

تعیین عوامل خطر بروز متاستاز در زنان مبتلا به سرطان پستان

دکتر فریبرز مکاریان^۱، ندا عبدیزدان^۲، دکتر ندا معتمدی^۳، پرنیان تابش^۴، شیرین مکاریان^۲، فریبا هاشمی^۲، مائده عباسی^۲

چکیده

مقدمه: سرطان پستان یکی از شایع‌ترین سرطان‌های زنان است و متاستاز آن عامل مهمی در شکست درمان، عوارض و مرگ و میر حاصل از بیماری می‌باشد. این مطالعه به بررسی ارتباط عوامل خطر سرطان پستان با بروز متاستاز پرداخت.

روش‌ها: این مطالعه به صورت هم‌گروهی (Cohort) گذشته‌نگر انجام شد. جمعیت مورد مطالعه بیماران مبتلا به سرطان پستان در اصفهان، که در طول ده سال پی‌گیری شدند، بودند. اطلاعات شامل وجود متاستاز به عنوان متغیر وابسته و سن، وضعیت گیرنده‌های هورمونی، اندازه‌ی تومور، نوع پاتولوژی، تعداد حاملگی، سن اولین بارداری، وضعیت قاعدگی، سن اولین قاعدگی، سابقه‌ی خانوادگی، روش جراحی، تعداد غدد درگیر و خارج شده حین عمل به عنوان متغیر مستقل از پرونده‌های بیماران جمع‌آوری و با آزمون Logistic regression تجزیه و تحلیل گردید.

یافته‌ها: ۶۸۵ بیمار مورد مطالعه قرار گرفتند. ۹۱/۴ درصد از بیماران بدون متاستاز و ۸/۶ درصد متاستاز داشتند. متاستاز به ریه شایع‌ترین مکان (۴/۷ درصد) و پس از آن به ترتیب استخوان (۲/۶ درصد)، دیگر مکان‌ها (۱/۱ درصد) و کبد (۰/۳ درصد) بودند. از بین متغیرهای مستقل، تعداد غدد لنفاوی درگیر (P < ۰/۰۴۳) و تعداد حاملگی (P < ۰/۰۲۲) با بروز متاستاز اولیه در سرطان پستان ارتباط داشتند.

نتیجه‌گیری: این مطالعه نشان داد در بیماران با تعداد بارداری کمتر و غدد لنفاوی درگیر بیشتر، احتمال متاستاز بیشتر است. لذا با شناسایی زودرس این عوامل خطر و انجام تست‌های تشخیصی برای یافتن زودتر سرطان متاستاتیک و درمان‌های پیش‌گیری کننده ممکن است بتوان مدت بقا را در بیماران افزایش داد.

واژگان کلیدی: عوامل خطر، سرطان پستان، متاستاز سرطان

مقدمه

بیماری هتروژن با رفتار متاستاتیک مختلف (چندگانه و اغلب بیش از یک محل عضو) است (۹، ۱۴).
متاستاز در ۵-۱ درصد بیماران در زمان تشخیص وجود دارد (۱۵). استخوان شایع‌ترین محل متاستاز دوردست سرطان پستان (۵۶/۴ درصد) است و پس از آن ریه، کبد، غدد لنفاوی، قفسه‌ی سینه، بافت‌های زیر پوستی و مغز هستند (۱۷-۱۴).
متاستاز سرطان پستان یا به عبارتی انتشار تومور به

سرطان پستان شایع‌ترین بدخیمی شناخته شده‌ی زنان در کشورهای پیشرفته و دومین سرطان شایع در زنان ایرانی است (۵-۱). به علاوه مرگ و میر ناشی از این بیماری که شایع‌ترین علت مرگ زنان ۴۵-۵۵ سال و دومین علت شایع مرگ به دنبال سرطان می‌باشد، با وجود پیشرفت روش‌های درمانی طبی و جراحی اغلب به دلیل متاستاز رخ می‌دهد (۱۳-۵). سرطان پستان یک

* این مقاله حاصل پایان‌نامه‌ی دکترای مرغه‌ای به شماره‌ی ۳۹۰۱۲۹ در دانشگاه علوم پزشکی اصفهان است

^۱ دانشیار، گروه داخلی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

^۲ دانشجوی پزشکی، کمیته‌ی تحقیقات دانشجویی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

^۳ متخصص پزشکی اجتماعی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

^۴ دانشجوی پزشکی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد، شهرکرد، ایران

Email: mokarian@med.mui.ac.ir

نویسنده‌ی مسؤول: دکتر فریبرز مکاریان

بیماری های همراه مانند نارسایی قلبی و یا کبدی و یا سن بالا شیمی درمانی نشدند، از مطالعه حذف گردیدند.

در زنانی که تحت جراحی (اغلب به روش ماستکتومی رادیکال تعدیل شده) قرار گرفته بودند، نمونه ی جراحی برای پاتولوژیست ارسال شده بود تا اندازه ی تومور، درگیری غدد لنفاوی و وضعیت گیرنده ها تعیین شوند. طبق شرح و معاینه ی بالینی آزمایش های کمکی برای تشخیص قطعی متاستاز انجام شد. به عنوان مثال در بیماری که از سرفه یا تنگی نفس شاکی بود، رادیوگرافی قفسه ی سینه، در صورت وجود افیوژن پلورال یا پریکاردیال، ارسال مایع جهت سیتولوژی و در صورت درد استخوانی یا کمردرد، اسکن استخوان درخواست شد. به علاوه، سی تی اسکن قفسه ی صدری، شکم و مغز در صورت وجود علائم مرتبط ریوی، افزایش آنزیم های کبد و تومور مارکرها و علائم مغزی و به ندرت بیوپسی (در صورت لزوم) درخواست شد.

وضعیت گیرنده های تومور بر اساس رنگ آمیزی های اختصاصی و درصد سلول های رنگ گرفته و شدت رنگ پذیری (Allred score)، وضعیت گیرنده های استروژن (ER یا Estrogen receptor) و پروژسترون (PR یا Progesterone Receptor) به صورت منفی (-)، یک مثبت (+)، دو مثبت (++) و سه مثبت (+++) گزارش گردید که در این مطالعه وضعیت های یک، دو و سه مثبت، همگی مثبت (+) در نظر گرفته شد.

وضعیت HER2/neu (Human epidermal growth factor receptor 2) با استفاده از رنگ آمیزی اختصاصی به روش ایمنو هیستوشیمیایی مشخص

اطراف قفسه ی سینه و غدد لنفاوی عارضه ی مهم این بیماری است که منجر به شکست درمان و کاهش بقای بیماران می شود (۲۱-۱۸، ۱۱-۹). پیش بینی احتمال بروز متاستاز اهمیت زیادی در شناخت بیماری و درمان آن دارد (۲۲، ۲۰). مهم ترین عامل پیش گویی کننده ی متاستاز دوردست سرطان پستان، درگیری غدد لنفاوی ناحیه ای است (۹).

مطالعات پیشین به بررسی عواملی چون سن، نژاد، وضعیت اجتماعی اقتصادی، دسترسی به امکانات پزشکی، سن اولین قاعدگی، وضعیت قاعدگی (پره منوپوز)، تعداد غدد درگیر، طول مدت بیماری، وضعیت گیرنده، اندازه ی تومور، نوع پاتولوژی تومور، سرطان قابل لمس، تشخیص تومور توسط بیمار یا پزشک در معاینه و شاخص توده ی بدنی (BMI یا Body mass index) در بروز متاستاز در محل خاص پرداخته اند (۲۷-۲۳، ۲۰، ۱۵-۱۴، ۱۰).

با توجه به شیوع سرطان پستان و اهمیت شناسایی زودرس انواع متاستاتیک آن در افزایش میزان مدت بقا و این که مطالعات انجام شده در ایران محدود بوده است، در مطالعه ی حاضر به بررسی عوامل خطر متاستاز پرداختیم.

روش ها

این مطالعه یک هم گروهی (Cohort) گذشته نگر بود. جمعیت مورد مطالعه شامل زنان مبتلا به سرطان پستان در اصفهان بود. نمونه به روش غیر تصادفی آسان از بیماران مبتلا به سرطان پستان دارای تأیید پاتولوژی که از فروردین ۱۳۷۸ تا اسفند ۱۳۸۸ به کلینیک های خصوصی سرطان و بیمارستان سیدالشهدا (ع) مراجعه کرده بودند، انتخاب شدند. بیمارانی که به دلیل

Logistic regression متغیر وابسته‌ی داشتن یا نداشتن متاستاز و متغیر مستقل سن، وضعیت گیرنده‌ی هورمون، اندازه‌ی تومور، نوع پاتولوژی، تعداد حاملگی، سن اولین بارداری، وضعیت قاعدگی، سن اولین قاعدگی، سابقه‌ی خانوادگی، تعداد غدد خروجی و درگیر و روش جراحی با حدود اطمینان ۰/۰۵ محاسبه و تجزیه و تحلیل شد.

یافته‌ها

در این مطالعه ۶۸۵ مورد شامل ۱۶۰ نفر بیماران بیمارستان و ۵۲۵ مورد از میان مراجعه کنندگان به مطب های خصوصی سرطان در طول ۱۰ سال بررسی شدند. حداقل و حداکثر سن ۲۳ و ۸۰ سال بود. اگر چه متوسط سن در بیماران با متاستاز بیشتر بود (جدول ۱)، ولی بین سن و بروز متاستاز ارتباط معنی‌داری وجود نداشت ($P = ۰/۲۹۸$). وضعیت متغیرهای مربوط به سن در جدول ۱ بیان شده است. ۶۲۸ بیمار (۹۱/۴ درصد) بدون متاستاز و ۵۷ نفر (۸/۶ درصد) با متاستاز بودند که توزیع آن در نمودار ۱ آمده است. متاستاز ریه شایع‌ترین مکان متاستاز (۴/۷ درصد)

می‌شود. اگر غشای سلول رنگ نگیرد و یا به صورت نسبی و کمتر از ۱۰ درصد رنگ بگیرد، منفی؛ رنگ پذیری غشا به صورت نسبی و بیش از ۱۰ درصد یک مثبت؛ رنگ‌پذیری دور تا دور غشا به صورت ضعیف تا متوسط دو مثبت و رنگ‌پذیری دور تا دور غشا به صورت شدید سه مثبت در نظر گرفته می‌شود. در مطالعه‌ی ما، موارد منفی و یک مثبت، منفی و موارد دو و سه مثبت، مثبت در نظر گرفته شد.

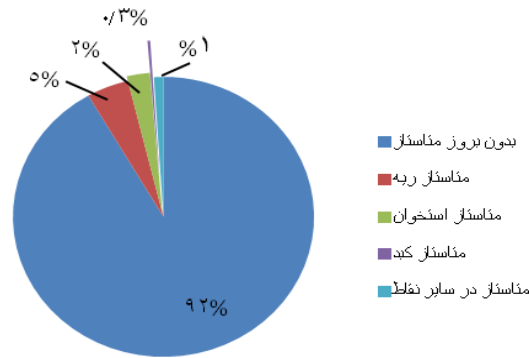
اطلاعات روش‌های جراحی نیز جمع‌آوری شد. در روش جراحی ماستکتومی رادیکال تعدیل شده (Modified radical mastectomy یا MRM) کل پستان و محتویات زیر بغل با حفظ عضلات پکتورال خارج می‌شوند، در حالی که در روش جراحی با حفظ پستان (Breast conservative therapy یا BCT) فقط تومور خارج می‌شود و هدف این است که پستان با حاشیه‌ی عاری از تومور حفظ شود و سپس ناحیه‌ی باقی‌مانده را تحت رادیوتراپی قرار می‌دهند.

چک لیست اطلاعات برای هر بیمار با توجه به پرونده تکمیل گردید. داده‌ها وارد نرم‌افزار SPSS نسخه‌ی ۱۶ (version 16, SPSS Inc., Chicago, IL) شد و با استفاده از فراوانی و میانگین و مدل

جدول ۱. مقایسه میانگین متغیرهای سن، اندازه‌ی تومور و غدد لنفاوی در افراد با و بدون متاستاز

مقدار P*	دامنه	میانگین در بروز متاستاز	میانگین در عدم بروز متاستاز	میانگین کل افراد ± انحراف معیار	
۰/۲۹۸	۲۳-۸۰	۵۱/۹۱ ± ۱۲/۴۷	۴۷/۵۳ ± ۱۰/۸۷	۴۷/۸۴ ± ۱۱/۰۷	سن (سال)
۰/۷۷۶	۹-۱۶	۱۳/۱۳ ± ۱/۳	۱۳/۲۹ ± ۱/۲۹	۱۳/۲۸ ± ۱/۲۹	سن اولین قاعدگی (سال)
۰/۶۶۸	۱۲-۴۰	۲۰/۸ ± ۳/۷۴	۱۹/۷۷ ± ۴/۸۶	۱۹/۸۲ ± ۴/۸۱	سن اولین حاملگی (سال)
< ۰/۰۲۲	۰-۱۴	۲/۹۶ ± ۲/۴	۴/۳۲ ± ۲/۵	۴/۲۵ ± ۲/۵۱	تعداد حاملگی
۰/۱۵۴	۱-۱۵	۳/۷۸ ± ۲/۰۶	۳/۹۸ ± ۲/۱	۳/۷۳ ± ۲/۱۷	اندازه‌ی تومور (سانتی‌متر)
< ۰/۰۴۳	۰-۴۱	۶/۲۱ ± ۷/۷۶	۳/۷۳ ± ۵/۶۶	۳/۸۹ ± ۵/۸۴	تعداد غدد لنفاوی درگیر
۰/۹۷۲	۲-۴۱	۱۲/۰۲ ± ۵/۸۴	۱۱/۳۰ ± ۵/۹۲	۱۱/۳۵ ± ۵/۹۱	تعداد غدد لنفاوی خارج شده

*: ارتباط با بروز متاستاز



نمودار ۱. فراوانی انواع مکان‌های متاستاز

معنی‌داری وجود نداشت ($P = ۰/۳$). وضعیت گیرنده‌ها و سابقه‌ی خانوادگی بیماران، ارتباط انواع روش جراحی و پاتولوژی و نتایج تحلیل در جدول ۲ بیان شده است.

۳۴/۷ درصد بیماران کمتر از سه بارداری، ۳۰/۷ درصد بین سه تا پنج، ۱۲/۳ درصد بیش از پنج بارداری و تعداد بارداری ۲۲/۳ درصد هم نامعلوم بود. درصد بروز متاستاز در این گروه‌ها به ترتیب ۸، ۲/۳ و ۳/۵ درصد بود که تفاوت معنی‌داری با بروز متاستاز داشتند ($P < ۰/۰۲۲$). خصوصیات آماری متغیرهای مربوط به بارداری در جدول ۱ نشان داده شده است.

۴۸۶ نفر (۷۰/۹ درصد) از بیماران پره منوپوز و ۱۷۷ نفر (۲۵/۸ درصد) از بیماران پست منوپوز (گذشت یک سال کامل از آخرین دوره‌ی قاعدگی فرد) بودند و وضعیت ۲۲ نفر (۳/۲ درصد) از بیماران نامعلوم بود. وضعیت قاعدگی با بروز متاستاز ارتباط معنی‌داری نداشت ($P = ۰/۵۵۱$).

متوسط اندازه‌ی تومور در بیماران ۳/۷ سانتی‌متر بود که در ۳۶۷ مورد (۵۳/۶ درصد) ۵-۲ سانتی‌متر، ۱۵۴ مورد (۲۲/۵ درصد) کمتر از ۲ سانتی‌متر و ۱۱۰ مورد (۱۶/۱ درصد) بیشتر از ۵ سانتی‌متر بود. وضعیت ۷/۹ درصد بیماران هم نامعلوم بود. در ۲۵۴ مورد

بود و پس از آن به ترتیب شیوع استخوان (۲/۶ درصد)، دیگر مکان‌ها شامل مغز و پوست (۱/۱ درصد) و کبد (۰/۳ درصد) بودند.

در میان بیماران ۴۵۹ نفر (۶۷ درصد) تحت جراحی ماستکتومی رادیکال تعدیل شده و ۲۵ نفر (۳/۶ درصد) جراحی با حفظ پستان قرار گرفته بودند. ۸ مورد (۱/۲ درصد) به دلیل عدم پذیرش بیمار یا بیماری پیشرفته جراحی نشده بودند. در مورد روش جراحی ۱۹۳ نفر (۲۸/۲ درصد) از بیماران اطلاع نداشتیم. میان روش جراحی و بروز متاستاز ارتباط معنی‌داری وجود نداشت ($P = ۰/۱۵۷$).

در میان بیماران شایع‌ترین نوع پاتولوژی، سرطان مهاجم مجاری (Invasive ductal carcinoma یا IDC) (سلول‌های اپی‌تلیال بدخیم با تهاجم به مجاری شیری) بود که در ۵۵۶ مورد (۸۱ درصد) دیده شد. ۴۵ مورد (۷ درصد) سرطان مهاجم لوبولار (ILC یا Invasive lobular carcinoma) (تهاجم به لبول‌های پستان)، ۱۹ مورد (۳ درصد) سرطان مهاجم لوبولار و مجاری و ۴۲ مورد (۶ درصد) سایر انواع پاتولوژی مانند پاژت، موسینوس و مدولاری را داشتند. از نوع پاتولوژی تومور ۲۳ بیمار (۳ درصد) اطلاعی نداشتیم. میان نوع پاتولوژی و بروز متاستاز از نظر آماری ارتباط

جدول ۲. وضعیت انواع گیرنده‌ها، سابقه‌ی خانوادگی، روش جراحی و پاتولوژی سرطان پستان

متغیر	انواع	درصد کل	درصد بروز متاستاز	مقدار P*
انواع پاتولوژی	سرطان مهاجم مجاری	۸۱	۷/۵	۰/۳
	سرطان مهاجم لوبولار	۷	۴/۴	
	سرطان مهاجم مجاری و لوبولار	۳	۰	
	دیگر موارد	۶	۹/۵	
	نامعلوم	۳	۳۹/۱	
شیوه‌ی جراحی	عدم انجام جراحی	۲/۱	۷۵	۰/۱۵۷
	رادیکال ماستکتومی تعدیل شده	۶۷	۷/۸	
	جراحی محافظه کارانه پستان	۳/۶	۱۲	
	روش نامعلوم جراحی	۲۸/۲	۶/۲	
	منفی	۳۹/۴	۸/۵	
گیرنده‌ی استروژن	مثبت	۴۸/۳	۶	۰/۱۷۴
	نامعلوم	۱۲/۳	۱۶/۷	
	منفی	۳۶/۹	۸/۳	
	مثبت	۵۰/۹	۶/۳	
	نامعلوم	۱۲/۲	۱۶/۹	
گیرنده‌ی پروژسترون	مثبت	۳۰/۷	۵/۷	۰/۴۷۳
	منفی	۲۳/۴	۷/۵	
	نامعلوم	۴۵/۹	۹/۵	
	مثبت	۳۰/۷	۵/۷	
	نامعلوم	۷۱/۴	۷/۴	
فاکتور رشد اپیدرمال انسانی	مثبت	۱۸/۵	۹/۴	۰/۵۶۷
	منفی	۱۰/۱	۱۳	
	نامعلوم	۱۰/۱	۱۳	
	مثبت	۱۸/۵	۹/۴	
	منفی	۷۱/۴	۷/۴	

*: ارتباط با بروز متاستاز

اندازه‌ی تومور ($P = ۰/۱۵۴$) با بروز متاستاز ارتباط نداشتند.

بحث

این مطالعه نشان داد که از میان متغیرهای مورد بررسی، تعداد بارداری کمتر و تعداد غدد لنفاوی درگیر بیشتر، پیش‌گویی کننده‌ی متاستاز در سرطان پستان بودند.

مطالعات نشان داده است عواملی همچون کاهش فاصله‌ی میان حاملگی اول و دوم در زنان شکم اول جوان خطر بروز سرطان مجرای پستان را کاهش

(۳۷/۱ درصد) هیچ غده‌ی لنفاوی درگیری وجود نداشت، ۲۴/۵ درصد بین ۱-۳ غده، ۲۰/۷ درصد بین ۴ تا ۹ غده و ۱۱/۷ درصد بیش از ۱۰ غده‌ی درگیر داشتند. وضعیت ۶ درصد بیماران هم مشخص نبود. متوسط غدد خارج شده در بیماران ۱۱ عدد بود که در ۴۹/۳ درصد بیماران کمتر از ۱۰ عدد، در ۳۷ درصد آن‌ها ۱۰-۲۰ عدد و در ۷/۷ درصد آن‌ها بیشتر از ۲۰ غده‌ی لنفاوی خارج شده بود. خصوصیات آماری غدد لنفاوی و اندازه‌ی تومور در جدول ۱ بیان شده است. بروز متاستاز تنها با تعداد غدد درگیر ($P < ۰/۰۴۳$) ارتباط داشت و تعداد غدد خروجی ($P = ۰/۹۷۲$) و

می‌دهد، اما این خطر را در زنان شکم اول مسن‌تر افزایش می‌دهد (۲۸). سایر مطالعات فقط سن اولین قاعدگی را پیش‌گویی‌کننده‌ی متاستاز سرطان پستان شناختند و عوامل دیگر مانند وضعیت قاعدگی، سن اولین حاملگی و تعداد حاملگی را در بروز متاستاز مؤثر ندانستند (۲۹). بالاتر بودن میزان اولین بارداری بعد از ۳۰ سالگی در سایر نقاط دنیا و فراوانی بالای بیش از دو بارداری قبل از سی سالگی در مطالعه‌ی ما شاید توجیه‌کننده‌ی تفاوت در عوامل خطر متاستاز باشد (۳۰-۳۱). عدم ارتباط سن اولین قاعدگی با بروز سرطان پستان و متاستاز نیز ممکن است به دلیل تفاوت سنی در اولین قاعدگی باشد که در ایران بین ۱۲ تا ۱۴ سال و در کشورهای دیگر بین ۱۴ تا ۱۶ سال می‌باشد (۳۲-۳۷). وقوع حاملگی قبل از پیدایش سرطان پستان سیر بیماری را بدتر می‌کند، ولی در مطالعات مختلف با پی‌گیری ۶ تا ۱۲ ساله‌ی بیماران مبتلا به سرطان پستان که باردار شده بودند و مقایسه‌ی آن با گروه مبتلا به سرطان ولی غیر باردار معلوم شد که حاملگی پس از وقوع سرطان پستان نه تنها اثر سوئی بر پروگنوز ندارد بلکه دارای اثر حفاظتی نیز هست (۳۸-۴۵). در این مطالعه تنها تعداد بارداری با بروز متاستاز در ارتباط بود.

همان‌طور که در مطالعات مختلف ثابت شده است، درگیری غدد لنفاوی در بروز متاستاز مؤثر است. در مطالعه‌ی ما نیز ارتباط میان تعداد غدد درگیر و بروز متاستاز مثبت بود. طبق دانش ما تاکنون موردی خلاف این مطلب یافت نشده است (۴۶، ۲۰، ۱۴، ۹). در یک مطالعه‌ی دیگر در ایران، نسبت غدد درگیر به خروجی و تعداد غدد درگیر با بروز متاستاز هم بستگی داشتند (۴۷).

اگر چه اغلب اندازه‌ی تومور و تعداد غدد لنفاوی درگیر به عنوان عوامل پیش‌گویی‌کننده‌ی متاستاز شناخته شده‌اند و در تصمیمات درمانی لحاظ می‌شوند، اما این پدیده ثابت و تغیرناپذیر نیست. به عبارتی، تعدادی از سرطان‌های کوچک ممکن است سلول‌های با احتمال بالای متاستاز داشته باشند، ولی در اکثر مطالعات میان اندازه‌ی تومور و بروز متاستاز ارتباط مستقیم وجود داشت و نیز بین بیماران با اندازه‌ی تومور بزرگ‌تر از ۵ سانتی‌متر در مقایسه با کوچک‌تر از ۲ سانتی‌متر، خطر مرگ دو برابر افزایش داشت (۴۸-۴۷، ۲۷، ۲۰). با توجه به یافته‌های ما در این مطالعه، هسته‌ی اولیه‌ی تومور خیلی زود تشکیل می‌گردد و به همین دلیل مشاهده می‌شود بعضی تومورهای با اندازه‌ی کوچک‌تر در مقایسه با اندازه‌های بزرگ‌تر متاستاز بالاتر دارند. بنابراین اندازه‌ی تومور در ارتباط مستقیم با بروز متاستاز نیست.

مطالعات انجام شده روی حیوانات به این نتیجه رسیدند که پتانسیل متاستاز سرطان پستان صفت ارثی میزبان است، ولی در مطالعه‌ی انسانی در ایران و خارج از ایران روشن شد که سابقه‌ی خانوادگی مثبت از سرطان متاستاتیک پستان ممکن است با خطر متاستاز در بیماران مبتلا همراه نباشد (۴۹، ۴۷). در مطالعه‌ی کنونی نیز روشن شد سابقه‌ی خانوادگی ابتلا به سرطان پستان با بروز متاستاز ارتباط معنی‌داری نداشت.

اثر سن بر بروز متاستاز بحث برانگیز بوده است؛ به طوری که با وجود مطرح شدن سن پایین به عنوان عامل خطر متاستاز در چندین مطالعه، پروگنوز بیماری در سنین بالا نسبت به میان‌سالی چندان بهتر نمی‌باشد که به دلیل ناخوشی همراه این سنین می‌باشد (۵۰، ۴۷).

۲۷). در یک مطالعه در ایران، ارتباطی بین سن پایین در زمان تشخیص و بقا پیدا نشد (۵۱). در مطالعه‌ی ما سن عامل مهم در بروز متاستاز شناخته نشد. در ایران سن بروز سرطان پستان نسبت به دیگر مناطق پایین‌تر است و تفاوت موجود در توزیع سنی شاید توجیه‌کننده‌ی عدم ارتباط سن با متاستاز باشد.

IDC شایع‌ترین پاتولوژی سرطان پستان در ایران و جهان است که عامل خطر متاستاز و مرگ ناشی از آن به شمار می‌رود (۵۳-۵۲، ۱۴، ۹)، ولی در این مطالعه با وجود موارد بیشتر متاستاز در نوع IDC نسبت به سایر انواع پاتولوژی ارتباط معنی‌داری میان بروز متاستاز و پاتولوژی یافت نشد. در مطالعه‌ی دیگری معلوم شد که افراد مبتلا به سرطان‌های لوبولار نسبت به نوع مهاجم مجاری مسن‌تر و دارای تومور بزرگ‌تر بودند. به علاوه، پاسخ به شیمی‌درمانی در نوع مهاجم مجاری بهتر از لوبولار بوده است (۴۵).

با وجود این که در مطالعات دیگر بیان شده است که بروز متاستاز در میان بیماران ER⁻/PR⁻ بالاتر است، در این مطالعه ارتباط معنی‌داری بین وضعیت گیرنده با بروز متاستاز وجود نداشت. همچنین در مطالعات داخلی و خارجی معلوم شد، گیرنده‌ی استروژن و پروژسترون دارای نقش محوری در پیش‌گویی و بروز متاستاز سرطان پستان بودند و تومورهایی که ER⁺/PR⁺ بودند، مرحله‌ی پایین‌تری داشتند (۵۹-۵۵، ۷، ۵). عدم ارتباط میان ER و PR با بروز متاستاز و بقای بیمار یافته‌ی متفاوت از اکثر مطالعات است که در برخی از پژوهش‌ها بیان شده است (۶۳-۶۰). HER2 به عنوان یک عامل پروگنوستیک (که به پزشک در تشخیص بیماران نیازمند درمان ادجوانت کمک می‌کند) شناخته شده است و بروز آن با درجه‌ی

بالاتر تومور (تمایل بالاتر برای بروز متاستاز) همراه است (۷۰-۶۴، ۲۲، ۷). ولی در مطالعه‌ی ما به دلیل در دسترس نبودن وضعیت گیرنده در تعداد زیادی از بیماران، ارتباطی بین HER2 و بروز متاستاز وجود نداشت. البته در برخی مطالعات نیز به این موضوع اشاره شده است (۷۳-۷۱، ۶۳، ۵). پاسخ متفاوت در مورد وضعیت بیان گیرنده‌ی یک بیمار در دو آزمایشگاه مختلف معضلی بود که در مطالعه‌ی فعلی با آن مواجه بودیم و در واقع قابلیت اطمینان و اعتبار این آزمایش‌ها مورد سؤال بود. ممکن است این موضوع به علت عدم ارتباط مورد انتظار وقوع متاستاز با گیرنده‌های ER، PR و HER2 بوده باشد.

مطالعات انسانی و حیوانی نشان داده‌اند که جراحی باعث رشد بیماری نئوپلاستیک باقی‌مانده می‌شود (۷۴). بروز متاستاز در اکثر مطالعات با روش جراحی ارتباطی نداشت، ولی عده‌ای نیز به همراهی متاستاز و روش محافظه‌کارانه‌ی درمانی پستان اشاره داشتند (۸۰-۷۵، ۴۶). نامعلوم بودن روش جراحی در ۲/۲۸ درصد از بیماران و پایین بودن تعداد افرادی که تحت BCT قرار گرفته بودند، مقایسه‌ی آن با روش MRM را از نظر آماری دچار اشکال می‌نمود و امکان دارد عدم وجود تفاوت معنی‌دار بین این دو روش در رخداد متاستاز معلول این موضوع باشد.

در مورد سن اولین قاعدگی، تعداد حاملگی، سابقه‌ی خانوادگی و سن اولین حاملگی اطلاعات را با پرسش از بیمار تکمیل نمودیم و به همین دلیل عاری از خطای احتمالی پرسشگر و بیمار نبود و نیز از وضعیت تعدادی از آن‌ها آگاه نبودیم. اطلاعات مبتنی بر آزمایشگاه مانند ER، PR و HER2 نیز به دلیل تکنیک‌های متفاوت در دسترس در کشور توجیه

شده است. تمام این موارد لزوم بررسی بیشتر بر پایه‌ی اطلاعات دقیق‌تر را بیان می‌کند.

تشکر و قدردانی

نگارندگان مقاله وظیفه خود می‌دانند مراتب سپاس و قدردانی خود را از همکاری جناب آقای دکتر مهاجری در ارزیابی پاتولوژی نمونه‌ها و گروه تحقیقاتی سرطان سینه ابراز دارند.

کننده‌ی تفاوت آماری با سایر کشورها بود. سایر اطلاعات مثل روش جراحی و نوع پاتولوژی نیز با توجه به جابه‌جایی پرونده‌ی بیمار بین بیمارستان و مطب و عدم ثبت و بایگانی مناسب اطلاعات در بیمارستان با نقص و کمبود مواجه بود؛ چرا که اکثر بیماران ما از میان مراجعه‌کنندگان مطب‌های خصوصی بودند، شاید از نظر اقتصادی اجتماعی در سطح بالاتری نسبت به کل جامعه بوده باشند که منجر به آگاهی آن‌ها و تشخیص در مراحل پایین بیماری

References

1. Chantler ML, Jahanzeb. Breast cancer. In: Govindan R, editor. The Washington Manual of Oncology. 1st ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2002. p. 139.
2. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. CA Cancer J Clin 2005; 55(2): 74-108.
3. Hortobagyi GN, de la Garza SJ, Pritchard K, Amadori D, Haidinger R, Hudis CA, et al. The global breast cancer burden: variations in epidemiology and survival. Clin Breast Cancer 2005; 6(5): 391-401.
4. Sirati M, Karami tehrani F. Survey of the status of estrogen and prolactin receptors in breast cancer. Journal of Rafsanjan University of Medical Sciences 2006; 5(3): 137-42.
5. Sirati F, Yadegari K. Determination of the correlation between Her-2 tumor factor and invasion of breast cancer to axillary lymph nodes in patients undergoing mastectomy in cancer institute (2001-2003). RJMS 2004; 11(43): 781-7.
6. Fanale MA, Buzdar AU. Breast cancer. In: Kantarjian HM, Wolff RA, Koller CA, editors. The MD Anderson Manual of Medical Oncology. 1st ed. New York: McGraw-Hill; 2006. p. 464.
7. Ensani F, Hajsadeghi N, Amoozegar-Hashemi F, Haddad P. Evaluation of the effects of biological prognostic and predictive factors on survival of breast cancer patients. Acta Medica Iranica 2007; 45(2): 95-100.
8. Hunter KW, Alsarraj J. Gene expression profiles and breast cancer metastasis: a genetic perspective. Clin Exp Metastasis 2009; 26(6): 497-503.
9. Bernard F, Kent OC, Richard M, William B. Neoplasms of the breast. In: Holland JF, editor. Cancer Medicine. London: Lea & Febiger; 1993. p. 1719-21.
10. Stemmler HJ, Heinemann V. Central nervous system metastases in HER-2-overexpressing metastatic breast cancer: a treatment challenge. Oncologist 2008; 13(7): 739-50.
11. Tsukada Y, Fouad A, Pickren JW, Lane WW. Central nervous system metastasis from breast carcinoma. Autopsy study. Cancer 1983; 52(12): 2349-54.
12. Hedley BD, Vaidya KS, Phadke P, MacKenzie L, Dales DW, Postenka CO, et al. BRMS1 suppresses breast cancer metastasis in multiple experimental models of metastasis by reducing solitary cell survival and inhibiting growth initiation. Clin Exp Metastasis 2008; 25(7): 727-40.
13. Hlupic L, Jakic-Razumovic J, Bozиков J, Coric M, Belev B, Vrbanec D. Prognostic value of different factors in breast carcinoma. Tumori 2004; 90(1): 112-9.
14. Gao D, Du J, Cong L, Liu Q. Risk factors for initial lung metastasis from breast invasive ductal carcinoma in stages I-III of operable patients. Jpn J Clin Oncol 2009; 39(2): 97-104.
15. Hayes DF, Gralow JR, Dizon DS. Systemic treatment for metastatic breast cancer: General principles. UpToDate [Online] 2009 Feb 17. [cited 2011 Jun 7]; Available from: URL: <http://www.uptodate.com/contents/systemic-treatment-for-metastatic-breast-cancer-general-principles>.
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. Alexandria TP, Vicente V, Bryan TH. Metastatic breast cancer. In: Kantarjian HM, Wolff RA, Koller CA, editors. The MD Anderson Manual

- of Medical Oncology. 1st ed. New York: McGraw-Hill; 2006. p. 464.
18. Burstein HJ, Harris JR, Monica M. Malignant tumors of the breast. In: DeVita VT, Lawrence TS, Rosenberg SA, DePinho RA, Weinberg RA, editors. DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer: Principles & Practice of Oncology. 8th ed. Philadelphia: Lippincott; 2008. p. 1645.
 19. Theriault RL, Hortobagyi GN. Bone metastasis in breast cancer. *Anticancer Drugs* 1992; 3(5): 455-62.
 20. Arriagada R, Rutqvist LE, Johansson H, Kramar A, Rotstein S. Predicting distant dissemination in patients with early breast cancer. *Acta Oncol* 2008; 47(6): 1113-21.
 21. Gnant M. Anticancer activity of bisphosphonates in breast cancer. *Anticancer Agents Med Chem* 2012; 12(2): 114-22.
 22. Najafi B, Fakhri T, Fadakare soghe Gh. Relationship of HER2 with other clinical-pathological diagnostic criteria in breast cancer patients. *Journal of Guilan University of Medical Sciences* 2006; 15(57): 21-7.
 23. Bijker N, Peterse JL, Duchateau L, Julien JP, Fentiman IS, Duval C, et al. Risk factors for recurrence and metastasis after breast-conserving therapy for ductal carcinoma-in-situ: analysis of European Organization for Research and Treatment of Cancer Trial 10853. *J Clin Oncol* 2001; 19(8): 2263-71.
 24. Schootman M, Jeffe DB, Gillanders WE, Aft R. Racial disparities in the development of breast cancer metastases among older women: a multilevel study. *Cancer* 2009; 115(4): 731-40.
 25. Fondrinier E, Guerin O, Lorimier G. A comparative study of metastatic patterns of ductal and lobular carcinoma of the breast from two matched series (376 patients). *Bull Cancer* 1997; 84(12): 1101-7.
 26. Lin NU, Claus E, Sohl J, Razzak AR, Arnaout A, Winer EP. Sites of distant recurrence and clinical outcomes in patients with metastatic triple-negative breast cancer: high incidence of central nervous system metastases. *Cancer* 2008; 113(10): 2638-45.
 27. Meijnen P, Oldenburg HS, Loo CE, Nieweg OE, Peterse JL, Rutgers EJ. Risk of invasion and axillary lymph node metastasis in ductal carcinoma in situ diagnosed by core-needle biopsy. *Br J Surg* 2007; 94(8): 952-6.
 28. Kauppila A, Kyyronen P, Lehtinen M, Pukkala E. Dual effect of short interval between first and second birth on ductal breast cancer risk in Finland. *Cancer Causes Control* 2012; 23(1): 187-93.
 29. Siddiqui T, Khan S, Kayani N, Pervez S, Salam A. Clinical, pathological and molecular factors predicting axillary node involvement in primary breast cancer in Pakistani women. *J Pak Med Assoc* 2002; 52(5): 192-5.
 30. Litton JK, Theriault RL, Gonzalez-Angulo AM. Breast cancer diagnosis during pregnancy. *Womens Health (Lond Engl)* 2009; 5(3): 243-9.
 31. Vinatier E, Merlot B, Poncelet E, Collinet P, Vinatier D. Breast cancer and pregnancy. *Gynecol Obstet Fertil* 2009; 37(6): 495-503.
 32. Motlagh ME, Rabbani A, Kelishadi R, Mirmoghtadaee P, Shahryari S, Ardalan G, et al. Timing of puberty in Iranian girls according to their living area: a national study. *J Res Med Sci* 2011; 16(3): 276-81.
 33. Tehrani FR, Mirmiran P, Zahedi-Asl S, Nakhoda K, Azizi F. Menarcheal age of mothers and daughters: Tehran lipid and glucose study. *East Mediterr Health J* 2010; 16(4): 391-5.
 34. Kashani HH, Kavosh MS, Keshteli AH, Montazer M, Rostampour N, Kelishadi R, et al. Age of puberty in a representative sample of Iranian girls. *World J Pediatr* 2009; 5(2): 132-5.
 35. Delavar MA, Hajian-Tilaki KO. Age at menarche in girls born from 1985 to 1989 in Mazandaran, Islamic Republic of Iran. *East Mediterr Health J* 2008; 14(1): 90-4.
 36. Razzaghy-Azar M, Moghimi A, Sadigh N, Montazer M, Golnari P, Zahedi-Shoolami L, et al. Age of puberty in Iranian girls living in Tehran. *Ann Hum Biol* 2006; 33(5-6): 628-33.
 37. Morris DH, Jones ME, Schoemaker MJ, Ashworth A, Swerdlow AJ. Secular trends in age at menarche in women in the UK born 1908-93: results from the Breakthrough Generations Study. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2011; 25(4): 394-400.
 38. Cordoba O, Bellet M, Vidal X, Cortes J, Llurba E, Rubio IT, et al. Pregnancy after treatment of breast cancer in young women does not adversely affect the prognosis. *Breast* 2011. [Epub ahead of print].
 39. Moore HC, Foster RS, Jr. Breast cancer and pregnancy. *Semin Oncol* 2000; 27(6): 646-53.
 40. Petrek JA. Breast cancer and pregnancy. *J Natl Cancer Inst Monogr* 1994; (16): 113-21.
 41. Barrat J, Marpeau L, Demuyneck B. [Breast cancer and pregnancy]. *Rev Fr Gynecol Obstet* 1993; 88(11): 544-9.
 42. Kroman N, Jensen MB, Wohlfahrt J, Ejlersen B. Pregnancy after treatment of breast cancer--a population-based study on behalf of Danish Breast Cancer Cooperative Group. *Acta Oncol* 2008; 47(4): 545-9.
 43. Halaska MJ, Pentheroudakis G, Strnad P, Stankusova H, Chod J, Robova H, et al. Presentation, management and outcome of 32 patients with pregnancy-associated breast cancer: a matched controlled study. *Breast J* 2009; 15(5): 461-7.

44. Azim Jr HA, Botteri E, Renne G, Dell'orto P, Rotmensz N, Gentilini O, et al. The biological features and prognosis of breast cancer diagnosed during pregnancy: A case-control study. *Acta Oncol* 2011. [Epub ahead of print].
45. Fernandes AF, Santos MC, de Castro e Silva TB, Galvao CM. Prognosis of breast cancer during pregnancy: evidence for nursing care. *Rev Lat Am Enfermagem* 2011; 19(6): 1453-61.
46. Kim KJ, Huh SJ, Yang JH, Park W, Nam SJ, Kim JH, et al. Treatment results and prognostic factors of early breast cancer treated with a breast conserving operation and radiotherapy. *Jpn J Clin Oncol* 2005; 35(3): 126-33.
47. 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.
48. Foulkes WD, Reis-Filho JS, Narod SA. Tumor size and survival in breast cancer--a reappraisal. *Nat Rev Clin Oncol* 2010; 7(6): 348-53.
49. Whittemore AS, Stearman B, Venne V, Halpern J, Felberg A, McGuire V, et al. No evidence of familial correlation in breast cancer metastasis. *Breast Cancer Res Treat* 2009; 118(3): 575-81.
50. Hillen HF, Hupperets PS. Breast cancer in patients, 70 years or older. *Ned Tijdschr Geneesk* 2000; 144(23): 1099-104.
51. Ghiasvand R, Maram ES, Tahmasebi S, Tabatabaee SH. Risk factors for breast cancer among young women in southern Iran. *Int J Cancer* 2011; 129(6): 1443-9.
52. Yavari P, Mosavizadeh M, Sadrol-Hefazi B, Mehrabi Y. Reproductive characteristics and the risk of breast cancer--a case-control study in Iran. *Asian Pac J Cancer Prev* 2005; 6(3): 370-5.
53. Tham YL, Sexton K, Kramer R, Hilsenbeck S, Elledge R. Primary breast cancer phenotypes associated with propensity for central nervous system metastases. *Cancer* 2006; 107(4): 696-704.
54. Bollet MA, Savignoni A, Pierga JY, Lae M, Fourchette V, Kirova YM, et al. High rates of breast conservation for large ductal and lobular invasive carcinomas combining multimodality strategies. *Br J Cancer* 2008; 98(4): 734-41.
55. Mechera R, Viehl CT, Oertli D. Factors predicting in-breast tumor recurrence after breast-conserving surgery. *Breast Cancer Res Treat* 2009; 116(1): 171-7.
56. Tabei S, Ashraf M. Estrogen and progesterone receptors in human breast carcinoma 140 cases. *IJEM* 2000; 2(1): 5-9.
57. Harrell JC, Dye WW, Allred DC, Jedlicka P, Spoelstra NS, Sartorius CA, et al. Estrogen receptor positive breast cancer metastasis: altered hormonal sensitivity and tumor aggressiveness in lymphatic vessels and lymph nodes. *Cancer Res* 2006; 66(18): 9308-15.
58. Giretti MS, Fu XD, De RG, Sarotto I, Baldacci C, Garibaldi S, et al. Extra-nuclear signalling of estrogen receptor to breast cancer cytoskeletal remodelling, migration and invasion. *PLoS One* 2008; 3(5): e2238.
59. Fuqua SA. The role of estrogen receptors in breast cancer metastasis. *J Mammary Gland Biol Neoplasia* 2001; 6(4): 407-17.
60. Goldhirsch A, Wood WC, Gelber RD, Coates AS, Thurlimann B, Senn HJ. Meeting highlights: updated international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer. *J Clin Oncol* 2003; 21(17): 3357-65.
61. Bardou VJ, Arpino G, Elledge RM, Osborne CK, Clark GM. Progesterone receptor status significantly improves outcome prediction over estrogen receptor status alone for adjuvant endocrine therapy in two large breast cancer databases. *J Clin Oncol* 2003; 21(10): 1973-9.
62. Takei H, Horiguchi J, Maemura M, Koibuchi Y, Oyama T, Yokoe T, et al. Predictive value of estrogen receptor status as assessed by ligand-binding assay in patients with early-stage breast cancer treated with breast conserving surgery and radiation therapy. *Oncol Rep* 2002; 9(2): 375-8.
63. Moradi Marjaneh M, Homaei Shandiz F, Shamsian SAA, Eftekhazadeh Mashhadi I, Hedayati Moghadam MR, Bidkhorri HR, et al. Associated genes, HER2 and P53 and estrogen and progesterone receptors with survival in women with breast cancer. *Iranian Journal of Breast Disease* 2008; 1(2): 7-17.
64. Guerra I, Algorta J, Diaz de OR, Pelayo A, Farina J. Immunohistochemical prognostic index for breast cancer in young women. *Mol Pathol* 2003; 56(6): 323-7.
65. Al-Moundhri M, Nirmala V, Al-Mawaly K, Ganguly S, Burney I, Rizvi A, et al. Significance of p53, Bcl-2, and HER-2/neu protein expression in Omani Arab females with breast cancer. *Pathol Oncol Res* 2003; 9(4): 226-31.
66. Slamon DJ, Clark GM, Wong SG, Levin WJ, Ullrich A, McGuire WL. Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene. *Science* 1987; 235(4785): 177-82.
67. Yamauchi H, Stearns V, Hayes DF. When is a tumor marker ready for prime time? A case study of c-erbB-2 as a predictive factor in breast cancer. *J Clin Oncol* 2001; 19(8): 2334-56.
68. Freudenberg JA, Wang Q, Katsumata M, Drebin J, Nagatomo I, Greene MI. The role of HER2 in early breast cancer metastasis and the origins of resistance to HER2-targeted therapies. *Exp Mol Pathol* 2009; 87(1): 1-11.
69. Molina MA, Saez R, Ramsey EE, Garcia-Barchino MJ, Rojo F, Evans AJ, et al. NH(2)-terminal truncated HER-2 protein but not full-

- length receptor is associated with nodal metastasis in human breast cancer. *Clin Cancer Res* 2002; 8(2): 347-53.
70. Bohn OL, Nasir I, Brufsky A, Tseng GC, Bhargava R, MacManus K, et al. Biomarker profile in breast carcinomas presenting with bone metastasis. *Int J Clin Exp Pathol* 2009; 3(2): 139-46.
 71. Huang CS, Chen YC, Wang M, Lin JK, Chang KJ. HER-2/neu overexpression in Chinese breast cancers: correlation with other prognostic factors. *J Formos Med Assoc* 1995; 94(11): 660-5.
 72. Rashed MM, Ragab NM, Galal MK. The association of Her-2/neu over expression in relation with p53 nuclear accumulation, hormonal receptor status and common clinicopathological prognostic parameters in a series of Egyptian women with invasive ductal carcinoma. *European Journal of General Medicine* 2007; 4(2): 73-9.
 73. Choi DH, Shin DB, Lee MH, Lee DW, Dhandapani D, Carter D, et al. A comparison of five immunohistochemical biomarkers and HER-2/neu gene amplification by fluorescence in situ hybridization in white and Korean patients with early-onset breast carcinoma. *Cancer* 2003; 98(8): 1587-95.
 74. Al-Sahaf O, Wang JH, Browne TJ, Cotter TG, Redmond HP. Surgical injury enhances the expression of genes that mediate breast cancer metastasis to the lung. *Ann Surg* 2010; 252(6): 1037-43.
 75. Yu KD, Di GH, Wu J, Lu JS, Shen KW, Shen ZZ, et al. Development and trends of surgical modalities for breast cancer in China: a review of 16-year data. *Ann Surg Oncol* 2007; 14(9): 2502-9.
 76. Rayter Z, Gazet JC, Ford HT, Easton DF, Coombes RC. Comparison of conservative surgery and radiotherapy with mastectomy in the treatment of early breast cancer. *Eur J Surg Oncol* 1990; 16(6): 486-92.
 77. Yang MT, Rong TH, Huang ZF, Zeng CG, Long H, Fu JH, et al. Clinical analysis of resectable breast cancer: a report of 6 263 cases. *Ai Zheng* 2005; 24(3): 327-31.
 78. Najafi M, Ebrahimi M, Hashemi E, Kaviani A. Review the performance of general surgeons in various surgical procedures for breast cancer: conservative surgery or mastectomy. *Journal of Guilan University of Medical Sciences* 2004; 15(58): 15-20.
 79. Thompson B, Baade P, Coory M, Carriere P, Fritschi L. Patterns of surgical treatment for women diagnosed with early breast cancer in Queensland. *Ann Surg Oncol* 2008; 15(2): 443-51.
 80. Veronesi U, Cascinelli N, Mariani L, Greco M, Saccozzi R, Luini A, et al. Twenty-year follow-up of a randomized study comparing breast-conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer. *N Engl J Med* 2002; 347(16): 1227-32.

Risk Factors of Metastasis in Women with Breast Cancer

Fariborz Mokarian MD¹, Neda Abdeyazdan², Neda Motamedi MD³, Parnian Tabesh²,
Shirin Mokarian², Fariba Hashemi², Maedeh Abbasi⁴

Abstract

Background: Breast cancer is one of the most common malignancies in women and its metastasis plays an important role in mortality, treatment failures and complications. The objective of this study was to evaluate the risk factors of metastatic breast cancer.

Methods: In a retrospective cohort study, breast cancer patients in Isfahan, Iran were followed up for ten years. The existence of metastasis was considered as the dependent variable while independent variables included age at diagnosis, hormone receptor status, family history, number of lymph nodes dissected in surgery and involved ones, number of pregnancies, age at first pregnancy and menarche, menstrual status, histopathology and tumor size. All data was collected from patients' profiles and analyzed using logistic regression in SPSS₁₆.

Findings: A total of 685 patients with breast cancer were studied during 1999-2009. While 91.4% of cases had no metastasis, distant metastasis was found in 8.6% of subjects. Sites of metastasis according to prevalence were lung (4.7%), bone (2.6%), other organs (1.1%), and liver (0.3%). Number of involved lymph nodes ($P = 0.043$) and number of pregnancies ($P = 0.022$) had significant relationships with metastasis.

Conclusion: We concluded that less pregnancies and more involved lymph nodes indicate a high probability of metastasis occurrence. Therefore, survival improvement might be possible with early diagnosis of breast cancer, using prophylactic treatments, and identifying metastatic cases by diagnostic tests.

Keywords: Breast neoplasms, Neoplasm metastasis, Risk factors

* This paper is derived from a medical doctorate thesis No. 390129 in Isfahan University of Medical Sciences.

¹ Associate Professor, Department of Internal Medicine, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

² Student of Medicine, Student Research Committee, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

³ Specialist in Community Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

⁴ Student of Medicine, School of Medicine, Shahrekord University of Medical Sciences, Shahrekord, Iran

Corresponding Author: Fariborz Mokarian MD, Email: mokarian@med.mui.ac.ir