

ORIGINAL ARTICLE

Factors Affecting Recurrence in Breast Cancer Using Cox Model

Narges Ghorbani¹,
Jamshid Yazdani Cherati²,
Kazem Anvari³,
Nasrin Ghorbani⁴

¹ MSc Student in Biostatistics, Student Research Committee, Faculty of Public Health, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

² Associate Professor, Department of Biostatistics, Health Sciences Research Center, Faculty of Public Health, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

³ Associate Professor, Department of Oncology and Radiotherapy, Cancer Research Centre, Faculty of Medicine, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran

⁴ Medical Records Technician, Omid Hospital, Mashhad, Iran

(Received June 15, 2015 Accepted September 28, 2015)

Abstract

Background and purpose: The aim of this study was to estimate the disease-free survival rate, in female patients with breast cancer and determining the level of influencing factors.

Materials and methods: In a retrospective cohort study, the records of 377 patients attending Mashhad Omid hospital, Iran, spanning the years 2006 to 2011 were selected using convenience sampling. The patients were followed up until April 2014. Data analyses were done in SAS (ver.9.3) applying Cox's semi-parametric regression method. The time after surgery until first recurrence or metastasis was considered as the dependent variable.

Results: From 377 patients (mean age: 49 years) 249 (0.66%) were found to have no any metastasis, while 128 (34%) had metastasis. Using Kaplan-Meier's nonparametric method, the probability of the disease-free survival in 2920 days (8 years) follow-up was estimated to be 52.5% (mean time: 6 years and 3 months). There were significant differences between disease-free survivals in different tumor sizes and the involved lymph nodes and type of invasive breast cancer. Also, increase of recur risk or metastasis was found to be associated with increases in size of tumor, in number of involved lymph nodes and in the level of cancer anti-gene CA 15-3 before first recur. The hazard ratio of the chance of metastasis occurrence while controlling other variables increased 19% against per unit increase in the size of tumor, 10% per involved number of lymph nodes, and 0.6 % per unit increase in CA 15-3 antigen.

Conclusion: The CA 15-3 antigen was determined as the prognostic factor for occurrence of metastasis alongside tumor size and the number of involved nodes.

Keywords: Disease-free survival, metastasis, breast neoplasm, Kaplan-Meier

J Mazandaran Univ Med Sci 2015; 25(132): 32-39 (Persian).

بررسی عوامل موثر بر مدت زمان عود سرطان پستان با استفاده از مدل کاکس

نرگس قربانی^۱

جمشید یزدانی چراتی^۲

کاظم انوری^۳

نسرين قربانی^۴

چکیده

سابقه و هدف: هدف از این مطالعه، برآورد بقای بدون بیماری، در بیماران زن مبتلا به سرطان پستان و تعیین اثر عوامل خطر می‌باشد.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه کوهرت گذشته نگر، پرونده ۳۷۷ بیمار که طی سال‌های ۱۳۸۵ تا ۱۳۹۰ به بیمارستان امید مشهد مراجعه کرده بودند، به صورت نمونه‌گیری در دسترس انتخاب گردید. وضعیت بیماران تا فروردین ۱۳۹۳ مورد پیگیری قرار گرفت. تحلیل داده‌ها با نرم افزار آماری SAS 9.3 و با روش رگرسیونی نیمه پارامتری کاکس، با تعیین متغیر وابسته زمان پس از جراحی تا رخداد اولین عود یا متاستاز انجام گرفت.

یافته‌ها: از میان ۳۷۷ بیمار با میانگین سنی ۴۹ سال، ۲۴۹ نفر (۶۶ درصد) عدم رخداد متاستاز و ۱۲۸ نفر (۳۴ درصد) رخداد متاستاز داشته‌اند. با روش ناپارامتری کاپلان مایر، احتمال بقای بدون بیماری برای ۲۹۲۰ روز پیگیری معادل ۸ سال، ۵۲/۵ درصد با میانه ۶ سال و سه ماه محاسبه گردید. بین میزان بقا بدون بیماری، برای بیماران با اندازه‌های متفاوت تومور و تعداد غدد در گیر تفاوت معنی‌دار وجود داشت ($P < 0.01$). افزایش خطر عود یا متاستاز بیماری، با افزایش اندازه تومور، افزایش تعداد گره‌های لنفی در گیر و افزایش میزان نشانگر سرطان CA 15-3 (ml/u) قبل از عود، در ارتباط است. نسبت شانس بروز خطر متاستاز بیماری به طور همزمان با کنترل سایر متغیرها، به ازای هر واحد افزایش در اندازه تومور، ۱۹ درصد، به ازای افزایش هر یک گره لنفی در گیر، ۱۰ درصد و به ازای هر واحد افزایش در میزان نشانگر CA 15-3 u/ml، ۰/۶ درصد افزایش می‌یابد.

استنتاج: بر اساس نتایج، افزایش نشانگر CA 15-3 در کنار اندازه تومور و تعداد غدد در گیر، به عنوان عوامل پیش‌آگهی دهنده خطر بروز متاستاز یا عود تعیین شدند.

واژه‌های کلیدی: بقای بدون بیماری، متاستاز، سرطان پستان، کاپلان مایر

مقدمه

هر ساله در جهان، در حدود یک میلیون مورد ابتلا جدید، به سرطان پستان گزارش می‌شود. طبق منابع، این

- مولف مسئول: جمشید یزدانی چراتی - ساری: کیلومتر ۱۸ جاده خزر آباد، مجتمع دانشگاهی پامبر اعظم، دانشکده بهداشت دانشجویی کارشناسی ارشد آمارزیستی، کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران
۱. دانشیار، گروه آمارزیستی، مرکز تحقیقات علوم بهداشتی، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران
 ۲. دانشیار، گروه آمارزیستی، مرکز تحقیقات سرطان بیمارستان امید، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران
 ۳. دانشیار، گروه رادیوتراپی و انکولوژی، مرکز تحقیقات سرطان بیمارستان امید، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران
 ۴. کاردان مدارک پزشکی، بیمارستان امید، مشهد، ایران

تاریخ دریافت: ۱۳۹۴/۳/۲۳ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات: ۱۳۹۴/۴/۸ تاریخ تصویب: ۱۳۹۴/۷/۶

آنالیز بقا به روش ناپارامتری کاپلان مایر و مقایسه میزان‌های بقا به به روش آزمون لوگ رنک ومدل رگرسیونی خطرهای متناسب کاکس می‌باشد^(۵).

مواد و روش ها

در این مطالعه کوهررت گذشته نگر، از میان پرونده‌های پزشکی بیماران زن مبتلا به سرطان پستان، که در فاصله سال‌های ۱۳۸۵ الی ۱۳۹۰ به بیمارستان امید مشهد مراجعه کرده و تحت درمان بودند، ۳۷۷ پرونده به روش نمونه‌گیری در دسترس، انتخاب شدند. این بیماران در هنگام پذیرش، مبتلا به متاستاز نبوده و تحت یکی از عمل‌های جراحی ماستکتومی رادیکال تعدیل یافته یا حفظ پستان قرار گرفته و سپس درمان‌های کمکی از قبیل شیمی درمانی، رادیوتراپی، هورمون‌ترایپی دریافت نموده بودند. بیماران تا فروردین ۱۳۹۳ مورد پیگیری قرار گرفتند و وضعیت حیات آنان ثبت گردید. متغیر وابسته، زمان رخداد اولین عود یا متاستاز بیماری در نظر گرفته شد و مدت زمان بدون بیماری، مدت زمان تا وقوع اولین عود یا متاستاز تعریف گردید. طبق متون، عوامل موثر بر مدت زمان بدون متاستاز یا عود بیماری پس از جراحی عبارتند از: سن بیمار (در زمان تشکیل پرونده)، اندازه پاتولوژی تومور، تعداد غدد لنفاوی اگزیلاری در گیر گیرنده فاکتور رشد اپیدرمی انسانی ۲ (Her2) ^(۶) و وضعیت گیرنده‌های پروژتروژن، و استروژن، و میزان‌های آنتی‌ژن سرطان (CA15-3) ^(۷) و آنتی‌ژن (CEA) ^(۸) رشد جنینی در نزدیک‌ترین زمان به تشخیص وقوع عود یا متاستاز

روش آماری

هدف بسیاری از مطالعات اپیدمیولوژیکی و بهداشتی، برآوردن خطر رخداد حوادث یا پیشامدها می‌باشد. این پیشامدها می‌تواند بهبودی بیمار، عود بیماری، مرگ بیمار وغیره تعریف شوند^(۱۰). به طور حتم برای تعدادی از افراد نمونه حادثه مورد نظر روی نخواهد داد. در

سالانه این بیماری در میان زنان ۵۰ ساله در حدود ۲ در ۱۰۰۰ نفر است. طبق منابع مربوطه، از هر ۱۰۰۰ زن ۵۰ ساله دو نفر تشخیص سرطان پستان خواهد داشت. هم‌چنین، تا قبل از ۵۰ سالگی در حدود ۱۵ نفر با تشخیص این بیماری مواجه خواهد شد. طبق بررسی‌ها نرخ شیوع سرطان پستان در حدود ۲ درصد می‌باشد^(۱) طبق انتشارات انجمن سرطان امریکا، احتمال ابتلا زنان به سرطان مهاجم‌پستان، در طی زندگی‌شان، ۱ به ۸/۰۱^(۲) و احتمال مرگ زنان به علت سرطان پستان، ۱ به ۳۳ و یا در حدود ۳/۰۰ می‌باشد^(۲). در سرطان، بازگشت بیماری به صورت عود در همان عضو یا متاستاز در عضو دیگر دیده می‌شود^(۳). ظهور متاستاز یا به دلیل ضعف بیمار و یا به عنوان عاملی برای شکننده‌تر شدن بیمار، سبب در معرض خطر قرار گرفتن بیش تر بیمار می‌شود^(۴). پژوهش‌ها نشان داده‌اند، جراحی و انجام اقدامات درمانی بعد از عمل، خطر عود مجدد بیماری را کاهش و بقای بدون بیماری را تا حد قابل توجهی بهبود می‌بخشد. بر اساس نتایج حاصل از یک کارآزمایی بالینی در آکسفورد انگلستان، بیش از ۵۰ درصد از عود سرطان پستان در زنان، ۵ سال بعد از تشخیص اولیه بیماری روی می‌دهد، که استفاده از هورمون درمانی باعث کاهش خطر عود در ۵ سال اول بعد از جراحی شده است^(۵). نتایج مطالعه‌ای دیگر، روی ۱۳۵ بیمار در سال ۲۰۰۹ نشان داده است، بقای بدون بیماری برای بیماران با گیرنده‌های هورمونیاستروژن و پروژتروژن مثبت، بالای ۸۰ درصد می‌باشد^(۶). هم‌چنین مطالعه‌ای نشان داده است که با مقایسه میزان کاهش آنتی‌ژن رشد جنینی CEA بعد از عمل، این نشانگر می‌تواند فاکتوری موثر بر بقای بدون بیماری سرطان پستان باشد^(۷). هدف از این مقاله، تعیین احتمال بقای بدون بیماری، پس از عمل جراحی، و هم‌چنین، تعیین میزان اثربخشی فاکتورهای موثر بر میزان بقای بدون بیماری در بیماران مبتلا به سرطان پستان می‌باشد. روش‌های آماری متفاوتی برای بررسی تعیین میزان اثر بخشی عوامل بر عود بیماری وجود دارد. یکی از این روش‌ها،

$$HR^{\wedge} = \frac{h^{\wedge}(t, X_1)}{h^{\wedge}(t, X_0)} = \frac{h_0(t)e^{\sum_{i=1}^p \beta_i x_i}}{h_0(t)e^{\sum_{i=1}^p \beta_i x_i}} = \exp\left(\sum_{i=1}^p \beta_i (X^* i - X_i)\right)$$

با در نظر گرفتن مقادیر یک و صفر برای سطوح مورد نظر، نسبت خطر عامل مفروض به صوت رابطه زیر و مستقل از زمان، تعریف می‌شود.

$$HR = \exp(\beta_i)$$

تجزیه و تحلیل‌ها داده‌ها با نرم‌افزار آماری SAS9.3 در سطح معنی‌داری $0.05 < p$ -value انجام شده است. تفسیر نتایج با نسبت خطر یا HR و احتمالات کاپلان مایر و ملاک معنی‌داری با p -value انجام شده است.

یافته‌ها

سن بیماران مطالعه بین ۲۵ سال تا ۸۰ سال با میانگین سنی ۴۹/۲۲ سال و انحراف معیار ۱۱/۴۶ به دست آمد. طول بازه پیگیری بیماران، ۲۹۲۰ روز، معادل ۸ سال، و میانه زمان بقای بدون بیماری ۲۲۶۶ روز معادل ۶ سال و ۳ ماه برآورد گردید. احتمال زمان بقای بدون بیماری یا متابازار و عود ۵۲/۵ درصد به دست آمد. از میان ۳۷۷ نفر بیمار مبتلا به سرطان پستان ۶۶ درصد (۲۴۹ نفر) با عدم رخداد متابازار یا عود و ۳۴ درصد (۱۲۸ نفر) با رخداد متابازار یا عود رو برو شده‌اند. از میان ۱۲۸ نفر با رخداد متابازار ۷۵ درصد (۹۶ نفر) یک‌بار عود یا متابازار، ۱۷/۲ درصد (۲۲ نفر) دو بار عود یا متابازار، ۳/۹ درصد (۵ نفر) سه بار عود یا متابازار و ۳/۹ درصد (۵ نفر) بیش از ۳ بار عود یا متابازار را تجربه کرده‌اند. احتمالات کاپلان مایر و آماره لوگ رنک برای مقایسات میزان بقای بدون بیماری برای گروه‌های متفاوت، در جدول شماره ۱ آورده شده است.

در گروه نوع سرطان مهاجم پستان، لبولاک کارسینیوم بیشترین میزان بقای بدون بیماری را بعد از جراحی به میزان ۷۲٪ و سایر انواع دیگر کارسینیوم، کمترین احتمال را به میزان ۳۹٪ داشته است. بر اساس آزمون لوگ رنک، تفاوت میزان بقای بدون بیماری در انواع سرطان‌های

مطالعات بقا، این افراد، مشاهدات ناتمام یا سنسور نامیده می‌شوند. سنسور به واحدهایی از نمونه اطلاق می‌شود، که تا پایان زمان مطالعه، حادثه مورد نظر برایشان روی نداده است(۱۱). بیمارانی که تا فروردین ۱۳۹۳ دچار عود مجدد یا متابازار نشده بودند و زنده مانده بودند، هم‌چنین، افرادی که مراحل درمانی آن‌ها در مراکز درمانی دیگر در حال انجام بود، یا به هر نحوی دسترسی به وضعیت حیات و اطلاع از عود بیماری آن‌ها امکان پذیر نبود (مرگ بیمار یا در دسترس نبودن شماره تماس) به عنوان موارد سنسور شده از راست، در نظر گرفته شدند. برای محاسبه احتمالات بقا بدون عود یا متابازار بیماری در گروه‌های متفاوت بیماران از به روش حد حاصل ضربی کاپلان مایر استفاده گردید.

$$S(X) = \begin{cases} 1 & T < t_1 \\ \prod_{t_i \leq t} \left(1 - \frac{d_i}{y_i}\right) & T > t_1 \end{cases}$$

زمان مشاهده اولین شکست t_1 و d_1 نمایانگر تعداد شکست‌ها و y تعداد افرادی است که رخداد حادثه را تجربه نکرده‌اند(۱۲). برای تعیین عوامل موثر بر عود بیماری و میزان اثربخشی آنان، روش رگرسیونی نیمه پارامتری خطرات متناسب کاکس مورد استفاده قرار گرفت.تابع مخاطره کاکس برای متغیر توضیحی x به صورت زیراست(۱۱):

$$h_i(t) = \exp(\beta_1 x_{1i} + \dots + \beta_p x_{pi}) h_0(t)$$

اگر نمونه‌ای به حجم n ($i=1, 2, \dots, n$) داشته باشیم، برداری از عوامل x ($j=1, \dots, p$) در نظر بگیرید. زمان‌های خطر، توسط تابع ربط $\exp(\beta x)$ به عوامل مرتبط شده‌اند. (t) تابع خطر پایه وقتی مقادیر تمام عوامل برای آن فرد، برابر صفر باشند، در نظر گرفته می‌شود(۱۳). اثر عوامل در میزان خطر بروز پیشامد مورد نظر، به صورت نسبت‌های خطر در دو سطح آن تعریف می‌شود. یک سطح به عنوان سطح پایه در نظر گرفته شده و اثر سطوح دیگر نسبت به اثر سطح مبنای سنجیده می‌شود.

بیشتر شده است. این افزایش خطر یا کاهش بقا معنی دار است. احتمالات کاپلان مایر در سایر گروه ها معنی دار نبوده است. طبق نتایج جدول شماره ۲، میزان افزایش نشانگر یا آنتی ژن CA15-3 با ($p=0.003$) معنی دار است به عبارتی دیگر، هر واحد افزایش در میزان این نشانگر، خطر عود یا متاستاز بیماری را به میزان 0.6 درصد افزایش می دهد. همچنین، میزان افزایش اندازه تومور با ($p<0.01$) معنی دار است، به این ترتیب که به ازای هر یک سانتی متر افزایش در اندازه تومور، خطر عود یا متاستاز بیماری 1.9 درصد افزایش می یابد. افزایش در تعداد گره های در گیرها ($p<0.01$) معنی دار بوده است و بیان می کند، با افزایش هر یک گرمه به تعداد گره های در گیر خطر متاستاز یا عود بیماری 1.0 درصد افزایش پیدا می کند. افزایش نشانگر یا آنتی ژن CEA، هر چند با ($p=0.051$) معنی دار به شمار نیامد.

جدول شماره ۲: برآورد اثر عوامل موثر بر پیش آگهی خطر بروز عود بیماری یا متاستاز پس از جراحی با روش رگرسیونی کاکس

	متغیر	SLR معنی داری	فاصله اطیبان	HR
۰/۰۵۱	نشانگر CEA قلی از عود یا متاستاز	(۰/۹۸)	(۱)	۰/۹۹
۰/۰۰۳	نشانگر CA15-3 قلی عود یا متاستاز	(۱/۰۰۲ ۱/۰۱)	۱/۰۰۶	۱/۰۰۶
<۰/۰۱	اندازه تومور	(۱/۰۷ ۱/۱۳)	۱/۱۹	۱/۱۹
<۰/۰۱	تعداد گره های در گیر زیر بغل	(۱/۰۵ ۱/۱۶)	۱/۱۰۷	۱/۱۰۷
NS	HER2	(۰/۸۶ ۱/۰۵)	۱/۱۳	۱/۱۳
NS	گیرنده استروژن	(۰/۴۳ ۱/۴۸)	۱/۲۴	۱/۲۴

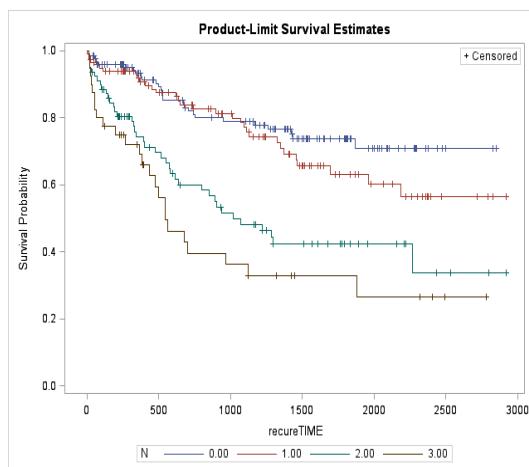
بحث

میانگین سنی تشخیص بیماری 49 سال به دست آمد که با یافته های سایر مطالعات انجام شده در کشور، که عمده تا میانگین سنی را بین 45 تا 50 سال گزارش کرده اند، تطبیق دارد^(۵). در این مطالعه، عامل سن در مدل تک متغیره و چند متغیره، تاثیر معنی داری را از خود نشان نداد^(۶). تعداد گره های لنفی در گیر، هم در مدل تک متغیره ($HR=1/0.8$) و هم در چند متغیره ($HR=1/10$) به عنوان یک عامل موثر بر میزان بقای بدون بیماری، گزارش شد. در مطالعات خذابخشی و افزایش تعداد غدد در گیر، خطر رخداد متاستاز یا عود با حجم نمونه $2/5$ برابر کمتر از حجم نمونه

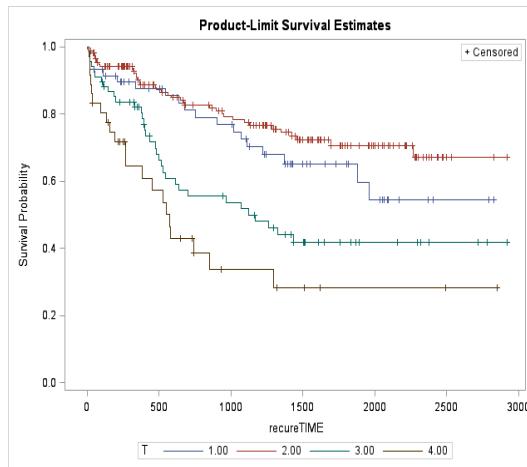
پستان معنی دار است. بیماران با اندازه تومور بین 2 تا 5 سانتی متر، بیشترین احتمال میزان بقای بدون بیماری را به میزان $0/67$ به خود اختصاص داده اند.

جدول شماره ۱: توصیف مشخصات بیماری سلطان پستان در بیماران مبتلا به خطر رخداد متاستاز و عدم رخداد متاستاز

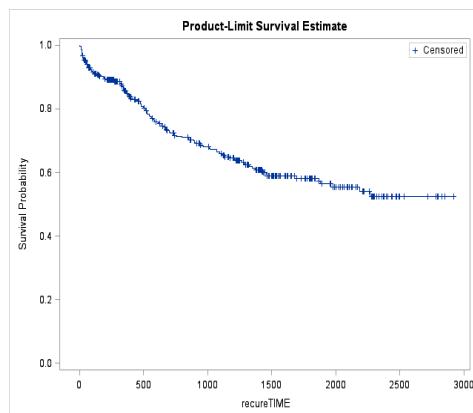
فع	کارستوم	دکمال	بلوار	مدونلای	سایر	ناعلم	اندازه تومور	عداد گره های لنفی در گیر	درجه میتوولوژیک بیماری
۰/۵۱	(۳۰/۹)۸/۲	(۲۰/۱)۸/۰/۷	(۱۰/۰)۸/۴/۶						صفرا
۰/۷۲	(۳۲)۸/۵	(۲۴/۹)۶/	(۸)۶/۳						۳۶۱
P<۰/۰۳	-	(۱۱)۲/۹	(۱۱)۴/۴	(۰)					بین ۱۰-۱۵
۰/۳۹	(۳۲)۵/۸	(۱۳)۵/۳	(۹)۷						بین ۱۵-۲۰
	(۳۰)۸/	(۰)	(۳)۷/۲/۳						بین ۲۰-۲۵
									بین ۲۵-۳۰
									بین ۳۰-۳۵
									بین ۳۵-۴۰
									بین ۴۰-۴۵
									بین ۴۵-۵۰
									بین ۵۰-۵۵
									بین ۵۵-۶۰
									بین ۶۰-۶۵
									بین ۶۵-۷۰
									بین ۷۰-۷۵
									بین ۷۵-۸۰
									بین ۸۰-۸۵
									بین ۸۵-۹۰
									بین ۹۰-۹۵
									بین ۹۵-۱۰۰
									بین ۱۰۰-۱۰۵
									بین ۱۰۵-۱۱۰
									بین ۱۱۰-۱۱۵
									بین ۱۱۵-۱۲۰
									بین ۱۲۰-۱۲۵
									بین ۱۲۵-۱۳۰
									بین ۱۳۰-۱۳۵
									بین ۱۳۵-۱۴۰
									بین ۱۴۰-۱۴۵
									بین ۱۴۵-۱۵۰
									بین ۱۵۰-۱۵۵
									بین ۱۵۵-۱۶۰
									بین ۱۶۰-۱۶۵
									بین ۱۶۵-۱۷۰
									بین ۱۷۰-۱۷۵
									بین ۱۷۵-۱۸۰
									بین ۱۸۰-۱۸۵
									بین ۱۸۵-۱۹۰
									بین ۱۹۰-۱۹۵
									بین ۱۹۵-۲۰۰
									بین ۲۰۰-۲۰۵
									بین ۲۰۵-۲۱۰
									بین ۲۱۰-۲۱۵
									بین ۲۱۵-۲۲۰
									بین ۲۲۰-۲۲۵
									بین ۲۲۵-۲۳۰
									بین ۲۳۰-۲۳۵
									بین ۲۳۵-۲۴۰
									بین ۲۴۰-۲۴۵
									بین ۲۴۵-۲۵۰
									بین ۲۵۰-۲۵۵
									بین ۲۵۵-۲۶۰
									بین ۲۶۰-۲۶۵
									بین ۲۶۵-۲۷۰
									بین ۲۷۰-۲۷۵
									بین ۲۷۵-۲۸۰
									بین ۲۸۰-۲۸۵
									بین ۲۸۵-۲۹۰
									بین ۲۹۰-۲۹۵
									بین ۲۹۵-۳۰۰
									بین ۳۰۰-۳۰۵
									بین ۳۰۵-۳۱۰
									بین ۳۱۰-۳۱۵
									بین ۳۱۵-۳۲۰
									بین ۳۲۰-۳۲۵
									بین ۳۲۵-۳۳۰
									بین ۳۳۰-۳۳۵
									بین ۳۳۵-۳۴۰
									بین ۳۴۰-۳۴۵
									بین ۳۴۵-۳۵۰
									بین ۳۵۰-۳۵۵
									بین ۳۵۵-۳۶۰
									بین ۳۶۰-۳۶۵
									بین ۳۶۵-۳۷۰
									بین ۳۷۰-۳۷۵
									بین ۳۷۵-۳۸۰
									بین ۳۸۰-۳۸۵
									بین ۳۸۵-۳۹۰
									بین ۳۹۰-۳۹۵
									بین ۳۹۵-۴۰۰
									بین ۴۰۰-۴۰۵
									بین ۴۰۵-۴۱۰
									بین ۴۱۰-۴۱۵
									بین ۴۱۵-۴۲۰
									بین ۴۲۰-۴۲۵
									بین ۴۲۵-۴۳۰
									بین ۴۳۰-۴۳۵
									بین ۴۳۵-۴۴۰
									بین ۴۴۰-۴۴۵
									بین ۴۴۵-۴۵۰
									بین ۴۵۰-۴۵۵
									بین ۴۵۵-۴۶۰
									بین ۴۶۰-۴۶۵
									بین ۴۶۵-۴۷۰
									بین ۴۷۰-۴۷۵
									بین ۴۷۵-۴۸۰
									بین ۴۸۰-۴۸۵
									بین ۴۸۵-۴۹۰
									بین ۴۹۰-۴۹۵
									بین ۴۹۵-۵۰۰
									بین ۵۰۰-۵۰۵
									بین ۵۰۵-۵۱۰
									بین ۵۱۰-۵۱۵
									بین ۵۱۵-۵۲۰
									بین ۵۲۰-۵۲۵
									بین ۵۲۵-۵۳۰
									بین ۵۳۰-۵۳۵
									بین ۵۳۵-۵۴۰
									بین ۵۴۰-۵۴۵
									بین ۵۴۵-۵۵۰
									بین ۵۵۰-۵۵۵
									بین ۵۵۵-۵۶۰
									بین ۵۶۰-۵۶۵
									بین ۵۶۵-۵۷۰
									بین ۵۷۰-۵۷۵
									بین ۵۷۵-۵۸۰
									بین ۵۸۰-۵۸۵
									بین ۵۸۵-۵۹۰
									بین ۵۹۰-۵۹۵
									بین ۵۹۵-۶۰۰
									بین ۶۰۰-۶۰۵
									بین ۶۰۵-۶۱۰
									بین ۶۱۰-۶۱۵
									بین ۶۱۵-۶۲۰
									بین ۶۲۰-۶۲۵
									بین ۶۲۵-۶۳۰
									بین ۶۳۰-۶۳۵
									بین ۶۳۵-۶۴۰
									بین ۶۴۰-۶۴۵
									بین ۶۴۵-۶۵۰
									بین ۶۵۰-۶۵۵
									بین ۶۵۵-۶۶۰
									بین ۶۶۰-۶۶۵
									بین ۶۶۵-۶۷۰
									بین ۶۷۰-۶۷۵
									بین ۶۷۵-۶۸۰
									بین ۶۸۰-۶۸۵
									بین ۶۸۵-۶۹۰
									بین ۶۹۰-۶۹۵
									بین ۶۹۵-۷۰۰
									بین ۷۰۰-۷۰۵
									بین ۷



میزان بقای بدون افراد با تعداد متفاوت گره های لنفاوی در گیر



میزان بقای بدون بیماری افراد با اندازه های متفاوت تومور



میزان بقای بدون بیماری کل بیماران

نمودار شماره ۱: میزان بقا بدون بیماری در گروه های مختلف بیماران

- (۱) اندازه تومور کمتر از 2cm ۲- اندازه تومور بین [2,5] ۳- اندازه تومور بیش از 5cm ۴- تومور مهاجم به پوست و قفسه سینه
- (۰-۱) تعداد صفر غده در گیر در زیر بغل ۱- بین ۱-۳- غده در گیر در زیر بغل ۲- بین ۹-۱۰ غده در گیر در زیر بغل

نشانگر ۳ ca15-3، ۳ درصد افزایش می یابد(۲۱). هم چنان،
ساختمان نشان داده اند، اندازه گیری سه ماهه نشانگر
ca15-3 حساسیت و ویژگی مناسبی روی تشخیص زود
هنگام عود سرطان پستان زنان ایرانی دارد(۱۹). هر چند
که بر اساس نتایج سایر مطالعات، افزایش نشانگر
CA 15-3 و CEA مطالعه حاضر نشان داد که نشانگر
دارد(۲۱،۹). اما نتایج مطالعه حاضر نشان داد که نشانگر
CEA به عنوان یک عامل موثر نیست ($p=0.051$). با
توجه به نمودار شماره ۱ میزان بقا بدون عود یا متاستاز
بیماری در ۸ سال پیگیری، ۵۲/۵ درصد به دست آمد.

مطالعه حاضر، با نسبت خطر بالاتر، این نتیجه تایید شده است(۱۵،۵). گیرنده های هورمونی استروژن و HER2، هم در مدل های تک متغیره و هم در حضور سایر متغیرها، تاثیر معنی داری تداشت(۱۶-۱۸). نشانگر های CEA ng/ml و CA15-3 u/ml به عنوان یک فاکتور تاثیر گذار، می توانند در شناسایی عود تومور کمک کننده باشند(۱۹). در این مطالعه، نشانگر CA15-3 به عنوان یک عامل موثر و معنی دار با $HR=1.006$ به دست آمد(۲۱،۲۰،۹).

Keshaviah و همکارانش در سال ۲۰۰۶ نشان داده اند، که نرخ افزایش خطر عود بیماری با افزایش

افزایش بازه زمانی بدون رخداد متاستاز یا عود و هم‌چنین افزایش طول عمر بیمار پس از عمل جراحی، می‌تواند مفید باشد.

از محدودیت‌های مطالعه حاضر می‌توان به نقص در ثبت اطلاعات پرونده‌ها از قبیل نتایج آزمایشات و عدم ثبت و آزمایش میزان نشانگرها برای همه بیماران و عدم دسترسی به چگونگی روند درمان و بهبودی بیماران اتباع کشورهای دیگر و سایر شهرستان‌های کشور اشاره کرد.

سپاسگزاری

از مدیریت بیمارستان امید، مسئول بخش مدارک پزشکی و پرسنل بخش مدارک پزشکی و پذیرش قدردانی می‌گردد. این مقاله تحت حمایت مالی کمیته تحقیقات دانشجویی دانشگاه علوم پزشکی مازندران قرار دارد.

در مطالعه‌ای در سال ۲۰۰۱ میزان بقای بدون بیماری پس از جراحی، برای ۹ سال پیگیری در ۱۴۵۳ بیمار، ۵۳ درصد به دست آمد که نتیجه مطالعه حاضر را تایید می‌کند.^(۲۲). در مطالعه مقدمی فرد و همکاران، نرخ ۳ ساله و ۵ ساله بقای بدون بیماری، برای سرطان سینه، ۰/۷۸ و ۰/۷۲ به دست آمد.^(۲۳). هم‌چنین گوهری و همکاران نرخ بقای ۵ ساله بقای بدون بیماری را ۰/۷۲، گزارش کردند.^(۵). می‌توان نتیجه گرفت با افزایش زمان، خطر عود یا متاستاز مجدد بیماری افزایش و احتمال عدم رخداد متاستاز یا عود، کاهش میابد. علاوه بر این نشانگر CA 15-3 در کنار اندازه تومور و تعداد غدد در گیر، به عنوان عوامل پیش‌آگهی دهنده خطر بروز متاستاز و عود بیماری سرطان پستان در طول ۸ سال پیگیری، تعیین شدند. لزوم توجه متخصصین به میزان تغییرات دوره‌ای و طولی نشانگرهای سرطان به خصوص CA 15-3 در

References

1. McPherson K, Steel CM, Dixon JM. ABC of breast diseases.breast cancer—epidemiology, risk factors, and genetics. BMJ 2000; 321(7261): 624-628.
2. Javadi B. Breast Cancer. 12th ed. Iran-Babol: Avishan-community Assistance to Cancer Patients; 2007. (Persian).
3. Lamont EB, Herndon JE, Weeks JC, Henderson IC, Earle CC, Schilsky RL, et al. Measuring disease-free survival and cancer relapse using Medicare claims from CALGB breast cancer trial participants (companion to 9344). J Natl Cancer Inst 2006; 98(18): 1335-1338.
4. Gohari MR, Moghadami Fard Z, Abolghasemi J, Mohammadi M, Mokhtari P. Prognostic factors of metastases in breast cancer patients using the recurrent Andersen-Gill model. Koomesh 2013; 14(4): 483-489 (Persian).
5. khodabakhshi R, Gohari MR, Moghaddami fard Z, Foadzi H, Vahabi N. Disease-free survival of breast cancer patients and identification of related factores. Razi Journal of Medical Science 2011; 18(89): 27-33 (Persian).
6. Hugh J, Hanson J, Cheang MC, Nielsen TO, Perou CM, Dumontet C, et al. Breast cancer subtypes and response to docetaxel in node-positive breast cancer: use of an immunohistochemical definition in the BCIRG 001 trial. J Clin Oncol 2009; 27(8): 1168-1176.
7. Ebeling FG, Stieber P, Untch M, Nagel D, Konecny GE, Schmitt UM, et al. Serum CEA and CA 15-3 as prognostic factors in primary breast cancer. Br J Cancer 2002; 86(8): 1217-1222.
8. Mokarian F, Mokarian Sh, Ramezani A. Relations of Disease-Free Survival and

- Overall Survival with Age and Primary Metastases in Patients with Breast Cancer. IUMS 2013; 31(225): 112-120 (Persian).
9. Park BW, Oh JW, Kim JH, Park SH, Kim KS, Kim JH, et al. Preoperative CA 15-3 and CEA serum levels as predictor for breast cancer outcomes. Ann Oncol 2008; 19(4): 675-681.
 10. Belot A, Rondeau V, Remontet L, Giorgi R, CENSUR working survival group. A joint frailty model to estimate the recurrence process and the disease-specific mortality process without needing the cause of death. Stat Med 2014; 33(18): 3147-3166.
 11. Kleinbaum DG, Mitchel K. Survival analysis: A Self-Learning Text, 3rd ed. New york: Statistics for Biology and Health, 2012.
 12. Roshany D, Azadi NA, Esmail Nasab N, Yaghoubi M. Application of parametric, semiparametric and nonparametric approaches in survival analysis of patients with acute myocardial infarction. J North Khorasan Univ Med Sci 2012; 3(5): 45-51 (Persian).
 13. Nardi A, Schemper M. Comparing Cox and parametric models in clinical studies. Stat Med 2003; 22(23): 3597-3610.
 14. Heydari ST, Mehrabani D, Tabei SZ, Azarpira N, Vakili MA. Survival of breast cancer in southern Iran. IJCP 2009; 2(1): 51-54.
 15. Baitchev G, Gortchev G, Velkova A, Deliisky T. Predictors of recurrence in stage I invasive breast carcinoma. Radiology and Oncology 2001; 35(2): 133-137.
 16. Horita K, Yamaguchi A, Hirose K, Ishida M, Noriki S, Imamura Y, et al. Prognostic factors affecting disease-free survival rate following surgical resection of primary breast cancer. Eur J Histochem 2001; 45(1): 73-84.
 17. Wolberg WH, Street WN, Mangasarian OL. Importance of nuclear morphology in breast cancer prognosis. Clin Cancer Res 1999; 5(11): 3542-3548.
 18. Dawood S, Broglio K, Esteva FJ, Ibrahim NK, Kau SW, Islam R, et al. Defining prognosis for women with breast cancer and CNS metastases by HER2 status. Ann Oncol 2008; 19(7): 1242-1248.
 19. Omidvari Sh, Moslemi D, Lari Zadeh MH, Mosallaei A, Mohammadian Panah M, Ahmad loo N. Sensitivity and Specificity of CA15_3 in Detection of Breast Cancer Recurrence. J Kerman Univ Med Sci 2005; 12(3): 181-187 (Persian).
 20. Colomer R, Ruibal A, Salvador L. Circulating tumor marker levels in advanced breast carcinoma correlate with the extent of metastatic disease. Cancer 1989; 64(8): 1674-1681.
 21. Keshaviah A, Dellapasqua S, Rotmensz N, Lindtner J, Crivellari D, Collins J, et al. CA15-3 and alkaline phosphatase as predictors for breast cancer recurrence: a combined analysis of seven International Breast Cancer Study Group trials. Ann Oncol 2007; 18(4): 701-708.
 22. Wolmark N, Wang J, Mamounas E, Bryant J, Fisher B. Preoperative chemotherapy in patients with operable breast cancer: nine-year results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18. J Natl Cancer Inst Monogr 2001; 2001(30): 96-102.
 23. Moghadami Fard Z, Abolghasemi J, Asadilari M, Mohamadi M, Gohari MR, Salehi M. Effective Factors in the appearance of metastasis in patients with breast cancer using frailty model. AMUJ 2013; 15(8): 85-94 (Persian).