررسی عوامل موثر بر بقای بیماران سرطان پستان می باشد.

مواد و روش کار: این پژوهش از نوع مطالعات همگروهی تاریخی است. طی سال های ۱۳۸۵ تا ۱۳۸۸ تعداد ۳۴۵ زن مبتلا به سرطان پستان برای درمان به بیمارستان شهید فیاض بخش تهران مراجعه نمودند که نمونه مطالعه را تشکیل می دهند. بیماران تا اردیبهشت ماه سال ۱۳۹۱ مورد پیگیری قرار گرفته و آخرین وضعیت آنان از لحاظ مرگ یا متاستاز ثبت گردید. برای تحلیل داده ها از مدل کاکس استفاده گردید. اجرای مدل و تحلیل داده ها در نرم افزار R انجام شد.

یافته ها: در این مطالعه میانگین سن بیماران ۴۹/۹ سال با انحراف معیار ۱۱/۰۱ بود. میان زمان بقا برابر ۴۳/۳ ماه بدست آمد. دو متغیر تعداد گره های لنفاوی درگیر بین سه تا ده ($P=0/001$) و درجه بدخیمی تومور ($P=0/026$) به عنوان عوامل پیش آگهی دهنده بیماری سرطان پستان شناخته شدند. متغیرهای سن، گیرنده استروژن، گیرنده پروستروژن و $HER2$ معنی دار نبودند. میزان خطر مرگ در بیماران با درجه بدخیمی سوم $HR=1/32$ (با فاصله اطمینان 95% (۱/۶۹ و ۱/۰۳)) برابر بیماران با درجه بدخیمی دوم می باشد. همچنین میزان خطر مرگ در بیماران با گره های لنفاوی درگیر بین ۳ تا ۱۰، $HR=2/36$ برابر بیمارانی با تعداد گره های لنفاوی درگیر صفر می باشد (با فاصله اطمینان 95% (۳/۹۷ و ۱/۴۶)).

نتیجه گیری: با توجه به تشخیص بیماری در مراحل پیشرفته در نتیجه مراجعه بیماران در مراحل پیشرفته بیماری، بایستی لزوم آموزش به زنان ایرانی در جهت شناسایی سرطان پستان در مراحل اولیه بیماری توسط مراکز بهداشتی با جدیت دنبال شود.

واژه های کلیدی: سرطان پستان، عوامل پیش آگهی، بقای بدون بیماری.

مقدمه

چندان می کند. علیرغم پیشرفتهای چشمگیر در تشخیص و درمان سرطان پستان، مرگ و میر در نتیجه سرطان پستان در زنان مبتلا با وجود انجام جراحی و درمانهای لازم به عنوان معضل پزشکی همچنان باقی مانده است [۴]. باید به این نکته توجه داشت که تشخیص به موقع سرطان قبل از عود بیماری برای درمان سرطان اهمیت دارد، زیرا بیمارانی که در مرحله عود بیماری تشخیص داده می شوند، شانس بقای کمتری دارند. بنابراین مارکرهای پیش آگهی معتبر مورد نیاز هستند تا به

سرطان یکی از شایع ترین علل مرگ و میر در کشورهای پیشرفته و در حال پیشرفت از جمله ایران است [۱]. سرطان پستان پس از سرطان ریه، دومین علت مرگ و میر ناشی از سرطان در زنان و پس از سرطان غیرملانومی پوست، شایعترین سرطان زنان است [۲]. علاوه بر شیوع بالای سرطان پستان در ایران، توجه به این مسئله که زنان ایرانی در مقایسه با کشورهای توسعه یافته، حداقل یک دهه زودتر به این بیماری گرفتار می شوند [۳]، اهمیت آن را دو

پزشکان در جهت اتخاذ تصمیمات درمانی مناسب کمک کنند [۵].

تعیین میزان بقاء بیماران مبتلا به سرطان یکی از روش‌هایی است که به گسترش خدمات درمانی، اجرای برنامه‌های مربوط به سرطان و ارزیابی تاثیر روش‌های درمانی جدید کمک می‌کند [۶].

در ایران، مطالعات مختلفی در مورد بقاء بیماران مبتلا به سرطان پستان انجام شده که در آنها نقش عوامل پیش‌آگهی دهنده مانند درجه بدخیمی تومور، گیرنده استروژن (ER)، گیرنده پروژسترون (PR)، گیرنده رشد فاکتور اپیدرمی انسانی (HER2) و اندازه تومور در میزان بقاء بیماران مورد بررسی قرار گرفته است. با توجه به اینکه در بسیاری از موارد این بیماری در مراحل پیشرفته تشخیص داده می‌شود، بررسی عوامل پیش‌آگهی دهنده در تشخیص زودتر این بیماری می‌تواند موثر باشد [۷-۱۲]. این پژوهش در نظر دارد که عوامل پیش‌آگهی دهنده بقاء بیماران مبتلا به سرطان پستان که تحت درمان جراحی قرار گرفتند با استفاده از مدل رگرسیونی خطرات متناسب کاکس مورد مطالعه قرار دهد.

روش کار

این مطالعه از نوع مطالعات همگروهی تاریخی^۱ می‌باشد که تعداد ۳۴۷ زن مبتلا به سرطان پستان، که طی سال‌های ۱۳۸۵ تا ۱۳۸۸ برای درمان به بیمارستان شهید فیاض بخش تهران مراجعه نمودند نمونه مورد بررسی را تشکیل می‌دهند. این بیماران در هنگام پذیرش تحت عمل جراحی ماستکتومی رادیکال (MRM)^۲ یا جراحی حفظ پستان (BCS)^۳ قرار گرفته و پس از آن درمان‌های کمکی^۴ دریافت نمودند. تعدادی از بیماران نیز بدون جراحی شیمی‌درمانی شده بودند. بیماران که در پرونده‌های آنها آدرس و شماره‌تلفن برای پیگیری‌های بعدی وجود داشت، تا اردیبهشت ماه سال ۱۳۹۱ مورد پیگیری قرار گرفته و آخرین وضعیت آنان ثبت گردید. آخرین وضعیت فرد از جهت زنده بودن یا وقوع متاستاز، از طریق پرونده بیمار و تماس تلفنی بدست آمد.

متاستاز بیماران توسط یکی از روش‌های بیوشیمی، اشعه X، اولتراسوند یا افزایش در مارکرهای خونی سرطان که در نهایت مورد تأیید انکولوژیست بوده مشخص و ثبت گردید و فاصله زمانی بین زمان جراحی و زمان متاستاز را بدون بیماری در نظر گرفته شده است و بقای بیماران در این دوره زمانی بدست آمد.

متغیرهای کمکی که در این مطالعه برای بدست آوردن عوامل پیش‌آگهی برای بقای بیماران پس از جراحی مورد بررسی قرار گرفتند عبارتند از: سن بیمار (در زمان جراحی)، اندازه تومور (کمتر از ۲ سانتی متر، ۲ تا ۵ سانتی متر، بیش از ۵ سانتی متر و تهاجم به پوست و قفسه سینه)، درجه بدخیمی تومور (I, II, III)، تعداد گره‌های درگیر (صفر، ۱ تا ۳، ۳ تا ۱۰، بیش از ۱۰)، گیرنده استروژن (مثبت و منفی)، گیرنده پروستروژن (مثبت و منفی) و گیرنده فاکتور رشد اپیدرمی انسانی (مثبت و منفی). برای تحلیل داده‌ها از مدل مخاطرات متناسب کاکس استفاده شد. برای استفاده از این مدل فرض متناسب بودن بوسیله باقیمانده‌های شونفلد بررسی گردید که مورد تأیید بود. برای انجام تجزیه و تحلیل داده‌ها از نرم افزار R در سطح معنی داری ۵ درصد استفاده گردید.

در این پژوهش فاصله زمانی بین زمان جراحی تا آخرین زمان پیگیری یا فوت بیمار در نظر گرفته شد. در این مطالعه دوره بدون بیماری فاصله زمانی بین درمان تا وقوع اولین پیشامد، که مرگ یا متاستاز می‌باشد در نظر گرفته شد. برای بدست آوردن عوامل پیش‌آگهی بیماری با استفاده از مدل مخاطرات کاکس ابتدا تمامی متغیرها را وارد مدل کرده سپس متغیرهای معنی‌دار شده به روش forward در مدل وارد می‌شود تا اثر متغیرهای کمکی بر روی مدت زمان بقای بیماران سنجیده شود و عوامل پیش‌آگهی بدست بیایند.

یافته‌ها

سن بیماران مورد مطالعه بین ۲۴ تا ۷۶ سال، با میانگین ۴۹/۹ و انحراف معیار ۱۱/۰۱ سال بود. میانگین زمان بقا بدون بیماری برابر ۴۳/۵ بدست آمد و میانگین پیگیری برابر ۵/۴۴ ماه بود. از بین ۳۴۷ بیمار، ۴۶ بیمار (۱۳/۲ درصد) فوت کردند که ۴۰ نفر (۱۱/۵ درصد) از آنان دچار متاستاز شده بودند و ۳۰۱ بیمار (۸۶/۷ درصد) زنده ماندند. در بین

- 1-Historical Cohort
- 2-Modified Radical Mastectomy
- 3-Breast Conserving Surgery
- 4-Adjuvant

جدول ۱: ویژگی‌های بیماران مبتلا به سرطان پستان در بیمارستان فیاض‌بخش تهران

متغیر	سطح	تعداد(درصد)	
درجه بدخیمی تومور	I	۳۴(۱۰/۴)	
	II	۱۶۶(۵۰/۸)	
	III	۱۱۰(۳۳/۶)	
تعداد گره های درگیر	وضعیت نامعلوم	۱۷(۵/۲)	
	صفر	۱۰۸(۳۲/۶)	
	یک تا ۳	۹۲(۲۷/۸)	
	بین ۳ تا ۱۰	۷۲(۲۱/۷)	
	بیشتر از ۱۰	۳۱(۹/۴)	
	وضعیت نامعلوم	۲۸(۸/۵)	
	اندازه تومور	کمتر از ۲ سانتی متر	۵۶(۱۶/۶)
		بین ۲ تا ۵ سانتی متر	۱۶۱(۴۷/۷)
بیشتر از ۵ سانتی متر		۷۳(۲۱/۷)	
تهاجم به پوست و قفسه سینه		۲۶(۷/۷)	
وضعیت نامعلوم		۲۱(۳/۶)	

بقای بدون بیماری یک ساله، دو ساله و پنج ساله بیماران به ترتیب برابر ۹۲ درصد، ۸۸ درصد و ۷۶ درصد با فواصل اطمینان ۹۵ درصد به ترتیب برابر (۹۵ و ۸۹)، (۹۱ و ۸۴)، (۸۳ و ۶۹) برآورد گردید. بقای بدون بیماری سه ساله بیماران که جراحی MRM داشتند برابر ۸۴٪ با فاصله اطمینان ۹۵ درصد (۸۸ و ۸۰) بود و بیماران با جراحی BCS برابر ۸۸٪ با فاصله اطمینان ۹۵ درصد (۹۲ و ۸۴) بود. از مجموع ۲۶۱ بیماری که جراحی MRM داشتند، ۵۱ نفر دچار متاستاز یا مرگ شده بودند. در بین

بیمارانی که زنده ماندند، ۲۸۰ نفر (۹۳ درصد) بدون متاستاز و ۲۱ نفر (۷ درصد) دارای متاستاز بودند. ۱۶۶ نفر از بیماران (۵۰/۸ درصد) دارای درجه بدخیمی تومور در سطح ۲ بودند. ۱۶۱ نفر از بیماران اندازه تومور بین ۲ تا ۵ سانتی متر داشتند که بیشترین فراوانی را دارا بود (۴۷/۷ درصد). ۲۶۱ بیمار (۷۵/۶ درصد) جراحی ماستکتومی رادیکال و ۷۶ نفر (۲۲ درصد) جراحی حفظ پستان داشتند. ویژگی های تومور بیماران مورد مطالعه در جدول ۱ گزارش شده است.

جدول ۲: برآورد اثرات متغیرهای کمکی بر روی بقاء بیماران سرطان پستان در تحلیل تک متغیره کاکس

P	مخاطره نسبی (HR)	خطای معیار	برآورد	متغیر
۰/۴۷	۱/۰۱	۰/۰۱	۰/۰۱	سن
				درجه بدخیمی تومور
			گروه پایه	I
۰/۰۵۷	۰/۷۴	۰/۱۵	-۰/۳	II
* < ۰/۰۰۱	۱/۴۲	۰/۱	۰/۳۵	III
				گیرنده استروژن
			گروه پایه	منفی
* ۰/۰۰۵	۰/۴۱	۰/۳۲	-۰/۸۹	مثبت
				گیرنده پروستروژن
			گروه پایه	منفی
* ۰/۰۳۱	۰/۵	۰/۳۲	-۰/۶۹	مثبت
				HER2
			گروه پایه	منفی
۰/۲۶	۰/۶۵	۰/۳۸	۰/۴۳	مثبت
				تعداد گره های درگیر
			گروه پایه	صفر
۰/۳۱	۰/۶۹	۰/۳۶	-۰/۳۶	یک تا ۳
* < ۰/۰۰۱	۱/۷۵	۰/۱۶	۰/۵۶	بین ۳ تا ۱۰
۰/۱۴	۱/۲۷	۰/۱۵	۰/۲۴	بیش از ۱۰
				اندازه تومور
			گروه پایه	کمتر از ۲ سانتی متر
۰/۷	۰/۹۴	۰/۱۵	-۰/۰۶	بین ۲ تا ۵ سانتی متر
۰/۶۸	۱/۰۵	۰/۱۱	۰/۰۵	بیشتر از ۵ سانتی متر
* ۰/۰۱۶	۱/۲۸	۰/۱۰۳	۰/۲۵	تهاجم به پوست و قفسه سینه

* در سطح ۰/۰۵ درصد معنی دار

جدول ۳: برآورد اثرات متغیرهای کمکی بر روی بقاء بیماران سرطان پستان در تحلیل چند متغیره کاکس

P	مخاطره نسبی (HR)	خطای معیار	برآورد	عوامل خطر
				درجه بدخیمی تومور
			گروه پایه	II
*.۰/۰۲۶	۱/۳۲	۰/۱۲۵	۰/۲۸	III
				گیرنده استروژن
			گروه پایه	منفی
۰/۳۶	۰/۵۴	۰/۶۸	-۰/۶۲	مثبت
				گیرنده پروستروژن
			گروه پایه	منفی
۰/۹۶	۰/۹۷	۰/۶۸	-۰/۰۳	مثبت
				تعداد گره های درگیر
			گروه پایه	صفر
۰/۲۸	۱/۸۷	۰/۵۸	۰/۶۳	یک تا ۳
*.۰/۰۰۱	۲/۳۶	۰/۲۶	۰/۸۷	بین ۳ تا ۱۰
۰/۲۳	۱/۳۲	۰/۲۳	۰/۲۸	بیش از ۱۰
				اندازه تومور
			گروه پایه	کمتر از ۲ سانتی متر
۰/۷۹	۱/۰۹	۰/۳۳	۰/۰۸	بین ۲ تا ۵ سانتی متر
۰/۵۷	۱/۱۴	۰/۲۳	۰/۱۳	بیش از ۵ سانتی متر
۰/۴۳	۱/۱۷	۰/۲	۰/۱۶	تهاجم به پوست و قفسه

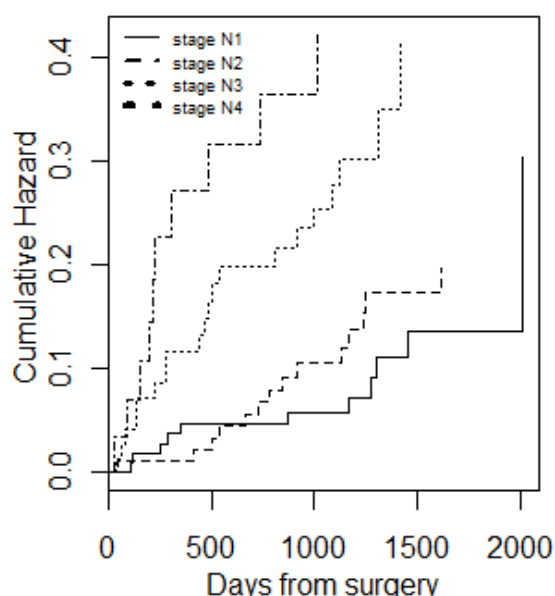
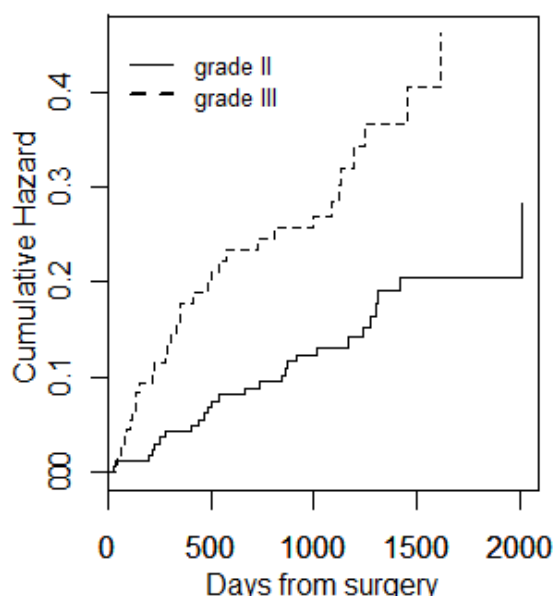
سینه

* در سطح ۰/۰۵ درصد معنی دار

متغیرهای معنی دار طبق نتایج بدست آمده در جدول ۳، دو عامل درجه بدخیمی سطح سه ($P=۰/۰۲۶$) و تعداد گره های لنفاوی درگیر بین ۳ تا ۱۰ ($P=۰/۰۰۱$) به عنوان عوامل پیش آگهی دهنده در بروز مرگ و متاستاز شناخته شدند.

با توجه به نتایج جدول ۳، میزان خطر مرگ و متاستاز برای بیماران سرطان پستان با درجه بدخیمی سطح سه تقریباً ۰/۵ برابر درجه بدخیمی سطح دو است در مورد

۷۶ بیماری که جراحی BCS داشتند ۱۳ مرگ یا متاستاز مشاهده گردید. برای شناسایی عوامل پیش آگهی دهنده مرتبط با بقاء، ابتدا متغیرها را یکی یکی وارد مدل می کنیم تا اثر هر یک از عوامل بدون حضور عوامل دیگر بررسی شود. متغیرهای گیرنده استروژن، گیرنده پروستروژن، درجه بدخیمی تومور اندازه تومور و تعداد گره های لنفاوی درگیر بین ۳ تا ۱۰ در مدل تک متغیره معنی دار شدند. اما متغیرهای HER2 و سن معنی دار نبودند.



نمودار ۱: منحنی مرگ یا متاستاز به تفکیک عوامل معنی

بحث

در مطالعه حاضر، عوامل موثر بر بقای بیماران سرطان پستان که طی سال‌های ۱۳۸۵ تا ۱۳۸۸ به بیمارستان فیاض بخش تهران مراجعه کردند، با استفاده از مدل رگرسیونی خطرات متناسب کاکس مورد بررسی قرار گرفت. این مدل از جمله مدل‌های پر کاربرد برای تحلیل داده‌های طولی بقا به شمار می‌رود. مطالعات زیادی به تعیین و بررسی عوامل پیش‌آگهی دهنده در بیماران مبتلا به سرطان پستان با استفاده از مدل خطرات متناسب پرداخته است [۳۰-۷، ۱۷، ۲۸].

یافته‌ها نشان داد، میانگین سنی بیماران مورد مطالعه در زمان جراحی برابر ۴۹/۹ سال بود. ۴۲/۶ درصد بیماران در زمان جراحی سن بالای ۵۰ سال داشتند. یافته‌های برخی مطالعات در ایران حاکی از این مسئله است که میانگین سن تشخیص و عمل در ایران از ۴۶ سال تا ۴۸ سال می‌باشد [۱۷-۱۴] که در این مطالعه نیز میانگین سن ابتلا به بیماری در ایران کم می‌باشد. باید توجه داشت که میانگین سن زنان ایرانی مبتلا به سرطان پستان کمتر از زنان کشورهای اروپای غربی و آمریکای شمالی می‌باشد و

عامل خطر درجه بدخیمی تومور چون در درجه اول هیچگونه پیامدی (مرگ یا متاستاز) مشاهده نشد، گروه پایه را گروه درجه دوم در نظر گرفتیم. و میزان خطر مرگ و متاستاز در گروه بیماران با تعداد گره‌های درگیر بین ۳ تا ۱۰ تقریباً ۲.۵ برابر بیمارانی با تعداد گره‌های لنفوای درگیر صفر (گروه پایه) می‌باشد. متغیر اندازه تومور و گیرنده استروژن و پروژسترون به عنوان عامل پیش‌آگهی در بقای بیماران شناخته نشد ($P > 0.05$). نمودار ۱، منحنی خطر مرگ و متاستاز بیماران را به تفکیک نوع درجه بدخیمی و تعداد گره‌های درگیر را نشان می‌دهد. با توجه به شکل دیده می‌شود که بیمارانی که درجه بدخیمی سطح سه داشتند، افزایش تعداد گره‌های درگیر موجب افزایش خطر مرگ نسبت به بیمارانی که درجه بدخیمی سطح دو بودند شده است. همچنین در عامل معنی دار تعداد گره‌های درگیر برای بیماران در گروه تعداد گره‌های درگیر بین ۱ تا ۳ میزان خطر مرگ بالاتر بوده است.

های لنفاوی درگیر بین ۳ تا ۱۰ به عنوان یک عامل موثر در بقای بیماران شناخته شد و میزان خطر مرگ یا بروز متاستاز، نسبت به بیماران با تعداد گره‌های لنفاوی درگیر صفر تقریباً ۲.۵ برابر می باشد. در این گروه از بیماران بقای کمتری نسبت به بیماران با تعداد گره های لنفاوی درگیر بیشتر از ۱۰ مشاهده می شود.

نتیجه گیری

این مطالعه نشان داد که عامل تعداد گره‌های لنفاوی درگیر و عامل درجه بدخیمی تومور بر بقای بیماران سرطان پستان موثر بوده اما دلیلی بر پیش‌آگهی دهنده عوامل گیرنده استروژن و گیرنده پروژسترون، گیرنده فاکتور رشد اپیدرمی انسانی (HER2) و سن بیماران یافت نگردید. تشخیص این بیماری در مراحل پیشرفته آن می تواند در نتیجه مراجعه بیماران در مراحل پیشرفته بیماری باشد. برای جلوگیری از اثرات نامطلوب این بیماری بر زندگی افراد و افزایش طول عمر بیماران تشخیص زود هنگام (که توسط بیمار بهتر صورت می پذیرد) نقش بسزایی دارد. لذا مراکز بهداشتی بایستی بیشتر از گذشته به آموزش های لازم در مورد چگونگی معاینه توسط زنان و بالا بردن سطح آگاهی شان بپردازند. در این زمینه رسانه ها می توانند ابزار کمی مفیدی باشند تا از اثرات نامطلوب این بیماری پیشگیری به عمل بیاید.

تشکر و قدردانی

بدینوسیله از پزشکان و پرستاران بخش انکولوژی بیمارستان فیاض‌بخش تهران به خاطر حمایت‌ها و تلاش‌ها در جهت گردآوری داده‌ها و انجام این مطالعه سپاسگزاری می‌گردد.

References

1. Berrino F. Survival of cancer patients in Europe: The Eurocare-2 study, International Agency for research on cancer, Oxford university press, oxford 1999.
2. Ferlay J , Bray F ,Pisani P, Parkin D.M. globocan2002: Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide, IARC Cancer-Base 2004.
3. Harirchi Iraj, Karbakhsh Mojgan, Kashefi Amir, Momtahn Amir Javad. Breast cancer in Iran: results of a multi-center study, APJCP.2004; 5 (1): 24-27

تقریباً یک دهه زودتر به این بیماری دچار می شوند [۱۹-۱۸]. در مطالعه ای در تگزاس میانگین سن بیماران سرطان پستان برابر ۵۶.۷ سال بوده است [۲۰]. در مطالعه حاضر بررسی عوامل موثر بر بقا، یافته ها نشان داد که عامل سن با میزان بقا ارتباط معنی داری ندارد که این یافته مطابق با برخی مطالعات می باشد [۲۱-۲۲] در برخی مطالعات نیز به رابطه معکوس بین سن و بقای بیمار دست یافته اند [۲۳، ۷]. عامل گیرنده رشد فاکتور اپیدرمی انسانی HER2 در این مطالعه معنی دار نشد که این نتیجه مطابق با برخی مطالعات می باشد [۲۴]. در این پژوهش گیرنده استروژن، گیرنده پروژسترون به عنوان عوامل پیش‌آگهی دهنده در بروز مرگ یا متاستاز شناخته نشدند که این یافته در برخی مطالعات تایید شده است [۲۵-۳۱]. درجه بدخیمی تومور سوم به عنوان عامل معنی‌دار در پیش‌آگهی مرگ یا متاستاز شناخته شد که مطابق با برخی مطالعات بود [۱۹] و نشان داده شد که بیماران با درجه بدخیمی سطح دوم و سوم، بقای کمتری نسبت به بیماران با درجه بدخیمی اول داشتند. در این مطالعه میزان بروز متاستاز یا خطر مرگ برای بیماران با درجه سوم بدخیمی تومور تقریباً ۱.۵ برابر درجه دوم بدخیمی تومور در بین بیماران بدست آمد. متغیراندازه تومور در برخی از مطالعات به عنوان یک عامل پیش‌آگهی دهنده در بقای بیماران نشان داده شده است [۱۸، ۳۵]. اما در مطالعه حاضر این متغیر در مدل چند متغیره معنی‌دار نشد که مطابق با برخی مطالعات می باشد [۱۹]. در این مطالعه مانند برخی مطالعات دیگر تعداد گره های لنفاوی درگیر به عنوان یکی از عوامل پیش‌آگهی معنی‌دار شده است [۳۶-۳۲] با توجه به نتایج به دست آمده تعداد گره-

4. Uría José A, Stahle-Bäckdahl Mona, Seiki Motoharu, Fueyo Antonio, López-Otín Carlos, Regulation of collagenase expression in human breast carcinoma is mediated by stromal epithelial cell interactions, Cancer Research 1997; 57(21):4882-8.
5. Souss T, Beroud, C. Significance of TP53 mutation in human cancer: a critical analysis of mutations at dinucleotide Hum Mutat 2003; 21:192-200
6. Gordis L. Epidemiology, Fifth ed. Pennsylvania: Saunders Company; 2000

7. Yaghmaei S, Bani Hashemi G, Gohabani R, Survival rate following treatment of primary breast cancer in semnan, Iran (1991-2002), Journal of Semnan University of medical sciences 2008; 19(2): 111-116.
8. Saki A, Hajizadeh E, Tehranian N, Evaluation the risk factors of breast cancer using the analysis of tree models, the journal of OFOGH-E-DANESH 2011; 17 (2): 60-68.
9. Mirzaei HR, Sabahat A, Nasrolahi F, Mohammadi-Yeganeh L, Correlation between ER, PR, HER2 receptors and prognostic factors in breast cancer, Pajouhandeh 2010, 15(4): 152-6
10. Najafi B, Fakheri T, Fadakaresoghe GH, Relationship of HER2 with other clinical pathological diagnostic criteria in breast cancer patients, journal of guilan university of medical sciences 2006; 15(57): 21-27.
11. Faradmal J, Kazemnejad A, Khodabakhshi R, Hajizadeh E, Gohari M.R. Comparing three adjuvant chemotherapy regimens after modified radical mastectomy in breast cancer patients using log-logistic. Journal of semnan university of medical sciences; 1389, 36(4): 279-87
12. Rajaei Fard A, Talei A, Baneshi M. Survival analysis models for breast cancer patients in Shiraz 1993-2002, Journal of medical research 1384; 3(4): 41-50
13. Kleinbaum DG, Klein M, Survival Analysis: A self-learning text. Second ed, United State of America: Springer; 1996.
14. Bakhtiari A, Hah-Ahmadi M, 5 year assessment of breast cancer at Rajai hospital, Babolsar (1991-1996), The Iranian Journal of obstetrics, Gynecology and Infertility 2006; 9: 47-52.
15. Vahdaninia MS, Harirchi AM, Montazeri A, Five years survival in Iranian breast cancer patients: A prospective study, Payesh 2003; 2: 141-148.
16. Akbari MC, Mirzaei HR, Soori H, 5 years survival of breast cancer in shohad-e-tajrish and jorjani hospitals, Hakim 2006; 9: 39-44
17. Zafarghandi A, Harirchi I, Ebrahimi M, Zamani N, Jarvandi S, Kazemnezhad A, Breast cancer in Iran, A review of 3085 pathological records, The journal of Tehran faculty of medicine 1998; 56: 42-47.
18. Gohari Mahmood R, Mahmoudi Mahmood, Mohammed Kazem, Pasha Einollah, Khodabakhshi Reza. Recurrence in breast cancer analysis with frailty model, Saudi Med J 2006; 27(8): 1187-1193.
19. Vahdaninia M, Montazeri A, Breast cancer in Iran: a survival analysis, Asian Pac J Cancer Prev, 2004; 5(2): 223-5
20. Carlo JT, Grant MD, Knox SM, Jones RC, Hamilton CS, Livingston SD, Kuhn JA, Survival analysis following sentinel lymph node biopsy: A validation trial demonstrating its accuracy in staging early breast cancer, BUMC Proceeding 2005; 18: 103-107.
21. Heydari ST, Mehrabani D, Tabei SZ, Azarpira N, Vakili MA. survival of breast cancer in southern Iran. IJCP. 2009; 1: 51-54
22. Akbari ME, Khayamzadeh M, Khoshnevis SJ, Nafisi N, Akbari A, Five and ten years survival in breast cancer patients mastectomies vs. breast conserving surgeries personal experience. IJBC. 2008, 1(2): 53-56
23. Fisch T, Pury P, Probst N, Variation in survival after diagnosis of breast cancer in Switzerland, Ann Oncol, 2005; 16: 1882-1888.
24. Rondeau V, Daniel C, Pierre J, Maximum penalized likelihood estimation in frailty models, Lifetime Data Analysis 2003, 9: 139-153
25. Horita K, Yamaguchi A, Hirose K, "et al", Prognostic factors affecting disease-free survival rate following surgical resection of primary breast cancer, Eur J Histochem: 2001. 45(1): 73-84
26. Gulliksen S. M, Jor E, Lie K I, Laken T, Akerstedt J, Qsteras O, Respiratory infections in Norwegian dairy calves, American Dairy Science Association 2009. 92(10): 5139-5146.
27. Kreike B, Hart G, Bartelink H, J M, Vijver VD, Analysis of breast cancer related gene using natural splines and the cox proportional hazard model to identify prognostic association, Breast Cancer Res Treat 2010; 122: 711-720.
28. Wolberg WH, Street WN, Mangasarian OL. Importance of nuclear morphology in breast cancer prognosis; 1999. 5: 3542-48
29. Dawood S, Brglio K, Esteva FJ, "et al", Defining prognosis for women with breast cancer and CNS metastases by HER2 status, Ann Oncol 2008. 19: 1242-48
30. Faber A, Fournier A, Mesrine S, "et al", Oral progestagens before menopause and breast cancer risk, British Journal of Cancer 2007; 96: 841-844.

31. Kurt-Omurlu I, Ozdamar K, Ture M, Comparison of Bayesian Survival Analysis and Cox regression analysis in simulated and Breast Cancer data sets, *Expert Systems with Applications* 2009;36:11341-11346
32. Yashin Anatoli I, Iachine Ivan A, Begun Alexander Z, Vaupel James W, Hidden frailty: myths and reality, *Research report* 2001;34:34-48
33. Wienke Andreas, *Frailty Models in survival models*, Boca Raton: Chapman&Hall; 2011.
34. Andersen P K, Gill R. D, *Cox's Regression Model for Counting Processes: A Large Sample Study*, *Annals of Statistics* 1982; (10):1100-1120.
35. Vaupel JW, Manton KG, Stallard E, The impact of heterogeneity in individual frailty on the dynamics of mortality, *Demography* 1979;16:439-454.
36. Yoshida M, Shimizu CH, Fukutomi T, Tsuda H, Kinoshita T, Akashi-Tanaka S, Ando M, Hojo T, Fujivara Y, "et al", prognostic factors in young japanese woman with breast cancer: prognostic value of age at diagnosis, *Jpn Jclin Oncol*:2011.41(2)180-89

Original Article

Identification Prognostic factors for disease-free survival in breast Cancer patients

MokhtariHesari P¹, Moghadami Fard Z¹, khodabakhshi R², Gohari MR^{3*}

¹M.Sc in Biostatistics, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

²Oncologist, Oncology department, Fayazbakhsh Hospital, Tehran, Iran

³Associate Professor of Biostatistics, Hospital Management Research Center, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

***Corresponding Author:**
Associate Professor,
Department of Statistics &
Mathematics, Hospital
Management Research Center,
Iran University of Medical
Sciences
Email:

Abstract

Background & Objectives: Breast cancer is the most common cancer in women and the second leading cause of cancer death after lung cancer. Survival rate is an important index to evaluate the effects of treatment and diagnostic methods of breast cancer. The purpose of this study is to investigate the factors affecting the survival of breast cancer patients.

Material & Methods: This study is a kind of survival analysis studies. During 2006-2009, 347 women with breast cancer were treated in Fayazbakhsh Hospital, Tehran. All patients were followed up until 2012 April. A cox regression model was used to determine the prognostic factors. All statistical methods run in R software version 2.10.

Results: In this study, the mean age of patients was 49.9 years with a standard deviation of 11.01. The result of this study showed that grade and number of involved lymph nodes were prognostic factors ($p < 0.05$). Age, size of tumor, PR, ER, and HER2 were not identified as prognostic factors ($p > 0.05$). Hazard ratio of metastasis or death for involved lymph nodes (within 3-10) was HR= 2.5 times of patients with zero involved lymph nodes (CI%95(1/03, 1/69)). Patents with grade 3 had risk of metastasis or death HR=1.5 times of grade 2 (CI%95(1/46, 3/97)).

Conclusion: The education of women for early diagnosis by Health centers is necessary.

Key words: breast cancer, prognostic factors, disease-free survival.

Submitted:9 Dec 2012

Revised:30 June 2013

Accepted:11 Mar 2013