

## *Factors Affecting Recurrence in Breast Cancer Using Cox Model*

Narges Ghorbani<sup>1</sup>,  
Jamshid Yazdani Cherati<sup>2</sup>,  
Kazem Anvari<sup>3</sup>,  
Nasrin Ghorbani<sup>4</sup>

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

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

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

<sup>4</sup> 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

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

نرگس قربانی<sup>۱</sup>  
جمشید یزدانی چراتی<sup>۲</sup>  
کاظم انوری<sup>۳</sup>  
نسرین قربانی<sup>۴</sup>

### چکیده

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

**مواد و روش‌ها:** در این مطالعه کوهورت گذشته نگر، پرونده ۳۷۷ بیمار که طی سال‌های ۱۳۸۵ الی 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 بقای بدون بیماری، برای بیماران با اندازه‌های متفاوت تومور و تعداد غدد درگیر تفاوت معنی دار وجود داشت ( $p < 0/01$ ). افزایش خطر عود یا متاستاز بیماری، با افزایش اندازه تومور، افزایش تعداد گره‌های لنفی درگیر و افزایش میزان نشانگر سرطان (Cancer Antigen 15-3 (CA 15-3) u/ml) قبل از عود، در ارتباط است. نسبت شانس بروز خطر متاستاز بیماری به‌طور همزمان با کنترل سایر متغیرها، به ازای هر واحد افزایش در اندازه تومور، ۱۹ درصد، به ازای افزایش هر یک گره لنفی درگیر، 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 درگیر، 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 نوع از سرطان در جهان، در حدود ۱۸ درصد از کل سرطان‌های زنان را شامل می‌شود. در بریتانیا، نرخ بروز

**مؤلف مسئول:** جمشید یزدانی چراتی - ساری: کیلومتر ۱۸ جاده خزر آباد، مجتمع دانشگاهی پیامبر اعظم، دانشکده بهداشت E-mail: jamshid.charati@gmail.com

۱. دانشجوی کارشناسی ارشد آمار زیستی، کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران
۲. دانشیار، گروه آمار زیستی، مرکز تحقیقات علوم بهداشتی، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران
۳. دانشیار، گروه رادیوتراپی و آنکولوژی، مرکز تحقیقات سرطان بیمارستان امید، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران
۴. کاردار 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 روش آزمون لوگ رنک و مدل رگرسیونی خطرهای متناسب کاکس می‌باشد(۵).

## مواد و روش‌ها

در این مطالعه کوهورت 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، هورمون‌تراپی 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 درگیر گیرنده فاکتور رشد اپیدرمی انسانی ۲ (Her2) (۸،۵) وضعیت گیرنده‌های پروژستروژن، و استروژن، و میزان‌های آنتی‌ژن سرطان (Cancer Antigen 15-3 CA 15-3) و آنتی‌ژن رشد جنینی Carcinoembryonic Antigen (CEA) (۹) در نزدیک‌ترین زمان به تشخیص وقوع عود یا متاستاز

### روش آماری

هدف بسیاری از مطالعات اپیدمیولوژیکی و بهداشتی، برآورد خطر رخداد حوادث یا پیشامدها می‌باشد. این پیشامدها می‌تواند بهبودی بیمار، عود بیماری، مرگ بیمار و غیره تعریف شوند(۱۰). به‌طور 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 خواهند داشت. هم‌چنین، تا قبل از ۵۰ سالگی در حدود ۱۵ نفر با تشخیص این بیماری مواجه خواهند شد. طبق بررسی‌ها نرخ شیوع سرطان پستان در حدود ۲ درصد می‌باشد(۱) طبق انتشارات انجمن سرطان آمریکا، احتمال ابتلا زنان به سرطان مهاجمپستان، در طی زندگی، ۱ به ۸ (۱۳/۰) و احتمال مرگ زنان به علت سرطان پستان، ۱ به ۳۳ و یا در حدود (۰/۰۳) 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 بیش‌تر 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 ۱۳۵۰ بیمار در سال ۲۰۰۹ نشان داده است، بقای بدون بیماری برای بیماران با گیرنده‌های هورمون‌یاستروژن و پروژستروژن 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،

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

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 می شود.

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

تجزیه و تحلیل ها داده ها با نرم افزار آماری SAS9.3 در سطح معنی داری ۰/۰۵ انجام شده است. تفسیر نتایج با نسبت خطر یا HR و احتمالات کاپلان مایر و ملاک معنی داری با p-value انجام شده است.

## یافته ها

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 متاستاز و عود ۵۲/۵ درصد به دست آمد. از میان ۳۷۷ نفر بیمار مبتلا به سرطان پستان ۶۶ درصد (۲۴۹ نفر) با عدم رخداد متاستاز یا عود و ۳۴ درصد (۱۲۸ نفر) با رخداد متاستاز یا عود روبرو شده اند. از میان ۱۲۸ نفر با رخداد متاستاز: ۷۵ درصد (۹۶ نفر) یک بار عود یا متاستاز، ۱۷/۲ درصد (۲۲ نفر) دو بار عود یا متاستاز، ۳/۹ درصد (۵ نفر) سه بار عود یا متاستاز و ۳/۹ درصد (۵ نفر) بیش از ۳ بار عود یا متاستاز را تجربه کرده اند. احتمالات کاپلان مایر و آماره لوگ رنک برای مقایسات میزان بقای بدون بیماری برای گروه های متفاوت، در جدول شماره ۱ آورده شده است.

در گروه نوع سرطان مهاجم پستان، لوبولار کارسنیوم بیشترین میزان بقای بدون بیماری را بعد از جراحی به میزان ۰/۷۲ و سایر انواع دیگر کارسنیوم، کمترین احتمال را به میزان ۰/۳۹ داشته است. بر اساس آزمون لوگ رنک، تفاوت میزان بقای بدون بیماری در انواع سرطان های

مطالعات بقا، این افراد، مشاهدات ناتمام یا سنسور نامیده می شوند. سنسور به واحدهایی از نمونه اطلاق می شود، که تا پایان زمان مطالعه، حادثه مورد نظر برایشان روی نداده است (۱۱). بیمارانی که تا فروردین ۱۳۹۳ دچار عود مجدد یا متاستاز نشده بودند و زنده مانده بودند، هم چنین، افرادی که مراحل درمانی آن ها در مراکز درمانی دیگر در حال انجام بود، یا به هر نحوی دسترسی به وضعیت حیات و اطلاع از عود بیماری آن ها 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 بقای بدون عود یا متاستاز بیماری در گروه های 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  $d$  نمایانگر تعداد شکست ها و  $y$  تعداد افرادی است که رخداد حادثه را تجربه نکرده اند (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 زیر است (۱۱):

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

اگر نمونه ای به حجم  $n$  ( $i=1, 2, \dots, n$ ) داشته باشیم، برداری از عوامل  $x$  ( $j=1, \dots, p$ ) در نظر بگیرد. زمان های خطر، توسط تابع ربط  $\exp(\beta x)$  به عوامل مرتبط شده اند.  $h_0(t)$  تابع خطر پایه وقتی مقادیر تمام عوامل برای آن فرد، برابر صفر باشند، در نظر گرفته می شود (۱۳). اثر عوامل در میزان خطر بروز پیشامد مورد نظر، به صورت نسبت های خطر در دو سطح آن تعریف می شود. یک سطح به عنوان سطح پایه در نظر گرفته شده و اثر سطوح دیگر نسبت به اثر سطح مبنا سنجیده می شود.

پستان معنی دار است. بیماران با اندازه تومور بین ۲ تا ۵ سانتی متر، بیشترین احتمال میزان بقای بدون بیماری را به میزان ۰/۶۷ به خود اختصاص داده‌اند.

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

آزمون لوگ رتک	DFS	کل	عدم رخداد متاستاز	رخداد متاستاز	نوع کارسینوم
					داکال
	۰/۵۱	(۳۰۹)۸۲	(۲۰۱)۸۰/۷	(۱۰۸)۸۴/۴	لیولار
	۰/۸۲	(۳۲)۸/۵	(۲۴)۸/۶	(۸)۶/۳	مدولاری
$p < 0.003$	-	(۱۱)۲/۸	(۱۱)۴/۴	(۰)۰	سایر
	۰/۳۹	(۲۲)۵/۸	(۱۳)۵/۳	(۹)۷/۷	نامعلوم
		(۳)۰/۸	(۰)۰	(۳)۷/۳	اندازه تومور
	۰/۵۴	(۵۹)۱۵/۶	(۴۰)۱۶/۱	(۱۹)۱۴/۸	کم تر از ۲ سانتیمتر
	۰/۶۷	(۱۷۸)۴۷/۲	(۱۳۹)۵۵/۸	(۳۹)۳۰/۵	بین ۲ تا ۵ سانتی متر
$p < 0.001$	۰/۴۱	(۶۸)۱۸/۱	(۳۴)۱۳/۷	(۳۴)۲۶/۶	بیش از ۵ سانتی متر
	۰/۲۸	(۳۷)۹/۸	(۱۶)۶/۴	(۲۱)۱۶/۴	تهاجم به پوست و قفسه سینه
		(۳۵)۹/۳	(۲۰)۸	(۱۵)۱۱/۷	نامعلوم
					تعداد گره های لنفی درگیر
	۰/۷۱	(۱۲۸)۳۳/۸	(۱۰۱)۴۰/۶	(۲۷)۲۱/۱	صفر
	۰/۵۶	(۱۱۵)۳۰/۵	(۸۶)۳۳/۷	(۳۱)۲۴/۲	بین ۱ تا ۳
$p < 0.001$	۰/۳۴	(۹)۳/۱	(۴)۱/۱	(۳)۳/۰/۵	بین ۳ تا ۱۰
	۰/۲۶	(۴۰)۱۰/۶	(۱۶)۶/۴	(۲۴)۱۸/۷	بیش از ۱۰
		(۱۵)۴	(۸)۳/۲	(۷)۵/۵	نامعلوم
					درجه هیستولوژیک بیماری
	۰/۸۳	(۲۱)۵/۶	(۱۶)۶/۴	(۵)۳/۹	گرید ۱
	۰/۵۴	(۱۳۶)۳۶	(۹۲)۳۶/۹	(۴۴)۳۴/۴	گرید ۲
Ns	۰/۵۰	(۹)۲/۱	(۵)۱/۰/۵	(۲۸)۲۱/۹	گرید ۳
		(۱۴۱)۳۷/۴	(۹۰)۳۶/۲	(۵۱)۳۹/۸	نامعلوم
					(HER2) گیرنده رشد اپیدرمی انسانی (۲)
	۰/۵۵	(۹۶)۲۵/۵	(۶۵)۲۶/۱	(۳۱)۲۴/۲	منفی
	۰/۵۲	(۲۲۱)۵۸/۶	(۱۴۰)۵۶/۲	(۸۱)۶۳/۳	مثبت
Ns		(۶۰)۱۵/۹	(۴۴)۱۷/۷	(۱۶)۱۲/۵	نامعلوم
					گیرنده استروژن
	۰/۵۲	(۱۵۸)۴۲	(۱۰۵)۴۲/۲	(۵۳)۴۱/۴	منفی
	۰/۵۴	(۱۷۸)۴۷/۲	(۱۱۶)۴۶/۶	(۶۲)۴۸/۴	مثبت
Ns		(۴۱)۱۰/۸	(۲۸)۱۱/۲	(۱۳)۱۰/۲	نامعلوم
					گیرنده پروژسترون
	۰/۵۱	(۱۶۹)۴۴/۸	(۱۱۰)۴۴/۲	(۵۹)۴۶/۱	منفی
	۰/۵۵	(۱۶۷)۴۴/۳	(۱۱۱)۴۴/۶	(۵۶)۴۳/۷	مثبت
Ns		(۴۱)۱۰/۹	(۲۸)۱۱/۲	(۱۳)۱۰/۲	نامعلوم

Ns=عدم معنی داری احتمالات بقا با آزمون لوگ رتک  
DFS=احتمال بقای بدون بیماری یا عود یا متاستاز

بیشتر شده است. این افزایش خطر یا کاهش بقا معنی دار است. احتمالات کاپلان مایر در سایر گروه‌ها معنی دار نبوده است. طبق نتایج جدول شماره ۲، میزان افزایش نشانگر یا آنتی ژن CA 15-3 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 ۰/۶ درصد افزایش می‌دهد. هم‌چنین، میزان افزایش اندازه تومور با  $(p<0.001)$  معنی دار است، به این ترتیب که به ازای هر یک سانتی متر افزایش در اندازه تومور، خطر عود یا متاستاز بیماری ۱۹ درصد افزایش می‌یابد. افزایش در تعداد گره‌های درگیر با  $(p<0.001)$  معنی دار بوده است و بیان می‌کند، با افزایش هر یک گره به تعداد گره‌های درگیر خطر متاستاز یا عود بیماری ۱۰ درصد افزایش پیدا می‌کند. افزایش نشانگر یا آنتی ژن CEA، هر چند با  $(p=0.051)$  معنی دار به شمار نیامد.

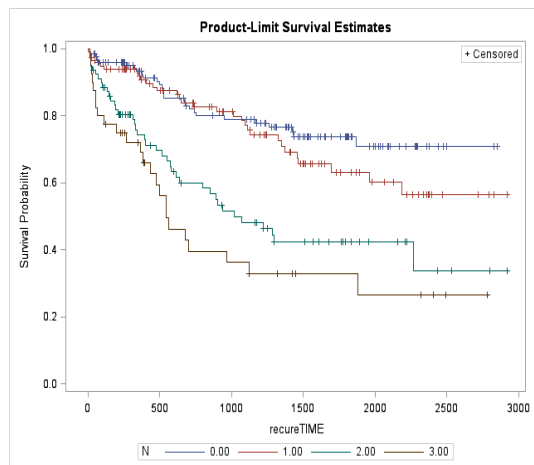
**جدول شماره ۲:** برآورد اثر عوامل موثر بر پیش‌آگهی خطر بروز عود بیماری یا متاستاز پس از جراحی با روش رگرسیون کاکس

متغیر	HR	فاصله اطمینان	سطح معنی داری
نشانگر CEA قبل از عود یا متاستاز	۰/۹۹	(۰/۹۸ ۱)	۰/۰۵۱
نشانگر CA15-3 قبل از عود یا متاستاز	۱/۰۰۶	(۱/۰۰۲ ۱/۰۱)	۰/۰۰۳
اندازه تومور	۱/۱۹	(۱/۰۷ ۱/۳۲)	<0.001
تعداد گره های درگیر زیر بغل	۱/۱۰۷	(۱/۰۵ ۱/۱۶)	<0.001
HER2	۱/۱۳	(۰/۸۶ ۱/۵)	Ns
گیرنده استروژن	۱/۲۴	(۰/۴۳ ۱/۴۸)	Ns

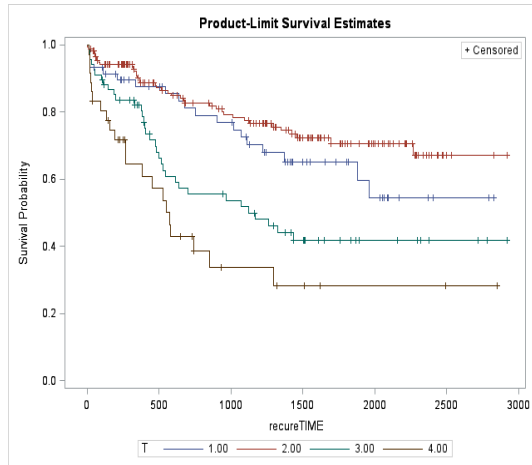
## بحث

میانگین سنی تشخیص بیماری ۴۹ سال به دست آمد که با یافته‌های سایر مطالعات انجام شده در کشور، که عمدتاً میانگین سنی را بین ۴۵ تا ۵۰ سال گزارش کرده‌اند، تطابق دارد (۵). در این مطالعه، عامل سن در مدل تک متغیره و چند متغیره، تاثیر معنی داری را از خود نشان نداد (۱۴). تعداد گره‌های لنفی درگیر، هم در مدل تک متغیره  $(HR = 1/0.8)$  و هم در چند متغیره  $(HR = 1/1.0)$  به عنوان یک عامل موثر بر میزان بقای بدون بیماری، گزارش شد. در مطالعات خدابخششی و baitchev با حجم نمونه ۲/۵ برابر کم‌تر از حجم نمونه

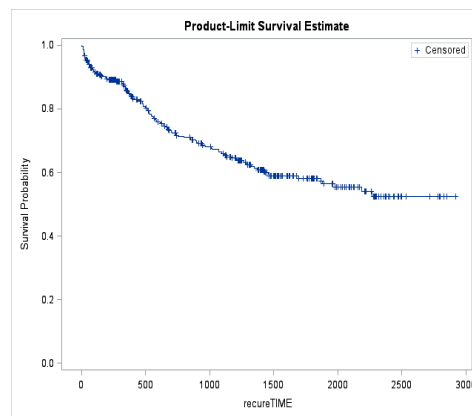
بیمارانی که تومور آن‌ها به پوست و قفسه سینه تهاجم داشته‌است، کم‌ترین میزان بقا بدون بیماری، در حدود ۰/۲۸ و بیشترین خطر را تا بروز متاستاز یا عود داشته‌اند. و این تفاوت‌ها از لحاظ آماری معنی دار است. بیماران با عدم درگیری در غدد لنفاوی زیر بغل، بیشترین میزان بقای بدون عود یا متاستاز، در حدود ۰/۷۱ داشته‌اند. با افزایش تعداد غدد درگیر، خطر رخداد متاستاز یا عود



میزان بقای بدون افراد با تعداد متفاوت گره های لفاوی درگیر



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- تعداد صفر غده درگیر در زیر بغل ۱- بین ۱-۳ غده درگیر در زیر بغل ۲- بین ۴-۹ غده درگیر در زیر بغل ۳- بیش از ۱۰ غده درگیر در زیر بغل)

نشانهگر ca15-3، ۳ درصد افزایش می یابد (۲۱). هم چنین، سایرین 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 خطر افزایش عود بیماری را به همراه 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 بقای 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 نداشت (۱۶-۱۸). نشانگرهای 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.

### سیاسگزاری

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 مقدماتی 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 می‌یابد. علاوه بر این نشانگر CA 15-3 در کنار اندازه تومور و تعداد غدد درگیر، 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. 12<sup>th</sup> 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 factors. *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, 3<sup>rd</sup> 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, Asadi lari 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).