

میزان بقاء 5 ساله در سرطان پستان در بیماران مراجعه کننده به بیمارستان شهداء تجریش و جرجانی

دکتر محمداسماعیل اکبری^{1*}، دکتر حمیدرضا میرزائی²، دکتر حمید سوری³

1- گروه جراحی بیمارستان شهداء تجریش، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی 2- گروه رادیوتراپی انکولوژی، بیمارستان شهداء تجریش، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی
3- دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی.

Title: 5 year survival of breast cancer in Shohada-e- Tajrish and Jorjani hospitals

Author(s): Akbari ME, (MD); Mirzaei HR, (MD); Soori H (PhD).

Introduction: Breast cancer is the most common cancer and the second most common cancer of cancer death in Iranian women after gastric carcinoma; although it is the second most common cancer in the western women after lung cancer. Its survival depends on multiple factors, which are very important to identify in order to understand natural history of the disease in Iran.

Methods: In the present study, 154 patients with T1-T2-T3-N0-N1-M0 breast cancer participated between March 1996 and March 1998 after surgery followed by adjuvant chemotherapy and/or radiation therapy and/or tamoxifen and were followed up for at least 5 years. Different factors might be effective on survival evaluation. Data was analyzed by SPSS, using chi-square and Kaplan Mayer method for survival analysis.

Results: 5 year survival was 76.5%. It decreased by lymph node involvement (72.9% versus 88.9%, $p=0.034$) and increased in estrogen receptor positive tumors (84.3% versus 62.5%, $p=0.024$). Left breast cancer patients survived more than right ones (87.5% versus 76.5%, $p=0.004$). Tumor size, type of pathology, age, type of surgery (breast conservative surgery or mastectomy) progesterone receptors, HER-2 proto- oncogene and type of chemotherapy had no effect on survival.

Conclusion: There is high survival by adjuvant therapy in Iran when breast cancers is detected at an early stage without lymph node involvement and receive appropriate therapy. The other factors should be studied more by future researches.

Keywords: Breast cancer, survival, Iran, adjuvant therapy, surgery.

Hakim 2006;9(2): 39- 44.

* نویسنده مسؤول: تهران، میدان تجریش، بیمارستان شهداء تجریش، مرکز تحقیقات سرطان دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی. تلفن و نامبر: 22724090
پست الکترونیک: makbari@hbi.ir

چکیده

مقدمه: سرطان پستان، شایع‌ترین سرطان زنان و دومین علت مرگ‌ومیر ناشی از سرطان در زنان بعد از سرطان معده می‌باشد. عوامل متعددی در طول عمر بیماران مبتلا به سرطان پستان تأثیر دارند که بررسی آنها برای شناخت بیشتر سیر بیماری در کشورمان حائز اهمیت است.

روش کار: در این مطالعه 154 بیمار با سرطان پستان که طی سال‌های 1374 الی 1376 پس از عمل جراحی با T1-T2-T3 و M0 با N1-N0 تحت درمان‌های کمکی شیمی‌درمانی، رادیوتراپی و یا تاموکسیفن قرار گرفته بودند، حداقل طی 5 سال پیگیری شدند. نتایج بر اساس عوامل مؤثر در میزان بقاء بررسی شد و اطلاعات با استفاده از نرم‌افزار SPSS نسخه 12 و ضمن استفاده از آمار توصیفی و با روش مجذورکای آنالیز و گزارش شد. میزان بقاء 5 ساله نیز به روش کاپلان مایر بررسی و بیان شد.

یافته‌ها: به طور کلی 76/6 درصد بیماران طول عمر 5 ساله داشتند. طول عمر 5 ساله بیماران با غدد لنفاوی درگیر نسبت به عدم درگیری غدد لنفاوی کمتر بود (72/9٪ در برابر 88/9٪، $p=0/034$). طول عمر بیماران با گیرنده استروژن مثبت بیشتر از گیرنده استروژنی منفی بود (84/3٪ در برابر 62/5٪، $p=0/024$). بیماران با تومور در پستان چپ نیز طول عمر بالاتری نسبت به پستان راست داشتند (87/5٪ در برابر 76/5٪، $p=0/004$). اندازه تومور، نوع پاتولوژی، سن کمتر یا بیشتر از 50 سال، نوع عمل جراحی (حفظ پستان یا ماستکتومی)، گیرنده‌های پروژسترونی، وضعیت پروتوانکوژن HER-2 و نوع پروتکل شیمی‌درمانی، هر کدام به تنهایی روی طول عمر تأثیری نداشتند.

نتیجه‌گیری: در ایران نیز با درمان‌های کمکی بعد از عمل جراحی، طول عمر مناسبی برای بیشتر بیماران به دست می‌آید. چنانچه بیماران در مراحل ابتدایی بیماری که غدد لنفاوی درگیر نداشته باشند، شناسایی شده و درمان مناسب دریافت کنند، طول عمر بیشتری خواهند داشت. سایر عوامل اگرچه در این مطالعه روی طول عمر بی‌تأثیر بودند، نیازمند مطالعات بیشتری هستند تا مورد قضاوت قرار گیرند.

کل‌واژگان: سرطان پستان، میزان بقاء، ایران، درمان کمکی، جراحی.

مقدمه

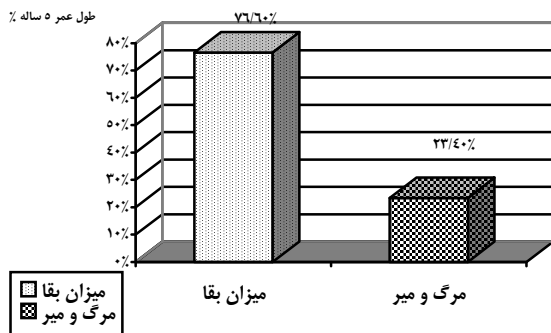
مطالعه گزارش شده طول عمر 5 ساله پس از انجام درمان‌های کمکی و بررسی عوامل پیش‌آگهی در کشور می‌باشد، برای شروع بررسی‌های وسیع‌تر مورد توجه می‌باشد.

روش کار

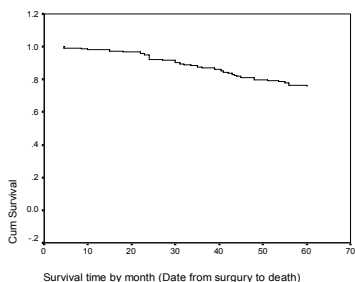
این مطالعه، یک مطالعه مشاهده‌ای و از نوع آینده‌نگر است. زیرا گروه شاهد در این مطالعه وجود نداشت و تنها پیامدهای حاصل از هر روش درمانی سنجیده شد. در این بررسی 154 بیمار با سرطان پستان نوع مهاجم قابل عمل بدون متاستاز (T1-T2-T3-N0-N1-M0) که پس از عمل جراحی از ابتدای فروردین 1374 الی پایان اسفند 1376 به بخش رادیوتراپی انکولوژی بیمارستان شهداء تجریش و بیمارستان جرجانی مراجعه کرده بودند، تحت درمان‌های کمکی شیمی‌درمانی،

سرطان پستان، شایع‌ترین سرطان زنان و دومین علت مرگ ناشی از سرطان در زنان بعد از سرطان ریه است (1). سرطان پستان یک مشکل بزرگ سلامت عمومی در سراسر جهان به شمار می‌رود (2). طبق آمار کل کشور، در ایران نیز سرطان پستان شایع‌ترین سرطان در زنان محسوب شده و در هر سال قریب به 6160 مورد جدید پیدا می‌شود (3) که 1063 نفر نیز از این بیماری فوت می‌کنند (4). در ایالات متحده هم در سال 2003، 203500 سرطان پستان جدید کشف و 39600 زن از این بیماری فوت کرده‌اند (5). بروز مرگ‌ومیر ناشی از آن در کشورهای آمریکای شمالی و اروپای شمالی، بالاترین و آمریکای جنوبی و جنوب اروپا، حد متوسط و کم‌ترین در آسیا و کشورهای آفریقایی گزارش شده است (6) که علل ژنتیکی، محیطی و اجتماعی را می‌توان در آن مؤثر دانست. لذا این بررسی که اولین

در بیماران با حفظ پستان، در یک بیمار عود موضعی در خود پستان داشته است. عود موضعی به جز یک مورد در سایر بیماران (RM, BCT, MRM) دیده نشد؛ به عبارتی بیش از 99٪ کنترل موضعی مناسبی داشتند.



شکل 1- میزان مرگ و میزان بقاء 5 ساله بیماران



نمودار 1- منحنی طول عمر (کاپلان مایر) براساس مدت پیگیری

سن بیماران بین 22 الی 80 سال و میانگین سنی 48 (SD=11/5) و میانه 46 سال بود. 93 بیمار کمتر از 50 سال و 61 بیمار مساوی و یا بیشتر از 50 سال داشتند. نوع پاتولوژی Invasive ductal Carcinoma در 93٪ موارد نوع Nos و 12 مورد (7٪) سایر انواع (Mucinous 2 مورد، مدولاری 5 مورد، توبولار 1 مورد و Comedo 4 مورد) بوده است. تعداد غدد لنفاوی برداشته شده زیر بغل بین صفر (یک بیمار) و 45 عدد (یک بیمار) و میانگین 11/64 عدد (SD=7) بودند. 118 بیمار (77٪) درگیری غدد لنفاوی و 23٪ بدون درگیری غدد لنفاوی بوده‌اند. اندازه تومور بین 1 الی 20 سانتی‌متر (یک بیمار) با میانگین 4/2 سانتی‌متر (SD=2/5) و میانه 4 سانتی‌متر بوده است.

در 51 بیمار گیرنده استروژن⁴ مثبت، در 32 بیمار منفی و در 71 بیمار نیز این گیرنده بررسی نشده است. 37 بیمار گیرنده

رادیوتراپی و هورمون درمانی قرار گرفتند و سپس به مدت حداقل 5 سال پیگیری شدند. بیماران تحت درمان‌های کمکی شیمی‌درمانی، رادیوتراپی و تاموکسیفن قرار گرفته، سپس به‌طور متوسط هر 3-4 ماه در سال اول و 4-6 ماه در سال دوم و سوم و هر 6-12 ماه در سال‌های بعد پیگیری شدند و پس از حداقل 5 سال پیگیری، در نهایت طول عمر 5 ساله بیماران ثبت شده است. میزان بقاء در جمعیت مورد مطالعه بر اساس تعداد افراد زنده پس از 5 سال پیگیری تقسیم بر تعداد کل بیماران محاسبه شد. سپس منحنی میزان بقاء به روش کاپلان مایر به‌دست آمد و ترسیم شد.

عوامل مؤثر در طول عمر بیماران (اندازه تومور، غدد لنفاوی درگیر و ...) بررسی شد. اطلاعات با استفاده از نرم افزار SPSS نسخه 12 و استفاده از آمار توصیفی با روش مجذور کای¹ آنالیز شده است.

نوع عمل جراحی در 130 بیمار (89٪) ماستکتومی مدیفیه²، 14 بیمار (10٪) حفظ پستان³ و 2 بیمار (1٪) رادیکال ماستکتومی بوده است.

119 بیمار (77/3٪) تحت شیمی درمانی قرار گرفته‌اند که از این تعداد 88 بیمار (73/9٪) با رژیم رایج آن زمان، CMF و 29 بیمار (24/4٪) با رژیم CAF و 2 بیمار (1/7٪) با رژیم $4 \rightarrow CMF \times 8$ آدریامایسین درمان شده‌اند.

از 154 بیمار، 119 بیمار (77/3٪) تحت درمان با تاموکسیفن، روزانه 20 میلی‌گرم برای پنج سال و یا تا زمان عود بیماری قرار گرفته‌اند و در یک بیمار به علت عوارض تاموکسیفن، دارو قطع شده است.

از 154 بیمار، 139 بیمار (90٪) رادیوتراپی دریافت کرده‌اند که به‌صورت بستر پستان با 2 تانژانت با و یا بدون غدد لنفاوی رژیونال 4500-5000 طی 25-27 جلسه دریافت کرده‌اند. دستگاه رادیوتراپی در تمام بیماران کبالت بوده است.

یافته‌ها

در این بررسی از 154 بیمار که طی این مدت تحت پیگیری 5 ساله قرار گرفته‌اند، 118 بیمار (76/6٪) طی 5 سال زنده ماندند (شکل و نمودار 1) و 47 بیمار (30/5٪) عود بیماری داشتند. شایع‌ترین محل عود، متاستازهای استخوانی بوده است.

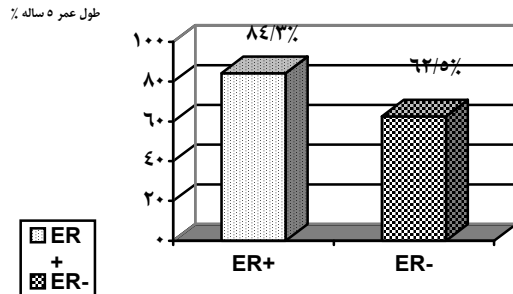
¹ Chi-Square

² MRM

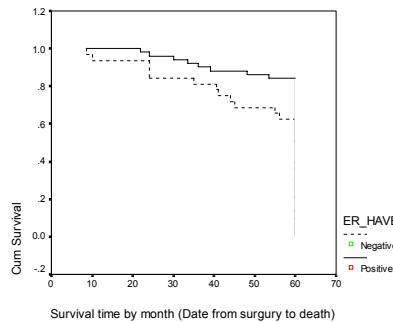
³ Breast Conservative Therapy (BCT)

⁴ ER

سرطان پستان طرف راست بالاتر بود (87/5٪ در برابر 67/5٪) (p= 0/004) (شکل و نمودار 3).

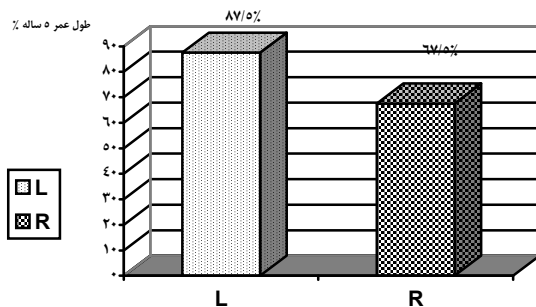


شکل 3- رابطه طول عمر 5 ساله با گیرنده استروژنی



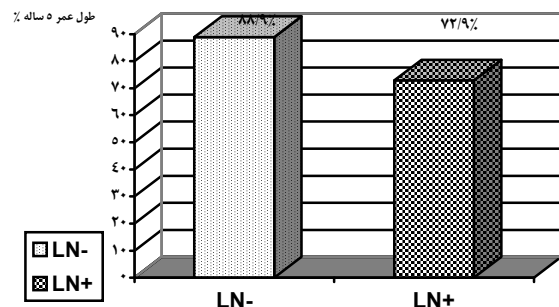
نمودار 3- منحنی طول عمر (کاپلان مایر) براساس وضعیت گیرنده استروژنی

این موضوع با تفکیک غدد لنفاوی درگیر نیز آنالیز شد و در بیماران با غدد لنفاوی درگیر نیز طول عمر بیماران با سرطان پستان چپ بالاتر از طرف راست بود (84/6٪ در برابر 62/9٪، p=0/008). طول عمر بیماران با گیرنده استروژن مثبت نیز بالاتر از گروه استروژن منفی به دست آمد (84/3٪ در برابر 62/5٪) (p=0/024) (شکل 4).

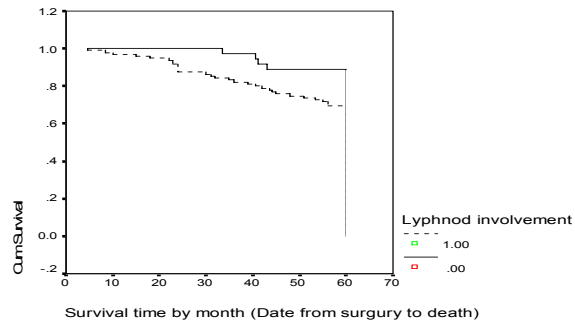


شکل 4- رابطه محل تومور و طول عمر

پروژسترون¹ مثبت، 17 بیمار منفی و در 100 بیمار نیز این گیرنده بررسی نشده است. 44 بیمار HER-2 مثبت و 46 بیمار HER-2 منفی و در 64 بیمار نیز HER-2 بررسی نشده است. طول عمر 5 ساله بیماران بر اساس هر کدام از فاکتورهای پیش‌آگهی در جدول 1 نشان داده شده است. بیماران با غدد لنفاوی درگیر طول عمر کمتری نسبت به بیماران بدون درگیری غدد لنفاوی داشتند (7/29٪ در برابر 88/9٪، p= 0/034) (شکل و نمودار 2)



شکل 2- رابطه طول عمر 5 ساله با درگیری غدد لنفاوی



نمودار 2- منحنی طول عمر (کاپلان مایر) بر اساس وضعیت غدد لنفاوی

بیمارانی که تاموکسیفن دریافت کرده بودند، طول عمر بیشتری نسبت به آن‌هایی که دریافت نکرده بودند، داشتند ولی این تفاوت معنادار نبود (79٪ در برابر 64٪، p= 0/092). بیماران با 1 الی 4 غده لنفاوی درگیر، طول عمر 5 ساله 75/9٪ و بیماران با 5 غده لنفاوی درگیر و بیشتر، طول عمر 5 ساله 58/5٪ داشتند، اما این تفاوت معنادار نبود (p= 0/057). طول عمر بیماران با سرطان پستان طرف چپ از طول عمر بیماران با

¹ PR

بحث

تحقیق بر روی 154 بیمار نشان داد طول عمر 5 ساله سرطان پستان پس از درمان‌های کمکی 76/6٪ بوده و مهم‌ترین فاکتور در طول عمر بیماران، درگیری غدد لنفاوی زیر بغل بوده است. البته گیرنده استروژنی و محل تومور (پستان چپ یا راست) نیز در طول عمر تأثیر داشته‌اند. اندازه تومور، نوع پاتولوژی، سن قبل و بعد از 50 سال، نوع عمل جراحی، حفظ پستان و یا ماستکتومی، وضعیت گیرنده پروژسترون و وضعیت انکوژن HER-2 در طول عمر تأثیر نداشته‌اند.

در بررسی کل بیماران (غدد لنفاوی مثبت و منفی) افراد تحت شیمی‌درمانی CMF طول عمر بالاتری از شیمی‌درمانی حاوی آدریامایسین داشتند (p=0/03) که با توجه به این که تمام بیماران با رژیم آدریامایسین، غدد لنفاوی مثبت داشتند، به نظر می‌رسد عامل مداخله‌گر غدد لنفاوی، سبب کاهش طول عمر بیماران بوده است؛ زیرا هنگامی که بیماران از نظر غدد لنفاوی درگیر بین دو گروه CMF و حاوی آدریامایسین همسان و سپس مقایسه شدند، دیگر تفاوت معناداری بین دو گروه نبود (p=0/059).

بررسی ریزل¹ (7) از آگوست 1991 الی ژانویه 2003 بر روی 136 بیمار با سن متوسط 45 سال (24-70) با تومور T1 و T2 و درگیری غدد لنفاوی و یا بدون غدد لنفاوی و حداقل 2

فاکتور سن خیلی پایین، گیرنده هورمونی منفی، G3 و LVI مثبت که تاموکسیفن و رادیوتراپی و شیمی‌درمانی با رژیم 8 × CMF → 4 × آدریامایسین می‌گرفتند، نشان داد بیماران مذکور در طی 77 ماه طول عمر کلی 84٪ داشته‌اند.

در مطالعه مورا سیلوا² (8) بر روی 799 بیمار با سن بین 22 الی 77 سال (میانگین 37/79) که 61٪ پیش از یائسگی و 39٪ پس از یائسگی بوده و تحت شیمی‌درمانی (6 مرحله FEC تاموکسیفن) قرار گرفته بودند، طول عمر 5 ساله 70/9٪ بوده است.

در مطالعه یارنولد³ (9) بیماران پیش از یائسگی 61٪ با درگیری غدد لنفاوی و 68٪ گیرنده استروژن مثبت تحت درمان‌های شیمی‌درمانی CMF (80٪ بیماران) و رادیوتراپی و

سایر موارد مانند اندازه تومور، نوع پاتولوژی، سن کمتر و یا بیشتر از 50 سال، نوع عمل جراحی حفظ پستان و یا ماستکتومی، گیرنده پروژسترون مثبت و منفی، وضعیت HER-2 مثبت و منفی و نوع پروتکل شیمی‌درمانی هر کدام به تنهایی تفاوت معناداری با طول عمر نداشتند (جدول 1).

جدول 1- رابطه میزان بقاء و عوامل پیش‌آگهی در سرطان پستان

متغیر	میزان بقاء 5 ساله (درصد)	ارزش
غدد لنفاوی:		
منفی	88/9٪	0/034
مثبت	72/9٪	
غدد لنفاوی درگیر:		
1-4 غده لنفاوی درگیر	75/9٪	0/057
5 و بیشتر غده لنفاوی درگیر	58/5٪	
اندازه تومور:		
T1	86/4٪	0/084
T2	81/1٪	
T3	66/7٪	
نوع پاتولوژی:		
IDC (NOS)	75/4٪	0/226
سایر	87/5٪	
سن بیمار:		
<50	74/2٪	0/248
>50	80/3٪	
نوع عمل جراحی:		
حفظ پستان	85/7٪	0/334
ماستکتومی مدیفیه	76/2٪	
محل تومور:		
پستان چپ	87/5٪	0/004
پستان راست	67/5٪	
محل تومور در غدد لنفاوی مثبت:		
پستان چپ	84/6٪	0/008
پستان راست	62/9٪	
گیرنده استروژن:		
مثبت	84/3٪	0/024
منفی	62/5٪	
گیرنده پروژسترون:		
مثبت	81/1٪	0/167
منفی	64/7٪	
HER-2:		
منفی	87/3٪	0/200
مثبت	68/2٪	
نوع شیمی‌درمانی:		
CMF	81/8٪	0/038
حاوی آدریامایسین	61/3٪	
نوع شیمی‌درمانی در غدد لنفاوی درگیر:		
CMF	78/6٪	0/059
حاوی آدریامایسین	59/3٪	
مصرف تاموکسیفن:		
داشته‌اند	79٪	0/092
نداشته‌اند	64٪	

¹ Rizel

² Moura Silva

³ Yarnold

تاموکسیفن قرار گرفته و تعدادی بیماران علاوه بر درمان‌های فوق، حذف تخمدان‌ها نیز داشتند.

نتایج نشان داد طول عمر 5 ساله دو گروه با و بدون حذف تخمدان یکسان است (82/3% در برابر 79/9%).

بررسی چنگ¹ (10) در 110 بیمار که تحت شیمی‌درمانی و هورمون‌درمانی، بدون رادیوتراپی قرار گرفته بودند نیز نشان داد طول عمر 4 ساله در بیماران T1 و T2 با 1-3 عدد غدد لنفاوی درگیر، 88/6% است که عوامل مؤثر در این بررسی، گیرنده استروژن منفی، تهاجم لنفواسکولاری، سن کمتر از 40 سال و تومور بیشتر از 3 سانتی‌متر بوده است و عوامل دیگر مانند محل تومور (مدیال و یا لترال) گیرنده پروژسترون منفی، درجه هسته، تعداد 1 و یا 3 غدد لنفاوی درگیر تأثیر نداشته است.

در بررسی‌های مختلف، گیرنده هورمونی استروژنی و پروژسترونی مثبت طول عمر بیشتری گزارش شده (11) و حال آن که در مطالعات دیگر وجود گیرنده‌های فوق تأثیری در طول عمر نداشته‌اند (12)

نتیجه گیری

طول عمر بیماران با سرطان پستان، رابطه مستقیمی با درگیری غدد لنفاوی درگیر دارد و با انجام درمان‌های کمکی به‌طور مؤثری می‌توان طول عمر مناسب و کنترل موضعی قابل قبولی به‌دست آورد. لذا با کشف زودرس بیماری از طریق غربالگری و در مراحل ابتدایی و یافتن بیماری قبل از درگیری غدد لنفاوی می‌توان سبب کاهش قابل توجهی در مرگومیر ناشی از آن و سلامت جامعه زنان در کشور شد. در بررسی‌های وسیع‌تر در آینده می‌توان نقش هر کدام از عوامل مؤثر و انواع مختلف درمان‌های کمکی را نیز ارزیابی کرد.

¹ Cheng

References

- 1- De Vita VT, Hellman S, Rosenberg SA. Cancer; principles and practice of oncology. 7th ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins. 2005; pp: 228.
- 2- Gabriel N. Hortobagyi MD. Treatment of Breast cancer. N Engl J Med 1998; 339: 974-984.
- 3- مرکز مدیریت بیماری‌ها، معاونت سلامت وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی. گزارش کشوری ثبت موارد سرطان 1382. تهران: انتشارات کلک دیرین. 1384.
- 4- نقوی م. سیمای مرگ‌ومیر در 23 استان کشور. کتاب چهارم. معاونت سلامت وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی. 1384.
- 5- Perez CA, Brady LW, Halperin EC, principle and practice of Radiation oncology 4th ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins. 2004; pp: 1331.
- 6- Kelsey JL. A review of the epidemiology of human breast cancer. Epidemiol Rev 1979; 1:74-109.
- 7- Rizel S, Ben-David M, Brenner HJ. Doxorubicin 75mg/m2 followed by cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil (A ‡ CMF) in the adjuvant treatment of node positive breast cancer: Outcome and toxicity in 136 patients. Proc Am Soc Clin Oncol 2004; 22(suppl): 849a.
- 8- Moura silva F, Laloni MT, Tosello C. FEC 60 Adjuvant chemotherapy in breast cancer: 5 Y & 10 Y follow up results of Brazilian single center institution. Proc Am Soc Clin Oncol 2004; 22(suppl): 835a.
- 9- Yarnold Jr, Bliss JM, Earl H. Ovarian ablation premenopausal women with early breast cancer prescribed 5Y tamoxifen or & T plus chemotherapy. Proc Am Soc Clin Oncol 2004; 22(suppl): 535a.
- 10- Cheng Jc, Chen CM, Liu MC. Loco regional failure of post mastectomy patients with 1-3 positive auxiliary lymph nodes without adjuvant radiotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2002; 52: 980-988.
- 11- Crowe JP, Jr Gordon NH, Hubay Ca. Estrogen receptor determination and long-term survival of patients with carcinoma of the breast. Surg Gynecol Obstet 1991; 173: 273-278.
- 12- Tsan garis TN, Knox SM, Cheek JH. Tumor Hormone receptor status and recurrences in premenopausal patients with node-negative breast carcinoma. Cancer 1992; 69: 984-987.