

مقایسه سه روش شیمی درمانی تکمیلی بعد از جراحی ماستکتومی تعدیل شده بر میزان فراغت از بیماری مبتلایان به سرطان پستان با استفاده از مدل لوگ لوجستیک

جواد فردمال^۱ (M.Sc)، نوشیروان کاظم نژاد^{۱*} (Ph.D)، رضا خدابخشی^۲ (M.D)، ابراهیم حاجی زاده^۱ (Ph.D)، محمودرضا گوهری^۳ (Ph.D)

۱- دانشگاه تربیت مدرس، دانشکده علوم پزشکی، گروه آمار زیستی

۲- بیمارستان فیاض بخش تهران، گروه انکولوژی

۳- دانشگاه علوم پزشکی ایران، دانشکده مدیریت و اطلاع رسانی، گروه آمار زیستی

چکیده

سابقه و هدف: شیمی درمانی از اجزای درمان های تکمیلی پس از جراحی مبتلایان به سرطان پستان است. هدف این مطالعه، مقایسه کارایی رژیم های درمان تکمیلی Anthracycline-based و Taxane-based با Cyclophosphamide، Methotrexate و 5-fluorouracil (CMF) بعد از جراحی ماستکتومی تعدیل شده (Modified radical mastectomy, MRM) از نظر مدت زمان فراغت از بیماری بود.

مواد و روش ها: ۶۲ بیمار مبتلا به سرطان پستان که تحت عمل جراحی MRM قرار گرفته و اندیکاسیون شیمی درمانی توسط انکولوژیست برای آن ها گذاشته شده بود و در مرحله عاری از متاستاز بودند، وارد مطالعه شدند. این بیماران یکی از رژیم های شیمی درمانی مذکور را دریافت و در یک دوره زمانی ۸ ساله از نظر زمان عود/متاستاز بررسی شدند. برخی ویژگی های دموگرافی و پاراکلینیکی آن ها ثبت و با استفاده از رگرسیون بقای لوگ لوجستیک، اثربخشی این سه رژیم مقایسه شد.

یافته ها: میانگین (انحراف معیار) سنی بیماران ۴۹ (۱/۳۱) سال بود. در بیش از ۴۰ درصد موارد، تومور از درجه بدخیمی ۳ بود. میانه زمان پیگیری بیماران ۲۰ ماه و نرخ فراغت از بیماری ۵ ساله آن ها، ۴۸ درصد بود. تحلیل بقای پارامتری، بیانگر تاثیر نوع درمان تکمیلی ($OR_{(Anthracycline/CMF)} = 3/185$)؛ $OR_{(Taxane/CMF)} = 3/676$)، درجه بدخیمی تومور ($OR = 2/528$)، اندازه تومور ($OR = 5/598$) و تعداد گره های لنفاوی درگیر ($OR = 1/112$) بر میزان فراغت از بیماری بود.

نتیجه گیری: نتایج این مطالعه حاکی از کارایی بیشتر درمان با Anthracycline-based و Taxane-based در مقایسه با CMF بود. این مطالعه همچنین نشان داد که تشخیص به هنگام تومور، اهمیت بسیار بسزایی در موفقیت درمان به لحاظ افزایش مدت زمان فراغت از بیماری دارد. این امر اهمیت غربالگری و آموزش را آشکار می سازد.

واژه های کلیدی: سرطان پستان، شیمی درمانی تکمیلی، فراغت از بیماری، تحلیل بقا، مدل لوگ لوجستیک.

مقدمه

توسعه یافته و سومین عامل مرگ در کشورهای کم تر توسعه یافته است. در حال حاضر سرطان عامل ۱۲ درصد

سرطان دومین عامل شایع مرگ و میر در کشورهای

۵۰ سال و حداقل ۴ درصدی در زنان بالای ۵۰ سال می‌گردد [۱۷]. مطالعه EBCTCG بیان‌گر کارایی شیمی‌درمانی ترکیبی در مقابل تک‌دارویی بود. نتایج دیگر این مطالعه حاکی از تاثیر بیش‌تر این درمان‌ها (به ویژه Anthracycline-based نسبت به CMF) در زنان زیر ۵۰ سال بود [۱۸]. هم‌چنین مطالعات NSABP B-24 و CALGB 9344 نشان دادند که افزودن Paclitaxel به Anthracycline منجر به کاهش ۱۷ درصدی در میزان عود مجدد بیماری می‌گردد اما هم‌چنان CMF و Anthracycline-based برای بیماران کم‌خطر مفید است [۱۹، ۲۰].

هدف اصلی این مطالعه بررسی مقایسه‌ای رژیم‌های درمانی cyclophosphamide، methotrexate و 5-fluorouracil (CMF)، Taxane-based و Anthracycline-based به عنوان درمان‌های تکمیلی بر میزان فراغت از بیماری مبتلا به سرطان بعد از جراحی ماستکتومی تعدیل شده است.

مواد و روش‌ها

این مطالعه از نوع هم‌گروه تاریخی می‌باشد. در این مطالعه ۱۱۷ زن که تحت عمل جراحی به روش ماستکتومی تعدیل شده در سه مرکز درمانی شهید فیاض‌بخش، شهدای تجریش و مدائن در طی هشت سال منتهی به سال ۱۳۸۴ قرار گرفته بودند، بررسی شدند. از این تعداد، زنانی که در آن‌ها (الف) درمان به روش جراحی ماستکتومی تعدیل شده انجام گرفته باشد (ب) برای اولین بار تحت درمان تکمیلی به دلیل سرطان پستان قرار گرفته باشد (ج) فاقد متاستاز به دیگر بافت‌ها باشد (د) نوع هیستولوژی بدخیمی اثبات شده باشد؛ به عنوان نمونه پژوهش انتخاب شدند. بر اساس این ملاک‌ها و هم‌چنین حذف موارد با نقص عمده در مدارک، ۶۲ نفر در نهایت وارد مطالعه شدند.

مرحله تومور بر اساس سیستم تومور-گره‌لنفی-متاستاز (TNM; AJCC2002)، تعیین شد [۲۱]. اطلاعات دموگرافیک از طریق پرونده‌ها استخراج شد. درجه‌بندی هیستولوژی بر

مرگ و میر در جهان است که در سال‌های آتی روند رو به رشدی خواهد داشت [۱]. گزارش کشوری ثبت موارد سرطانی حاکی از حدود ۵۶ هزار مورد ثبت سرطان در سال ۸۴ می‌باشد [۱].

سرطان پستان شایع‌ترین نوع سرطان در زنان و دومین علت مرگ و میر به دلیل بدخیمی‌ها، پس از سرطان ریه است [۲، ۳]. سالانه حدود یک میلیون زن در دنیا به این بیماری مبتلا می‌شوند [۴]. درصد بالایی از این مبتلایان در مراحل ابتدایی قابل درمان هستند [۵]. بر طبق آمار سازمان بهداشت جهانی، میزان بروز این بیماری بین ۱/۸ تا ۲ درصد در سال رو به افزایش است [۶].

برای درمان این نئوپلاسم، ترکیبی از جراحی، شیمی‌درمانی، رادیوتراپی، هورمون‌تراپی، ایمونوتراپی و ... استفاده می‌شود [۷]. مطالعات بسیاری برای تعیین عوامل خطر، روش‌های درمانی مناسب و عوامل موثر بر موفقیت درمان در کشور صورت گرفته است [۴، ۸، ۶]. شیمی‌درمانی تکمیلی (Adjuvant chemotherapy) پس از عمل جراحی از جمله گزینه‌های پیش‌روی زنان مبتلا به این سرطان است. این روش میزان فراغت از بیماری (Disease free survival) و میزان بقای کلی (Overall survival) بعد از عمل جراحی بیماران را افزایش می‌دهد [۹]. ادعا شده که شیمی‌درمانی تکمیلی در اندیکاسیون مناسب، می‌تواند خطر نسبی عود مجدد را تا ۲۵ درصد کاهش دهد [۱۰].

مطالعات متعددی به منظور تعیین رژیم بهینه در زیر گروه‌های بیماران مبتلا به سرطان پستان انجام شده است و هم‌چنان بررسی‌ها در این زمینه ادامه دارد. در این تحقیقات، برنامه‌ها و ترکیبات متفاوت درمانی بررسی و میزان فراغت از بیماری و میزان بقای کلی براساس رژیم‌های درمانی مختلف مقایسه می‌شود [۵، ۱۶-۱۰]. خطر عود در درمان سرطان پستان، بروز متاستاز/عود مجدد است. شیمی‌درمانی تکمیلی منجر به کاهش احتمالی متاستاز می‌شود [۱۰]. مطالعه اولیوتو و همکارانش (۱۹۹۴) نشان داد که استفاده از شیمی‌درمانی تکمیلی، منجر به افزایش ۱۰ درصدی بقای کلی زنان کم‌تر از

پرخاطر (تومور از درجه بدخیمی ۳، اندازه تومور بیش از ۵ سانتی متر و تعداد گره‌های لنفی بیش از ۴ گره) تقسیم شدند و میزان فراغت از بیماری و مخاطره هر گروه به تفکیک درمان دریافت شده بررسی گشت.

از آزمون ناپارامتری کروسکال-والیس برای مقایسه سن بیماران در سه گروه شیمی درمانی تکمیلی و از رگرسیون بقای پارامتری با توزیع لوگ-لوجستیک برای مقایسه سه روش شیمی درمانی تکمیلی با تعدیل بر روی اندازه تومور، درجه بدخیمی تومور و تعداد گره‌های لنفی درگیر استفاده شد [۲۳]، [۲۴]. برخی مطالعات بر کارایی و مناسبت این مدل و مدل لوگ-نرمال در تحلیل بقا و فراغت از بیماری در سرطان‌هایی مثل سرطان تخمدان و سرطان پستان تاکید دارند [۲۵]. در این مطالعه، آزمون‌های معمولی در سطح خطای ۵ درصد و آزمون‌های بررسی اثر عوامل در مدل، برای افزایش توان آزمون، در سطح خطای ۱۰ درصد انجام شد. لازم به ذکر است که برای تحلیل داده‌ها، از نرم افزار R2.10.0 (قابل بارگذاری از آدرس زیر) استفاده شد.

<http://cran.um.ac.ir/bin/windows/contrib/>

نتایج

میانگین سنی (\pm انحراف معیار) زنان مبتلا در این مطالعه ۴۹ ($\pm 1/31$) سال با حدود سنی ۲۶-۷۳ سال بود و بین سه گروه درمانی اختلاف معنی داری از نظر سن مشاهده نشد. تعداد افراد منوپوز و غیرمنوپوز در شروع مطالعه یکسان و میانگین سن شروع قاعدگی ۱۳/۵ ($\pm 0/14$) سال بود (جدول ۱).

جدول ۱. توزیع فراوانی ویژگی‌های بیماران مورد پژوهش

ویژگی	گروه‌ها	تعداد (درصد)
سن	کم‌تر از ۳۵ سال	۶ (۹/۷)
	۳۵ تا ۵۰ سال	۲۹ (۴۶/۸)
	بیش‌تر از ۵۰ سال	۲۷ (۴۳/۵)
تعداد فرزندان	فاقد فرزند	۶ (۱۰/۲)
	۱-۴ فرزند	۴۲ (۷۱/۲)
	بیش از ۴ فرزند	۱۱ (۱۸/۶)
وضعیت منوپوز	منوپوز	۳۱ (۵۰/۸)
	غیرمنوپوز	۳۰ (۴۹/۲)

اساس روش Scarff-Bloom-Richardson صورت گرفت و از روش ایمنونوهیستوکیمستری (immunohistochemistry) برای اندازه‌گیری گیرنده‌های استروژن استفاده شد [۲۲]. در صورت امکان، مواردی که اطلاعات آن‌ها ناقص بود و یا به مراکز درمانی مراجعه نکرده بودند از طریق تلفن پی‌گیری شدند. افراد بر اساس نوع شیمی درمانی تکمیلی به سه گروه تقسیم شد.

(گروه ۱) CMF:

Cyclophosphamide (600 mg/m²) + Methotrexate (40 mg/m²) + 5-fluorouracil (600 mg/m²) هر سه هفته یکبار برای ۸ دوره.

(گروه ۲) Anthracycline-based therapy، شامل:

الف) Doxorubicin (60 mg/m²) + Cyclophosphamide (600 mg/m²) هر سه هفته به مدت ۴ دوره.

ب) 5-fluorouracil (500 mg/m²) + Doxorubicin (50 mg/m²) + Cyclophosphamide (500 mg/m²) هر سه هفته به مدت ۶ دوره.

(گروه ۳) Taxane-based therapy، شامل:

الف) Doxorubicin (60 mg/m²) + Cyclophosphamide (600 mg/m²) هر سه هفته یکبار برای ۴ دوره و به دنبال آن Docetaxel (75-100 mg/m²) هر سه هفته یکبار برای ۴ دوره.

ب) Doxorubicin (60 mg/m²) + Cyclophosphamide (600 mg/m²) هر سه هفته یکبار برای ۴ دوره و به دنبال آن Paclitaxel (175 mg/m²) هر سه هفته یکبار برای ۴ دوره. بیماران دارای گیرنده استروژنی مثبت، Tamoxifen نیز

دریافت کردند. پاسخ در مطالعه اخیر به صورت مدت زمان از جراحی تا عود و یا متاستاز تعیین شد که با استفاده از روش‌های تشخیصی متفاوت شامل آزمایش‌های پاراکلینیکی، معاینه، تصویربرداری و ... عود یا متاستاز تومور مشخص گردید. هم‌چنین بیماران به دو گروه (الف) بیماران کم‌خطر (تومور از درجه بدخیمی ۲ یا کم‌تر، اندازه تومور کم‌تر از ۵ سانتی متر و تعداد گره‌های لنفی ۴ یا کم‌تر) و (ب) بیماران

درصد) عود یا متاستاز گزارش شد. سایر افراد (۶۷/۷ درصد) تا انتهای زمان مطالعه، فارغ از بیماری بودند.

تحلیل چندگانه به روش مدل بقای پارامتری لوگ-لوجستیک با استفاده از نرم‌افزار R2.10.0 انجام شد. از بین مدل‌های برازش شده، بهترین مدل براساس نتایج آماری و نظرات متخصصین بالینی، انتخاب شد. جدول ۳ نتایج برازش این مدل را نشان داده است.

بر اساس این نتایج هر دو رژیم Taxane-based و Anthracycline-based نسبت به رژیم CMF کارایی بیشتری دارند به طوری که بخت عود/متاستاز در بیمارانی که شیمی‌درمانی آن‌ها با استفاده از CMF بوده است نسبت به بیمارانی که در شیمی‌درمانی آن‌ها از رژیم Anthracycline-based استفاده شده است، ۳/۱۸۵ برابر می‌باشد ($p=0/0586$). همچنین استفاده از رژیم CMF به جای Taxane-based، بخت عود/متاستاز را ۳/۶۷۶ برابر افزایش می‌دهد ($p=0/0522$)، درجه بدخیمی تومور ($p=0/0975$) و اندازه تومور ($p=0/0006$) نیز بر مدت زمان فراغت از بیماری تاثیر معنی‌داری داشتند به طوری که در بیماران دارای تومور از درجه بدخیمی ۳، بخت عود/متاستاز ۲/۵۲۸ برابر بیماران با درجه بدخیمی کم‌تر بود و بخت عود/متاستاز در بیماران با تومور با بزرگی بیش از ۵ سانتی‌متر به ۵/۵۹۸ برابر بیماران با تومور کوچک‌تر از ۵ سانتی‌متر افزایش می‌یابد. همچنین تعداد گره‌های لنفی نیز بر میزان فراغت از بیماری موثر است اما این تاثیر از نظر آماری معنی‌دار نبود ($p=0/8253$). این اثر به نحوی است که بخت عود/متاستاز در بیماران با ۴ و یا بیش‌تر گره لنفی درگیر، به ۱/۱۱۲ برابر بیماران با کم‌تر از ۴ گره لنفی درگیر افزایش می‌یابد. نتایج حاصل از برازش مدل به داده‌ها نشان داد، احتمال فراغت از بیماری کلی ۱، ۳ و ۵ ساله به ترتیب ۰/۶۷، ۰/۵۴ و ۰/۴۸ می‌باشد. جدول ۴ درصد فراغت از بیماری برای هر یک از رژیم‌های درمانی Taxane-based، Anthracycline-based و CMF در بیماران کم‌خطر و پرخطر را نشان داده است.

بیش از ۴۰ درصد زنان دارای تومور از درجه بدخیمی ۳ بودند و حدود ۶۰ درصد افراد، کم‌تر از ۴ گره لنفاوی درگیر در زمان جراحی داشتند. ۴۳/۶ درصد بیماران رژیم Anthracycline-based و تنها ۲۵/۸ درصد رژیم CMF را دریافت نموده بودند (جدول ۲).

جدول ۲. توزیع نوع درمان و ویژگی‌های پاراکلینیکی ۶۲ بیمار مورد پژوهش.

ویژگی	گروه‌ها	تعداد (درصد)
نوع درمان تکمیلی پس از جراحی MRM	CMF	۱۶ (۲۵/۸)
	Taxane-based	۱۹ (۳۰/۶)
	Anthracycline-based	۲۷ (۴۳/۶)
درجه بدخیمی تومور	۱	۱۰ (۲۱/۳)
	۲	۱۸ (۳۸/۳)
	۳	۱۹ (۴۰/۴)
تعداد گره‌های لنفاوی درگیر (مرحله پاتولوژیکی)	کم‌تر از ۴ گره	۳۷ (۵۹/۷)
	۴ تا ۱۰ گره	۱۴ (۲۲/۶)
	بیش‌تر از ۱۰ گره	۱۱ (۱۷/۷)
مرحله بالینی گره لنفی	مثبت	۱۸ (۲۹/۵)
	مثبت با چسبندگی سوپراکلاویکلار مثبت	۴۰ (۶۵/۵)
	سوپراکلاویکلار مثبت	۳ (۵/۰)
اندازه تومور (سانتی‌متر)	کم‌تر از ۲	۹ (۱۵/۵)
	بین ۲ تا ۵	۳۴ (۵۸/۶)
	بیش‌تر از ۵	۱۵ (۲۵/۹)
HER2 ^{*, **}	۱	۱۵ (۲۶/۶)
	۲	۱۳ (۳۱/۸)
	۳	۱۳ (۳۱/۸)
گیرنده استروژنی	مثبت	۴۲ (۷۱/۲)
	منفی	۱۷ (۲۸/۸)

* به دلیل ثبت ناقص، از بررسی حذف شد. ** درجه مثبت بودن براساس IHC.

میانگین زمان پی‌گیری ۲۰/۰ ماه و میانگین آن ۲۶/۷ (۳/۲۰±) ماه بود. در انتهای مطالعه، برای ۲۰ نفر (۳۲/۳)

جدول ۳. نتایج برازش مدل لوگ- لوجستیک برای مدت زمان فراغت از بیماری در افراد مورد پژوهش

فاصله اطمینان (OR) [*]	نسبت بخت (OR)	مقدار- احتمال	برآورد پارامتر (± خطای استاندارد)	زیر گروهها	ویژگی (متغیر)
--	--	۰/۰۰۰۰	۴,۹۲۰ (±۰/۷۸۵)	--	عرض از مبدا
--	۱/۰۰۰	--	۰	CMF ^(**)	نوع رژیم درمانی
۸/۴۹۷-۱/۱۹۴	۳/۱۸۵	۰/۰۵۸۶	۱/۱۵۸ (±۰/۵۹۷)	Anthracycline-based	
۱۱/۴۰۳-۱/۱۸۵	۳/۶۷۶	۰/۰۵۲۲	۱/۳۰۲ (±۰/۶۸۸)	Taxane-based	
--	۱/۰۰۰	--	۰	درجه ۳ ^(**)	درجه بدخیمی
۶/۳۴۹-۱/۰۰۷	۲/۵۲۸	۰/۰۹۷۵	۰/۹۲۸ (±۰/۵۶۰)	درجه ۱ یا ۲	
--	۱/۰۰۰	--	۰	بیش از ۵ سانتی متر ^(**)	اندازه تومور
۱۲/۷۰۷-۲/۴۶۶	۵/۵۹۸	۰/۰۰۰۶	۱/۷۲۲ (±۰/۴۹۸)	کم تر یا برابر ۵ سانتی متر	
--	۱/۰۰۰	--	۰	۴ گره و یا بیشتر ^(**)	تعداد گره‌های
۲/۴۴۷-۰/۵۰۵	۱/۱۱۲	۰/۸۲۵۳	۰/۱۰۶ (±۰/۲۶۲)	کم تر از ۴ گره	لنفوای درگیر
--	--	۰/۰۰۲۳	-۰/۷۹۸ (±۰/۲۹۲)	--	لگاریتم مقیاس

* در سطح اطمینان ۹۰ درصد، ** گروه مرجع

جدول ۴. درصد فراغت از بیماری در افراد مورد پژوهش بر مبنای نوع شیمی درمانی تکمیلی

بیماران پرخطر [‡] (درصد)	بیماران کم خطر [†] (درصد)	مدت زمان	نوع درمان
۷۲/۱۱	۹۹/۸۶	۱ ساله	Taxane-based
۱۸/۴۱	۹۸/۴۶	۳ ساله	
۶/۷۷	۹۵/۳۷	۵ ساله	
۶۵/۲۸	۹۹/۸۱	۱ ساله	Anthracycline-based
۱۴/۰۹	۹۷/۹۰	۳ ساله	
۵/۰۱	۹۳/۷۴	۵ ساله	
۱۲/۵۶	۹۷/۶۰	۱ ساله	CMF
۱/۲۴	۷۸/۰۴	۳ ساله	
۰/۴۰	۵۳/۳۵	۵ ساله	

† تومور از درجه بدخیمی ۲ یا کم تر، اندازه تومور کمتر از ۵ سانتی متر و تعداد گره‌های لنفی ۴ و یا کم تر.

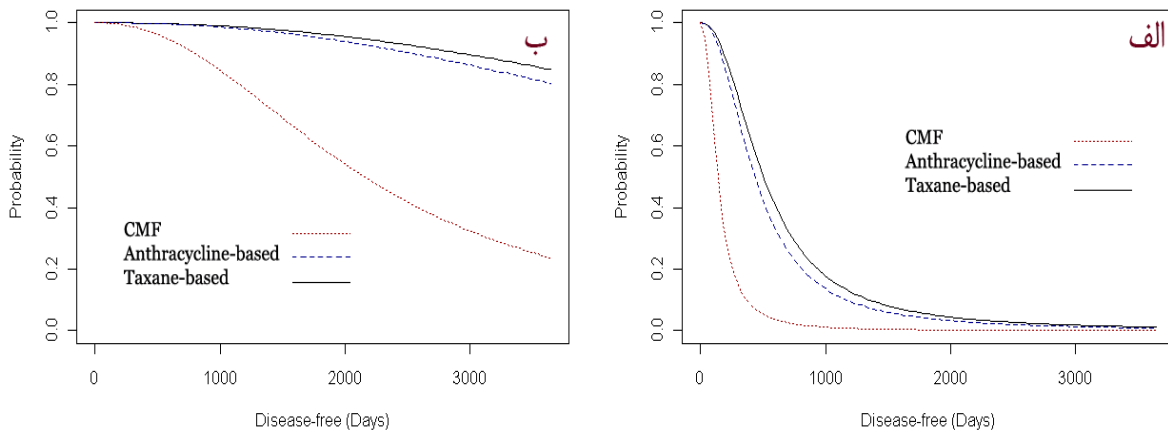
‡ تومور از درجه بدخیمی ۳، اندازه تومور بیش از ۵ سانتی متر و تعداد گره‌های لنفی بیش از ۴ گره.

شکل‌های ۱ و ۲ به ترتیب، تابع احتمال فراغت از بیماری و نرخ مخاطره عود یا متاستاز را برای سه رژیم‌های شیمی‌درمانی نشان می‌دهد. نمودارهای الف و ب در شکل ۱ و هم‌چنین در شکل ۲، این شاخص‌ها را به‌طور جداگانه برای بیماران کم‌خطر و بیماران پرخطر بر مبنای تعداد روزهای سپری شده از زمان جراحی، نشان می‌دهند.

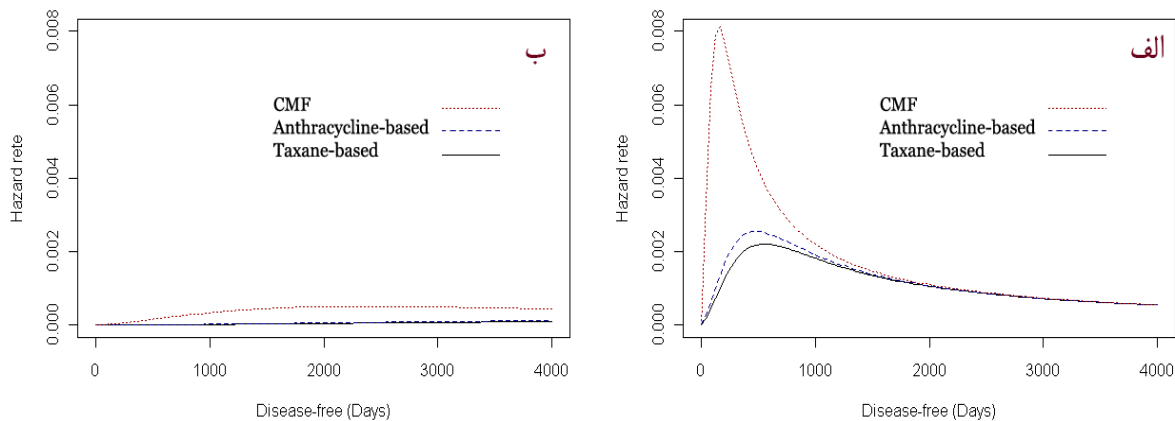
بر اساس شکل ۱، بیماران درمان شده با Taxane-based احتمال فراغت از بیماری بیش‌تری نسبت به بیماران درمان

شده با Anthracycline-based و CMF دارند. هم‌چنین بر اساس شکل ۲ نرخ مخاطره عود یا متاستاز این گروه از دو گروه دیگر کم‌تر است. هرچند تفاوت بین میزان فراغت از بیماری و نرخ مخاطره بیماران درمان شده با Taxane-based و Anthracycline-based تفاوت قابل ملاحظه‌ای ندارند. از طرف دیگر، این تفاوت‌ها در گروه‌های کم‌خطر بسیار کم‌رنگ‌تر از گروه‌های پرخطر است.

شکل‌های ۱ و ۲ به ترتیب، تابع احتمال فراغت از بیماری و نرخ مخاطره عود یا متاستاز را برای سه رژیم‌های شیمی‌درمانی نشان می‌دهد. نمودارهای الف و ب در شکل ۱ و هم‌چنین در شکل ۲، این شاخص‌ها را به‌طور جداگانه برای بیماران کم‌خطر و بیماران پرخطر بر مبنای تعداد روزهای سپری شده از زمان جراحی، نشان می‌دهند.



شکل ۱. الف، تابع احتمال فراغت از بیماری برای بیماران پرخطر (تومور از درجه بدخیمی ۳، اندازه تومور بیش از ۵ سانتی‌متر و تعداد گره‌های لنفی بیش از ۴ گره)، ب، تابع فراغت از بیماری برای بیماران کم‌خطر (تومور از درجه بدخیمی ۲ یا کم‌تر، اندازه تومور کمتر از ۵ سانتی‌متر و تعداد گره‌های لنفی ۴ و یا کم‌تر) براساس هریک از رژیم‌های شیمی‌درمانی تکمیلی دریافت شده.



شکل ۲. الف، تابع نرخ مخاطره عود مجدد بیماری برای بیماران پرخطر (تومور از درجه بدخیمی ۳، اندازه تومور بیش از ۵ سانتی‌متر و تعداد گره‌های لنفی بیش از ۴ گره)، ب، تابع فراغت از بیماری برای بیماران کم‌خطر (تومور از درجه بدخیمی ۲ یا کم‌تر، اندازه تومور کمتر از ۵ سانتی‌متر و تعداد گره‌های لنفی ۴ و یا کم‌تر) براساس هریک از رژیم‌های شیمی‌درمانی تکمیلی دریافت شده.

مبتلایان به عنوان پاسخ نهایی لحاظ شد. به دلیل تاثیر عوامل مختلف بر این میزان، از مدل پارامتری لوگ-لوجستیک برای تعدیل اثر این عوامل استفاده شد [۲۴،۲۳]. بر اساس نتایج این مطالعه، هر دو رژیم Anthracycline-based و Taxane-based نسبت به رژیم CMF از نظر افزایش میزان فراغت از بیماری دارای کارایی بیشتری بودند.

کورو و همکارانش (۲۰۰۵) مطالعه غیرتجربی غیرتصادفی را در زنان مبتلا به سرطان پستان با درگیری گره‌های لنفاوی که تحت درمان MRM قرار گرفته بودند، انجام دادند. در این

بحث و نتیجه‌گیری

انتخاب درمان تکمیلی در مراحل اولیه سرطان پستان همچنان یک زمینه باز مطالعاتی است. از زمان معرفی CMF به عنوان درمان تکمیلی که خطر عود بیماری و مرگ را کاهش می‌دهد، Anthracycline‌ها و سپس Taxane‌ها نیز برای استفاده به عنوان درمان تکمیلی وارد این حیطه شدند [۲۶]. این مطالعه با هدف مقایسه کارایی رژیم‌های شیمی‌درمانی Anthracycline-based و Taxane-based نسبت به CMF انجام شد. افزایش میزان فراغت از بیماری

مطالعه دو رژیم شیمی درمانی تکمیلی CMF و FAC (F برای 5-fluorouracil و A برای Doxorubicin) مقایسه شد. آن‌ها نشان دادند که میزان فراغت از بیماری ۵ ساله برای رژیم درمانی CMF برابر ۵۳ درصد و برای رژیم درمانی FAC، این میزان ۶۷ درصد است. این اختلاف به لحاظ آماری معنی‌دار نبود [۹]. میزان فراغت از بیماری در بیماران استفاده‌کننده از CMF، با مقدار محاسبه شده برای بیماران کم‌خطر در این مطالعه یکسان است.

در مطالعه ۵ ساله فرانسیس و همکارانش (۲۰۰۸) مشاهده شد که همراهی docetaxel به همراه doxorubicin نسبت به ترکیب CMF و doxorubicin منجر به پیش‌آگهی بهتری می‌شود [۱۳]. هم‌چنین در مطالعه کامپون و همکارانش (۲۰۰۵) نیز نشان داد که درمان تکمیلی با Taxane-based در مقایسه با Anthracycline-based از پیش‌آگهی بهتری برخوردار است [۱۲]. در مطالعه مروری کراون و همکارانش (۲۰۰۴) در زمینه کارایی Taxane-based نیز بر کارایی این درمان‌ها نسبت به بسیاری از دیگر درمان‌ها تاکید شده است [۲۸]. در این مطالعه نیز دیده شد که رژیم‌های شیمی‌درمانی Taxane-based و Anthracycline-based کاراتری برای بیماران مبتلا به سرطان پستان از بُعد افزایش دوره فراغت از بیماری در مقایسه با رژیم درمانی CMF می‌باشد.

کیمورا و همکارانش (۲۰۰۹) با هدف مقایسه کارایی و ایمنی رژیم درمانی CMF و رژیم درمانی CEF (E برای Epirubicin) مطالعه‌ای را انجام دادند. در این مطالعه که جامعه آن، بیماران دارای درگیری گره‌های لنفاوی و مرحله I-IIIa بودند، به افراد با گیرنده‌های استروژنی مثبت، Tamoxifen نیز تجویز شد. این مطالعه تفاوت معنی‌داری بین CMF و CEF نشان نداد. نتایج مطالعه آن‌ها حاکی از دوره فراغت از بیماری ۵ ساله برابر با ۴۸/۹ درصد برای بیماران درمان شده با CMF بود [۱۵]. این میزان، قدری کم‌تر از نتایج حاصل از این مطالعه است که به نظر می‌رسد از دلایل عمده این تفاوت، تعریف متفاوت از افراد جامعه در مطالعه کیمورا و همکارانش و

بیماران کم‌خطر در مطالعه حاضر است. میزان کلی فراغت از بیماری ۵ ساله بیماران شرکت‌کننده در مطالعه حاضر ۴۸ درصد بود. بختیاری و همکاران نیز میزان فراغت از بیماری را در بیماران مبتلا به سرطان پستان، ۴۵ درصد گزارش کردند [۶]. که با نتایج مطالعه حاضر سازگار است. میزان فراغت از بیماری در دیگر کشورها ۵۷ تا ۸۸/۵ درصد گزارش شده است [۲۷]. هم‌چنان که در مطالعه بختیاری و همکاران بیان شده است، یکی از دلایل این اختلاف، تشخیص زودرس این بیماری در این کشورها است. نتایج این مطالعه نیز نشان داد که تشخیص زودهنگام بیماری نقش مهمی در بهبود این میزان دارد (جدول ۴ و شکل ۱). براساس یافته‌های این مطالعه، درجه بدخیمی تومور و اندازه تومور بر مدت زمان فراغت از بیماری موثراند. این یافته، اهمیت تشخیص زودهنگام بیماری را بیش از پیش نمایان می‌سازد. هرچه تومور از اندازه کوچک‌تر و درجه بدخیمی کم‌تری برخوردار باشد، پیش‌آگهی بهتری برای مدت زمان فراغت از بیماری دارد (جدول ۳). نتایج مدل معرفی شده در این مطالعه نشان داد، هرچه تعداد گره‌های لنفاوی درگیر کم‌تر باشد، شانس فراغت از بیماری فرد بیش‌تر می‌شود. با این وجود، این تاثیر از نظر آماری معنی‌دار نبود. به نظر می‌رسد که این نتیجه به دلیل اندازه کوچک نمونه مورد بررسی است. تحقیق درباره اثر این عامل نیاز به استفاده از تعداد نمونه بیش‌تری دارد که در مطالعه حاضر این امکان فراهم نبود. با این وجود این نتایج می‌تواند به عنوان مقدمه‌ای برای مطالعات وسیع‌تر باشد.

به‌طور مختصر، نتایج این مطالعه حاکی از تاثیر معنی‌دار رژیم‌های شیمی‌درمان تکمیلی Taxane-based و Anthracycline-based در مقایسه با CMF در بیماران مبتلا به سرطان پستان که تحت درمان اولیه جراحی به روش MRM قرار گرفته بودند، می‌باشد. هم‌چنین نتایج این مطالعه نشان داد که آنچه اهمیت بسیار بسزایی در احتمال موفقیت درمان به لحاظ افزایش مدت زمان فراغت از بیماری دارد، تشخیص زودهنگام تومور است. این امر اهمیت بحث آموزش روش‌های خودآزمایی پستان و آشناسازی بیش‌تر بانوان با

Cyclophosphamide Followed by Paclitaxel Versus Doxorubicin and Cyclophosphamide Followed by Paclitaxel in Node-Positive or High-Risk Node-Negative Breast Cancer. *J Clin Oncol* 2010; 28: 77-82.

[12] Campone M, Fumoleau P, Bourbouloux E, Kerbrat P. and Roché H. Taxanes in adjuvant breast cancer setting: which standard in Europe? *Crit Rev Oncol Hematol* 2005; 55: 167-175.

[13] Francis P, Crown J, Di Leo A, Buyse M, Balil A, Andersson M. and et al. Adjuvant chemotherapy with sequential or concurrent anthracycline and docetaxel: Breast International Group 02-98 randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 2008; 100: 121-133.

[14] Geisler DP, Boyle MJ, Malnar KF, Melichar RM, McGee JM, Nolen MG. and Broughan TA. Adjuvant radiation after modified radical mastectomy for breast cancer fails to prolong survival. *Am Surg* 2000; 66: 458-459.

[15] Kimura M, Tominaga T, Takatsuka Y, Toi M, Abe R, Koyama H. and et al. Randomized trial of cyclophosphamide, epirubicin, and fluorouracil chemotherapy compared with cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil with node-positive breast cancer in Japan. *Breast Cancer* 2009.

[16] Livi L, Saieva C, Borghesi S, De Luca Cardillo C, Scotti V, Mangoni M. and et al. Doxorubicin and cyclophosphamide versus cyclophosphamide, methotrexate, and 5-fluorouracil as adjuvant chemotherapy in breast cancer. *J Chemother* 2009; 21: 558-565.

[17] Olivetto IA, Bajdik CD, Plenderleith IH, Coppin CM, Gelmon KA, Jackson SM. and et al. Adjuvant Systemic Therapy and Survival after Breast Cancer. *N Engl J Med* 1994; 330: 805-810.

[18] Sledge GW Jr. Is HER-2/neu a predictor of anthracycline utility? No. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2001; 30: 85-87.

[19] Hayes D, Thor A, Dressler L, Weaver D, Edgerton S, Cowan D. and et al. HER2 and response to paclitaxel in node-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2007; 357: 1496-1506.

[20] Mamounas E, Bryant J, Lembersky B, Fehrenbacher L, Sedlacek S, Fisher B. and et al. Paclitaxel after doxorubicin plus cyclophosphamide as adjuvant chemotherapy for node-positive breast cancer: results from NSABP B-28. *J Clin Oncol* 2005; 23: 3686-3696.

[21] American Joint Committee on Cancer AJCC Cancer Staging Manual. 6th ed. New York: Springer; 2002.

[22] Le Doussal V, Tubiana-Hulin M, Freidmans S, Hacene K, Spyrtos F. and Brunet M. Prognostic value of histologic grade nuclear components of Scarff-Bloom-Richardson. An improved score modification based on a multivariate analysis of 1262 invasive ductal breast carcinomas. *Cancer* 1989; 64: 1914-1921.

[23] Klein JP. and Moeschberger ML. Survival analysis: Techniques for censored and truncated data. New York: Springer; 1997.

[24] Kleinbaum DG, Klein M. Survival analysis: A self learning text. 2ed ed. New York: Springer; 2005.

[25] Royston P. The lognormal distribution as a model for survival time in cancer, with an emphasis on prognostic factors. *Stat Neerl* 2001; 55: 89-104.

[26] López-Tarruella S. and Martín M. Recent advances in systemic therapy: advances in adjuvant systemic chemotherapy of early breast cancer. *Breast Cancer Res* 2009; 11: 204.

[27] Touboul E, Buffat L, Belkacémi Y, Lefranc JP, Uzan S, Lhuillier P. and et al. Local recurrences and distant metastases after breast-conserving surgery and radiation therapy for early breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 46: 683-4.

[28] Crown J, O'Leary M. and Ooi WS. Docetaxel and Paclitaxel in treatment of breast cancer: A review of clinical experience. *Oncologist* 2004; 9: 24-32.

این بیماری و هم‌چنین انجام غربال‌گری را آشکارتر می‌سازد.

هم‌چنین لزوم پیاده‌سازی سیاست‌هایی به‌منظور تشویق بانوان

برای مراجعه‌های منظم به پزشک به منظور تشخیص زودهنگام

تومور را ضروری می‌نماید.

تشکر و قدردانی

نویسندگان بر خود لازم می‌دانند، از کارکنان و مسوولین

محترم مراکز درمانی همکار در این مطالعه که زحمت فراهم

آوردن اطلاعات را کشیده‌اند، قدردانی نمایند. هم‌چنین ما

سپاس‌گزار اساتید و دوستان عزیزمان هستیم که با هم‌فکری و

پیشنهادهای سازنده، ما را در به ثمر رساندن این پژوهش،

یاری بی‌دریغ نمودند.

منابع

[1] Cancer office of center for disease control and prevention. Iranian annual of national cancer registration report 2005-2006. Tehran: Ministry of Health and Medical Education of IR Iran; 2007. (Persian) Available from:

http://www.emro.who.int/ncd/pdf/cancer_registry_iran.pdf [cited 2010 Apr 5a]

[2] Cox JD, Ang KK. Radiation Oncology: Rationale, Technique, Results. 9th ed. Philadelphia: Mosby Inc.; 2009.

[3] DeVita VT, Lawrence TS, Rosenberg SA. Cancer: Principles & Practice of Oncology. 8th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2008.

[4] Kadivar M. and Bozorgmehr N. Study of cytologic grading of samples obtained from breast carcinoma cases referred to Milad and Rasoul-e-Akram hospital between 2004 and 2005. *J Iran Uni Med Sci* 2007; 54: 129-38 (Persian).

[5] Early breast cancer trialists' collaborative group. Tamoxifen for early breast cancer: an overview of the randomized trials. *Lancet* 1998; 351:1451-1467.

[6] Bakhtyari A. and Hajyan K. Five year disease-free survival rate in breast cancer patients in Rajaii Hospital, Babolsar. *Journal of school of public health and institute of public research*. 2007; 5: 53-60 (Persian).

[7] Khosravi Shahi P, Izarzugua Perón Y, Encinas García S, Díaz Muñoz de la Espada VM. and Pérez Manga G. Adjuvant treatment of operable breast cancer. *An Med Interna* 2008; 25: 36-40.

[8] Fazl-Ali Zadeh A. and Hatami E. Study of impact of reducing radiotherapy duration after mastectomy on rate of recurrence in breast cancer patients. *Pajohandeh* 2004; 9: 209-14 (Persian).

[9] Kuru B, Camlibel M, Dinc S, Gulcelik MA, Atalay C. and Alagol H. A comparison of the outcomes of non-randomised chemotherapy regimens in node positive breast cancer. *J Exp Clin Cancer Res* 2005; 24: 363-372.

[10] Harbeck N. Adjuvant chemotherapy in primary breast cancer. *Onkologie* 2003; 26: 17-20.

[11] Burnell M, Levine MN, Chapman JA, Bramwell V, Gelmon K, Walley B. and et al. Cyclophosphamide, Epirubicin, and Fluorouracil Versus Dose-Dense Epirubicin and

Comparing three adjuvant chemotherapy regimes after modified radical mastectomy in breast cancer patients using log-logistic model

Javad Faradmali (M.Sc)¹, Anoshirvan Kazemnejad (Ph.D)^{*1}, Reza Khoda Bakhshi (M.D)², Ebrahim Hajizadeh (Ph.D)¹, Mahmood Reza Gohari (Ph.D)³

1- Dept. of Biostatistics, Faculty of Medical Sciences, Tarbiat Modares University, Tehran, Iran

2- Dept. of Oncology, Fayyazbakhsh Hospital, Tehran, Iran

3- Dept. of Statistics and Mathematics, Faculty of Management and Medical Information Sciences, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

(Received: 20 Feb 2010 Accepted: 13 Apr 2010)

Introduction: Chemotherapy after surgery is one of the adjuvant therapy components in breast cancer patients. In the current study, Taxane-based and Anthracycline-based regimes were compared to Cyclophosphamide, Methotrexate and 5-Fluorouracil (CMF) chemotherapy after modified radical mastectomy (MRM) surgery in terms of disease-free survival (DFS).

Materials and Methods: Sixty-two patients with confirmed breast cancer that underwent MRM surgery at no metastasis stage (M0) enrolled. These patients were received one of the three types of adjuvant chemotherapies that mentioned above and the relapse/metastasis in 8-year follow-up was recorded. In addition, some paraclinical and demographical factors were recorded and the efficacy of the different chemotherapy regimes was compared using log-logistic survival model.

Results: The mean age (SD) of patients was 49 (1.31). More than 40% of patients had tumors with grade 3. The median time of follow-up was 20.0 months and the rate of 5-year DFS was 48%. Survival analysis indicated that type of chemotherapy ($OR_{(Taxane/CMF)} = 3.676$; $OR_{(Anthracycline/CMF)} = 3.185$), histological grade ($OR = 2.528$), tumor size ($OR = 5.598$) and number of lymph nodes ($OR = 1.112$) affect the DFS.

Conclusion: The results of the current study indicated that the efficacy of Taxane-based and Anthracycline-based is more than CMF. This study also showed that early detection of tumor was an important factor for a successful treatment in terms of DFS, and so, it declares the roll of screening and public education.

Keywords: Breast cancer, Adjuvant chemotherapy, Disease-free time, Survival analysis, Log-logistic model

* Corresponding author: Fax: +98 21 82884555; Tel: +98 21 82883875
kazem_an@modares.ac.ir