

## بررسی عوامل مؤثر بر بقای بیماران مبتلا به سرطان پستان در زنان مراجعه کننده به بیمارستان سیدالشهدای (ع) اصفهان طی سال‌های ۱۳۷۸ تا ۱۳۸۹

مهدی تذهیبی<sup>۱</sup>، فریبا سعیدی<sup>۲</sup>، فریبرز مکاریان<sup>۳</sup>

### مقاله پژوهشی

### چکیده

**مقدمه:** با توجه به شیوع بالای سرطان پستان در بین زنان و اثرات سوء آن در زندگی فردی و اجتماعی و همچنین، اهمیت شناخت عوامل مؤثر بر بقای بیماران، پژوهش حاضر با هدف تعیین عوامل مؤثر بر میزان بقای بیماران مبتلا به سرطان پستان انجام گردید.

**روش‌ها:** این مطالعه از نوع هم‌گروهی گذشته‌نگر بود و در آن پرونده ۱۰۷۷ بیمار مبتلا به سرطان پستان مراجعه کننده به بیمارستان سیدالشهدای (ع) اصفهان طی سال‌های ۱۳۷۸ تا ۱۳۸۹ مورد بررسی قرار گرفت. بیماران تا پایان دی ماه سال ۱۳۹۲ پیگیری شدند. تأثیر عوامل مختلف بر میزان بقا با استفاده از مدل رگرسیون Cox تحلیل گردید. تفاوت بقا در رده‌های مختلف تعداد غدد لنفاوی درگیر زیر بغل نیز با کمک آزمون Logrank بررسی و نمودار بقا با روش Kaplan-Meier در این گروه‌ها رسم شد. در نهایت، داده‌ها در نرم‌افزار SPSS مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت.

**یافته‌ها:** میانه زمان پیگیری، ۵/۵ سال و میانگین سنی بیماران  $57.9 \pm 11.3$  سال بود. ۱۶۴ نفر (۱۵/۲ درصد) از بیماران در زمان پیگیری فوت کرده بودند. اثر متغیر تعداد غدد لنفاوی درگیر ( $P = 0.047$ ) و کاتسین D ( $P = 0.009$ ) بر زمان بقای بیماران معنی دار به دست آمد. نسبت خطر مرگ در بیماران با تعداد غدد لنفاوی درگیر بین ۳ تا ۱۰ ( $P = 0.031$ ) و بیماران با تعداد غدد لنفاوی درگیر بیشتر از ۱۰ ( $P = 0.030$ )، به ترتیب ۳/۰۲ و ۳/۰۸ برابر خطر مرگ در بیماران بدون غدد لنفاوی درگیر بود. بر اساس نتایج آزمون Logrank، اختلاف معنی دار توزیع تابع بقا بین سطوح مختلف تعداد غدد درگیر مشاهده شد ( $P < 0.001$ ).

**نتیجه‌گیری:** تعداد غدد لنفاوی درگیر زیر بغل و میزان کاتسین D، دو عامل پیش‌آگهی بد در میزان بقای بیماران مبتلا به سرطان پستان می‌باشد.

**واژه‌های کلیدی:** سرطان پستان، مدل‌های خطرات متناسب Cox، تحلیل بقا

**ارجاع:** تذهیبی مهدی، سعیدی فریبا، مکاریان فریبرز. بررسی عوامل مؤثر بر بقای بیماران مبتلا به سرطان پستان در زنان مراجعه کننده به بیمارستان سیدالشهدای (ع) اصفهان طی سال‌های ۱۳۷۸ تا ۱۳۸۹. مجله تحقیقات نظام سلامت ۱۳۹۷؛ ۱۴ (۳): ۳۳۹-۳۴۴

تاریخ چاپ: ۱۳۹۷/۷/۱۵

پذیرش مقاله: ۱۳۹۷/۵/۶

دریافت مقاله: ۱۳۹۵/۱۲/۴

برآورد شده است که کمترین میزان متعلق به کشورهای آفریقایی می‌باشد، اما این میزان شیوع در حال افزایش است (۱).

در کشور آمریکا تخمین زده شده که بیش از ۳/۱ میلیون زن با سابقه سرطان پستان تا ابتدای سال ۲۰۱۴ وجود داشته است و پیش‌بینی می‌شود که ۲۳۲۶۷۰ مورد جدید تشخیص داده شده در طی سال ۲۰۱۴ اضافه خواهد شد. در میان زنان، سرطان پستان اولین جایگاه را در بین سرطان‌ها دارد و نرخ شیوع آن پس از کاهش ۷ درصدی بین سال‌های ۲۰۰۲ تا ۲۰۰۳ و بعد از سال ۲۰۰۴ تا حدودی ثابت بوده است. خطر ابتلای هر زن آمریکایی به سرطان پستان در طول زندگی‌اش حدود ۱ به ۸ می‌باشد (۲).

در ایران میزان مرگ و میر استاندارد شده بر اساس سن ناشی از سرطان پستان در سال‌های اخیر رشد فراینده‌ای داشته؛ به طوری که از تعداد ۱/۴۰ به ۳/۵۲ در هر ۱۰۰ هزار نفر افزایش یافته است. این افزایش در بازه سنی ۱۵-۴۹ سال در مقایسه با سنین بالاتر، از ۵۰ بیشتر بوده است (۳).

### مقدمه

سرطان پستان شایع‌ترین سرطان و دارای بیشترین مرگ در بین زنان می‌باشد؛ به طوری که ۲۳ درصد از کل موارد سرطان و ۱۴ درصد از فوت‌های ناشی از این بیماری متعلق به سرطان پستان می‌باشد (۱). طبق گزارش سازمان جهانی بهداشت در سال ۲۰۱۱، سرطان پستان رایج‌ترین نوع بدخیمی در بین زنان کشورهای پیشرفته و همچنین، کشورهای در حال توسعه می‌باشد. اگرچه سرطان پستان بیماری کشورهای پیشرفته به نظر می‌رسد، اما بیشتر از ۵۰ درصد از موارد این بیماری و ۵۸ درصد از مرگ‌های ناشی از سرطان پستان در کشورهای کمتر توسعه یافته رخ می‌دهد. طبق گزارش‌های سازمان جهانی بهداشت، نرخ شیوع این بیماری در کشورهای مختلف از ۱۹/۳ در هر ۱۰۰ هزار نفر در شرق آفریقا تا ۸۹/۷ در هر ۱۰۰ هزار نفر در غرب اروپا متفاوت است. در بیشتر کشورهای در حال توسعه این میزان کمتر از ۴۰ در هر ۱۰۰ هزار نفر

- ۱- دانشیار، گروه آمار زیستی و اپیدمیولوژی، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
- ۲- کارشناس ارشد، گروه آمار زیستی و اپیدمیولوژی، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
- ۳- استادیار، گروه خون و انکولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

Email: saeedi\_fah@yahoo.com

نویسنده مسؤول: فریبا سعیدی

وضعیت بیمار از لحاظ بهبودی یا مرگ و زمان مرگ، از آمار و اطلاعات اداره ثبت احوال، دفاتر فوت بیمارستان سیدالشهدا (ع)، آمار و اطلاعات باغ رضوان و در صورت وجود، از شماره تلفن موجود در پرونده پزشکی بیمار استفاده شد. درمان این بیماران با توجه به وضعیت و نوع تومور و با تشخیص پزشک معالج به صورت عمل جراحی ماستکتومی رادیکال (Modified radical mastectomy) و یا جراحی حفظ پستان (Breast conservation surgery) و پس از آن درمان‌های کمکی مانند شیمی درمانی، هورمون درمانی و پرتودرمانی بود.

در صورتی که بیمار فوت کرده بود، تاریخ فوت ثبت و وارد آنالیز داده‌ها گردید و چنانچه بیمار تا آن زمان زنده بود، زمان انتهایی مطالعه و اگر به هر دلیلی از مطالعه خارج شده بود، مدت زمان حضور در مطالعه به عنوان داده‌های ناتمام و سانسور شده وارد آنالیز شد.

داده‌های استخراج شده برای تحقیق حاضر شامل اطلاعات فردی و اطلاعات وابسته به تومور بیمار بود. اطلاعات فردی متشکل از سن بیمار و سابقه فامیلی سرطان پستان می‌باشد که از طریق مصاحبه از بیمار پرسیده شد. اطلاعات وابسته به تومور شامل اندازه تومور، تعداد غده‌های لنفاوی درگیر زیر بغل، گیرنده‌های استروژن، گیرنده‌های پروژسترون، ژن P53، ژن Human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)، کاتپسین D و Ki67 بود که از طریق آزمایش‌های خون به دست آمد.

به منظور تعیین عوامل مؤثر بر میزان بقای بیماران مبتلا به سرطان پستان، مدل رگرسیون Cox به داده‌ها برازش داده شد و با توجه به اهمیت تعداد غدد لنفاوی درگیر، تفاوت توزیع بقا در رده‌های تعداد غدد لنفاوی درگیر (به صورت بدون غدد لنفاوی درگیر، تعداد غدد لنفاوی درگیر کمتر از ۳، بین ۳-۱۰ و بیشتر از ۱۰) با استفاده از تحلیل تک متغیره آزمون Logrank مورد بررسی قرار گرفت. در نهایت، داده‌ها در نرم‌افزار SPSS نسخه ۱۸ (version 18, SPSS Inc., Chicago, IL) تجزیه و تحلیل گردید.

داده‌ها از پرونده‌های بیماران جمع‌آوری گردید. بدین ترتیب، با اخذ معرفی‌نامه از معاونت پژوهش و فن‌آوری دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، هماهنگی‌های لازم با بیمارستان سیدالشهدا (ع)، مرکز تحقیقات سرطان پستان، اداره ثبت احوال و باغ رضوان انجام گرفت. در این مطالعه هویت بیماران در هیچ بخشی از پژوهش فاش نشد و اطلاعات آن‌ها به صورت کاملاً محرمانه مورد استفاده قرار گرفت.

## یافته‌ها

میانگین زمان پیگیری در تحقیق حاضر، ۵/۵ سال و میانگین سنی بیماران  $47/9 \pm 11/3$  سال بود و بیماران در بازه سنی ۲۲ تا ۶۸ سال قرار داشتند. ۱۶۴ نفر (۱۵/۲ درصد) از بیماران در زمان پیگیری فوت کردند. ۷۸ درصد از بیماران سابقه فامیلی ابتلا به این بیماری را نداشتند و حدود ۹۵ درصد از آن‌ها دارای ژن کاتپسین D مثبت بودند. ویژگی‌های بیماران مورد بررسی در جدول ۱ ارائه شده است. نتایج حاصل از برازش مدل رگرسیون Cox به داده‌ها در جدول ۲ نشان داده شده است. تأثیر دو عامل کاتپسین D ( $P = 0/009$ ) و تعداد گره‌های لنفاوی درگیر ( $P = 0/047$ ) بر میزان بقا معنی‌دار بود. نسبت خطر مرگ در بیماران با مقدار کاتپسین D مثبت، ۷/۵۷ برابر خطر مرگ در بیماران کاتپسین D منفی و با فاصله اطمینان ۹۵ درصد برای نسبت خطر ۱/۶۸-۳۴/۱۹ بود.

یکی از دلایلی که سرطان پستان را به یکی از دغدغه‌های جهانی تبدیل کرده است، رشد روزافزون مبتلایان به این بیماری می‌باشد؛ به طوری که درصد بروز آن در آمریکا در سال ۱۹۷۰، یک مورد ابتلا در هر ۱۳ نفر، در سال ۱۹۸۰ از هر ۱۱ نفر یک مورد ابتلا، در سال ۱۹۹۲ یک مورد از ۹ نفر و در سال ۲۰۱۴ این میزان به یک مورد ابتلا از ۸ نفر در جمعیت زنان گزارش گردید (۴، ۲).

در آسیای میانه، سرطان پستان شایع‌ترین نوع بدخیمی در میان زنان به شمار می‌رود (۵). در ایران نیز این بیماری رتبه اول سرطان‌ها را در میان زنان دارد؛ به گونه‌ای که ۲۱/۴ درصد تمام بدخیمی‌های زنان را شامل می‌شود (۶). میزان بروز سرطان پستان در سال ۱۳۷۷ در جمعیت زنان شهر تهران، ۲۶/۴ در ۱۰۰ هزار نفر و میزان مرگ و میر ناشی از آن نیز ۵/۸ در هر ۱۰۰ هزار نفر گزارش شده است (۷). علاوه بر شیوع بالای سرطان پستان در ایران، سن ابتلا به این بیماری در زنان ایرانی یک دهه زودتر از کشورهای توسعه یافته می‌باشد که اهمیت مطالعه هرچه بیشتر در زمینه شناخت و درمان این بیماری را دو چندان می‌کند (۸).

سرطان پستان سبب‌شناسی پیچیده‌ای دارد و محققان عوامل خطر متعددی را برای آن شناسایی کرده‌اند. شناسایی این عوامل در جهت کاهش بروز بیماری و پیشگیری حایز اهمیت می‌باشد. پژوهشگران تاکنون عوامل خطر مختلفی از جمله وراثت، عوامل هورمونی، سابقه سرطان پستان مقابل، عوامل محیطی، نوع تغذیه، تعداد بارداری، یائسگی زودرس، قاعدگی زودرس، سبک زندگی و... را شناسایی و معرفی کرده‌اند (۹، ۱۰).

یک از عوامل خطر بروز سرطان پستان، کاتپسین D است. کاتپسین D نوعی پروتئین آنزیمی می‌باشد که در همه بافت‌ها وجود دارد و افزایش غیر طبیعی آن در اغلب سلول‌های سرطانی بافت پستان مشاهده می‌شود که همراه با افزایش خطر تهاجم دوردست و متاستاز می‌باشد. منشأ اصلی این افزایش غیر طبیعی، تظاهر زیاد ژن Cath-D است که منجر به تولید پروتئین کاتپسین D می‌گردد (۱۱، ۱۲).

با توجه به شیوع بالای سرطان پستان در میان زنان و عوارض روحی و روانی و فشار اقتصادی ناشی از این بیماری بر خانواده‌ها، شناخت روند بیماری و عوامل مؤثر بر زمان بقا به منظور تشخیص سریع بیماری و همچنین، اعمال درمان‌های مناسب پیشگیرانه و به‌هنگام در جهت افزایش بقا و بهبود کیفیت زندگی بیماران، ضرورت و اهمیت فراوانی دارد.

## روش‌ها

مطالعه حاضر از نوع هم‌گروهی گذشته‌نگر بود که با حمایت دانشگاه علوم پزشکی اصفهان به تصویب رسید و اجرا گردید. این تحقیق بر روی ۱۰۷۷ بیمار زن مبتلا به سرطان پستان که طی سال‌های ۱۳۷۸ تا ۱۳۸۹ به درمانگاه انکولوژی بیمارستان سیدالشهدا (ع) اصفهان مراجعه کرده و تحت درمان قرار گرفته بودند، انجام شد. این بیماران به منظور بررسی مدت زمان بقا تا دی ماه سال ۱۳۹۲ تحت پیگیری قرار گرفتند. اطلاعات بیماران در فرم‌های مخصوصی که توسط مرکز تحقیقات سرطان پستان طراحی شده بود، تکمیل گردید و در پرونده‌های پزشکی آنان ثبت شد. این پرونده‌ها در برنامه کامپیوتری ذخیره و سپس داده‌های مورد استفاده برای پژوهش از این برنامه استخراج گردید و پس از ورود به کامپیوتر مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت. همچنین، برای پیگیری

جدول ۱. ویژگی‌های بیماران مبتلا به سرطان پستان (۱۰۷۷ نفر)

عوامل پیش‌آکھی	تعداد (درصد)
سابقه فامیلی	
خیر	۶۸۲ (۷۸/۲)
بله	۱۹۳ (۲۱/۸)
گیرنده استروژن	
منفی	۳۸۰ (۴۰/۹)
مثبت	۵۴۹ (۵۹/۱)
گیرنده پروژسترون	
منفی	۳۶۰ (۴۱/۳)
مثبت	۵۱۲ (۵۸/۷)
ژن P۵۳	
جهش نیافته	۴۹۶ (۴۵/۳)
جهش یافته	۲۶۳ (۳۴/۷)
کاتپسین D	
منفی	۳۹ (۵/۳)
مثبت	۶۸۰ (۹۴/۷)
HER2	
منفی	۱۴۸ (۴۴/۲)
مثبت	۱۸ (۵۵/۸)
تعداد گره‌های لنفاوی درگیر	
صفر	۴۲ (۴۴/۳)
کمتر از ۳	۲۳۷ (۲۲/۴)
بین ۳ تا ۱۰	۲۰۱ (۲۰/۷)
بیشتر از ۱۰	۱۰۲ (۱۰/۶)

HER2: Human epidermal growth factor receptor 2

در بیماران با تعداد غدد لنفاوی درگیر بین ۳ تا ۱۰ ( $P = ۰/۰۳۱$ )، نسبت خطر  $۲/۰۲$  برابر بیماران بدون غدد لنفاوی درگیر و فاصله اطمینان ۹۵ درصد برای نسبت خطر  $۱/۱۱-۸/۲۶$  به دست آمد. همچنین، نسبت خطر مرگ در بیماران با تعداد غدد لنفاوی درگیر بیشتر از ۱۰ ( $P = ۰/۰۳۰$ )، برابر بیماران بدون غدد لنفاوی درگیر با فاصله اطمینان ۹۵ درصد برای نسبت خطر  $۱/۱۲-۸/۴۸$  بود.

نتایج تحلیل تک متغیره آزمون Logrank، اختلاف معنی‌دار توزیع تابع بقا بین سطوح مختلف تعداد غدد لنفاوی درگیر را نشان داد ( $P < ۰/۰۰۱$ ). توزیع بقا در سطوح مختلف تعداد غدد لنفاوی درگیر در شکل ۱ آمده است. این شکل سیر نزولی یکنواختی در همه سطوح تعداد غدد لنفاوی درگیر در طول مطالعه برای بیماران را نشان داد؛ به این معنی که بقای بیماران با گذشت زمان کاهش یافته است. نکته قابل توجه این که منحنی زمان بقای بیماران بدون غدد لنفاوی درگیر در بالاترین سطح قرار داشت و دارای بیشترین زمان بقا در زمان‌های مختلف بود. بیماران دارای تعداد غدد لنفاوی کمتر از ۳ عدد در رتبه دوم زمان‌های بقا و بیماران دارای غدد لنفاوی درگیر ۳ تا ۱۰ عدد در جایگاه سوم بقای قرار داشتند. پایین‌ترین زمان بقا نیز متعلق به بیماران دارای بیشتر از

۱۰ غده لنفاوی درگیر بود؛ به این معنی که تعداد این غدد رابطه معکوسی با زمان بقای بیماران داشت و هرچه تعداد غدد لنفاوی درگیر شده کمتر باشد، درمان موفق‌تر است و زمان بقا افزایش می‌یابد.

جدول ۲. نتایج برازش مدل رگرسیون Cox جهت برآورد اثر متغیرهای کمکی بر روی بقای بیماران مبتلا به سرطان پستان

عوامل خطر	ضریب رگرسیون $\beta$	خطر نسبی	مقدار P	فاصله اطمینان ۹۵ درصد برای خطر نسبی
سن	-۰/۲۱	۰/۹۸	۰/۳۰۰	۰/۹۴-۲/۰۱
سابقه فامیلی	-	-	-	-
خیر	-	-	-	-
بله	-۰/۶۲	۰/۵۴	۰/۲۰۰	۰/۲۱-۲۹/۱۰
گیرنده استروژن	-	-	-	-
منفی	-	-	-	-
مثبت	۰/۵۰	۱/۶۴	۰/۳۱۰	۰/۶۳-۲۵/۴۰
گیرنده پروژسترون	-	-	-	-
منفی	-	-	-	-
مثبت	۰/۰۷	۱/۰۷	۰/۸۹۰	۰/۴۰-۹۰/۲۰
ژن P۵۳	-	-	-	-
جهش نیافته	-	-	-	-
جهش یافته	-۰/۴۶	۰/۶۳	۰/۳۱۰	۰/۲۶-۵۵/۱۰
کاتپسین D	-	-	-	-
منفی	-	-	-	-
مثبت	۲/۰۲	۷/۵۷	۰/۰۰۹	۱/۶۸-۳۴/۱۹
HER2	-	-	-	-
منفی	-	-	-	-
مثبت	-۰/۱۶	۰/۸۵	۰/۷۱۰	۰/۳۶-۱/۹۹
تعداد گره‌های لنفاوی درگیر	-	-	-	-
صفر	-	-	-	-
کمتر از ۳	۰/۱۵	۱/۱۷	۰/۴۷۰	۰/۴۲-۳/۲۴
بین ۳ تا ۱۰	۱/۱۱	۳/۰۲	۰/۰۳۲	۱/۱۱-۸/۲۶
بیشتر از ۱۰	۱/۱۲	۳/۰۸	۰/۰۳۰	۱/۱۲-۸/۴۸
Ki۶۷	۰/۰۲	۱/۰۲	۰/۵۱۰	۰/۹۷-۱/۰۷

HER2: Human epidermal growth factor receptor 2

### بحث

میانگین سنی بیماران مورد بررسی در زمان تشخیص،  $۴۷/۹ \pm ۱۱/۳$  سال بود و بیماران در بازه سنی ۲۲ تا ۶۸ سال قرار داشتند. در برخی مطالعات دیگر در ایران نیز سن بیماران مبتلا در زمان تشخیص بین ۴۶ تا ۵۰ سال برآورد شده است (۱۳، ۸). همچنین، نتایج تحقیق حاضر نشان داد که سن تشخیص سرطان پستان در زنان ایرانی، یک دهه پایین‌تر از سن تشخیص در زنان کشورهای غربی و آمریکای شمالی است که با نتایج برخی پژوهش‌ها (۸) مطابقت داشت.

سیتوزول تومور با بقای عاری از متاستاز و بقای عاری از بیماری مشاهده گردید (۱۲). Irawan و همکاران در یک مطالعه مقطعی، به بررسی چگونگی نقش کاتپسین D بر زمان بقا تا بروز اولین متاستاز بین ۱۹۷ بیمار مبتلا به سرطان پستان پرداختند که اثر کاتپسین D معنی دار نبود (۱۶).

تعداد غدد لنفاوی درگیر، یکی از عوامل پیش‌آگهی مهم در مرگ بیماران می‌باشد و ارتباط معنی‌داری با میزان بقا دارد. این موضوع بیان‌کننده آن است که نسبت خطر مرگ در بیماران با تعداد غدد لنفاوی درگیر، بیشتر از بیماران بدون غدد لنفاوی درگیر می‌باشد. این یافته در نتیجه آزمون Logrank که به منظور مقایسه زمان‌های بقا در رده‌های مختلف تعداد غدد لنفاوی درگیر انجام گرفت و نمودارهای تابع بقای برآورد شده در آن رسته‌ها، به وضوح تأیید و تبیین شده است. این متغیر در تحقیقات بسیاری به عنوان یکی از عوامل مهم پیش‌آگهی سرطان پستان معرفی شده است (۲۲-۱۷).

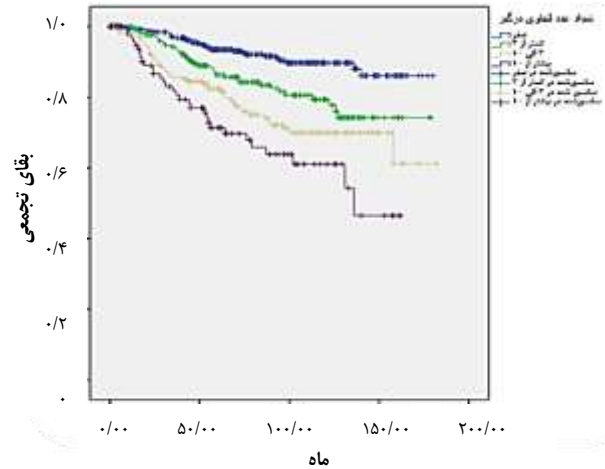
اثر متغیر اندازه تومور در پژوهش حاضر معنی‌دار نبود. در برخی مطالعات نیز اندازه تومور رابطه معنی‌داری را با میزان بقا نشان نمی‌دهد (۲۲، ۲۱)، اما در مطالعه رضایی‌زاده و همکاران که با هدف بررسی عوامل مؤثر بر بقای ۱۱۴۸ بیمار مبتلا به سرطان پستان در استان فارس انجام شد، اثر عامل اندازه تومور معنی‌دار گزارش گردید (۲۳). این تأثیر دوگانه در مطالعات مختلف ممکن است بر مبنای این فرضیه باشد که تومورهای مختلف با توجه به نوعشان، حتی با وجود کوچک بودن اندازه می‌توانند رفتار تهاجمی بیشتری داشته باشند (۲۴).

### نتیجه‌گیری

نتایج تحقیق حاضر نشان داد که تعداد غدد لنفاوی درگیر بیشتر و بالا بودن غلظت کاتپسین D در بیماران مبتلا به سرطان پستان، تأثیر بسزایی در کاهش زمان بقا دارد. بنابراین، افزایش آگاهی زنان و آموزش و اطلاع‌رسانی به آن‌ها و انجام غربالگری جهت تشخیص سریع‌تر و درمان بهتر بیماران و در نتیجه، کاهش مرگ و میر ناشی از سرطان پستان در زنان، مستلزم تلاش و جدیت بیشتر مسؤولان و مدیران سلامت و بهداشت به خصوص مراکز بهداشتی و درمانی برای دستیابی به این امر مهم می‌باشد.

### تشکر و قدردانی

پژوهش حاضر برگرفته از پایان‌نامه مقطع کارشناسی ارشد مصوب دانشگاه علوم پزشکی اصفهان می‌باشد که در قالب طرح تحقیقاتی با شماره ۳۹۳۴۴۵ انجام شد. بدین وسیله از کارکنان مرکز تحقیقات سرطان پستان، اداره ثبت احوال، باغ رضوان و بخش اسناد پزشکی بیمارستان سیدالشهدا (ع) که در جمع‌آوری داده‌ها همکاری نمودند، تشکر و قدردانی به عمل می‌آید.



شکل ۱. برآورد بقای بیماران در سطوح مختلف تعداد غدد لنفاوی درگیر

در بین بیماران مبتلا، ۴۴/۳ درصد در زمان تشخیص بدون غده لنفاوی درگیر زیر بغل بودند و تومور در ۵۵/۷ درصد از بیماران حین تشخیص به غدد لنفاوی زیر بغل گسترش یافته بود. نتایج مطالعه حریرچی و همکاران نشان داد که حدود ۷۰ درصد بیماران بعد از درگیری غدد لنفاوی تشخیص داده شده‌اند (۸). این میزان در تحقیق دیگری ۶۳ درصد گزارش گردید (۱۴). پایین بودن میزان درگیری غدد لنفاوی در پژوهش حاضر نشان دهنده آگاهی بیشتر زنان از علایم و نشانه‌های سرطان پستان و انجام غربالگری و آموزش خودمراقبتی در بین زنان استان می‌باشد.

ارتباط معنی‌داری بین دو عامل میزان غلظت پروتئین کاتپسین D و تعداد غدد لنفاوی درگیر با مدت زمان بقا مشاهده شد؛ بدین معنی که عامل کاتپسین D پیش‌آگهی منفی برای زمان بقای بیماری سرطان پستان دارد و بیماران با غلظت کاتپسین D بیشتر، زمان بقای کمتری نسبت به بیماران با غلظت کمتر کاتپسین D دارند. در برخی مطالعات دیگر نیز عنوان شده است که کاتپسین D تأثیر مستقیمی بر بروز مرگ و گسترش بیماری به قسمت‌های دیگر بدن دارد (۱۲، ۱۵). در تحقیق مروری Liaudet-Coopman و همکاران، نقش کاتپسین D بر زمان بقا و بروز متاستاز بررسی گردید. آن‌ها به این نتیجه رسیدند که غلظت بالای این پروتئین، نقش مهمی را در مراحل گوناگون پیشرفت تومور، تحریک رشد سلول سرطانی، کاهش زمان بروز متاستاز و در نتیجه، کاهش زمان بقا ایفا می‌کند (۱۵). پژوهش Spyrtos و همکاران بر روی ۱۲۲ بیمار مبتلا به سرطان پستان انجام گرفت و آن‌ها به مدت متوسط ۴-۶ سال پس از عمل جراحی مورد پیگیری قرار گرفتند. تفاوت معنی‌داری بین غلظت کاتپسین D در

### References

- Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2011; 61(2): 69-90.
- Siegel R, Ma J, Zou Z, Jemal A. Cancer statistics, 2014. *CA Cancer J Clin* 2014; 64(1): 9-29.
- Taghavi A, Fazeli Z, Vahedi M, Baghestani AR, Pourhoseingholi A, Barzegar F, et al. Increased trend of breast cancer mortality in Iran. *Asian Pac J Cancer Prev* 2012; 13(1): 367-70.
- Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin* 2005; 55(2): 74-108.
- Kahan E, Ibrahim AS, El NK, Ron E, Al-Agha H, Polliack A, et al. Cancer patterns in the Middle East--special report from the Middle East Cancer Society. *Acta Oncol* 1997; 36(6): 631-6.
- Taghavi A, Fazeli Z, Vahedi M, Baghestani AR, Pourhoseingholi A, Barzegar F, et al. Increased trend of breast cancer mortality in Iran. *Asian Pac J Cancer Prev* 2012; 13(1): 367-70.

7. Mohagheghi MA, Mosavi-Jarrahi A, Malekzadeh R, Parkin M. Cancer incidence in Tehran metropolis: The first report from the Tehran Population-based Cancer Registry, 1998-2001. *Arch Iran Med* 2009; 12(1): 15-23.
8. Harirchi I, Karbakhsh M, Kashefi A, Momtahan AJ. Breast cancer in Iran: Results of a multi-center study. *Asian Pac J Cancer Prev* 2004; 5(1): 24-7.
9. Bland KI, Copeland EM. *The breast: Comprehensive management of benign and malignant diseases*. Philadelphia, PA: Saunders/Elsevier; 2009.
10. Barnett GC, Shah M, Redman K, Easton DF, Ponder BA, Pharoah PD. Risk factors for the incidence of breast cancer: Do they affect survival from the disease? *J Clin Oncol* 2008; 26(20): 3310-6.
11. Schonborn I, Nischan P, Ebeling K. Oral contraceptive use and the prognosis of breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 1994; 30(3): 283-92.
12. Spyrtos F, Maudelonde T, Brouillet JP, Brunet M, Defrenne A, Andrieu C, et al. Cathepsin D: An independent prognostic factor for metastasis of breast cancer. *Lancet* 1989; 2(8672): 1115-8.
13. Vahdaninia M, Montazeri A. Breast cancer in Iran: A survival analysis. *Asian Pac J Cancer Prev* 2004; 5(2): 223-5.
14. Mousavi SM, Montazeri A, Mohagheghi MA, Jarrahi AM, Harirchi I, Najafi M, et al. Breast cancer in Iran: An epidemiological review. *Breast J* 2007; 13(4): 383-91.
15. Liaudet-Coopman E, Beaujouin M, Derocq D, Garcia M, Glondou-Lassis M, Laurent-Matha V, et al. Cathepsin D: Newly discovered functions of a long-standing aspartic protease in cancer and apoptosis. *Cancer Lett* 2006; 237(2): 167-79.
16. Irawan C, Hukom R, Prayogo N. Factors associated with bone metastasis in breast cancer: A preliminary study in an Indonesian population. *Acta Med Indones* 2008; 40(4): 178-80.
17. van der Wal BC, Butzelaar RM, van der Meij S, Boermeester MA. Axillary lymph node ratio and total number of removed lymph nodes: Predictors of survival in stage I and II breast cancer. *Eur J Surg Oncol* 2002; 28(5): 481-9.
18. Pinder SE, Ellis IO, Galea M, O'Rourke S, Blamey RW, Elston CW. Pathological prognostic factors in breast cancer. III. Vascular invasion: Relationship with recurrence and survival in a large study with long-term follow-up. *Histopathology* 1994; 24(1): 41-7.
19. Cote RJ, Peterson HF, Chaiwun B, Gelber RD, Goldhirsch A, Castiglione-Gertsch M, et al. Role of immunohistochemical detection of lymph-node metastases in management of breast cancer. International Breast Cancer Study Group. *Lancet* 1999; 354(9182): 896-900.
20. Axelsson CK, Mouridsen HT, Zedeler K. Axillary dissection of level I and II lymph nodes is important in breast cancer classification. The Danish Breast Cancer Cooperative Group (DBCG). *Eur J Cancer* 1992; 28A(8-9): 1415-8.
21. Beenken SW, Urist MM, Zhang Y, Desmond R, Krontiras H, Medina H, et al. Axillary lymph node status, but not tumor size, predicts locoregional recurrence and overall survival after mastectomy for breast cancer. *Ann Surg* 2003; 237(5): 732-8.
22. Fallahzadeh H, Momayyezi M, Akhundzardeini R, Zarezardeini S. Five year survival of women with breast cancer in Yazd. *Asian Pac J Cancer Prev* 2014; 15(16): 6597-601.
23. Rezaianzadeh A, Peacock J, Reidpath D, Talei A, Hosseini SV, Mehrabani D. Survival analysis of 1148 women diagnosed with breast cancer in Southern Iran. *BMC Cancer* 2009; 9: 168.
24. Gasparini G, Weidner N, Bevilacqua P, Maluta S, Dalla Palma P, Caffo O, et al. Tumor microvessel density, p53 expression, tumor size, and peritumoral lymphatic vessel invasion are relevant prognostic markers in node-negative breast carcinoma. *J Clin Oncol* 1994; 12(3): 454-66.

## The Factors Associated with Survival of Women with Breast Cancer Referred to Seyed-al-Shohada Hospital, Isfahan, Iran, between the Years 1999 and 2010

Mehdi Tazhibi<sup>1</sup>, Fariba Saeedi<sup>2</sup>, Fariborz Mokaraian<sup>3</sup>

### Original Article

#### Abstract

**Background:** Due to the high prevalence of breast cancer among women and its effects on personal and social life, it is important to detect effective factors on survival of these patients. This study was conducted to determine the factors affecting the survival of patients with breast cancer.

**Methods:** This was a retrospective cohort study on 1077 patients with breast cancer referred to Seyed-al-Shohada hospital, Isfahan, Iran, between the years 1999 and 2010 and followed until 2014. Cox regression model were used to test the effects of various factors on the survival, log-rank test was carried out in the different categories of involved lymph nodes, and survival curves of these categories were plotted using Kaplan-Meier method. Analysis was done using SPSS software at the significance level of less than 0.05.

**Findings:** The median of follow-up time was 5.5 years, and mean age of patient was  $47.9 \pm 11.3$  years. 164 patients (15.2%) died during the follow-up period. The effect of the number of involved lymph nodes ( $P = 0.047$ ) and cathepsin D ( $P = 0.009$ ) was significant on the survival time of the patients. In patients with lymph node involvement between 3 and 10 ( $P = 0.031$ ) and in patients with lymph node involvement of more than 10 ( $P = 0.030$ ), risk of death was 3.02 and 3.08 times compared with patients without lymph node involvement, respectively. The log-rank test indicated a significant difference in survival between the different categories of involved nodes ( $P < 0.001$ ).

**Conclusion:** This study showed that the number of involved axillary lymph nodes and cathepsin D level associated with poor prognosis in survival of patients with breast cancer.

**Keywords:** Breast cancer, Cox proportional hazard models, Survival analysis

**Citation:** Tazhibi M, Saeedi F, Mokaraian F. The Factors Associated with Survival of Women with Breast Cancer Referred to Seyed-al-Shohada Hospital, Isfahan, Iran, between the Years 1999 and 2010. J Health Syst Res 2018; 14(3): 334-9.

1- Associate Professor, Department of Biostatistics and Epidemiology, School of Health, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

2- Department of Biostatistics and Epidemiology, School of Health, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

3- Assistant Professor, Department of Clinical Oncology, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

**Corresponding Author:** Fariba Saeedi, Email: saeedi\_fah@yahoo.com