

بررسی رابطه سن ابتلاء به بیماری با پیش آگهی سرطان پستان در زنان

دکتر مجتبی قاندى^۱، دکتر فاطمه فیض^۲، نوید کلانی^۳، دکتر ناصر حاتمی^۴، دکتر مرضیه حق بین^{*۴}

۱. استادیار گروه جراحی پلاستیک، مرکز تحقیقات بیماری‌های غیرواگیر، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی جهرم، جهرم، ایران.
۲. پزشک عمومی، کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی جهرم، جهرم، ایران.
۳. مربی گروه بیهوشی، مرکز تحقیقات مؤلفه‌های اجتماعی نظام سلامت، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی جهرم، جهرم، ایران.
۴. فلوشیپ بیماری سینه، مرکز تحقیقات بیماری‌های غیرواگیر، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی جهرم، جهرم، ایران.

تاریخ دریافت: ۱۴۰۱/۰۹/۰۷ تاریخ پذیرش: ۱۴۰۱/۱۲/۰۴

خلاصه

مقدمه: سرطان پستان، شایع‌ترین نوع سرطان و دومین عامل مرگ ناشی از سرطان در زنان به‌شمار می‌رود. شدت و اهمیت عوامل خطر و رفتارهای مستعد کننده در هر منطقه متفاوت است. وجود تحلیل ارتباط بین عوامل پیش‌آگهی در زنان مبتلا به سرطان پستان می‌تواند فرآیند درمان بیماران را تحت تأثیر قرار دهد. مطالعه حاضر با هدف بررسی رابطه سن ابتلاء به بیماری با پیش‌آگهی سرطان پستان در زنان انجام شد.

روش کار: این مطالعه مقطعی - توصیفی بر روی ۱۶۰ نفر از بیمارانی که در سال ۹۸-۱۳۹۶ به مرکز جامع سرطان خاتم‌الانبیاء مراجعه کرده و تشخیص سرطان پستان آنها بر اساس گزارش پاتولوژی تعیین گردید، انجام گرفت. اطلاعات موجود در چک‌لیست با استفاده از پرونده بیماران مورد بررسی قرار گرفت. تجزیه و تحلیل داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار SPSS (نسخه ۲۱) و آزمون ضریب همبستگی اسپیرمن و تحلیل بقاء و منحنی کاپلان مایر (طول عمر) انجام گرفت. میزان p کمتر از ۰/۰۵ معنادار در نظر گرفته شد.

یافته‌ها: بین سن ابتلاء با stage سرطان پستان ($p=0/891$, $t=0/018$) و اندازه ضایعات در زمان تشخیص سرطان پستان ($p=0/721$, $t=0/031$) ارتباط آماری معنی‌داری وجود نداشت. بر اساس نتایج ضریب همبستگی اسپیرمن، بین سن ابتلاء با درگیری گره‌های لنفاوی ($p=0/016$, $t=-0/190$) و فاکتور پیش‌آگهی Her2 در زمان تشخیص سرطان پستان ($p=0/045$, $t=-0/167$) ارتباط آماری معنی‌داری وجود داشت و با افزایش سن ابتلاء، درگیری گره‌های لنفاوی و Her2 در زمان تشخیص سرطان پستان کاهش می‌یافت.

نتیجه‌گیری: بیشترین فراوانی سن زنان شرکت‌کننده در مطالعه در محدوده ۴۱-۵۰ سال بود، اما بر اساس تحلیل بقاء بر اساس گروه سنی، بقاء در افراد بالای ۷۰ سال بیشتر از سایر گروه‌های سنی ($4/71 \pm 0/54$ سال) بود؛ با این حال نمودار کاپلان میر در مطالعه حاضر تفاوتی بین رده‌های سنی مختلف نشان نداد، اما با افزایش سن ابتلاء، Her2 و درگیری گره‌های لنفاوی در زمان تشخیص سرطان پستان کاهش می‌یافت.

کلمات کلیدی: پیش‌آگهی، سرطان پستان، سن ابتلاء، گره‌های لنفاوی

* نویسنده مسئول مکاتبات: دکتر مرضیه حق‌بین؛ مرکز تحقیقات بیماری‌های غیر واگیر، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی جهرم، جهرم، ایران.
 تلفن: ۰۹۱۷۷۰۰۱۰۹۸؛ پست الکترونیک: drhagbeenoncosurg@gmail.com

مقدمه

سرطان پستان، یکی از علل مرگ‌ومیر زنان در جهان است؛ به طوری که سالانه ۵۲۰۰۰۰ مرگ در جهان گزارش می‌شود (۱). به طور تخمینی حدود ۱ نفر از هر ۸ زن (۱۳٪) با تشخیص سرطان تهاجمی پستان و ۱ نفر از هر ۳۹ زن (۳٪) در اثر سرطان پستان از بین می‌روند (۲). ریسک فاکتورهای سرطان پستان به خصوص در سنین بعد از یائسگی شامل: چاقی، عدم فعالیت، استفاده همزمان از هورمون‌های استروژن و پروژستین و استفاده از الکل می‌باشد (۵-۳). سایر ریسک فاکتورها شامل: منارک زودرس، منوپوز دیررس و استفاده از هورمون می‌باشد. استفاده از هورمون از طریق افزایش تقسیم سلولی، موجب تخریب DNA و در نهایت سبب افزایش رشد سرطان می‌گردد (۵-۳). از جمله عوامل مهم دیگر دخیل در سرطان پستان، سابقه خانوادگی مثبت به خصوص در خانواده درجه ۱ می‌باشد (۶). سن، یک ریسک فاکتور بسیار مهم برای سرطان پستان است (۷). اما با این وجود، شیوع جهانی سرطان پستان در میان زنان جوان در حال افزایش است (۹)؛ به طوری که سرطان پستان، شایع‌ترین سرطان تشخیص داده شده در گروه سنی زنان زیر ۴۰ است. بنابراین ارتباط سن و ابتلاء به سرطان پستان بسیار حائز اهمیت است (۱۰). برخی مطالعات نشان داده‌اند که سن در ابتدای تشخیص، در پیش‌آگهی بیماری و شانس زنده ماندن بسیار مؤثر است، اما بین مطالعات تضاد وجود دارد (۱۴-۱۱). در برخی مطالعات عنوان شده که سن پایین به هنگام تشخیص با پیش‌آگهی بدتری همراه است و شانس سرطان تهاجمی در این افراد بیشتر است (۱۷-۱۱)، اما در برخی مطالعات عنوان شده که افراد مسن‌تر، پیش‌آگهی بدتری نسبت به افراد جوان دارند (۱۸). دگر و همکاران (۲۰۱۵) اثر سن، محل سرطان پستان (سمت راست / چپ)، درجه بافت‌شناسی، بزرگ‌ترین قطر تومور و تهاجم به اطراف اعصاب را بر بقای بیماران مورد بررسی قرار دادند. نتایج این مطالعه نشان داد که سن با بقاء ارتباط معنی‌داری ندارد (۱۹). نتایج مطالعه آن و همکاران (۲۰۱۵) و جلالی و همکاران (۲۰۰۲) که ارتباط میان سن مبتلایان به سرطان پستان و درجه بدخیمی را مورد بررسی قرار

دادند، نشان داد میان درجه بدخیمی و سن بیماران ارتباط معناداری وجود دارد (۲۰، ۲۱). سان و همکار (۲۰۱۴) در مطالعه خود ارتباط سن، درگیری غدد لنفاوی و اندازه تومور را با دسته‌بندی لومینال‌ها و کرایف و همکاران (۲۰۱۴) ارتباط سن، درجه بدخیمی، اندازه تومور، نوع پاتولوژی، درگیری غدد لنفاوی و دسته‌بندی لومینال‌ها را مورد بررسی قرار دادند که نتایج هر دو مطالعه نشان داد میان سن بیماران، درگیری غدد لنفاوی، اندازه تومور و دسته‌بندی لومینال‌ها ارتباط وجود دارد (۲۲، ۲۳). بنابراین نتایج مطالعات گوناگون در این زمینه نشان‌دهنده این است که فاکتور سن با سایر فاکتورهای نامبرده دارای ارتباط می‌باشد. بقای ۵ ساله در زنانی که در سن کمتر از ۴۰ سال سرطان پستان در آنها تشخیص داده شده، ۸۵٪ و در زنان ۴۰ سال و بالاتر، ۹۰٪ می‌باشد (۲۴). حتی با وجود درمان شدیدتر در افراد جوان، مطالعات گذشته نشان داده‌اند که سن پایین، یک ریسک فاکتور برای عود و مرگ ناشی از سرطان پستان است (۲۵). بیشترین ژن مؤثر در سرطان پستان، BRCA1 و BRCA2 می‌باشد (۱۳، ۲۶، ۲۷). جهش در این ژن‌ها سبب افزایش ریسک سرطان پستان خواهد شد. ۱۶٪ از سرطان‌های پستان فامیلیال مربوط به جهش در این ژن‌ها (۲۸) و ۵٪ از کل سرطان‌های پستان مربوط به جهش در این ژن است (۲۹). برخی مطالعات نشان داده‌اند که دلیل افزایش مرگ‌ومیر در تشخیص سرطان در سنین پایین‌تر، می‌تواند ناشی از این باشد که در بیماران زیر ۴۰ سال، ۵/۳٪ از سرطان‌های پستان به علت جهش در ژن Breast Cancer به خصوص ژن تایپ ۱ (BRCA1) می‌باشد. در سنین ۴۹-۴۰ سال این درصد به ۲/۲٪ و در سنین ۷۰-۵۰ سال این درصد به ۱/۱٪ کاهش می‌یابد (۳۰). برخی مطالعات نشان داده‌اند که تأثیر سن بر پیش‌آگهی سرطان پستان بستگی به فنوتیپ تومور دارد (۳۱). همچنین قابل ذکر است که تشخیص سرطان در زنان جوان به دلیل افزایش ضخامت پستان به خصوص در زمان حاملگی و شیردهی دشوارتر است (۳۲). با توجه به اینکه هنوز آمار دقیق و توجیه کامل و مناسبی در خصوص پیش‌آگهی و بقای سرطان پستان در سنین زیر ۴۰ سال

و بالای آن وجود ندارد، بنابراین مطالعه حاضر با هدف رابطه سن ابتلاء به بیماری با پیش‌آگهی سرطان پستان در زنان انجام شد.

روش کار

این مطالعه مقطعی- توصیفی بر روی ۱۶۰ نفر از بیمارانی که در تاریخ بهمن ۱۳۹۶ تا بهمن ۱۳۹۸ به مرکز جامع سرطان خاتم‌الانبیاء مراجعه کرده و تشخیص سرطان پستان آنها بر اساس گزارش پاتولوژی تعیین گردید، انجام گرفت. در این مطالعه تمامی موارد به رعایت اصول اخلاق هلسینکی انجام پذیرفت. این مطالعه مصوب کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی جهرم با کد اخلاق IR.JUMS.REC.1398.091 می‌باشد. پرونده‌های ناقص از جهت آدرس بیمار، شماره تماس، عدم وجود مراجعات مرتب و مرگ ناشی از سایر علل حذف شد. داده‌های دموگرافیک و نیز ویژگی‌های بیماری از جمله یافته‌های بالینی و آزمایشگاهی از پرونده بیماران استخراج شد. داده‌های قابل استخراج بر اساس چک‌لیست موجود در مرکز جامع سرطان و شامل: اطلاعات فردی، داده‌های مربوط به تومور و داده‌های مربوط به روش‌های درمانی بیمار بود. داده‌های مربوط به ویژگی فردی شامل: سن ابتلاء به بیماری، محل سکونت و سابقه فامیلی سرطان پستان و داده‌های مربوط به تومور شامل: اندازه تومور، محل تومور، نوع تومور، تعداد متاستاز، گیرنده هورمون استروژنی و پروژسترونی بود.

برای تعیین آخرین وضعیت بیمار، علاوه بر استفاده از داده‌های موجود در پرونده، در مواردی هم از شماره تلفن فرد بیمار موجود در پرونده استفاده شد. در مواردی که تماس تلفنی ضرورت داشت، برای کسب اعتماد کامل بیمار یا خانواده بیمار، تماس‌ها از طریق تلفن‌های ثابت موجود در بیمارستان و در ساعات شیفت اداری انجام گرفت. همچنین پژوهشگر بعد از تماس، به‌طور کامل خود را معرفی می‌کرد. در صورتی که افراد تمایلی به همکاری نداشتند، از مطالعه خارج می‌شدند. بقای بیماران از زمان تشخیص تا رخداد محاسبه شد.

تجزیه و تحلیل داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار آماری SPSS (نسخه ۲۱) و با استفاده از شاخص‌های آمار توصیفی (فراوانی، درصد، میانگین و انحراف معیار) و استنباطی (ضریب همبستگی اسپیرمن) و تحلیل بقا و منحنی کاپلان مایر (طول عمر) انجام شد. میزان p کمتر از ۰/۰۵ معنادار در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

بر اساس نتایج، از بین ۱۶۰ زن مراجعه‌کننده به کلینیک خاتم‌الانبیاء، اکثریت آن‌ها متأهل (۹۰/۶٪)، دارای مدرک تحصیلی زیردیپلم (۶۳/۸٪) و شغل خانه‌دار (۸۶/۹٪) داشتند. اکثریت آن‌ها (۷۸/۸٪) در شهر زندگی می‌کردند و بیشترین فراوانی سن زنان شرکت‌کننده در مطالعه در محدوده بین ۴۱-۵۰ سال بود (جدول ۱).

جدول ۱- توصیف مشخصات دموگرافیک در زنان مراجعه‌کننده به کلینیک خاتم‌الانبیاء

متغیر	فراوانی (درصد)
سن	کمتر از ۴۰ سال ۲۳ (۱۴/۴)
	بین ۴۱-۵۰ سال ۵۵ (۳۴/۴)
	بین ۵۱-۶۰ سال ۴۴ (۲۷/۵)
	بین ۶۱-۷۰ سال ۲۶ (۱۶/۳)
	بالای ۷۰ سال ۱۲ (۷/۵)
وضعیت تأهل	مجرد ۱۵ (۹/۴)
	متأهل ۱۴۵ (۹۰/۶)
تحصیلات	زیردیپلم ۱۰۲ (۶۳/۸)
	دیپلم ۳۹ (۲۴/۴)
	دانشگاهی ۱۹ (۱۱/۹)
شغل	خانه‌دار ۱۳۹ (۸۶/۹)
	آزاد ۳ (۱/۹)

دولتی	۱۱ (۶/۹)
بازنشسته	۷ (۴/۴)
روستایی	۳۴ (۲۱/۳)
شهری	۱۲۶ (۷۸/۸)

می‌کردند (جدول ۲). بر اساس نتایج، میانگین شاخص توده بدنی افراد $27/84 \pm 4/95$ کیلوگرم بر متر مربع بود که در محدوده اضافه وزن ($25-29/99$) قرار داشت. میانگین سن شروع قاعدگی $13/08 \pm 1/61$ سال و تعداد ماه‌های شیردهی $50/84 \pm 50/15$ ماه بود.

همچنین از بین ۱۶۰ زن مراجعه‌کننده به کلینیک خاتم‌الانبیاء، اکثریت آن‌ها یائسه ($59/4\%$) و بدون سابقه خانوادگی سرطان ($78/1\%$) بودند. سابقه ابتلاء به فشارخون ۳۸ مورد ($23/8\%$)، دیابت ۲۳ مورد ($14/4\%$)، کم‌کاری تیروئید ۱۹ مورد ($11/9\%$) و چربی خون ۲۸ مورد ($17/5\%$) بود. همچنین ۱۵ نفر ($9/4\%$) از آن‌ها سیگار مصرف

جدول ۲- توصیف متغیرهای زمینه‌ای زنان مراجعه‌کننده به کلینیک خاتم‌الانبیاء

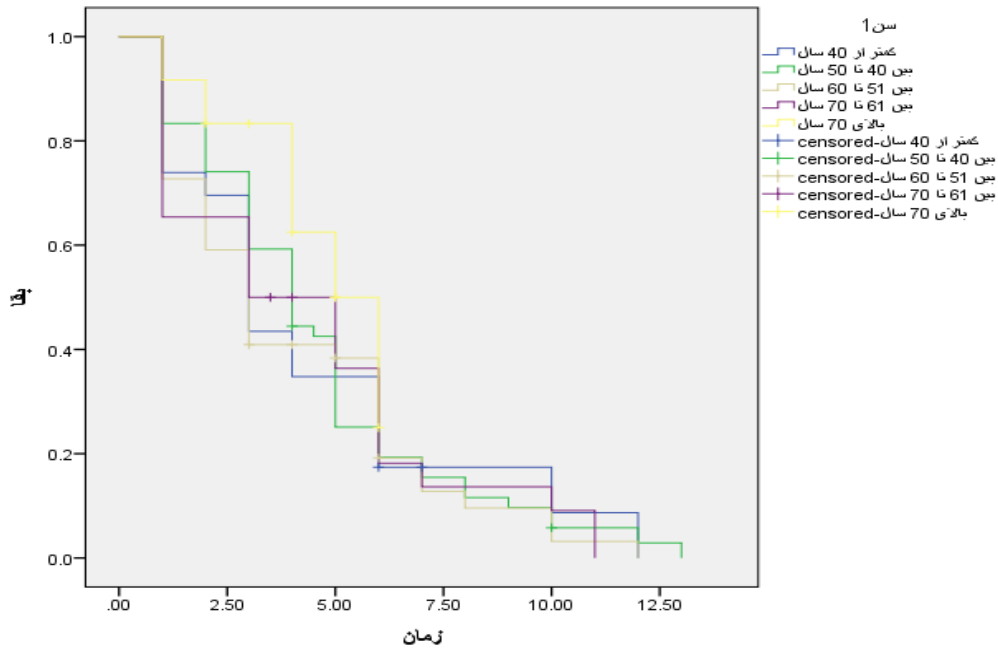
متغیر	فراوانی (درصد)
وضعیت یائسگی	خیر ۶۵ (۴۰/۶)
	بلی ۹۵ (۵۹/۴)
فشارخون	خیر ۱۲۱ (۷۵/۶)
	بلی ۳۸ (۲۳/۸)
	نامعلوم ۱ (۰/۶)
دیابت	خیر ۱۳۶ (۸۵)
	بلی ۲۳ (۱۴/۴)
	نامعلوم ۱ (۰/۶)
کم‌کاری تیروئید	خیر ۱۴۰ (۸۷/۵)
	بلی ۱۹ (۱۱/۹)
	نامعلوم ۱ (۰/۶)
پرکاری تیروئید	خیر ۱۵۷ (۹۸/۱)
	بلی ۲ (۱/۳)
	نامعلوم ۱ (۰/۶)
چربی خون	خیر ۱۳۱ (۸۱/۹)
	بلی ۲۸ (۱۷/۵)
	نامعلوم ۱ (۰/۶)
سابقه خانوادگی سرطان پستان	خیر ۱۲۵ (۷۸/۱)
	درجه ۱ ۱۲ (۷/۵)
	درجه ۲ ۷ (۴/۴)
مصرف دخانیات	درجه ۳ ۱۶ (۱۰/۰)
	خیر ۱۴۵ (۹۰/۶)
	بلی ۱۵ (۹/۴)

منحنی کاپلان مایر (طول عمر) برای بیماران مبتلا به سرطان پستان در گروه‌های سنی در نمودار ۱ نشان داد که متوسط میانگین بقا در گروه سنی بالای ۷۰ سال بیشتر از سایر گروه‌های سنی ($4/71 \pm 0/54$) سال بود.

در نهایت بر اساس نتایج آزمون لگ-رتبه، با افزایش سن ابتلاء به بیماری سرطان پستان، بقای بیماران مبتلا به سرطان پستان کاهش یافته بود؛ اما از نظر آماری معنی‌دار نبود ($P=0/598$) (جدول ۳).

جدول ۳- میانگین بقای بیماران برحسب سن زنان مراجعه کننده به کلینیک خاتم الانبیاء

سطح معنی داری	لاگ رنک	فاصله اطمینان		انحراف استاندارد	برآورد	سن
		باند بالا	باند پایین			
۰/۵۹۸	۰/۲۷۷	۵/۹۰	۲/۹۷	۰/۷۵	۴/۴۳	کمتر از ۴۰ سال
		۵/۳۸	۳/۷۴	۰/۴۲	۴/۵۶	بین ۴۰-۵۰ سال
		۵/۰۳	۳/۱۶	۰/۴۸	۴/۱۰	بین ۵۱-۶۰ سال
		۵/۶۵	۳/۰۵	۰/۶۶	۴/۳۵	بین ۶۱-۷۰ سال
		۵/۷۶	۳/۶۶	۰/۵۴	۴/۷۱	بالای ۷۰ سال



نمودار ۱- منحنی کاپلان مایر (طول عمر) برای بیماران مبتلا به سرطان پستان در گروه های سنی

در اکثریت زنان در مرحله صفر قرار داشت. بر اساس نتایج ضریب همبستگی اسپیرمن، بین سن ابتلاء با stage سرطان پستان در هنگام تشخیص ارتباط آماری معنی داری وجود نداشت ($r=0/018$, $p=0/819$).

بر اساس نتایج جدول ۵، میانگین سن ابتلاء زنان شرکت کننده در مطالعه $55/99 \pm 12/20$ سال بود و ۱۹ نفر (۱۱/۹٪) از بیماران در مرحله ۱ سرطان پستان، ۳۲ نفر (۲۰٪) در مرحله ۲ و ۲۱ نفر (۱۳/۱٪) در مرحله ۳ قرار داشتند. Stage سرطان پستان در هنگام تشخیص

جدول ۵- تعیین ارتباط سن ابتلاء با stage سرطان پستان در هنگام تشخیص در زنان مراجعه کننده به کلینیک خاتم الانبیاء

مرحله	فراوانی (درصد)	ارتباط سن ابتلاء با stage سرطان پستان در هنگام تشخیص
صفر	۸۸ (۵۵)	$r=0/018$
مرحله یک	۱۹ (۱۱/۹)	
مرحله دو	۳۲ (۲۰)	
مرحله سوم	۲۱ (۱۳/۱)	
سن میانگین \pm انحراف معیار		
۵۵/۹۹ \pm ۱۲/۲۰		

معنی داری وجود داشت ($p=0/016$, $t=-0/190$)؛ و با افزایش سن ابتلاء، درگیری گره‌های لنفاوی در زمان تشخیص سرطان پستان کاهش می‌یافت. میانگین سن ابتلاء در زنان با Her2 مثبت در زمان تشخیص سرطان پستان، ($48/96 \pm 9/89$) پایین‌تر از زنان با Her2 منفی ($53/23 \pm 10/13$) بود. بر اساس نتایج ضریب همبستگی اسپیرمن، بین سن ابتلاء و فاکتور پیش‌آگهی Her2 در زمان تشخیص سرطان پستان ارتباط آماری معنی‌داری وجود داشت ($r=-0/167$, $p=0/045$)؛ و با افزایش سن ابتلاء، Her2 در زمان تشخیص سرطان پستان کاهش می‌یافت. نتایج نشان داد که بین سن ابتلاء و فاکتورهای پیش‌آگهی PR، ER، ارتباط آماری معنی‌داری وجود نداشت ($p>0/05$).

میانگین سن ابتلاء زنان شرکت‌کننده در مطالعه $55/99 \pm 12/20$ سال و میانگین اندازه ضایعات (توده‌های سرطانی) در زمان تشخیص سرطان پستان در زنان شرکت‌کننده در مطالعه $67/50 \pm 28/22$ میلی‌متر بود که بر اساس نتایج ضریب همبستگی اسپیرمن، بین سن ابتلاء و اندازه ضایعات در زمان تشخیص سرطان پستان ارتباط آماری معنی‌داری وجود نداشت ($p=0/721$, $t=0/031$). میانگین سن ابتلاء در زنان با درگیری گره‌های لنفاوی در زمان تشخیص سرطان پستان ($64/54 \pm 13/01$ سال) پایین‌تر از زنان بدون درگیری گره‌های لنفاوی ($49/60 \pm 10/95$ سال) بود که بر اساس نتایج ضریب همبستگی اسپیرمن، بین سن ابتلاء و درگیری گره‌های لنفاوی در زمان تشخیص سرطان پستان ارتباط آماری

جدول ۸- تعیین ارتباط سن ابتلاء و فاکتورهای پیش‌آگهی (ER, PR, Her2) در زمان تشخیص سرطان پستان در زنان

مراجعه‌کننده به کلینیک خاتم‌الانبیاء		سن	
ارتباط سن ابتلاء با		انحراف معیار \pm میانگین	
فاکتورهای پیش‌آگهی			
ER	خیر	$50 \pm 9/18$	
	بلی	$52/19 \pm 12/54$	
PR	خیر	$48/93 \pm 9/90$	
	بلی	$52/77 \pm 12/46$	
Her2	خیر	$53/23 \pm 10/13$	
	بلی	$48/96 \pm 9/89$	

بر اساس ضرایب بتا، تأثیر وضعیت یائسگی، تعداد زایمان و شغل مستقیم بود، لذا با افزایش تعداد زایمان و داشتن شغل دولتی، سن ابتلاء افزایش یافته بود. تأثیر وضعیت تأهل، تحصیلات، مرحله بیماری و درگیری لنفاوی غیرمستقیم بود. در صورت مجرد بودن، تحصیلات پایین‌تر، افزایش مرحله بیماری و داشتن درگیری لنفاوی، سن ابتلاء کاهش یافته بود (جدول ۹).

برای پیش‌بینی سن ابتلاء بیماران بر اساس متغیرهای دموگرافیک و زمینه‌ای از رگرسیون چندمتغیره به روش backward استفاده شد. بعد از انتخاب بهترین مدل، نتایج نشان داد که $65/3\%$ از تغییرات سن ابتلاء بیماران، تحت تأثیر متغیرهای وضعیت تأهل، وضعیت یائسگی، تعداد زایمان، فشارخون، تحصیلات، شغل، مرحله بیماری و درگیری لنفاوی می‌باشد.

جدول ۹- ضرایب رگرسیون تأثیر متغیرهای دموگرافیک و زمینه‌ای بر سن ابتلائی بیماران

متغیر مستقل	b	بتا	T	سطح معنی‌داری	فاصله اطمینان ۹۵٪
وضعیت تأهل	-۵/۴۵	-۰/۱۴	-۲/۲۲	۰/۰۳	(-۱۰/۳, ۰/۶)
وضعیت یائسگی	۱۲/۳۵	۰/۵۴	۸/۱۹	<۰/۰۰۱	(۹/۴, ۱۵/۳)
تعداد زایمان	۱/۱۱	۰/۲۵	۳/۳۹	<۰/۰۰۱	(۰/۴, ۱/۸)
تحصیلات	-۳/۲۲	-۰/۲۰	-۲/۵۰	۰/۰۱	(-۵/۸, -۰/۷)
شغل	۴	۰/۳۰	۳/۹۹	<۰/۰۰۱	(۲/۱, ۶)
مرحله بیماری	-۱/۱۹	-۰/۱۲	-۲/۰۴	۰/۰۴	(-۲/۳, ۰/۰۳)
درگیری لنفاوی	-۲/۷۹	-۰/۱۲	-۲/۱۳	۰/۰۳	(۵/۴, ۰/۲)

بحث

در مطالعه حاضر که با هدف بررسی رابطه سن ابتلاء به بیماری با پیش‌آگهی سرطان پستان در زنان مراجعه کننده به کلینیک خاتم‌الانبیاء انجام شد، بیشترین فراوانی سن زنان شرکت‌کننده در مطالعه در محدوده بین ۴۱-۵۰ سال بود. در مطالعه چن و همکاران (۲۰۱۶) که با هدف تعیین تأثیر سن بر بقاء در بیماران مبتلا به سرطان پستان انجام شد، در مجموع ۱۳۳,۰۵۷ بیمار مورد ارزیابی قرار گرفتند. آنها برای اطمینان از پیگیری کافی، دوره ۲۰۰۴-۲۰۰۸ را انتخاب کردند. گروه سنی ۵۹-۵۰ سال، بیشترین گروه بیماران ثبت شده در این مطالعه بود (۲۶/۴٪)، در حالی که گروه سنی کمتر از ۳۰ سال، کوچک‌ترین گروه بیماران ثبت شده در این مطالعه بود. بیماران کمتر از ۴۰ سال، تنها نسبت بسیار اندکی (۶/۴٪) از جمعیت مورد مطالعه آنها را تشکیل می‌دادند. این درصد با گروه کوهورت بزرگی که شامل ۲۴۳,۰۱۲ بیمار مبتلا به سرطان پستان بود و بین سال‌های ۱۹۸۸ تا ۲۰۰۳ در ایالات متحده تشخیص داده شده بودند، سازگار بود، زیرا ۶/۴٪ بیماران در این گروه نیز کمتر از ۴۰ سال سن داشتند (۳۳٪). این در حالی است که در مطالعه حاضر ۱۴/۴٪ افراد زیر ۴۰ سال سن داشتند. این اختلاف نشان می‌دهد تنوع جمعیت‌شناختی وسیعی در مقایسه بیماران مبتلا به سرطان در کشور ما در مقایسه با کشورهای دیگر از جمله ایالات متحده وجود دارد.

در جمعیت‌های مختلف سن در تشخیص سرطان پستان به‌طور قابل توجهی متفاوت است. در سال ۲۰۰۳ در قاهره، متوسط سن تشخیص ۴۹ سال و در سال ۲۰۰۷، ۴۵ سال بود (۳۴).

در مطالعه کوهورت بزرگ توسط گرلیچ و همکاران (۲۰۰۹) در ایالات متحده که بر روی ۲۴۳ بیمار مبتلا به سرطان پستان که بین سال‌های ۲۰۰۳-۱۹۸۸ تشخیص داده شده بودند، انجام شد، تنها ۶/۴٪ افراد جوان‌تر از ۴۰ سال بودند (۳۵). در مطالعه سوئیزی و همکاران (۲۰۱۷) میانگین بقاء کلی بیماران با سن کمتر از ۴۸ سال، ۵۱/۹۶ ماه و میانگین افراد مسن‌تر از ۴۸ سال، ۵۲/۹۳ ماه بود (۳۶). در مطالعه حقیقت (۲۰۱۳)،

میزان بقاء ۵ و ۲ ساله بیماران به‌ترتیب ۹۶٪ و ۸۷٪ برآورد شد (۳۷). نجفی و همکاران (۲۰۲۰) در بررسی میزان بقای بیماران مبتلا به سرطان پستان شهر همدان، میزان بقای ۵ و ۱۰ ساله بیماران مبتلا به سرطان پستان ۸۶٪ و ۶۱٪ بود (۳۸). در مطالعه محمدپور و همکاران (۲۰۱۸) در بررسی بیماران آذربایجان غربی و شرقی، میزان بقاء ۵ ساله بیماران ۶۰/۶٪ برآورد شد (۳۹). در نهایت در مطالعه مرور سیستماتیک و فراتحلیل کریمی و همکاران (۲۰۱۶) در بررسی میزان بقاء ۱۱-۱ ساله سرطان پستان در زنان ایرانی، میزان بقاء ۱ ساله سرطان پستان در زنان ایران ۹۴٪، ۵ ساله ۷۱٪ و ۱۰ ساله ۵۶٪ و میزان بقاء ۲، ۳ و ۴ ساله به‌ترتیب ۸۳٪، ۷۹٪ و ۷۱٪ برآورد شد (۴۰).

در مطالعه حاضر بر اساس منحنی کاپلان مایر (طول عمر) برای بیماران مبتلا به سرطان پستان در گروه‌های سنی، متوسط میانگین بقاء در گروه سنی بالای ۷۰ سال بیشتر از سایر گروه‌های سنی (۴/۷۱ سال) بود. مطالعه آتشگر و همکاران (۲۰۱۶) نشان داد احتمال بقاء با افزایش سن کاهش می‌یابد (۴۱) که با مطالعه حاضر همخوانی نداشت. این نتایج ممکن است منعکس کننده شیوع بالاتر بیماری‌های زمینه‌ای همراه سرطان در بیماران مسن باشد، زیرا این بیماران نسبت به زنان جوان، به میزان قابل توجهی مرگ ناشی از سرطان پستان پایین‌تری را نشان می‌دهند، اما در مطالعه مکاریان و همکاران (۲۰۱۳) در افراد زیر ۴۰ سال میزان کلی بقاء حدود ۹۵ ماه و در افراد بالای ۵۰ سال، برابر ۱۱۳ ماه بود (۴۲) که با مطالعه حاضر همخوانی داشت.

در مطالعه چن و همکاران (۲۰۱۶) تجزیه و تحلیل زنده ماندن کاپلان-مایر نشان داد که بیماران ۴۹-۴۰ ساله نسبت به بیماران گروه‌های دیگر، بقای کلی به مراتب بهتری نشان می‌دهند (۳۳).

همانند مطالعه حاضر، اکثر مطالعات قبلی گزارش کرده‌اند که سن کم در بیماران مبتلا به سرطان پستان با پیش‌آگهی ضعیف مرتبط است، اما این مسئله همچنان بحث‌برانگیز است، زیرا نتایج مطالعات انجام شده در ایران (۴۱، ۴۳)، نیجریه (۴۴)، مصر (۴۵) و ایالات متحده (۴۶)، از این نتیجه‌گیری حمایت نمی‌کنند. با این حال،

مرحله پیشرفته‌تری از بیماری تشخیص داده شوند (۳۳). این موضوع ممکن است به این دلیل باشد که غربالگری سرطان پستان در زنان جوان شهرستان جهرم بهتر از زنان مسن‌تر باشد، زیرا با وجود اینکه میزان ابتلاء به بیماری در این جمعیت کم است، تنها غربالگری بهتر و آگاهی نسبت به سرطان پستان می‌تواند تشخیص به‌هنگام آن را توضیح دهد.

در مطالعه حاضر بین سن ابتلاء و فاکتور پیش‌آگهی Her2 در زمان تشخیص سرطان پستان ارتباط آماری معنی‌داری وجود داشت و با افزایش سن ابتلاء، Her2 در زمان تشخیص سرطان پستان کاهش می‌یافت. همچنین بر اساس نتایج، بین سن ابتلاء و فاکتورهای پیش‌آگهی ER و PR ارتباط آماری معنی‌داری وجود نداشت. با این حال نتایج سایر مطالعات نشان می‌دهد که بیماران جوان‌تر احتمالاً از نظر گیرنده هورمونی منفی هستند و بیماران مسن، احتمال بیشتری دارند که گیرنده هورمونی مثبت داشته باشند. بنابراین یافته‌های مطالعه حاضر با بسیاری از مطالعات سازگار نیست (۵۱-۴۹) که این موضوع می‌تواند به علت تفاوت ژنتیکی جمعیت ایرانی با سایر مطالعات باشد؛ اما بررسی‌های بیشتری برای تأیید آن نیاز است.

در بیشتر مطالعات، عواملی مانند مرحله بیماری، درجه و وضعیت گیرنده‌های هورمونی، پیش‌بینی کننده‌های کلاسیک بقای سرطان پستان بودند (۵۴-۵۲).

در توافق با مطالعه حاضر، نتایج مطالعه وان د ویجور و همکاران (۲۰۰۲) نشان داد که سن، یک عامل پیش‌آگهی مستقل نیست؛ همانطور که در مطالعه حاضر نمودار کاپلان میر تفاوتی بین رده‌های سنی مختلف نشان نداد (۵۵)، در حالی که در مطالعه حاضر با افزایش سن ابتلاء، Her2 در زمان تشخیص سرطان پستان کاهش می‌یافت. چندین مطالعه دیگر نیز به این نتیجه رسیدند که سن به‌خودی خود هیچ تأثیری در پیش‌آگهی ندارد، اما ارتباط پیش‌آگهی ضعیف با سن جوان در هنگام تشخیص با نسبت بالاتر تومورهای تهاجمی در زنان جوان از نظر مرحله بالاتر، غدد لنفاوی مثبت، عدم پاسخ به غدد درون‌ریز توضیح داده می‌شود (۵۹-۵۶).

بیشتر این مطالعات بیماران را به دو گروه تقسیم کرده و از cut off سنی ۴۰-۳۵ سال استفاده کرده‌اند. در نتیجه، محدوده سنی گروه‌های مسن در این مطالعات بسیار زیاد و شامل بیماران میانسال و پیر بود که ممکن است نتایج این مطالعات را تحت تأثیر قرار دهد.

رادر و همکاران (۲۰۱۲)، ۴۹۳ بیمار مبتلا به سرطان پستان را که از سال ۱۹۹۸ تا ۲۰۰۵ در استرالیا تشخیص داده شده بودند، مورد بررسی قرار دادند و دریافتند که زنان زیر ۴۰ سال و بیش از ۷۰ سال، بقای کلی ضعیف‌تری نسبت به زنان بین ۴۰-۶۹ سال دارند (۴۷). در مطالعه برانند و همکاران (۲۰۱۵)، ۴۴۵۳ زن که از سال ۱۹۹۱-۱۹۶۱ در یک مؤسسه در سوئد مبتلا به سرطان پستان تشخیص داده شده بودند، به مدت ۱۰ سال از نظر پیامد مرگ‌ومیر خاص سرطان پستان پیگیری شدند. آنها دریافتند که زنان زیر ۴۰ و بالاتر از ۸۰ سال، پیش‌آگهی‌های ضعیف‌تری نسبت به زنان در گروه‌های سنی دیگر دارند (۴۸) که با نتایج مطالعه حاضر هم‌خوانی نداشت. یکی از دلایل آن می‌تواند مرگ به دلایلی غیر از سرطان پستان و تأثیر کهولت سن و بیماری‌های زمینه‌ای باشد.

در مطالعه حاضر میانگین سن ابتلاء زنان شرکت‌کننده ۵۵/۹۹±۱۲/۲۰ سال بود که ۱۱/۹٪ از بیماران در مرحله ۱ سرطان پستان، ۲۰٪ در مرحله ۲ و ۱۳/۱٪ در مرحله ۳ قرار داشتند. Stage سرطان پستان در هنگام تشخیص در اکثریت زنان در مرحله صفر قرار داشت. بر اساس نتایج ضریب همبستگی اسپیرمن، بین سن ابتلاء با stage سرطان پستان در هنگام تشخیص ارتباط آماری معنی‌داری وجود نداشت.

در مطالعه حاضر بین سن ابتلاء و اندازه ضایعات در زمان تشخیص سرطان پستان ارتباطی وجود نداشت، اما بین سن ابتلاء و درگیری گره‌های لنفاوی در زمان تشخیص سرطان پستان ارتباط آماری معنی‌داری وجود داشت و با افزایش سن ابتلاء، درگیری گره‌های لنفاوی در زمان تشخیص سرطان پستان کاهش می‌یافت.

مطالعه چن و همکاران (۲۰۱۶) نشان داد نسبت بیماران با درجه II و مرحله III بیماری با افزایش سن کاهش می‌یابد و بیماران جوان‌تر احتمال دارد که درجه بالاتر و

از جمله محدودیت‌های این مطالعه می‌توان به سختی نمونه‌گیری در دسترسی به پرونده‌های بیماران اشاره کرد.

نتیجه‌گیری

بیشترین فراوانی سن زنان شرکت‌کننده در مطالعه در محدوده ۴۱-۵۰ سال بود، اما بر اساس تحلیل بقاء بر اساس گروه سنی، بقاء در افراد بالای ۷۰ سال بیشتر از سایر گروه‌های سنی (۴/۷۱ سال) بود؛ با این حال نمودار کاپلان میر در مطالعه حاضر تفاوتی بین رده‌های سنی مختلف نشان نداد، اما با افزایش سن ابتلاء، Her2 و درگیری گره‌های لنفاوی در زمان تشخیص سرطان پستان کاهش می‌یافت. این یافته‌ها نشان می‌دهد با

منابع

توجه به آسیب‌پذیری بیشتر رده سنی جوان، ارتقاء برنامه‌های آموزشی جهت غربالگری سرطان پستان در این رده سنی مورد نیاز است.

تشکر و قدردانی

بدین‌وسیله از واحد توسعه تحقیقات بالینی بیمارستان پیمانیه و همچنین مرکز جامع سرطان خاتم‌الانبیاء بیمارستان پیمانیه به‌دلیل همکاری در اجرای این مطالعه، تشکر و قدردانی می‌شود.

تضاد منافع

نویسندگان این مقاله هیچ‌گونه تضاد منافی را ذکر نکردند.

1. American Cancer Society. Breast Cancer Facts & Figs 2015–2016. Atlanta: American Cancer Society Inc; 2015.
2. Howlader NN, Noone AM, Krapcho ME, Miller D, Brest A, Yu ME, et al. SEER cancer statistics review, 1975–2016. National Cancer Institute 2019; 1.
3. Tamimi RM, Spiegelman D, Smith-Warner SA, Wang M, Pazaris M, Willett WC, et al. Population attributable risk of modifiable and nonmodifiable breast cancer risk factors in postmenopausal breast cancer. American journal of epidemiology 2016; 184(12):884-93.
4. Dall GV, Britt KL. Estrogen effects on the mammary gland in early and late life and breast cancer risk. Frontiers in oncology 2017; 7:110.
5. Shiyabola OO, Arao RF, Miglioretti DL, Sprague BL, Hampton JM, Stout NK, et al. Emerging Trends in Family History of Breast Cancer and Associated Risk Trends in Family History of Breast Cancer. Cancer epidemiology, biomarkers & prevention 2017; 26(12):1753-60.
6. Kharazmi E, Chen T, Narod S, Sundquist K, Hemminki K. Effect of multiplicity, laterality, and age at onset of breast cancer on familial risk of breast cancer: a nationwide prospective cohort study. Breast cancer research and treatment 2014; 144(1):185-92.
7. DeSantis C, Siegel R, Bandi P, Jemal A. Breast cancer statistics, 2011. CA: a cancer journal for clinicians 2011; 61(6):408-18.
8. Bouchardy C, Fioretta G, Verkooyen HM, Vlastos G, Schaefer P, Delaloye JF, et al. Recent increase of breast cancer incidence among women under the age of forty. British journal of cancer 2007; 96(11):1743-6.
9. Dobi Á, Kelemen G, Kaizer L, Weiczner R, Thurzó L, Kahán Z. Breast cancer under 40 years of age: increasing number and worse prognosis. Pathology & Oncology Research 2011; 17(2):425-8.
10. Fredholm H, Eaker S, Frisell J, Holmberg L, Fredriksson I, Lindman H. Breast cancer in young women: poor survival despite intensive treatment. PloS one 2009; 4(11):e7695.
11. Ibrahim A, Salem MA, Hassan R. Outcome of young age at diagnosis of breast cancer in South Egypt. Gulf J Oncolog 2014; 1(15):76-83.
12. Cvetanovic A, Popovic L, Filipovic S, Trifunovic J, Zivkovic N, Matovina-Brko G, et al. Young age and pathological features predict breast cancer outcome-report from a dual Institution experience in Serbia. J buon 2015; 20(6):1407-13.
13. Alieldin NH, Abo-Elazm OM, Bilal D, Salem SE, Gouda E, Elmongy M, et al. Age at diagnosis in women with non-metastatic breast cancer: Is it related to prognosis?. Journal of the Egyptian National Cancer Institute 2014; 26(1):23-30.
14. Cluze C, Colonna M, Remontet L, Poncet F, Sellier E, Seigneurin A, et al. Analysis of the effect of age on the prognosis of breast cancer. Breast cancer research and treatment 2009; 117(1):121-9.
15. Brandt J, Garne JP, Tengrup I, Manjer J. Age at diagnosis in relation to survival following breast cancer: a cohort study. World journal of surgical oncology 2015; 13(1):1-11.
16. Wei XQ, Li X, Xin XJ, Tong ZS, Zhang S. Clinical features and survival analysis of very young (age < 35) breast cancer patients. Asian Pacific Journal of Cancer Prevention 2013; 14(10):5949-52.

17. Vostakolaei FA, Broeders MJ, Rostami N, Van Dijck JA, Feuth T, Kiemeny LA, et al. Age at diagnosis and breast cancer survival in iran. *International journal of breast cancer* 2012; 2012.
18. Schonberg MA, Marcantonio ER, Li D, Silliman RA, Ngo L, McCarthy EP. Breast cancer among the oldest old: tumor characteristics, treatment choices, and survival. *Journal of Clinical Oncology* 2010; 28(12):2038.
19. Deger A, Ozyigit F, Arik O, Ekici F, Cinkaya A, Tayfur M, et al. Association between well-known histopathological criteria and overall survival in invasive ductal carcinoma. *International journal of clinical and experimental pathology* 2015; 8(9):9772-81.
20. An YY, Kim SH, Kang BJ, Park CS, Jung NY, Kim JY. Breast cancer in very young women (< 30 years): Correlation of imaging features with clinicopathological features and immunohistochemical subtypes. *European journal of radiology* 2015; 84(10):1894-902.
21. Jalali MR, Jaseb K, Valaie N. Relationship between age, histological malignancy and prognosis of patients with breast cancer. *Feyz* 2002; 5(4):68-73.
22. Sun LJ, Oh M. Reproductive factors and subtypes of breast cancer defined by ER, PR, and HER-2: a register-based study from Korea. *Clinical Breast Cancer* 2014:1-21.
23. de Kruijf EM, Bastiaannet E, Rubertá F, de Craen AJ, Kuppen PJ, Smit VT, et al. Comparison of frequencies and prognostic effect of molecular subtypes between young and elderly breast cancer patients. *Molecular oncology* 2014; 8(5):1014-25.
24. Alteri R, Barnes C, Burke A, Gansler T, Gapstur S, Gaudet M, et al. *Breast cancer facts & figures 2013-2014*. Atlanta: American Cancer Society; 2013.
25. Narod SA. Breast cancer in young women. *Nature reviews Clinical oncology* 2012; 9(8):460-70.
26. Miki Y, Swensen J, Shattuck-Eidens D, Futreal PA, Harshman K, Tavtigian S, et al. A strong candidate for the breast and ovarian cancer susceptibility gene BRCA1. *Science* 1994; 266(5182):66-71.
27. Wooster R, Bignell G, Lancaster J, Swift S, Seal S, Mangion J, et al. Identification of the breast cancer susceptibility gene BRCA2. *Nature* 1995; 378(6559):789-92.
28. Tavtigian SV, Simard J, Rommens J, Couch F, Shattuck-Eidens D, Neuhausen S, et al. The complete BRCA2 gene and mutations in chromosome 13q-linked kindreds. *Nature genetics* 1996; 12(3):333-7.
29. Easton DF. How many more breast cancer predisposition genes are there?. *Breast Cancer Research* 1999; 1(1):1-4.
30. Campeau PM, Foulkes WD, Tischkowitz MD. Hereditary breast cancer: new genetic developments, new therapeutic avenues. *Human genetics* 2008; 124(1):31-42.
31. Ford D, Easton DF, Peto J. Estimates of the gene frequency of BRCA1 and its contribution to breast and ovarian cancer incidence. *American journal of human genetics* 1995; 57(6):1457-62.
32. Loibl S, Jackisch C, Lederer B, Untch M, Paepke S, Kümmel S, et al. Outcome after neoadjuvant chemotherapy in young breast cancer patients: a pooled analysis of individual patient data from eight prospectively randomized controlled trials. *Breast cancer research and treatment* 2015; 152(2):377-87.
33. Chen HL, Zhou MQ, Tian W, Meng KX, He HF. Effect of age on breast cancer patient prognoses: a population-based study using the SEER 18 database. *PLoS one* 2016; 11(10):e0165409.
34. Elkum N, Dermime S, Ajarim D, Al-Zahrani A, Alsayed A, Tulbah A, et al. Being 40 or younger is an independent risk factor for relapse in operable breast cancer patients: the Saudi Arabia experience. *BMC cancer* 2007; 7(1):1-8.
35. Gnerlich JL, Deshpande AD, Jeffe DB, Sweet A, White N, Margenthaler JA. Elevated breast cancer mortality in women younger than age 40 years compared with older women is attributed to poorer survival in early-stage disease. *Journal of the American College of surgeons* 2009; 208(3):341-7.
36. Souvizi B, Shahid Sales S, Noferesti GH, Makhdoumi Y, Rezaei Kalat A, Jafarzadeh Esfehiani R, et al. Assessment of effective factors on prognosis of breast cancer patients. *Iran J Obstet Gynecol Infertil* 2017; 19(39):18-24.
37. Haghighat S. Survival rate and its correlated factors in breast cancer patients referred to Breast Cancer Research Center. *Iranian Quarterly Journal of Breast Disease* 2013; 6(3):28-36.
38. Najafi R, Amiri F, Roshanaei Gh, Abbasi M, Razi M. Factors Affecting Survival in Patients with Breast Cancer in Hamedan Province from 2001 to 2018. *Iranian Quarterly Journal of Breast Disease* 2020; 12(4):31-8.
39. Mohammadpour M, Yaseri M, Mahmoudi M, Entezar Mahdi R. Estimation of survival in women diagnosed with breast cancer with cure survival in West-Azerbaijan and East-Azerbaijan provinces. *Journal of School of Public Health and Institute of Public Health Research* 2018; 16(1):63-74.
40. Karimi A, Moradi Z, Sayehmiri K, Delpisheh A, Sayehmiri F. Investigation of 1 to 10-year survival of breast cancer in Iranian women: A systematic review and meta-analysis. *Iran J Obstet Gynecol Infertil* 2016; 19(22):17-25.
41. Atashgar K, Molana SH, Biglarian A, Shekhaliyan A. Analysis of survival data of patient with breast cancer using Cox regression model. *Iranian Journal of surgery* 2016; 24(1): 62-76.
42. Mokarian F, Mokarian S, Ramezani A. Relations of Disease-Free Survival and Overall Survival with Age and Primary Metastases in Patients with Breast Cancer. *Journal of Isfahan Medical School* 2013; 31(225):112-20.
43. Vostakolaei FA, Broeders MJ, Rostami N, Van Dijck JA, Feuth T, Kiemeny LA, et al. Age at diagnosis and breast cancer survival in iran. *International journal of breast cancer* 2012; 2012.
44. Ikpai OF, Ndoma-Egba R, Collan Y. Influence of age and prognosis of breast cancer in Nigeria. *East African medical journal* 2002; 79(12):651-7.

45. Alieldin NH, Abo-Elazm OM, Bilal D, Salem SE, Gouda E, Elmongy M, et al. Age at diagnosis in women with non-metastatic breast cancer: Is it related to prognosis?. *Journal of the Egyptian National Cancer Institute* 2014; 26(1):23-30.
46. Crowe JP, Gordon NH, Shenk RR, Zollinger RM, Brumberg DJ, Shuck JM. Age does not predict breast cancer outcome. *Archives of surgery* 1994; 129(5):483-8.
47. Roder DM, de Silva P, Zorbas HM, Kollias J, Malycha PL, Pyke CM, et al. Age effects on survival from early breast cancer in clinical settings in Australia. *ANZ journal of surgery* 2012; 82(7-8):524-8.
48. Brandt J, Garne JP, Tengrup I, Manjer J. Age at diagnosis in relation to survival following breast cancer: a cohort study. *World journal of surgical oncology* 2015; 13(1):1-1.
49. Dobi Á, Kelemen G, Kaizer L, Weiczner R, Thurzó L, Kahán Z. Breast cancer under 40 years of age: increasing number and worse prognosis. *Pathology & Oncology Research* 2011; 17(2):425-8.
50. Ibrahim A, Salem MA, Hassan R. Outcome of young age at diagnosis of breast cancer in South Egypt. *Gulf J Oncolog* 2014; 1(15):76-83.
51. Alieldin NH, Abo-Elazm OM, Bilal D, Salem SE, Gouda E, Elmongy M, et al. Age at diagnosis in women with non-metastatic breast cancer: Is it related to prognosis?. *Journal of the Egyptian National Cancer Institute* 2014; 26(1):23-30.
52. Ali AM, Greenberg D, Wishart GC, Pharoah P. Patient and tumour characteristics, management, and age-specific survival in women with breast cancer in the East of England. *British journal of cancer* 2011; 104(4):564-70.
53. Jain M, Miller AB. Tumor characteristics and survival of breast cancer patients in relation to premorbid diet and body size. *Breast cancer research and treatment* 1997; 42(1):43-55.
54. Fredholm H, Eaker S, Frisell J, Holmberg L, Fredriksson I, Lindman H. Breast cancer in young women: poor survival despite intensive treatment. *PloS one* 2009; 4(11):e7695.
55. Van De Vijver MJ, He YD, Van't Veer LJ, Dai H, Hart AA, Voskuil DW, et al. A gene-expression signature as a predictor of survival in breast cancer. *New England Journal of Medicine* 2002; 347(25):1999-2009.
56. Zabicki K, Colbert JA, Dominguez FJ, Gadd MA, Hughes KS, Jones JL, et al. Breast cancer diagnosis in women \leq 40 versus 50 to 60 years: increasing size and stage disparity compared with older women over time. *Annals of surgical oncology* 2006; 13(8):1072-7.
57. Nixon AJ, Neuberger D, Hayes DF, Gelman R, Connolly JL, Schnitt S, et al. Relationship of patient age to pathologic features of the tumor and prognosis for patients with stage I or II breast cancer. *Journal of clinical oncology* 1994; 12(5):888-94.
58. Kim JK, Kwak BS, Lee JS, Hong SJ, Kim HJ, Son BH, et al. Do very young Korean breast cancer patients have worse outcomes?. *Annals of surgical oncology* 2007; 14(12):3385-91.
59. Kollias J, Elston CW, Ellis IO, Robertson JF, Blamey RW. Early-onset breast cancer—histopathological and prognostic considerations. *British journal of cancer* 1997; 75(9):1318-23.