

تأثیر وضعیت رسپتوری بر درگیری غدد لنفاوی و تأثیر آن در بقاء بیماران مبتلا به سرطان پستان

آیه شیخ علیان*، دکتر مینا تجویدی**، دکتر کریم آتاشگر***، پریا عبدی****

چکیده:

زمینه و هدف: سرطان پستان، شایعترین سرطان عضوی زنان و دومین علت مرگ و میر ناشی از سرطان در زنان است. مهمترین عوامل پیش آگهی این نوع سرطان، شامل درگیری غدد لنفاوی، میزان فعالیت گیرنده‌های استروژن و پروژسترون، اندازه تومور، درجه تومور، نوع هیستولوژیک، فاکتور رشد اپیدرمی هستند. تحقیقات نشان می‌دهد که این عوامل پیش آگهی و روابط بین آنها شاخص‌های مهم و تعیین کننده‌ای جهت ارزیابی اثربخشی تشخیصی روش درمانی و میزان تأثیر روش‌های درمان سرطان پستان است. اما تحقیقات فوق بررسی تأثیر وضعیت رسپتوری را بر میزان درگیری غدد لنفاوی و همچنین تأثیر ارتباط این پیش آگهی‌ها بر بقای بیماران مبتلا به سرطان پستان را نشان نمی‌دهد. این تحقیق درصدد است تا ضمن بررسی تأثیر وضعیت رسپتوری بر درگیری غدد لنفاوی، بقای بیماران مبتلا به سرطان پستان را بر اساس پیش آگهی‌های هم‌زمان وضعیت رسپتوری و میزان درگیری غدد لنفاوی، تحلیل نماید.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه ۱۸۲۲ بیمار با تشخیص سرطان پستان، که طی سال‌های ۱۳۹۴-۱۳۸۶ پس از عمل جراحی، تحت درمان‌های کمکی از قبیل هورمون درمانی، شیمی درمانی و رادیوتراپی قرار گرفته بودند، بررسی شدند. گروه‌های رسپتوری به ۸ دسته با ترکیبات مختلف، همینطور تعداد غدد لنفاوی درگیر و میزان آن به ۴ دسته (عدم درگیری غدد لنفاوی، بین ۱-۳ غدد لنفاوی درگیر، بین ۴-۹ غدد لنفاوی درگیر و بیش از ۹ غدد لنفاوی درگیر) تقسیم شدند. وضعیت رسپتوری این بیماران با استفاده از رگرسیون لجستیک بررسی و تحلیل گردید. در این تحقیق از نرم افزار آماری R برای بررسی و تجزیه و تحلیل داده‌ها استفاده شده است.

یافته‌ها: میانگین (± انحراف معیار) سنی بیماران (۱۱/۴۷) ± ۵۰/۴۵ سال بود. بیش از نیمی از بیماران (۹۳۳ نفر برابر ۵۱/۲۰٪) با درگیری غده لنفاوی مواجه بوده‌اند. میزان فراوانی هر یک از ۸ گروه وضعیت رسپتوری به ترتیب برابر (۲۶۳ نفر) ۱۴٪/۴۳، (۲۲۲ نفر) ۱۲/۱۸٪، (۷۶۲ نفر) ۴۱٪/۸۲، (۱۳۸ نفر) ۷/۵۷٪، (۴۰ نفر) ۲٪/۱۹، (۷۰ نفر) ۳٪/۸۴، (۱۱ نفر) ۰٪/۵۴ و (۲۲ نفر) ۱٪/۲۰ است. گروه ۳ از وضعیت رسپتورها (یعنی پیش آگهی‌های هم‌زمان استروژن مثبت و پروژسترون مثبت، HER2 منفی) دارای بیشترین فراوانی (۷۶۲ نفر) ۴۱٪/۸۲ و گروه ۷ (پیش آگهی هم‌زمان استروژن منفی، پروژسترون مثبت و HER2 مثبت) کمترین درصد فراوانی (۱۱ نفر) ۰٪/۵۴ را در بین سایر گروه‌ها دارا می‌باشند. در بررسی اثر رسپتورها بر روی غدد لنفاوی، مقدار P-value برای رسپتورهای استروژن و HER2 به ترتیب ۰/۰۱ و ۰/۰۵ بدست آمد.

نتیجه‌گیری: این مطالعه نشان داد: (۱) میان رسپتورهای استروژن و HER2 با درگیری غدد لنفاوی ارتباط وجود دارد و این رسپتورها بر درگیری غدد لنفاوی تأثیر گذارند. (۲) وضعیت رسپتوری، زمانی که پیش آگهی‌های استروژن مثبت و پروژسترون مثبت و HER2 منفی به صورت هم‌زمان پدیدار گردند، بهترین وضعیت بقاء را در مقایسه با سایر گروه‌ها برای بیمار مبتلا به سرطان پستان پدید می‌آورند.

واژه‌های کلیدی: وضعیت رسپتوری، درگیری غدد لنفاوی، تحلیل بقاء

نویسنده پاسخگو: دکتر کریم آتاشگر

تلفن: ۲۲۹۷۰۳۰۹

E-mail: atashgar@iust.ac.ir

* کارشناسی ارشد مهندسی صنایع، دانشگاه صنعتی مالک اشتر

** استادیار گروه رادیوتراپی و آنکولوژی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان

*** دانشیار و عضو هیئت علمی مجتمع مهندسی صنایع، دانشگاه صنعتی مالک اشتر

**** دانشجوی کارشناسی ارشد مهندسی صنایع، دانشگاه صنعتی مالک اشتر

تاریخ وصول: ۱۳۹۵/۰۶/۰۱

تاریخ پذیرش: ۱۳۹۶/۰۳/۲۰

زمینه و هدف

میزان درگیری غدد لنفاوی، یک پیش‌گویی کننده بسیار مهم برای بیان قدرت تهاجمی سرطان پستان محسوب می‌شود.^۱ بیماران بدون درگیری غدد لنفاوی ۳۰٪ احتمال عود دارند، در حالیکه بیماران مبتلا به درگیری غدد لنفاوی ۷۵٪ احتمال عود دارند.^۲ رسیپتورها در زمان تشخیص نیز از دیگر عوامل مهم در تعیین قدرت تهاجمی تومور محسوب می‌شوند. تعیین وضعیت رسیپتورهای استروژن و پروژسترون و فاکتور رشد اپیدرمی با استفاده از روش ایمونوهیستوشیمی انجام می‌گیرد و در آن از پادتن‌های ضدگیرنده هورمونی بر روی مقاطع بافتی استفاده می‌شود، سرطان‌هایی که دارای مقادیر بالاتری از گیرنده‌های هورمونی هستند نسبت به آنهایی که فاقد گیرنده هستند پیش‌آگاهی بهتری دارند.^۳ تومورهایی که دارای هر دو نوع گیرنده استروژن و پروژسترون باشند، بالاترین شانس رمیسیون به دنبال هورمون درمانی را خواهند داشت. مثبت بودن این گیرنده‌ها در تومور پستان پاسخ بیماران به درمان هورمونی را از ۵۵٪ تا ۸۰٪ بالا می‌برد.^۴ فاکتور رشد اپیدرمی (HER2) یک پروتئین ترانس سلولار و ساب تایپ ۲ از ساب تایپ‌های چهارگانه گیرنده‌های ای جی اف است که در ۱۰-۳۴٪ موارد از تومورهای پستانی وجود دارد.^۵ در مطالعات مختلف فاکتور رشد اپیدرمی به عنوان یک عامل پیش‌آگاهی بد، به علت تمایل بالای تومورهای فاکتور رشد اپیدرمی به تهاجم موضعی یا عود موضعی معرفی شده است.^۶ هاشمی و همکارانش^۷ در مطالعه خود اثرات استروژن و پروژسترون را بر پرولیفراسیون رده‌های سلولی سرطان پستان بررسی کردند. میرزایی و همکارانش^۸ نیز در تحقیق خود ارتباط وضعیت رسیپتوری را با عوامل پیش‌آگاهی در مبتلایان به سرطان پستان، مورد بررسی قرار دادند. مرجانه و همکارانش^۹ نیز ارتباط و تأثیر ژن‌های HER2 و P53 و رسیپتورهای استروژن و پروژسترون را بر بقای بیماران مبتلا به سرطان پستان تجزیه و تحلیل کردند. نیشیموکایی و همکارانش^{۱۰} در ارتباط با بیان پایین پروژسترون و Ki-67 که می‌تواند به صورت مستقل تبدیل به یک پیش‌آگاهی بدتر برای بیماران پس از یائسگی با استروژن مثبت و HER2 باشد، مطالعه کردند. بررسی تحقیقات منتشر شده نشان

می‌دهد که هیچیک از منابع علمی، (۱) تأثیر وضعیت رسیپتوری را بر درگیری غدد لنفاوی بررسی نکرده‌اند، (۲) تأثیر هم‌زمان وضعیت رسیپتوری و تعداد غدد لنفاوی توسط محققین گزارش نشده است. این تحقیق، با بررسی جامع، دو موضوع فوق را مورد توجه و تجزیه و تحلیل قرار داده است.

گزارشات علمی نشان می‌دهد که مدل مخاطره متناسب لجستیک به عنوان یک روش پارامتری، رویکردی پذیرفته شده برای مدل‌سازی روابط و پیش‌بینی است. رگرسیون لجستیک متداولترین روش پارامتری و همچنین کاربردی‌ترین روش برای یافتن ارتباط متغیرهای توضیحی است. بعلاوه نویسندگانی مانند شاکری و همکارانش^{۱۱} سورندرس و چریستوبل^{۱۲} رایر و کیلان^۲ شیخ پور و همکارانش^۶ علیزاده و همکارانش^{۱۳} و گوهری و همکارانش^۱ با توجه به مزیت‌های رگرسیون لجستیک از این روش در تحقیق خود استفاده کرده‌اند. آریهیتو و همکارانش^{۱۴} مدل‌های شبکه عصبی مصنوعی، بیز، شبکه بیزی، انواع درخت تصمیم و رگرسیون لجستیک را برای پیش‌بینی بقای بیماران مبتلا به سرطان استفاده کردند. عبدالمالکی و همکارانش^{۱۵} مدل‌های شبکه عصبی مصنوعی و رگرسیون لجستیک را برای پیش‌بینی پیامد بیوپسی در سرطان پستان از یافته‌های ام آرآی مورد استفاده قرار دادند. نتایج مطالعه این پژوهشگران نشان داد که رگرسیون لجستیک بیشترین دقت را در مقایسه با سایر مدل‌های پارامتریک دارد. نتایج مطالعه این پژوهشگران نشان داد که رگرسیون لجستیک با توجه به شاخص‌های حساسیت، ویژگی، صحت پیش‌بینی، درصد پیش‌بینی‌های ناصحیح و سطح زیر منحنی راک، عملکرد بهتری نسبت به شبکه عصبی دارد. با توجه به تأکید ادبیات در توانایی رگرسیون لجستیک در رویکردهای پارامتریک، در این تحقیق از مدل رگرسیون لجستیک برای تجزیه و تحلیل وضعیت رسیپتورها استفاده می‌شود.

مواد و روش‌ها

در این تحقیق ۱۸۲۲ بیمار با تشخیص قطعی سرطان پستان، که در سه مرکز بیمارستانی در شهر تهران تحت درمان قرار گرفته بودند، مورد بررسی قرار گرفت.

میزان درگیری غدد لنفاوی و میزان بقای مبتلایان، جدول ۳ فراوانی گروه‌های رسپتوری و میزان بقای بیماران مبتلا به سرطان پستان و جدول ۴ میزان درگیری غدد لنفاوی هر یک از گروه‌های رسپتوری و میزان بقای بیماران مبتلا به سرطان پستان را نشان می‌دهد. جدول ۱ نشان می‌دهد که گروه ۳ از وضعیت رسپتورها (استروژن و پروژسترون مثبت، HER2 منفی) دارای بیشترین فراوانی ۴۱/۸۲٪ و گروه ۷ (استروژن منفی، پروژسترون و HER2 مثبت) کمترین درصد فراوانی ۰/۵۴ را در بین بقیه گروه‌ها دارا می‌باشند.

نتایج جدول ۲ نشان می‌دهد درصد فراوانی بیماران با عدم درگیری غدد لنفاوی ۴۳/۹۰٪، درگیری ۱-۳ غدد لنفاوی ۲۴/۴۲٪، درگیری ۴-۹ غدد لنفاوی ۱۵/۰۹٪ و درگیری بیش از ۹ غده لنفاوی برابر ۱۵/۰۹٪ است. جدول ۲ همچنین بیان می‌کند، میزان درصد بقای زیر ۳ سال در بیماران با عدم درگیری غدد لنفاوی برابر ۱۰۰٪، میزان بقای ۳ ساله ۸۹/۸۹٪، میزان بقای ۵ ساله ۶۵/۰۷٪، میزان بقای ۷ ساله ۷۱/۷۹٪ و میزان بقای ۹ ساله ۶۶/۶۶٪ است. لازم به توضیح است که درصد بقای هر گروه در همان گروه باید بررسی شود و درصد بقای گروه‌ها با یکدیگر نباید مقایسه شود. بعنوان نمونه، در بقای بیماران بدون درگیری غدد لنفاوی برای ۵ سال ۶۵/۰۷٪ و برای بیماران با ۴-۹ غدد لنفاوی ۷۱/۱۱٪ درصد بدست آمده است. این درصدها بیان می‌کند از بین بیمارانی که طول عمر ۳ سال بعد از بیماری را در هر گروه تجربه کرده‌اند، چند درصد آنها تا ۵ سال زنده مانده‌اند. بعلاوه، بیماران تمام گروه‌ها در شرایط یکسان نبوده‌اند، یعنی ممکن است در هر یک از گروه‌ها بیمارانی دچار متاستاز یا عوامل دیگر عود بیماری شده باشند که در این جدول مورد ملاحظه قرار نگرفته است. از این رو درصد بقای گروه‌های ذکر شده در جدول ۲ نباید با هم مقایسه شوند.

جدول ۳ فراوانی بقاء را برای هر یک از گروه‌های رسپتوری که بقای بیماران آنان مشخص بود، نشان می‌دهد. همانطور که مشاهده می‌کنید، بهترین وضعیت بقاء در میان ۸ گروه از گروه‌های رسپتوری متعلق به گروه ۳ است.

آیه شیخ علیان - تأثیر وضعیت رسپتوری بر درگیری غدد لنفاوی ...

این بیماران که از ابتدای فروردین ۱۳۸۶ الی پایان اسفند ۱۳۹۴ به بخش رادیوتراپی آنکولوژی سه بیمارستان تهران مراجعه کرده بودند، پس از عمل جراحی، تحت درمان‌های کمکی شیمی درمانی، رادیوتراپی و هورمون درمانی قرار گرفتند. اطلاعات مورد نیاز این تحقیق از بخش‌های رادیوتراپی سه بیمارستان مورد مطالعه جمع‌آوری و دسته‌بندی گردید. دیگر اطلاعات مورد نیاز که در پرونده بیماران ثبت نشده بود، از طریق تماس تلفنی با بیماران و یا همراهان آنها، دریافت گردید. اطلاعات مربوط به هر بیمار شامل سن، سابقه فامیلی، مرحله بیماری، درجه بدخیمی، اندازه تومور، وضعیت رسپتوری، وجود متاستاز، درگیری غدد لنفاوی، تعداد غدد لنفاوی درگیر، نوع پاتولوژی، نوع جراحی، هورمون درمانی، شیمی درمانی، رادیوتراپی و وضعیت حیات بیماران در یک فرم، ثبت گردید. گروه‌های رسپتوری به ۸ دسته (همانطور که در جدول ۱ آورده شده است) و تعداد غدد لنفاوی درگیر به ۴ دسته تقسیم شدند. در جدول یک، دسته‌بندی برای تعداد غدد لنفاوی درگیر بصورت زیر تعریف شده است:

N0: عدم درگیری غدد لنفاوی

N1: بین ۱-۳ غدد لنفاوی درگیر

N2: بین ۴-۹ غدد لنفاوی درگیر

N3: بیش از ۹ غدد لنفاوی درگیر

در این تحقیق، از مدل رگرسیون لجستیک برای تجزیه و تحلیل داده‌ها و تعیین اثر وضعیت رسپتوری بر درگیری غدد لنفاوی استفاده شده است. در این تحقیق از نرم افزار R برای تجزیه و تحلیل‌های آماری مورد نیاز استفاده شده است.

یافته‌ها

میانگین (\pm انحراف معیار) و میانه سنی بیماران به ترتیب $(11/47 \pm)$ و $50/45$ و 50 سال بدست آمد. میانگین و میانه تعداد غدد لنفاوی خارج شده از این بیماران به ترتیب $9/91$ و 9 بوده است. تعداد غدد لنفاوی درگیر برای بیماران مورد مطالعه، به ترتیب دارای میانگین و میانه $3/27$ و 1 می‌باشند. جدول ۱ تعداد و درصد میان گروه‌های رسپتوری را با میزان درگیری غدد لنفاوی بیماران، جدول ۲ درصد

جدول ۱- تعداد و درصد گروه‌های رسیپتوری و میزان درگیری عدد لنفاوی

ردیف	گروه‌ها	تعداد	درصد	میزان درگیری عدد لنفاوی				درصد میزان درگیری عدد لنفاوی			
				N_3	N_2	N_1	N_0	N_3	N_2	N_1	N_0
۱	استروژن+	۲۶۳	۱۴/۴۳	۱۲۲	۷۸	۳۳	۳۰	۴۶/۳۸	۲۹/۶۵	۱۲/۵۴	۱۱/۴۰
	پروژسترون+ + Her2										
۲	استروژن-	۲۲۲	۱۲/۱۸	۱۲۳	۵۹	۲۴	۱۶	۵۵/۴۰	۲۶/۵۷	۱۰/۸۱	۷/۲۰
	پروژسترون- - Her2										
۳	استروژن+	۷۶۲	۴۱/۸۲	۳۵۲	۱۹۶	۱۴۴	۷۰	۴۶/۱۹	۲۵/۷۲	۱۸/۸۹	۹/۱۸
	پروژسترون+ - Her2										
۴	استروژن-	۱۳۸	۷/۵۷	۶۲	۳۷	۲۴	۱۵	۴۴/۹۲	۲۶/۸۱	۱۷/۳۹	۱۰/۸۶
	پروژسترون- + Her2										
۵	استروژن+	۴۰	۲/۱۹	۱۸	۹	۹	۴	۴۵	۲۲/۵۰	۲۲/۵۰	۱۰
	پروژسترون- + Her2										
۶	استروژن+	۷۰	۳/۸۴	۳۰	۱۸	۱۲	۱۰	۴۲/۸۵	۲۵/۷۱	۱۷/۱۴	۱۴/۲۸
	پروژسترون- - Her2										
۷	استروژن-	۱۱	۰/۵۴	۴	۴	۲	۱	۳۶/۳۶	۳۶/۳۶	۱۸/۱۸	۹/۰۹
	پروژسترون+ + Her2										
۸	استروژن-	۲۲	۱/۲۰	۹	۶	۶	۱	۴۰/۹۰	۲۷/۲۷	۲۷/۲۷	۴/۵۴
	پروژسترون+ - Her2										

جدول ۲- تعداد و درصد میزان درگیری غدد لنفاوی و میزان بقای بیماران مبتلا به سرطان پستان

میزان بقای بیماران									میزان درگیری غدد لنفاوی
۵ ساله			۳ ساله			زیر ۳ سال			
درصد	تعداد	کل	درصد	تعداد	کل	درصد	تعداد	کل	
۶۵/۰۷	۸۲	۱۲۶	۸۹/۸۹	۲۴۹	۲۷۷	۱۰۰	۵۹۷	۵۹۷	N ₀
۶۱/۱۹	۴۱	۶۷	۹۲/۴۵	۱۴۷	۱۵۹	۱۰۰	۳۱۹	۳۱۹	N ₁
۷۱/۱۱	۳۲	۴۵	۸۹/۷۷	۷۹	۸۸	۱۰۰	۱۶۹	۱۶۹	N ₂
۵۹/۳۷	۱۹	۳۲	۸۵/۲۹	۵۸	۶۸	۱۰۰	۱۱۲	۱۱۲	N ₃

میزان بقای بیماران						میزان درگیری غدد لنفاوی
۹ ساله			۷ ساله			
درصد	تعداد	کل	درصد	تعداد	کل	
۶۶/۶۶	۶	۹	۷۱/۷۹	۲۸	۳۹	N ₀
۱۰۰	۳	۳	۷۲/۲۲	۱۳	۱۸	N ₁
۶۶/۶۶	۲	۳	۶۲/۵۰	۱۰	۱۶	N ₂
۰	۰	۱	۶۶/۶۶	۴	۶	N ₃

جدول ۳- تعداد و درصد گروه‌های رسیپتوری و میزان بقای بیماران مبتلا به سرطان پستان

فراوانی میزان بقای بیماران											
ردیف	گروه‌ها	زیر ۳ سال		۳ ساله		۵ ساله		۷ ساله		۹ ساله	
		تعداد	فراوانی (درصد)	تعداد	فراوانی (درصد)	تعداد	فراوانی (درصد)	تعداد	فراوانی (درصد)	تعداد	فراوانی (درصد)
۱	استروژن + پروژسترون + Her2 +	۲۳۱	۲۳۱ (۱۰۰٪)	۱۲۶	۱۱۱ (۸۸٪/۰۹)	۵۴	۳۲ (۵۹٪/۲۵)	۱۳	۱۰ (۷۶٪/۹۲)	۳	۱ (۳۳٪/۳۳)
	استروژن - پروژسترون - Her2 -	۱۶۶	۱۶۶ (۱۰۰٪)	۸۲	۶۵ (۷۹٪/۲۶)	۳۴	۱۷ (۵۰٪)	۱۶	۹ (۵۶٪/۲۵)	۱	۰ (۰٪)
۲	استروژن + پروژسترون + Her2 -	۶۰۵	۶۰۵ (۱۰۰٪)	۲۷۸	۲۵۴ (۹۱٪/۳۶)	۱۲۹	۹۰ (۶۹٪/۷۶)	۳۴	۲۸ (۸۲٪/۳۵)	۷	۶ (۸۵٪/۷۱)
	استروژن - پروژسترون - Her2 +	۱۱۲	۱۱۲ (۱۰۰٪)	۶۴	۵۵ (۸۵٪/۹۳)	۲۹	۱۷ (۵۸٪/۶۲)	۷	۴ (۶۶٪/۶۶)	۱	۱ (۱۰۰٪)
۳	استروژن + پروژسترون - Her2 +	۳۲	۳۲ (۱۰۰٪)	۱۱	۱۱ (۱۰۰٪)	۶	۴ (۶۶٪/۶۶)	۱	۱ (۱۰۰٪)	۱	۱ (۱۰۰٪)
	استروژن - پروژسترون - Her2 -	۵۴	۵۴ (۱۰۰٪)	۲۳	۲۳ (۱۰۰٪)	۹	۷ (۷۷٪/۷۷)	۲	۱ (۵۰٪)	۲	۱ (۵۰٪)
۴	استروژن + پروژسترون + Her2 +	۹	۹ (۱۰۰٪)	۷	۷ (۱۰۰٪)	۵	۲ (۴۰٪)	۱	۰ (۰٪)	۱	۰ (۰٪)
	استروژن - پروژسترون + Her2 -	۱۸	۱۸ (۱۰۰٪)	۸	۸ (۱۰۰٪)	۶	۶ (۱۰۰٪)	۱	۱ (۱۰۰٪)	۱	۱ (۱۰۰٪)
۵	استروژن + پروژسترون - Her2 +	۳۲	۳۲ (۱۰۰٪)	۱۱	۱۱ (۱۰۰٪)	۶	۴ (۶۶٪/۶۶)	۱	۱ (۱۰۰٪)	۱	۱ (۱۰۰٪)
	استروژن - پروژسترون - Her2 -	۵۴	۵۴ (۱۰۰٪)	۲۳	۲۳ (۱۰۰٪)	۹	۷ (۷۷٪/۷۷)	۲	۱ (۵۰٪)	۲	۱ (۵۰٪)
۶	استروژن + پروژسترون + Her2 +	۹	۹ (۱۰۰٪)	۷	۷ (۱۰۰٪)	۵	۲ (۴۰٪)	۱	۰ (۰٪)	۱	۰ (۰٪)
	استروژن - پروژسترون + Her2 -	۱۸	۱۸ (۱۰۰٪)	۸	۸ (۱۰۰٪)	۶	۶ (۱۰۰٪)	۱	۱ (۱۰۰٪)	۱	۱ (۱۰۰٪)
۷	استروژن + پروژسترون - Her2 +	۳۲	۳۲ (۱۰۰٪)	۱۱	۱۱ (۱۰۰٪)	۶	۴ (۶۶٪/۶۶)	۱	۱ (۱۰۰٪)	۱	۱ (۱۰۰٪)
	استروژن - پروژسترون - Her2 -	۵۴	۵۴ (۱۰۰٪)	۲۳	۲۳ (۱۰۰٪)	۹	۷ (۷۷٪/۷۷)	۲	۱ (۵۰٪)	۲	۱ (۵۰٪)
۸	استروژن + پروژسترون + Her2 +	۹	۹ (۱۰۰٪)	۷	۷ (۱۰۰٪)	۵	۲ (۴۰٪)	۱	۰ (۰٪)	۱	۰ (۰٪)
	استروژن - پروژسترون + Her2 -	۱۸	۱۸ (۱۰۰٪)	۸	۸ (۱۰۰٪)	۶	۶ (۱۰۰٪)	۱	۱ (۱۰۰٪)	۱	۱ (۱۰۰٪)

جدول ۴- فراوانی و درصد درگیری غدد لنفاوی هر یک از گروه‌های ریسپتوری و میزان بقای بیماران مبتلا به سرطان پستان

گروه ۱								بقا
N ₃		N ₂		N ₁		N ₀		
درصد	تعداد	درصد	تعداد	درصد	تعداد	درصد	تعداد	
۱۰۰	۲۴	۱۰۰	۲۶	۱۰۰	۶۶	۱۰۰	۱۰۵	زیر ۳ سال
۸۱/۲۵	۱۳	۱۰۰	۱۳	۹۱/۴۲	۳۲	۹۳/۸۷	۴۶	۳ ساله
۶۶/۶۶	۶	۵۷/۱۴	۴	۷۲/۷۲	۸	۷۰	۱۴	۵ ساله
۵۰	۱	۱۰۰	۱	۱۰۰	۲	۷۷/۷۷	۷	۷ ساله
۰	۰	۰	۰	۰	۰	۵۰	۱	۹ ساله

گروه ۲								بقا
N ₃		N ₂		N ₁		N ₀		
درصد	تعداد	درصد	تعداد	درصد	تعداد	درصد	تعداد	
۱۰۰	۹	۱۰۰	۱۶	۱۰۰	۳۹	۱۰۰	۹۸	زیر ۳ سال
۶۰	۳	۸۵/۷۱	۶	۸۹/۴۷	۱۷	۷۶/۰۸	۳۵	۳ ساله
۱۰۰	۱	۱۰۰	۳	۵۰	۳	۵۵	۱۱	۵ ساله
۰	۰	۱۰۰	۲	۰	۰	۵۳/۸۴	۷	۷ ساله
۰	۰	۰	۰	۰	۰	۰	۰	۹ ساله

گروه ۳								بقا
N ₃		N ₂		N ₁		N ₀		
درصد	تعداد	درصد	تعداد	درصد	تعداد	درصد	تعداد	
۱۰۰	۵۳	۱۰۰	۹۰	۱۰۰	۱۵۷	۱۰۰	۲۸۱	زیر ۳ سال
۷۸/۵۷	۲۲	۹۰/۶۹	۳۹	۹۲/۸۵	۶۵	۹۳/۴۴	۱۱۴	۳ ساله
۴۶/۱۵	۶	۸۰	۲۰	۷۱/۴۲	۲۰	۷۱/۴۲	۴۰	۵ ساله
۳۳/۳۳	۱	۶۶/۶۶	۶	۱۰۰	۹	۹۰/۹۰	۱۰	۷ ساله
۰	۰	۶۶/۶۶	۲	۱۰۰	۲	۱۰۰	۲	۹ ساله

ادامه جدول ۴

گروه ۴								بقاء
N_3		N_2		N_1		N_0		
درصد	تعداد	درصد	تعداد	درصد	تعداد	درصد	تعداد	
۱۰۰	۱۰	۱۰۰	۱۶	۱۰۰	۲۴	۱۰۰	۵۳	زیر ۳ سال
۱۰۰	۶	۸۳/۳۳	۱۰	۸۸/۲۳	۱۵	۸۸	۲۲	۳ ساله
۶۶/۶۶	۲	۶۰	۳	۵۰	۳	۴۲/۸۵	۶	۵ ساله
۰	۰	۲۵	۱	۱۰۰	۱	۱۰۰	۲	۷ ساله
۰	۰	۰	۰	۰	۰	۱۰۰	۱	۹ ساله

گروه ۵								بقاء
N_3		N_2		N_1		N_0		
درصد	تعداد	درصد	تعداد	درصد	تعداد	درصد	تعداد	
۱۰۰	۳	۱۰	۷	۱۰۰	۵	۱۰۰	۱۶	زیر ۳ سال
۱۰۰	۲	۱۰۰	۳	۱۰۰	۲	۱۰۰	۳	۳ ساله
۱۰۰	۱	۳۳/۳۳	۱	۱۰۰	۱	۱۰۰	۱	۵ ساله
۰	۰	۰	۰	۱۰۰	۱	۰	۰	۷ ساله
۰	۰	۰	۰	۱۰۰	۱	۰	۰	۹ ساله

گروه ۶								بقاء
N_3		N_2		N_1		N_0		
درصد	تعداد	درصد	تعداد	درصد	تعداد	درصد	تعداد	
۱۰۰	۹	۱۰۰	۶	۱۰۰	۱۴	۱۰۰	۲۴	زیر ۳ سال
۱۰۰	۵	۷۵	۳	۱۰۰	۵	۹۰/۹۰	۱۰	۳ ساله
۱۰۰	۱	۱۰۰	۰	۷۵	۳	۷۵	۳	۵ ساله
۰	۰	۰	۰	۰	۰	۵۰	۱	۷ ساله
۰	۰	۰	۰	۰	۰	۵۰	۱	۹ ساله

ادامه جدول ۴

گروه ۷								بقاء
N_3		N_2		N_1		N_0		
درصد	تعداد	درصد	تعداد	درصد	تعداد	درصد	تعداد	
۱۰۰	۱	۱۰۰	۱	۱۰۰	۴	۱۰۰	۳	زیر ۳ سال
۰	۰	۱۰۰	۱	۱۰۰	۴	۱۰۰	۲	۳ ساله
۰	۰	۰	۰	۵۰	۲	۰	۰	۵ ساله
۰	۰	۰	۰	۰	۰	۰	۰	۷ ساله
۰	۰	۰	۰	۰	۰	۰	۰	۹ ساله

گروه ۸								بقاء
N_3		N_2		N_1		N_0		
درصد	تعداد	درصد	تعداد	درصد	تعداد	درصد	تعداد	
۰	۰	۱۰۰	۳	۱۰۰	۵	۱۰۰	۸	زیر ۳ سال
۰	۰	۱۰۰	۲	۰	۰	۱۰۰	۵	۳ ساله
۰	۰	۱۰۰	۲	۰	۰	۱۰۰	۳	۵ ساله
۰	۰	۰	۰	۰	۰	۱۰۰	۱	۷ ساله
۰	۰	۰	۰	۰	۰	۱۰۰	۱	۹ ساله

جدول ۵- تحلیل چند متغیره و تأثیر رستپتوری بیماران مبتلا به سرطان پستان بر درگیری عدد لنفاوی

متغیر	ضریب رگرسیون	خطای معیار	مقدار احتمال	خطر نسبی
استروژن	-۰/۲۰۹۹۸	۰/۱۹۰۸۱	۰/۰۱	۰/۸۱۱
پروژسترون	۰/۰۲۳۰۴	۰/۱۸۱۸۴	۰/۱	۱/۲۵۸
HER ₂	-۰/۲۰۳۹۱	۰/۱۱۶۳۶	۰/۰۵	۰/۸۱۶

بحث و نتیجه‌گیری

تحقیقاتی که تاکنون از سوی محققین ارائه شده است، بررسی تأثیر وضعیت رسپتوری را بر میزان درگیری غدد لنفاوی و همچنین تأثیر ارتباط این پیش‌آگهی‌ها بر بقای بیماران مبتلا به سرطان پستان، نشان نمی‌دهد. این تحقیق ضمن بررسی اثرگذاری ترکیبات مختلف رسپتوری استروژن، پروژسترون و HER2 بر درگیری غدد لنفاوی، تأثیر همزمان این پیش‌آگهی‌ها را بر بقای بیماران مبتلا به سرطان پستان گزارش کرد. از آنجایی که ممکن است وضعیت‌های رسپتوری، به صورت هم‌زمان در یک بیمار مشاهده شوند، لذا حالات مختلف هم‌زمانی وضعیت رسپتوری و میزان غدد لنفاوی درگیر نیز در این تحقیق مورد توجه قرار گرفت. نتایج حاصل از بررسی حالات مختلف هم‌زمانی وضعیت رسپتوری و میزان غدد لنفاوی درگیر، برای میزان بقای بیماران مبتلا به سرطان پستان نشان داد که کدامیک از ترکیبات بر بقای بیماران بیشترین و کدام ترکیب هم‌زمان، کمترین تأثیر را دارند. این تحقیق همچنین با استفاده از تجزیه و تحلیل رگرسیون لجستیک نشان داد، رسپتورهای استروژن و HER2 بر درگیری غدد لنفاوی بیماران مبتلا به سرطان پستان تأثیر بسزایی دارند ($P < 0/05$). هر چند که این تحقیق توانست شرایط هم‌زمانی دو عامل وضعیت رسپتوری و تعداد غدد لنفاوی را برای حالات متعدد و با شکل‌های مختلف بررسی و گزارش نماید، ولی پیشنهاد می‌گردد تأثیر عوامل دیگر، بصورت هم‌زمان در تحقیقات آتی مورد توجه محققان قرار گیرد. بدیهی است برای انجام این تحقیق پیشنهادی به نمونه‌ای، با اندازه بسیار بزرگ، برای انجام یک تجزیه و تحلیل اثربخش نیاز است.

جدول ۴ بقای بیماران مبتلا به سرطان پستان را در شرایط وجود هم‌زمان پیش‌آگهی‌های وضعیت رسپتوری و تعداد غدد لنفاوی درگیر نشان می‌دهد. این گزارش که در دیگر گزارشات موجود در ادبیات ارائه نشده است، بخوبی نشان می‌دهد که طول عمر انتظاری برای هریک از بیماران که در یکی از سلول‌های ماتریس جدول ۴ قرار می‌گیرد چقدر است. به عنوان نمونه:

۱. فراوانی گروه ۱ در میزان عدم درگیری غدد لنفاوی با میزان بقای ۳ ساله، ۵ ساله، ۷ ساله و ۹ ساله برابر $93/87\%$ ، 70% ، $77/77\%$ و 50% است.
 ۲. فراوانی گروه ۳ در میزان عدم درگیری غدد لنفاوی با میزان بقای زیر ۳ سال، ۲۸۱ نفر بوده است که نسبت به سایر گروه‌ها بالاتر است.
 ۳. میزان بقای ۳ و ۵ ساله بیماران در گروه‌های ۱ و ۳ رسپتوری که با درگیری بیش از ۹ غدد لنفاوی همراه بوده‌اند، برابر $81/25\%$ ، $66/66\%$ و $78/57\%$ ، $46/15\%$ است.
 ۴. فراوانی گروه ۷ در میزان عدم درگیری غدد لنفاوی با میزان بقای زیر ۳ سال، ۳ نفر بوده است که نسبت به سایر گروه‌ها پایین‌تر است.
 ۵. بقای ۹ ساله برای هم‌زمانی میزان درگیری غدد لنفاوی و وضعیت گروه‌های رسپتوری بدست نیامد.
- در این تحقیق برای اینکه مشخص شود کدامیک از عوامل استروژن، پروژسترون، و HER2 فقط بر روی درگیری غدد لنفاوی اثر دارند، از رگرسیون لجستیک استفاده گردید. جدول ۵ گزارش این تجزیه و تحلیل را نشان می‌دهد. جدول ۵ نشان می‌دهد که فقط استروژن و HER2 معنادار هستند.

Abstract:**The Effect of Receptor Status on Lymph Node Involvement and its Impact on the Survival of Breast Cancer Patients***Sheikhaliyan A. *, Tajvidi M. MD **, Atashgar K. Ph.D ***, Abdi P. *****

(Received: 22 Aug 2016 Accepted: 10 June 2017)

Introduction & Objective: Breast cancer is known as the most common site-specific cancer as well as it is referred to as the second cause of mortality for women. Literature indicates that the most important prognostic factors are addressed by lymph node involvement, the activity of estrogen and progesterone receptors, tumor size, tumor grade, histologic type, and epidermal growth factor. Published researches address that these prognostic factors and the relationship between them are known as important indicators to assess the effectiveness of diagnosis of a treatment method and a treatment method influence of the breast cancer. However the published researches do not address analyzing the impact of the receptor status on lymph node involvement and the impact of the relationship between the prognostic factors on survival of patients with breast cancer. This study attempts to not only investigating the impact of the receptors on lymph node involvement, but also the survival of breast cancer patients considering simultaneously the receptor status and lymph node involvement prognostics, is analyzed.

Materials & Methods: In this study, 1822 patients diagnosed with breast cancer have been considered. These patients after treating in the period of 2007 till mid 2016 were cared under adjuvant therapy such as hormone therapy, chemotherapy and radiotherapy. In this study, receptor groups are defined in 8 categories based on different combinations, as well as the number of lymph nodes involvement are categorized in 4 branches (i.e. no lymph node involvement, between 1-3 lymph nodes involvement, between 4-9 lymph nodes involvement, and more than 9 lymph nodes involvement). Receptor statuses of these patients were analyzed using the logistic regression approach. In this research, the statistical software R has been used for data analysis.

Results: The age mean (\pm Standard deviation) of the patients were addressed by 50.45 (\pm 11.47) years. Lymph node involvement was recognized for more than half of the patients (933 people i.e. 51.20%). The frequency of each 8 receptor groups were obtained as (263 individuals) 14.43%, (222 individuals) 12.18%, (762 individuals) 41.82%, (138 individuals) 7.57%, (40 individuals) 2.19%, (70 individuals) 3.84%, (11 individuals) 0.54%, (22 individuals) 1.20%, respectively. Group 3 of the receptor status (i.e. simultaneous prognostics of positive estrogen, positive progesterone, and negative HER₂), addressed the highest percentage of (762 individuals) 41.82%, and Group 7 (i.e. simultaneous prognostics of negative estrogen, positive progesterone, and HER₂-positive) addressed the lowest percentage of (11 individuals) 0.54% among the other groups. *P*-value is addressed by 0.01 and 0.05 for estrogen and HER₂, respectively, when the impact of receptors on lymph nodes has been analyzed.

Conclusions: This study indicated that: 1) there exist relationship between estrogen receptors and Her₂ with lymph node involvement, so that these receptors impact on involving the lymph nodes. 2) In the case that the prognostics of positive estrogen, positive progesterone, and negative Her₂ occur simultaneously, the receptor status addresses the best condition of the survival for a patient with breast cancer compared to other groups.

Key Words: *Receptor Status, Lymph Node Involvement, Survival Analysis*

* Graduate of Industrial Engineering, Malek Ashtar University of Technology, Department of Industrial Engineering, Tehran, Iran

** Associate Professor of Radiotherapy and Oncology Specialist, Isfahan University of Medical Science, Isfahan, Iran

*** Associate Professor of Malek Ashtar University of Technology, Department of Industrial Engineering, Tehran, Iran

**** Graduate Student of Malek Ashtar University of Technology, Department of Industrial Engineering, Tehran, Iran

References:

- Gohari MR, Mokhtari Hesari P, Moghaddami Fard Z, Khodabakhshi R. Determining pattern of metastasis and prognostic factors in breast cancer using conditional regression model (PWP). *Scientific Journal of School of Public Health and Institute of Public Health Research*. 2014; 12(1): 41-51.
- Colon E, Rayer JS, Gonzalez Keelan C, Climent peris C. Prevalence of steroid Receptor and Her-2/Neu in Breast biopsies of women living in puertorico. *Journal of Puertorice health-sciences*. 2002; 21(4): 299-303.
- Sharif Sistani N, Sadeghian M. H, Homaei F, Haghghati F. Immunohistochemical Study of cell proliferation marker, estrogen and progesterone receptors in breast carcinoma. *Birjand Univ med Sci* 2006; 13(3): 38-45.
- Naghshvar F, Torabizadeh Zh, Emadian O, Zare A, Ghahremani M. Status of estrogen, progesterone receptors and HER-2/neu expression in invasive breast cancer. *Gorgan University Medical Science*. 2007; 8(4): 64-67.
- Li MH, Hou CL, Wang C, Sun AJ. HER-2, ER, PR status concordance in primary breast cancer and corresponding metastatic lesion in lymph node in Chinese women. *Pathol Res Pract*. 2016; 212(4): 252-257.
- Sheikhpour, R., & Mohiti Ardekani, J. The effect of progesterone on p53 protein in T47D cell line. *Urmia Medical Journal*. 2014; 25(10): 954-960.
- Hashemi M, Ghavami S. Effects of estradiol, progesterone and testosterone on proliferation of human breast cancer cell lines. *Zahedan university of Medical science and Health Services*. 2005; 7(1): 21-29.
- Mirzaei HR, Sabahat A, Nasrollahi F, Mohammadi-Yeganeh L. Correlation between ER, PR, HER2 receptors and prognostic factors in breast cancer. *Pejouhandeh* 2010; 15(4): 152-156.
- Moradi Marjaneh M, Homaei Shandiz F, Shamsian A, Eftekhazadeh Mashhadi I, Hedayati Moghaddam M.R, Bidkhorri H.R, Ghafarzadegan K. Prognostic role of her2/new, P53, ER and PR in Breast Cancer: First report from northeast of iran. 2008; 2(1): 7-17.
- Nishimukai A, Yagi T, Yanai A, Miyagawa Y, Enomoto Y, Murase K, Imamura M, Takatsuka Y, Sakita I, Hatada T, Miyoshi Y. High Ki-67 Expression and Low Progesterone Receptor Expression Could Independently Lead to a Worse Prognosis for Postmenopausal Patients With Estrogen Receptor-Positive and HER2-Negative Breast Cancer. *Clinical Breast Cancer* 2014.
- Shakeri M, Ghavami Ghanbarabadi V, Esmaeili H, Gabbari Noghabi H, Homaei Shandiz F, Baghishani H. Analysis of survival data of patients with breast cancer with Cox proportional hazards model for dependent censoring based on copula function. *Journal of North Khorasan University of Medical Sciences*. 2011; 3: 53-64.
- Saunders Ch, Jassal, S. Breast cancer. Oxford University Press. 2009; (1. ed.). Chapter 13.
- Alizadeh SA, Moshfeghi K, Kalantari M, Ebrahimi Kh. Lymph -node involvement and tumor markers in patients with breast cancer. *Arak Medical University Journal*. 2010; 12(4): 44-50.
- Endo A, Shibata T, Tanaka H. Comparison of seven algorithms to predict breast cancer survival. *Survival*. 2008; 30: 11-16.
- Abdolmaleki P, Yarmohammadi M, Gity M. Comparison of logistic regression and neural network models in predicting the outcome of biopsy in breast cancer from MRI findings. *Iranian Journal of Radiation Research*. 2004; 1: 217-228.
- Aaltomaa S, Lipponen P, Eskelinen M, Kosma VM, Marin S, Alhava E, Syrjänen K. Hormone receptors as prognostic factors in female breast cancer. *Annals of Medicine* 1991; 23(6): 643-648.
- Biesterfeld S, Klüppel D, Koch R, Schneider S, Steinhagen G, Mihalcea AM, Schröder W. Rapid and prognostically valid quantification of immunohistochemical reactions by immunohistochemistry of the most positive tumor focus. *Journal of Pathology*. 1998; 185: 25.