

ارزیابی اثر وضعیت گیرنده‌های هورمونی و Her-2 بر بروز متاستاز در بیماران زن مبتلا به سرطان پستان با استفاده از مدل رگرسیون لجستیک

مآنده رئیسی زاده^۱(M.Sc)، امل ساکی مالچی^۱(Ph.D)، الهام مراغی^۱(Ph.D)، ماهان بهمن زیاری^۲(M.Sc)، محمد ثقه الاسلامی^۳(M.D)، مهرا ن حسین زاده^۳(M.D)

۱- گروه آمار و اپیدمیولوژی، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور، اهواز، ایران

۲- کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور، اهواز، ایران

۳- مرکز تحقیقات سرطان و آلاینده‌های محیطی و نفتی، دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور، اهواز، ایران

تاریخ دریافت: ۱۳۹۹/۱۰/۹ تاریخ پذیرش: ۱۴۰۰/۳/۳۰

mahan.b72@gmail.com

نویسنده مسئول، تلفن: ۰۹۰۱۰۱۱۴۱۹۷

چکیده

هدف: سرطان پستان، شایع‌ترین نوع سرطان و بیش‌ترین علت مرگ ناشی از سرطان در زنان است. در سال ۲۰۱۸، بیش‌ترین فراوانی ابتلا به سرطان در زنان ایرانی مربوط به سرطان پستان با (۱۲/۵٪) ۱۳۷۷۶ مورد جدید بود. بروز متاستاز از عوارض این بیماری است که در ۵٪-۱۰٪ بیماران رخ می‌دهد. هدف مطالعه حاضر، تعیین اثر وضعیت گیرنده‌های هورمونی و Her-2 بر بروز متاستاز در بیماران زن مبتلا به سرطان پستان با استفاده از مدل رگرسیون لجستیک است. مواد و روش‌ها: در این مطالعه گذشته‌نگر، اطلاعات پرونده ۱۶۵ بیمار مبتلا به سرطان پستان مراجعه‌کننده به مرکز تشخیصی-درمانی شقایق اهواز که طی سال‌های ۱۳۹۳-۱۳۸۴ تحت عمل جراحی قرار گرفته بودند، ثبت گردید. مدل رگرسیون لجستیک چندگانه برای تعیین عوامل مرتبط با بروز متاستاز به کار برده شد. یافته‌ها: در بیماران مورد بررسی، ۳۵/۲٪ (۵۸ نفر) از بیماران تجربه متاستاز داشتند. در مدل لجستیک چندگانه وضعیت Her2 ($P = 0/026$) و درگیری غدد لنفاوی ($P < 0/001$) اثر معناداری بر بروز متاستاز داشتند. مقادیر مربوط به نسبت بخت‌های تعدیل‌شده نشان داد که بخت بروز متاستاز در افراد با وضعیت ER مثبت، ۲/۲۴ برابر افراد با وضعیت ER منفی بود (۵/۲۷۵-۰/۹۵۵) ($AOR = 2/240; CI 95\% (0/955 - 5/275)$). هم‌چنین بخت بروز متاستاز در بیماران با درگیری غدد لنفاوی، ۵/۴۰ برابر بیماران بدون درگیری بود (۲/۱۸۰-۱۳/۴۱۴) ($AOR = 5/407; CI 95\% (2/180 - 13/414)$). این بخت در افراد با وضعیت Her-2 مثبت، ۲/۳۵ برابر افراد با وضعیت Her-2 منفی بود (۰/۴۳۸-۴/۹۹۹) ($AOR = 0/438; CI 95\% (0/109 - 4/999)$). نتیجه‌گیری: در این مطالعه وضعیت Her-2 مثبت و درگیری غدد لنفاوی از عوامل مرتبط با بروز متاستاز شناخته شدند. شناسایی بهنگام این عوامل می‌تواند منجر به بقای بیش‌تر بیماران مبتلا به سرطان پستان شود.

واژه‌های کلیدی: سرطان پستان، متاستاز سرطان، گیرنده‌های استروژن، گیرنده‌های پروژسترون.

مقدمه

سرطان پستان شایع‌ترین نوع سرطان در میان زنان است. هم‌چنین بیش‌ترین تعداد مرگ‌ومیر زنان در جهان ناشی از ابتلای به این بیماری است [۱]. تعداد کل مبتلایان به سرطان پستان طی سال‌های ۲۰۱۸-۲۰۱۲ دارای روندی صعودی بوده است؛ به طوری‌که این تعداد از ۱,۶۵۵,۵۸۹ نفر در سال ۲۰۱۲، به ۲,۰۶۹,۷۹۲ نفر در سال ۲۰۱۸ افزایش یافته است. پیش‌بینی می‌شود که این تعداد تا پایان سال ۲۰۴۰ به ۲,۷۷۸,۸۵۰ نفر برسد [۲]. طبق گزارش سازمان بهداشت جهانی در سال ۲۰۱۸، بیش‌ترین فراوانی موارد جدید ابتلا به انواع سرطان در میان

مردان و زنان جهان با هر رده سنی به ترتیب مربوط به سرطان‌های ریه (۱۱/۶٪)، پستان (۱۱/۶٪)، کولورکتوم (۱۰/۲٪)، پروستات (۷/۱٪)، معده (۵/۷٪)، کبد (۴/۷٪)، مری (۳/۲٪)، دهانه رحم (۳/۲٪) و سایر سرطان‌ها (۴۲/۹٪) بود. از میان ۱۸,۰۷۸,۹۵۷ نفر مبتلای جدید به انواع سرطان در جهان، تعداد ۲,۰۸۸,۸۴۹ نفر به سرطان پستان مبتلا بوده‌اند. هم‌چنین در این سال بیش‌ترین تعداد مرگ‌ومیر ناشی از سرطان به ترتیب مربوط به سرطان‌های ریه (۱۸/۴٪)، کولورکتوم (۹/۲٪)، معده (۸/۲٪)، کبد (۸/۲٪)، پستان (۶/۶٪)، مری (۵/۳٪)، پانکراس (۴/۵٪)، پروستات (۳/۸٪) و سایر سرطان‌ها

پیش‌آگهی نامطلوب مطرح شده است. وضعیت گیرنده‌های هورمونی دیگر نیز منجر به تغییر محل متاستاز می‌شود [۱۰،۱۲].

طبق مطالعات متاآنالیز انجام شده در میان بیماران مبتلا به سرطان پستان در ایران، کم‌ترین میانگین سنی مربوط به شمال کشور با مقدار ۴۵/۴۶ سال و بیش‌ترین میانگین سنی مربوط به استان‌های غربی کشور با مقدار ۴۹/۸۳ سال بوده است. هم‌چنین کم‌ترین و بیش‌ترین بقای ۵ ساله در میان بیماران مبتلا به سرطان پستان به ترتیب مربوط به شمال کشور (۶۰/۶۵٪) و استان تهران (۷۳/۹۹٪) بوده است [۱۶]. نتایج مطالعه حاضر نشان داد که میانگین سنی زنان مبتلا به سرطان پستان در شهر اهواز، ۴۶/۲۹ سال بوده است. میانگین سن ابتلا به سرطان پستان در زنان مراجعه‌کننده به مراکز درمانی سرطان در اهواز به عنوان مرکز اصلی درمان در استان خوزستان و جنوب غربی کشور نسبت به سایر شهرهای غربی کشور، پایین‌تر است. با در نظر گرفتن این مسئله، بررسی مکرر خط سیر بیماری از جنبه‌های مختلف در شهرستان اهواز ضروری به نظر می‌رسد. با توجه به اهمیت متاستاز در کاهش کیفیت زندگی و بقای بیماران، هدف مطالعه حاضر، تعیین اثر وضعیت گیرنده‌های هورمونی و Her-2 بر بروز متاستاز در بیماران زن مبتلا به سرطان پستان با استفاده از مدل رگرسیون لجستیک است.

مواد و روش‌ها

این پژوهش از نوع مطالعات گذشته‌نگر است. در این مطالعه پرونده تمامی بیماران مبتلا به سرطان پستان که طی سال‌های ۱۳۸۴-۱۳۹۴ برای درمان به بیمارستان شقای اهواز مراجعه کرده بودند، مورد بررسی قرار گرفت. معیارهای ورود به مطالعه عبارتند از: بیمار زن باشد. بیمار تحت عمل جراحی ماستوسکومی رادیکال (MRM) یا جراحی حفظ پستان (BCS) Breast Mastectomy یا جراحی Conserving Surgery قرار گرفته باشد، بیمار تحت شیمی‌درمانی قرار گرفته باشد. در زنانی که تحت عمل جراحی قرار گرفته بودند، نمونه‌ی جراحی برای پاتولوژیست ارسال شد تا اندازه‌ی تومور، وضعیت گیرنده‌ها و درگیری غدد لنفاوی مشخص شوند. مطابق با معاینات بالینی، آزمایش‌های کمکی برای تشخیص قطعی متاستاز انجام شد. سپس بر اساس معیارهای ورود و با توجه به روش نمونه‌گیری در دسترس ۱۶۵ نمونه جمع‌آوری شد. تمامی بیماران تا شهریور ۱۳۹۴ پیگیری شدند و وضع نهایی آن‌ها ثبت شد. داده‌های مربوط به پرونده‌ها در نرم‌افزار SPSS نسخه ۲۴ وارد گردید. شاخص مرکزی میانگین و شاخص پراکندگی انحراف معیار به‌عنوان اطلاعات

(۳۵/۸٪) در میان مردان و زنان جهان با رده‌های سنی مختلف بوده است.

نرخ بروز سرطان پستان در زنان در نقاط مختلف جهان متفاوت است. بیش‌ترین پراکندگی بروز ابتلا به سرطان پستان در میان زنان جهان به ترتیب مربوط به استرالیا و نیوزلند (۹۴/۲٪) است. بروز سرطان پستان در ایران نسبت به کشورهای منطقه اقیانوسیه، شمال آمریکا و غرب و شمال اروپا پایین‌تر است [۳]. هم‌چنین طبق گزارش سازمان بهداشت جهانی در سال ۲۰۱۸، بیش‌ترین فراوانی ابتلا به سرطان در زنان ایرانی مربوط به سرطان پستان با (۱۲/۵٪) ۱۳۷۷۶ مورد جدید بوده است. شیوع پنج ساله سرطان پستان در گروه‌های سنی مختلف در ایران ۴۰۸۲۵ نفر گزارش شده است [۴]. تعداد مبتلایان جدید و نرخ مرگ و میر سرطان پستان در میان زنان ایران از هر صد هزار نفر، به ترتیب، ۳۱ و ۸/۷ نفر است [۵]. هر چند شمار مبتلایان به سرطان پستان در ایران نسبت به بسیاری از کشورهای کم‌تر است؛ اما روند افزایشی بروز این بیماری در سال‌های اخیر موجب مبدل شدن این نوع از سرطان به رایج‌ترین نوع بدخیمی در میان زنان کشور شده است. تعداد مرگ و میر زنان مبتلا به سرطان پستان در ایران طی سال ۲۰۱۰، ۴/۳ نفر در هر صد هزار نفر بوده است که این نرخ در مقایسه با آخرین آمار ارائه شده توسط سازمان جهانی بهداشت تقریباً دو برابر شده است [۶،۷].

تعداد قابل توجهی از بیماران مبتلا به سرطان پستان در طی دوره بیماری خود دچار متاستاز می‌شوند. متاستاز در سرطان پستان به معنی گسترش تومور در اطراف قفسه سینه و غدد لنفاوی است. متاستاز سرطان پستان به قسمت‌های دیگر بدن و عود دوردست، دلیل اصلی مرگ ناشی از سرطان پستان است [۸]. سرطان پستان متاستاتیک در طی ۵ تا ۱۰ سال تقریباً کشنده است، آماری ناگوار که در ۲۰-۳۰ سال گذشته تغییر چندانی نکرده است. عود مجدد سرطان پستان به دو شکل وجود دارد: متاستاز دور (معمولاً استخوان، مغز، کبد، ریه و غدد لنفاوی منطقه‌ای) و عود موضعی (عود در پستان، دیواره قفسه سینه یا غدد لنفاوی منطقه‌ای) [۹]. از مهم‌ترین عوامل پیشگویی‌کننده سیر بیماری، مرحله بیماری و درگیری غدد لنفاوی است. سایر عوامل مرتبط با پیش‌آگهی شامل وضعیت گیرنده‌های هورمونی استروژن، پروژسترون و درجه بدخیمی تومور است [۱۰]. در مطالعات پیشین، بررسی ارتباط متغیرهای درگیری گره‌های لنفی [۸،۱۱،۱۲]، گیرنده اپیدرمی رشد انسانی [۱۳،۱۱] و سن [۱۵،۱۴،۸] با بروز متاستاز معنی‌دار گزارش شده است. به دلیل تمایل بالای تومورهایی با وضعیت Her-2 مثبت نسبت به تهاجم موضعی، افزایش بیان Her-2 در بافت تومور به عنوان یک عامل

P53 و همچنین متغیرهای سن در زمان تشخیص، درجه بدخیمی تومور، انواع پاتولوژی، محل قرارگیری تومور، اندازه تومور، درگیری لنفی و نوع جراحی در این جدول گزارش شد. همچنین نسبت بخت‌های خام (Crude Odds Ratio) مربوط به این متغیرها ارائه گردید.

میانگین سنی بیماران در زمان تشخیص $46/9 \pm 29/98$ سال بود. سن ۳ نفر از بیماران در پرونده وارد نشده بود. مینییم و ماکزیمم سن بیماران به ترتیب ۲۷ و ۷۵ سال بوده است. از بین بیماران (۳۵/۲٪) ۵۸ نفر متاستاز را تجربه کردند. میانگین سنی بیماران که تجربه متاستاز داشتند، $44/10 \pm 86/40$ سال و میانگین سنی بیماران بدون تجربه متاستاز $47/9 \pm 05/72$ سال بود. میان میانگین سن بیماران در دو گروه با تجربه متاستاز و بدون تجربه متاستاز، اختلاف معناداری مشاهده نشد (P-value=۰/۱۸۵). مینییم و ماکزیمم سن بیماران که تجربه متاستاز داشته‌اند، به ترتیب برابر با ۲۹ و ۷۵ سال بود. متوسط اندازه تومور در بیماران ۳/۳۴ سانتی‌متر بود. باقی اطلاعات دموگرافیک در جدول ۱ مشاهده می‌شود.

همان‌طور که پیش‌تر توضیح داده شد، هر یک از متغیرهای نام برده در جدول ۲ به‌عنوان متغیر مستقل و به‌طور جداگانه در مدل رگرسیون لجستیک تک‌متغیره وارد شدند. در تمامی حالات، بروز یا عدم بروز متاستاز به‌عنوان متغیر پاسخ دو حالتی در نظر گرفته شد. همان‌طور که ملاحظه می‌شود، مقدار مربوط به عوامل درگیری غدد لنفاوی، گیرنده استروژن ER و گیرنده اپیدرمی رشد انسانی Her-2، کم‌تر از ۰/۲۵ است. بنابراین با وارد کردن این سه متغیر در مدل رگرسیون لجستیک چندگانه، به بررسی ارتباط این عوامل با بروز متاستاز پرداخته شد. نتایج به‌دست آمده از این مدل در جدول ۳ قابل مشاهده است.

با توجه به جدول ۳، برازش مدل رگرسیون لجستیک چندگانه نشان می‌دهد که درگیری غدد لنفاوی و همچنین مثبت بودن وضعیت گیرنده اپیدرمی رشد انسانی اثر معناداری بر بروز متاستاز در زنان مبتلا به سرطان پستان دارند. مقادیر مربوط به نسب بخت‌های تعدیل شده در این جدول ارائه شده است.

توصیفی متغیرهای کمی مورد محاسبه قرار گرفت. اطلاعات توصیفی متغیرهای کیفی با محاسبه‌ی مقادیر فراوانی و درصد فراوانی بیان شد. به منظور شناسایی عوامل مرتبط با بروز متاستاز، از مدل رگرسیون لجستیک (Logistic Regression Model) با متغیر پاسخ دو حالتی بروز یا عدم بروز متاستاز و متغیرهای مستقل سن در زمان تشخیص (کوچک‌تر یا مساوی ۵۰ سال و بزرگ‌تر از ۵۰ سال)، اندازه تومور (کوچک‌تر یا مساوی ۲ سانتی‌متر، ۲-۵ سانتی‌متر و بزرگ‌تر از ۵ سانتی‌متر)، درجه تومور (I,II,III)، وضعیت درگیری غدد لنفاوی، وضعیت گیرنده استروژن و پروژسترون (مثبت و منفی)، محل قرارگیری تومور (پستان راست، چپ، هر دو)، روش جراحی، وضعیت P53، انواع پاتولوژی (کارسینوم مجرای تهاجمی Invasive Ductal Carcinoma (IDC)، کارسینوم لوبولار تهاجمی Invasive Lobular Carcinoma (ILC) و سایر پاتولوژی‌ها (از جمله پاژت، موسینوس و مدولاری) و گیرنده اپیدرمی رشد انسانی (مثبت و منفی) در دو حالت تک‌متغیره و چندگانه استفاده گردید. در این مطالعه ابتدا هر متغیر مستقل به‌صورت مجزا در مدل رگرسیون تک‌متغیره وارد شد. سپس متغیرهایی که مقدار P (P-value) در آن‌ها کم‌تر از ۰/۲۵ بود، با روش Enter Method) در مدل چندمتغیره شدند. سطح معنی‌داری در مدل چندگانه ۰/۰۵ در نظر گرفته شد. اطلاعات هویتی بیماران محرمانه بوده و از کدگذاری جهت شناسایی افراد استفاده شده است. پژوهش حاضر بخشی از طرح تحقیقاتی مصوب دانشگاه علوم پزشکی جندی‌شاپور اهواز با کد اخلاق IR.AJUMS.REC.1398.034 است.

نتایج

در این مطالعه مقطعی، تعداد ۱۶۵ بیمار زن مبتلا به سرطان پستان به‌عنوان نمونه مورد ارزیابی قرار گرفتند. اطلاعات توصیفی داده‌ها شامل میانگین و انحراف معیار مربوط به متغیرهای کمی و فراوانی (درصد فراوانی) متغیرهای کیفی در جدول ۱ ارائه شده است. همچنین نتایج برازش مدل تک‌متغیره لجستیک بر داده‌ها با به‌کارگیری روش Enter در جدول ۲ قابل مشاهده است. معنی‌داری گیرنده‌های ER، Her-2، PR، وضعیت

جدول ۱. ویژگی‌های بیماران به تفکیک وضعیت متاستاز

بیماران متاستاتیک تعداد = ۵۸ نفر	بیماران بدون متاستاز تعداد = ۱۰۷ نفر	سطوح متغیر	متغیر
۴۷/۰۵ ± ۹/۷۲	۴۴/۸۶ ± ۱۰/۴۰	-	سن؛ سال (انحراف معیار ± میانگین)
۴۰ (۳۸/۰۰)	۱۰۵ (۶۳/۶۰)	بزرگ‌تر از ۵۰ سال	سن
۱۸ (۳۰/۰۰)	۶۰ (۳۶/۴۰)	۵۰ سال یا کم‌تر	
۷ (۱۳/۰۰)	۵۲ (۳۱/۵۰)	ندارد	
۴۸ (۴۵/۰۰)	۱۰۵ (۶۳/۶۰)	دارد	درگیری غدد لنفاوی
۰ (۰/۰۰)	۸ (۴/۸۰)	گمشده	
۴ (۵۷/۱۴)	۷ (۴/۲۰)	لوبولار	
۵۱ (۳۴/۰۰)	۱۵۰ (۹۰/۹۰)	تهاجمی	پاتولوژی
۱ (۲۵/۰۰)	۴ (۲/۴۰)	نوع دیگر	
۰ (۰/۰۰)	۴ (۲/۴۰)	گمشده	
۵ (۲۵/۰۰)	۲۰ (۱۲/۱۰)	حفظ پستان	عمل جراحی
۵۳ (۳۶/۵۵)	۱۴۵ (۸۷/۹۰)	ماستکتومی رادیکال تعدیل شده	
۱۲ (۲۴/۴۹)	۴۹ (۲۹/۷۰)	منفی	گیرنده استروژن (ER)
۴۶ (۳۹/۶۶)	۱۱۶ (۷۰/۳۰)	مثبت	
۱۸ (۳۱/۰۳)	۵۸ (۳۵/۲۰)	منفی	گیرنده پروژسترون (PR)
۴۰ (۳۷/۳۸)	۱۰۷ (۶۴/۸۰)	مثبت	
۲۵ (۲۹/۴۱)	۸۵ (۵۱/۵۰)	منفی	گیرنده اپیدرمی رشد انسانی (Her-2)
۳۳ (۴۱/۲۵)	۸۰ (۴۸/۵۰)	مثبت	
۲۷ (۳۳/۷۵)	۸۰ (۴۸/۵۰)	راست	
۲۶ (۳۲/۹۱)	۷۹ (۴۷/۹۰)	چپ	موقعیت تومور
۵ (۸۳/۳۳)	۶ (۳/۶۰)	هر دو طرف	
۲۴ (۴۵/۲۸)	۵۳ (۳۲/۱۰)	منفی	
۱۹ (۳۴/۵۵)	۵۵ (۳۳/۳۰)	مثبت	P53
۰ (۰/۰۰)	۵۷ (۳۴/۵۰)	گمشده	
۳/۳۱ ± ۱/۸۶	۳/۴۱ ± ۱/۷۳	-	اندازه تومور؛ سانتی متر (انحراف معیار ± میانگین)
۱۴ (۳۱/۱۱)	۴۵ (۲۷/۳۰)	≤ ۲ سانتی‌متر	
۲۸ (۳۳/۷۳)	۸۳ (۵۰/۳۰)	۲-۵ سانتی‌متر	اندازه تومور
۹ (۴۲/۸۶)	۲۱ (۱۲/۷۰)	> ۵ سانتی‌متر	
۰ (۰/۰۰)	۱۶ (۹/۷۰)	گمشده	
۳ (۳۲/۳۳)	۹ (۵/۵۰)	I	
۱۸ (۳۶/۰۰)	۵۰ (۳۰/۳۰)	II	درجه تومور
۳۶ (۳۹/۵۶)	۹۱ (۵۵/۲۰)	III	
۰ (۰/۰۰)	۱۵ (۹/۱۰)	گمشده	

جدول ۲. نتایج مدل رگرسیون لجستیک تک متغیره

متغیر	سطوح متغیر	برآورد پارامتر	خطای معیار	P مقدار*	(فاصله اطمینان ۹۵٪) نسبت بخت خام
سن	بزرگ‌تر از ۵۰ سال	-۰/۳۶۲	۰/۳۴۶	۰/۲۹۶	۰/۶۹۶ (۰/۳۵۳ - ۱/۳۷۱)
سن	۵۰ سال یا کم‌تر				
درگیری غدد لنفاوی	ندارد				
درگیری غدد لنفاوی	دارد	۱/۶۸۹	۰/۴۵۱	< ۰/۰۰۱*	۵/۴۱۴ (۲/۲۳۶ - ۱۳/۱۰۴)
پاتولوژی	لوبولار				
پاتولوژی	تهاجمی	-۰/۹۵۱	۰/۷۸۳	۰/۲۲۵	۰/۳۸۶ (۰/۰۸۳ - ۱/۷۹۳)
عمل جراحی	نوع دیگر	-۱/۳۸۶	۱/۳۸۴	۰/۳۱۷	۰/۲۵۰ (۰/۰۱۷ - ۳/۷۷۰)
عمل جراحی	حفظ پستان				

۱/۷۲۸(۰/۵۹۵ - ۵/۰۲۴)	۰/۳۱۵	۰/۵۴۴	۰/۵۴۷	ماستکتومی رادیکال تعدیل شده	
۲/۰۲۶(۰/۹۵۷ - ۴/۲۸۹)	۰/۰۶۵*	۰/۳۸۳	۰/۷۰۶	منفی مثبت	گیرنده استروژن (ER)
۱/۳۲۷(۰/۶۷۲ - ۲/۶۲۰)	۰/۴۱۵	۰/۳۴۷	۰/۲۸۳	منفی مثبت	گیرنده پروژسترون (PR)
۱/۶۸۵(۰/۸۸۴ - ۳/۲۱۱)	۰/۱۱۳*	۰/۳۲۹	۰/۵۲۲	منفی مثبت	گیرنده اپیدرمی رشد انسانی (Her-2)
۰/۹۳۶(۰/۴۹۸ - ۱/۸۶۲)	۰/۹۱۱	۰/۳۳۷	-۰/۰۳۸	راست چپ	موقعیت تومور
۹/۸۱۵(۱/۰۹۱ - ۲۶۷/۸۸)	۰/۰۴۲	۱/۱۲۱	۲/۲۸۴	هر دو طرف	
۰/۶۳۸(۰/۲۹۴ - ۱/۳۸۵)	۰/۲۵۶	۰/۳۹۶	-۰/۴۵۰	منفی مثبت	P53
۱/۱۲۷(۰/۵۱۸ - ۲/۴۵۴)	۰/۷۶۳	۰/۳۹۷	۰/۱۲۰	۲ ≤ سانتی متر	اندازه تومور
۱/۶۶۱(۰/۵۷۰ - ۴/۸۴۲)	۰/۳۵۳	۰/۵۴۶	۰/۵۰۷	۵-۲ سانتی متر	
۱/۱۲۵(۰/۲۵۱ - ۵/۰۴۹)	۰/۸۷۸	۰/۷۶۶	۰/۱۱۸	> ۵ سانتی متر	
۱/۳۰۹(۰/۳۰۸ - ۵/۵۷۱)	۰/۷۱۵	۰/۷۳۹	۰/۲۶۹	I II III	درجه تومور

*سطح معناداری ۰/۲۵ در نظر گرفته شده است.

جدول ۳. نتایج مدل رگرسیون لجستیک چندگانه

متغیر	سطوح متغیر	برآورد پارامتر	خطای استاندارد	مقدار P	(فاصله اطمینان ۹۵٪) نسبت بخت تعدیل شده
درگیری غدد لنفاوی	ندارد دارد	۱/۶۸۸	۰/۴۶۴	<۰/۰۰۱*	۵/۴۰۷(۲/۱۸۰ - ۱۳/۴۱۴)
Her-2	منفی مثبت	۰/۸۵۶	۰/۳۸۴	۰/۰۲۶*	۲/۳۵۴(۱/۱۰۹ - ۴/۹۹۹)
ER	منفی مثبت	۰/۸۰۸	۰/۴۳۶	۰/۰۶۴	۲/۲۴۴(۰/۹۵۵ - ۵/۲۵۷)

*سطح معناداری ۰/۰۵ در نظر گرفته شده است.

بحث و نتیجه گیری

در مطالعه انجام شده، میانگین سن در زمان تشخیص برای زنان مبتلا به سرطان پستان در شهر اهواز، ۴۶/۲۹ سال بود که نسبت به مناطق غربی کشور مقدار کمتری است. بنابراین رخداد مخاطره مرگ در سنین پایین تر برای زنان این منطقه محتمل تر است. میزان بقا و کیفیت زندگی بیماران مبتلا به سرطان پستان از شاخص‌های مهمی است که با وقوع متاستاز در سیر بیماری کاهش می‌یابد. در این مطالعه عوامل پیش‌آگهی مرتبط با متاستاز بیماران مورد بررسی قرار گرفت. برازش مدل تک‌متغیره بر هر یک از عوامل به‌طور جداگانه، نشان داد که متغیرهای درگیری غدد لنفاوی، وضعیت گیرنده اپیدرمی رشد انسانی و وضعیت گیرنده استروژن، می‌توانند از عوامل مرتبط با بروز متاستاز در زنان مبتلا به سرطان پستان باشند. با به‌کارگیری این سه متغیر در مدل رگرسیون لجستیک چندگانه، مشخص شد که درگیری غدد لنفاوی و مثبت بودن وضعیت Her-2 بیمار، ارتباط

معناداری با بروز متاستاز در میان زنان مبتلا به سرطان پستان داشته‌اند. هم‌چنین با توجه به مقادیر مربوط به نسبت بخت تعدیل شده، بخت بروز متاستاز در بیماران با درگیری غدد لنفاوی ۵/۴۰۷ برابر بیماریارانی است که غدد لنفاوی درگیر نداشته‌اند. هم‌چنین بخت بروز متاستاز در بیماران با وضعیت Her-2 مثبت، ۲/۳۵۴ برابر بیماران با وضعیت Her-2 منفی بوده است.

در پژوهش حاضر متغیر سن بر بروز متاستاز در بیماران اثرگذار نبود. در مطالعه انجام شده توسط مکاریان و همکاران نیز تفاوت معناداری میان سن افراد در دو گروه بیماران با و بدون بروز متاستاز وجود نداشت. نتایج مطالعه گوهری و همکاران نیز نشان داد که متغیرهای درجه بدخیمی تومور، Her-2 مثبت و گره‌های لنف درگیر اثر معنی‌داری بر بروز متاستاز دارند؛ در حالی‌که متغیرهای سن و وضعیت ER ارتباط معناداری با بروز متاستاز نداشتند. هم‌چنین در مطالعه انجام شده

توسط عثمانی نتیجه گرفته شد که خطر عود موضعی و متاستاز در بیماران با ویژگی‌های وضعیت Her-2 مثبت، درجه تومور بالاتر از ۱ نسبت به درجات کم‌تر، اندازه تومور بزرگ‌تر از ۲ سانتی‌متر نسبت به اندازه‌های کوچک‌تر و سن کم‌تر از ۴۰ سال نسبت به سنین بالای ۵۵ سال، بیش‌تر است [۱۷]. بنابراین نتایج مطالعه حاضر در مورد متغیر وضعیت Her-2 مثبت، با نتایج به‌دست آمده از مطالعه گوهری و عثمانی هم‌سو بوده است. در مطالعات مختلف درگیری غدد لنفاوی از جمله عوامل مرتبط با بروز متاستاز شناخته شده است [۱۰-۱۲]. در این مطالعه نیز ارتباط آماری معنی‌داری میان بروز متاستاز و درگیری غدد لنفاوی، مشاهده شد؛ به‌عبارت دیگر طبق نتایج به‌دست آمده، داشتن غدد لنفاوی درگیر در بیماران مبتلا به سرطان پستان از عوامل مرتبط با متاستاز در این بیماران است. در مطالعه قوام نصیری و همکاران میان دو گروه با تجربه متاستاز و بدون تجربه متاستاز بر اساس گیرنده‌های هورمونی استروژن، پروژسترون و گیرنده اپیدرمی رشد انسانی به‌عنوان عوامل پیش‌آگهی سرطان پستان، اختلاف معناداری شناخته نشد؛ اما در این پژوهش مثبت بودن Her-2 و درگیری غدد لنفاوی در بیماران به‌عنوان عوامل مرتبط با بروز متاستاز شناخته شدند [۱۰].

در مطالعه مکاریان نشان داده شد که متغیرهای تعداد لنف درگیر بیش‌تر و تعداد بارداری کم‌تر از عوامل مرتبط با بروز متاستاز هستند. هم‌چنین متغیرهای سن، اندازه تومور، انواع پاتولوژی، شیوه جراحی، گیرنده استروژن، گیرنده پروژسترون، عامل رشد اپیدرمی انسانی و سابقه خانوادگی سرطان، رابطه معنی‌داری با وقوع متاستاز نداشتند [۱۲]. برازش مدل رگرسیون لجستیک چندمتغیره در مطالعه حاضر نشان داد که داشتن لنف درگیر از عوامل مرتبط با بروز متاستاز در بیماران مبتلا به سرطان پستان است اما متغیر تعداد لنف درگیر به دلیل داشتن P- مقدار بیش‌تر از ۰/۲۵، در مدل چندمتغیره وارد نشد.

بر اساس مطالعه انجام شده توسط ژانگ و همکاران بر بیماران سرطان پستان با متاستاز غدد لنفی، نتیجه گرفته شد که از میان متغیرهای سن بیمار، درجه بدخیمی، اندازه تومور، وضعیت گیرنده‌های استروژن، پروژسترون و اپیدرمی رشد انسانی، تنها متغیر سن ارتباط معناداری با بروز متاستاز دارد. نتایج ذکر شده در مطالعه ژانگ با نتایج این پژوهش متفاوت است؛ به‌طوری که در مطالعه حاضر، نتیجه برازش مدل رگرسیون لجستیک چندمتغیره نشان‌دهنده معناداری ارتباط متغیر گیرنده اپیدرمی رشد انسانی با بروز متاستاز بود [۱۵].

در مطالعه‌ای که بر روی زنان مبتلا به سرطان پستان دارای متاستاز استخوان انجام شد، نتیجه گرفته شد که عواملی چون یائسگی، اندازه تومور بزرگ‌تر و تعداد بیش‌تر غدد لنفاوی

درگیر احتمال متاستاز استخوان را به میزان قابل توجهی افزایش داده است [۸]. در مطالعه‌ای دیگر با به‌کارگیری تحلیل تک‌متغیره، وضعیت گره‌های لنفاوی درگیر مثبت، تومورهای مرحله بالاتر، Her-2 منفی و زیرگروه‌های بافت‌شناسی تومور از عوامل پیش‌آگهی مؤثر شناخته شده و دارای اثرات معنی‌دار بر متاستاز استخوان بودند [۱۸]. در مطالعه انجام شده بر روی بیماران مبتلا به سرطان پستان با متاستاز نخاعی، از میان متغیرهایی چون سن، شاخص توده بدنی (BMI)، فشارخون سیستولیک، فشار خون دیاستولیک، وضعیت گیرنده‌های استروژن، پروژسترون و اپیدرمی رشد انسانی تنها متغیر شاخص توده بدنی دارای ارتباط معنادار با بروز متاستاز نخاعی، شناخته شد [۱۳]. در مطالعه دیگری که بر روی ۵۷ بیمار مبتلا به سرطان پستان با متاستاز مغزی انجام شده بود، متغیر سن در دو سطح با بروز متاستاز مغزی ارتباط معنادار داشت. اما میان متغیرهای وضعیت گیرنده‌های استروژن، پروژسترون و اپیدرمی رشد انسانی با بروز متاستاز مغزی ارتباط معناداری مشاهده نشده بود [۱۴]. در مطالعه انجام شده بر روی زنان مبتلا به سرطان پستان در شهر کرمان، ارتباط عامل‌هایی چون وضعیت گیرنده‌های اپیدرمی رشد انسانی، استروژن و پروژسترون، نوع درمان، سن، اندازه تومور و درجه تشخیص بیماری با بروز متاستاز معنی‌دار نبودند. بررسی‌ها در این مطالعه نشان داد که متغیرهای مرحله تشخیص بیماری و محل زندگی بیمار (شهری-روستایی) با بروز متاستاز ارتباط معنی‌داری دارد [۱۹]. همان‌طور که مشاهده می‌شود در بیش‌تر مطالعات به‌طور خاص به یک نوع از انواع متاستاز در بیماری سرطان پستان پرداخته شده است؛ اما در مطالعه حاضر به‌طور کلی به بررسی ارتباط میان متغیرهای داشتن لنف درگیر، وضعیت گیرنده استروژن و وضعیت گیرنده اپیدرمی رشد انسانی با انواع متاستاز در زنان مبتلا به سرطان پستان پرداختیم. به‌نظر می‌رسد دلیل وجود تفاوت در معنی‌داری متغیرهای مختلف میان این مطالعه و برخی مطالعات ذکر شده، به علت محدود کردن پژوهش‌ها به یک نوع خاص از انواع متاستاز باشد.

از نقاط قوت این پژوهش می‌توان به استفاده از مدل رگرسیون لجستیک تک‌متغیره در تعیین متغیرهای مستقلی اشاره کرد که با بروز متاستاز ارتباط بیش‌تری دارند. با به‌کارگیری این روش از ورود متغیرهای غیر مرتبط با بروز و یا عدم بروز متاستاز در مدل رگرسیون لجستیک چندمتغیره، جلوگیری می‌شود. هم‌چنین از جمله محدودیت‌های این پژوهش می‌توان به ثبت اطلاعات ناقص در پرونده‌ها اشاره کرد. رده‌های سلولی و نوع متاستاز در بیماران از مواردی هستند که در پرونده‌های بیماران ثبت نشده بود. هم‌چنین وضعیت متغیر ki67 به دلیل

illness-death model. Iran J of Epidemiol 2018; 13: 291-298 (Persian).

[2] W. H. Organization. WHO-CancerReport-2020-Global. World Health Organization 2020.

[3] W. H. Organization. WHO-CancerReport-2018-Global. World Health Organization 2018.

[4] W. H. Organization. WHO-CancerReport-2018-Global. Iran, Islamic Republic of Source: Globcan 2018. World Health Organization 2019.

[5] Zendehehdel K. Cancer statistics in IR Iran in 2018. Basic Clin Cancer Res 2019; 11: 1-4.
<https://doi.org/10.18502/bccr.v11i1.1645>

[6] Enayatrad M, Amoori N, Salehiniya H. Epidemiology and trends in breast cancer mortality in iran. Iran J Public Health 2015; 44: 430.

[7] Enayatrad M, Salehiniya H. An investigation of changing patterns in breast cancer incidence trends among Iranian women. J Sabzevar Univ Med Sci 2015; 22: 27-35. (Persian).

[8] Pareek A, Singh O, Yogi V, Ghori H, Tiwari V, Redhu P. Bone metastases incidence and its correlation with hormonal and human epidermal growth factor receptor 2 neu receptors in breast cancer. J Cancer Res Ther 2019; 15: 971.
https://doi.org/10.4103/jcrt.JCRT_235_18
PMid:31603096

[9] Yates LR, Knappskog S, Wedge D, Farmery JH, Gonzalez S, Martincorena I, et al. Genomic evolution of breast cancer metastasis and relapse. Cancer Cell 2017; 32: 169-184.
<https://doi.org/10.1016/j.ccell.2017.07.005>
PMid:28810143 PMCID:PMC5559645

[10] Ghavam Nasiri MR, Shahidsales S, Ahmadi-Simab S. Comparison of metastatic and non-metastatic breast cancer patients according to TNM, hormone status and Her-2 condition. Iran J Obstet Gynecol Infer 2014; 16: 1-5 (Persian).

[11] Gohari MR MZ AJ, Mohammadi M, Mokhtari P. Prognostic factors of metastasis in breast cancer patients using Anderson-Gill regression model. Koomesh 2013; 14: 483-489 (Persian).

[12] Mokarian F, Abdeyazdan N, Motamedi N, Tabesh P, Mokarian S, Hashemi F, et al. Risk factors of metastasis in women with breast cancer in Isfahan, Iran. J Isfahan Med School 2012; 29: 171 (Persian).

[13] Zhang ZP, Zhang XF, Li H, Liu TJ, Zhao QP, Huang LH, et al. Serum irisin associates with breast cancer to spinal metastasis. Medicine 2018; 97.
<https://doi.org/10.1097/MD.00000000000010524>
PMid:29703023 PMCID:PMC5944558

[14] Leone JP, Lee AV, Brufsky AM. Prognostic factors and survival of patients with brain metastasis from breast cancer who underwent craniotomy. Cancer Med 2015; 4: 989-994.
<https://doi.org/10.1002/cam4.439>
PMid:25756607 PMCID:PMC4529337

[15] Zhang W, Xu J, Wang K, Tang XJ, Liang H, He JJ. Independent risk factors for axillary lymph node metastasis in breast cancer patients with one or two positive sentinel lymph nodes. BMC Women's Health 2020; 20: 1-9.
<https://doi.org/10.1186/s12905-020-01004-7>
PMid:32646416 PMCID:PMC7350751

[16] YektaKooshali M, Esmailpour BM, Sharami H, Alipour Z. Survival rate and average age of the patients with breast cancer in iran: systematic review and meta-analysis 2016; 18: 29-40 (Persian).

[17] Osmani F, Rasekhi A, Hajizadeh E, Akbari ME. Simultaneous modeling of multiple recurrences in breast cancer patients. Koomesh 2020; 22: 359-364 (Persian).
<https://doi.org/10.29252/koomesh.22.2.359>

[18] Thakur P, Verma V, Dogra E, Gupta A, Gupta M, Fotedar V. Identification of breast cancer patients at risk for bone metastasis-A Case-Control Study. J Bone Soft Tissue Tumors Volume 2019; 5: 15-19.

وجود مقادیر گم‌شده‌ی زیاد، مورد بررسی قرار نگرفت. عدم دسترسی به پرونده‌های بیش‌تر و عدم بهره‌مندی از پرونده‌های چند مرکز به‌طور هم‌زمان، از دیگر محدودیت‌های این مطالعه بودند.

این مطالعه با هدف تعیین اثر وضعیت گیرنده‌های هورمونی و Her-2 بر بروز متاستاز در بیماران زن مبتلا به سرطان پستان انجام شد. متاستاز سرطان پستان فرآیند پیچیده‌ای است که بروز آن به عوامل بسیاری وابسته است. بیماران مبتلا به سرطان پستان حتی سال‌ها پس از دریافت درمان در معرض متاستاز هستند؛ که بالاترین میزان، طی ۲ تا ۳ سال پس از تشخیص تومور اولیه رخ می‌دهد [۲۰]. طبق نتایج نهایی به‌دست آمده از این مطالعه، برازش مدل رگرسیون لجستیک چندمتغیره بر داده‌های این پژوهش نشان داد که از میان متغیرهای گیرنده استروژن، گیرنده‌ی اپیدرمی رشد انسانی Her-2 و داشتن یا نداشتن لنف درگیر، متغیرهای گیرنده‌ی اپیدرمی رشد انسانی Her-2 و درگیری غدد لنفاوی بیمار از عوامل مرتبط با بروز متاستاز در بیماران زن مبتلا به سرطان پستان بودند. انتظار می‌رود که شناسایی این عوامل بتواند در پژوهش‌های آتی، در زمینه‌ی کنترل بیماری از جهت درمان سریع‌تر و مناسب‌تر و پیش‌گیری از متاستاز تومور به نقاط دیگر بدن، مورد استفاده‌ی محققین قرار گیرد.

تشکر و قدردانی

مقاله حاضر مربوط به بخشی از طرح تحقیقاتی مصوب دانشگاه علوم پزشکی جندی‌شاپور اهواز با کد اخلاق IR.AJUMS.REC.1398.034 است. بدین‌وسیله از مشارکت‌کنندگان در مطالعه و هم‌چنین حمایت‌های مالی کمیته تحقیقات دانشجویی دانشگاه علوم پزشکی اهواز تقدیر و تشکر می‌گردد.

مشارکت و نقش نویسندگان

مائده رئیس‌ی زاده و ماهان بهمن‌زیاری: ایده و طراحی مطالعه، جمع‌آوری داده‌ها، آنالیز داده‌ها، نگارش نسخه اول مقاله؛ الهام مراغی و امل ساکی مال‌حی: آنالیز داده‌ها و تفسیر نتایج، نگارش و ویرایش آخرین نسخه مقاله؛ محمد ثقت‌الاسلامی و مهران حسین‌زاده: جمع‌آوری داده‌ها، مشاوره بالینی، نگارش نسخه اول مقاله. همه نویسندگان نتایج را بررسی نموده و نسخه نهایی مقاله را تأیید کردند.

منابع

[1] Raesizadeh M, Seghatoleslami M, Hoseinzade M, Saki Malehi A. Survival analysis of breast cancer patients according to intermediate and endpoint events: Applying

[20] Mendoza ES, Moreno E, Caguioa PB. Predictors of early distant metastasis in women with breast cancer. *J Cancer Res Clin Oncol* 2013; 139: 645-652.
<https://doi.org/10.1007/s00432-012-1367-z>
PMid:23283528

[19] Khandani BK, Tavakkoli L, Khanjani N. Metastasis and its related factors in female breast cancer patients in Kerman, Iran. *Asian Pacific J Cancer Prev* 2017; 18: 1567-1571.

Effect of hormone receptors and Her-2 status on metastasis status in patients with breast cancer using logistic regression model

Maedeh Raeisizadeh (M.Sc)¹, Amal Saki Malehi (Ph.D)¹, Elham Maraghi (Ph.D)¹, Mahan Bahmanziari (M.Sc)^{1,2*}, Mohammad Seghatoleslami (M.D)³, Mehran Hoseinzadeh(M.D)³

1 – Dept. of Biostatistics and Epidemiology, School of Health, Ahvaz Jundishapur University of Medical Sciences, Ahvaz, Iran

2 - Student Research Committee, Ahvaz Jundishapur University of Medical Sciences, Ahvaz, Iran

3- Cancer and Environmental and Petroleum Pollutants Research Center

* Corresponding author. +98 9010114190 mahan.b72@gmail.com

Received: 29 Dec 2020 ; Accepted: 20 Jun 2021

Introduction: Breast cancer is the most common type of cancer and the leading cause of cancer death among women. According to estimates in 2018, the most frequency of cancer in Iranian women was related to breast cancer with 13776 (12.5%) new cases. Metastasis is a complication of this disease that occurs in 1%-5% of patients. The aim of this study was to investigate the effect of hormone receptors and Her-2 status on metastasis status in patients with breast cancer using logistic regression.

Materials and Methods: In this retrospective study, medical records of 165 breast cancer patients referred to the Ahvaz Shafa Diagnostic and Treatment Center who underwent surgery during 2006-2014 was recorded. Multinomial logistic regression model was applied to identify the related factors to the metastasis status.

Results: In the studied patients, 35.2% (58 patients) experienced metastasis. In multinomial logistic model, Her-2 status ($P = 0.026$) and lymph node involvement ($P < 0.001$) were significant. The odds of metastasis in ER-positive individuals was 2.24 times that of ER-negative individuals (AOR=2.24; CI95%: (0.955-5.275)). Also, the odds of metastasis in patients with lymph node involvement was 5.40 times that of patients without involvement (AOR=5.407; CI95%: (2.180-13.414)). This odds in people with Her-2-positive status was 2.35 times than in those with Her-2-negative status (AOR=0.438; CI95%: (1.109-4.999)).

Conclusion: In this study, Her-2-positive status and lymph node involvement were identified as factors associated with metastasis. Early detection of these factors can lead to greater survival of breast cancer patients.

Keywords: Breast Neoplasms, Neoplasm Metastasis, Estrogen Receptors, Progesterone Receptors