

بررسی میزان بقای ۵ ساله در بانوان مبتلا به سرطان پستان مراجعه کننده به بیمارستان امام خمینی: یک مطالعه آینده نگر

مریم سادات وحدانی نیا*: کارشناس، گروه پژوهشی بهداشت خانواده، پژوهشکده علوم بهداشتی جهاد دانشگاهی
دکتر امیرمحمود حریریچی: استادیار، گروه مددکاری اجتماعی، دانشگاه علوم بهزیستی و توانبخشی
دکتر علی منتظری: دانشیار پژوهش، گروه پژوهشی پزشکی اجتماعی، پژوهشکده علوم بهداشتی جهاد دانشگاهی

فصلنامه پایش

سال دوم شماره دوم بهار ۱۳۸۲ صص ۱۴۸-۱۴۱

تاریخ پذیرش مقاله: ۱۳۸۱/۱۲/۵

چکیده

مطالعه‌ای به منظور بررسی میزان بقای ۵ ساله بانوان مبتلا به سرطان پستان مراجعه کننده به مرکز آموزشی-درمانی امام خمینی شهر تهران انجام شد. صد و شصت و هفت بیمار مبتلا به سرطان پستان که در طی سال تقویمی ۱۳۷۶ در مراجعه به مرکز فوق تشخیص ابتلا به سرطان پستان در آنها مورد تأیید گزارش آسیب شناسی بود، وارد مطالعه شدند. متوسط سنی بیماران ۴۷/۲ با انحراف معیار ۱۳/۵ سال بود.

در پی گیری نمونه مورد مطالعه از نظر بقای ۵ ساله دستیابی به ۳۹ مورد از بیماران امکان پذیر نبود. به این ترتیب اطلاعات مربوط به ۱۲۸ بیمار مورد تحلیل آماری قرار گرفت. پس از پیگیری ۵ ساله مشخص شد که ۷۹ بیمار زنده و ۴۹ مورد فوت شده‌اند. بیشتر بیماران در زمان تشخیص در مرحله پیشرفته بیماری (مراحل III و IV) بودند. نتایج تجزیه و تحلیل آماری نشان داد که میزان بقای ۵ ساله ۶۲ درصد است ($SEM = 0.04$). با استفاده از مدل رگرسیون Cox پس از همخوان نمودن متغیرهای سن تشخیص بیماری، درمان اولیه انجام شده (برداشت کامل بافت پستان، جراحی نگهدارنده بافت پستان و درمان کمکی) و مرحله بیماری، مشخص شد بیمارانی که درمان کمکی دریافت کرده‌اند بیشتر در خطر مرگ بوده و از میزان بقای کمتری برخوردار بوده‌اند ($HR=4/6$, $95\%CI = 2/2 - 9/4$, $P<0.001$). متغیرهای سن بالاتر و مرحله بالاتر بیماری نیز نسبت خطر بیشتری را با میزان بقا نشان دادند، اگرچه از نظر آماری معنی دار نبودند. به‌طور کلی یافته‌های مطالعه نشان می‌دهد که میزان بقا در بیماران مبتلا به سرطان پستان در ایران نیاز به بهبود دارد. همچنین به‌نظر می‌رسد که تشخیص زودرس و درمان مناسب‌تر بیماری با به‌کار بردن پروتکل‌های درمانی معتبر در بهبود میزان بقا در بانوان مبتلا به سرطان پستان در ایران نقش مؤثری را ایفا نماید.

کلیدواژه‌ها: میزان بقای ۵ ساله، سرطان پستان، مطالعه بقا

*نویسنده اصلی: تهران، خیابان انقلاب اسلامی، خیابان فلسطین جنوبی، خیابان شهید وحید نظری، پلاک ۵۱

نمابر: ۶۴۸۰۸۰۵

تلفن: ۶۹۵۱۸۷۶-۸، ۶۴۸۰۸۰۴

E-mail: mvahdani@ihsr.ac.ir

مقدمه

سرطان‌ها از بیماری‌های مزمنی هستند که در دهه‌های اخیر در بسیاری از جوامع میزان بالایی از مرگ‌ها را به‌خود اختصاص داده‌اند. درمان‌های موجود در مورد سرطان‌ها نیز عموماً ضمن دارا بودن عوارض متعدد، هزینه‌بر بوده و میزان پاسخ‌دهی به درمان نیز در بسیاری از موارد کامل نیست. یکی از شایع‌ترین انواع سرطان‌ها، سرطان پستان است که از نظر ابتلا بیشترین آمار را در بین بانوان دارا بوده و به‌عنوان دومین علت عمده فوت ناشی از سرطان‌ها در بانوان محسوب می‌شود. بر طبق آمار سازمان جهانی بهداشت میزان بروز این بیماری ۱/۸ تا ۲ درصد در سال رو به افزایش است.

با توجه به این امر در سال‌های اخیر شاخص‌های خدمات پیشگیری، تشخیص زودرس و درمان‌های مناسب در سرطان‌ها در بهبود میزان بقای ناشی از ابتلا به سرطان‌ها مورد توجه بوده‌اند. به‌طور کلی در ابتلا به سرطان‌ها میزان بقای ۵ ساله را به‌عنوان شاخصی در ارزیابی خدمات و اقدامات انجام شده در سرطان به‌کار می‌برند. این میزان نشان‌دهنده جمعیتی از اشخاص مبتلا به یک نوع ویژه سرطان است که در پنجمین سال تشخیص بیماری زنده هستند. در حال حاضر این میزان در مورد بسیاری از انواع سرطان‌ها بهبود نشان می‌دهد.

در مورد سرطان پستان نیز با بهبود روش‌های تشخیص و درمان به‌همراه افزایش آگاهی عمومی از عوامل خطر سرطان پستان شاهد کاهش میزان مرگ‌های ناشی از ابتلا به این بیماری بوده‌ایم [۴-۱]. اگر چه باید در نظر داشت که در پیشگویی میزان بقا در ابتلا به سرطان پستان عواملی نظیر سن [۷-۵]، نژاد [۹-۸]، گسترش بیماری به غدد لنفاوی [۱۱-۱۰] و مرحله تشخیص بیماری [۱۵-۱۲] نیز دارای اهمیت عمده‌ای هستند.

مطالعه حاضر به منظور بررسی میزان بقای ۵ ساله در بانوان مبتلا به سرطان پستان مراجعه‌کننده به مرکز آموزشی-درمانی امام خمینی در طی یک‌سال تقویمی انجام شد. این مطالعه می‌تواند به‌عنوان موردی جهت ارزشیابی شاخص‌های خدمات پیشگیری، تشخیص و درمان در ابتلا به سرطان پستان در کشور ایران مورد نظر قرار گیرد. اثر پیشگویی‌کننده متغیرهایی نظیر سن و مرحله تشخیص

بیماری بر میزان بقا در جمعیت مورد مطالعه نیز مورد بررسی و تحلیل آماری قرار می‌گیرد.

مواد و روش کار

بانوان مبتلا به سرطان پستان مراجعه‌کننده به مرکز آموزشی-درمانی امام خمینی در طی یک سال تقویمی که در اولین مرحله تشخیصی، ابتلا به سرطان پستان در آنها از نظر آسیب‌شناسی مورد تأیید قرار گرفته بود وارد مطالعه شدند و برای ۵ سال مورد پیگیری قرار گرفتند. بیمارانی که در مراحل درمانی یا عود بیماری بودند شرایط ورود به مطالعه را نداشتند. اطلاعات مربوط به مشخصات جمعیتی، مرحله تشخیص بیماری، نوع درمان اولیه انجام شده و نیز تلفن و آدرس از پرونده بیماران استخراج شد. پس از گذشت ۵ سال اطلاعات مربوط به موارد فوت و تاریخ فوت بیماران مورد مطالعه جمع‌آوری گردید. بر همین اساس بقای بیماران (Survival) از تاریخ تشخیص تا پایان زمان مطالعه (۵ سال) محاسبه گردید. سپس اطلاعات جمع‌آوری شده از بیماران در نرم افزار آماری SPSS وارد و تحلیل داده‌ها با استفاده از سه روش آماری به ترتیب زیر انجام شد:

- ۱- Life table: برای محاسبه میزان بقای کلی
- ۲- Kaplan-Meire: رسم نمودار بقا با توجه به اثر متغیر زمینه‌ای مرحله بیماری و درمان اولیه
- ۳- Cox Proportional Hazard Model: برای بررسی اثر مستقل متغیرهای مورد مطالعه

یافته‌ها

در مجموع از پرونده‌های مراجعین به مرکز آموزشی-درمانی امام خمینی در سال ۱۳۷۶ اطلاعات مربوط به ۱۶۷ بیمار مبتلا به سرطان پستان استخراج گردید. تمامی این بانوان برگه تشخیص آسیب‌شناسی ابتلا به سرطان پستان را در سال ۷۶ دریافت داشتند. پی‌گیری نمونه مورد مطالعه پس از گذشت ۵ سال انجام شد که در نهایت اطلاعات مربوط به میزان بقا در مورد ۱۲۸ بیمار به‌دست آمد. میانگین سنی بیماران (SD=۱۳/۵) ۴۷/۲ سال بود. بیشتر بیماران متأهل (۶۹ درصد) و در سطوح تحصیلی ابتدایی (۴۶ درصد) قرار داشتند.

با استفاده از تحلیل آماری جداول طول عمر، میزان کلی بقای ۵ ساله در بیماران مورد مطالعه ۶۲ درصد ($SEM=0/04$) به دست آمد. جدول شماره ۲ موارد فوت و میزان بقا در سال‌های اول تا پنجم را نشان می‌دهد.

بیشترین موارد مرحله تشخیص بیماری مراحل III و IV (به ترتیب ۳۳ و ۲۸ درصد) بود. در مجموع پس از ۵ سال ۷۹ بیمار زنده و ۴۹ بیمار فوت شده بودند. مشخصات جمعیتی و خصوصیات بالینی نمونه اولیه و نمونه مورد پی‌گیری در جدول شماره ۱ آورده شده است.

جدول شماره ۱- مشخصات جمعیتی و خصوصیات بالینی نمونه تحت مطالعه

متغیرها	نمونه اولیه ($n=167$)		نمونه پی‌گیری شده ($n=128$)	
	تعداد	درصد	تعداد	درصد
گروه سنی				
کمتر از ۳۰	۱۸	۱۱	۱۰	۷
۳۰-۳۹	۳۵	۲۱	۳۲	۲۵
۴۰-۴۹	۴۷	۲۸	۳۸	۳۰
۵۰-۵۹	۳۱	۱۹	۲۱	۱۷
۶۰-۶۹	۲۵	۱۵	۱۸	۱۴
بالتر از ۷۰ سال	۱۱	۶	۹	۷
تحصیلات				
بیسواد	۳۸	۲۳	۲۸	۲۲
ابتدایی	۷۸	۴۶	۵۹	۴۶
راهنمایی / دبیرستان	۳۳	۲۰	۲۶	۲۰
دانشگاهی	۱۸	۱۱	۱۵	۱۲
وضعیت تأهل				
مجرد	۱۵	۹	۱۳	۱۰
متأهل	۱۱۶	۶۹	۸۸	۶۹
بیوه / مطلقه	۳۶	۲۲	۲۷	۲۱
مرحله بیماری				
مرحله I	۱۶	۹	۱۰	۸
مرحله II	۵۳	۳۲	۴۰	۳۱
مرحله III	۵۳	۳۲	۴۲	۳۳
مرحله IV	۴۵	۲۷	۳۶	۲۸
درمان اولیه				
برداشت کامل بافت پستان	۱۳۷	۸۲	۱۰۴	۸۱
جراحی نگهدارنده پستان	۱۵	۹	۱۴	۱۱
درمان کمکی*	۱۵	۹	۱۰	۸

*Neo-adjuvant therapy به عنوان درمان اولیه غیر جراحی در مورد مراحل پیشرفته بیماری انجام شده و شامل شیمی‌درمانی، پرتودرمانی و هورمون‌درمانی بوده است.

جدول شماره ۲- موارد فوت و میزان بقای ۱ تا ۵ ساله سرطان پستان (n=۱۲۸)

مقطع بررسی	تعداد موارد فوت شده	میزان بقا (درصد)
سال اول	۹	۹۳
سال دوم	۱۶	۸۰
سال سوم	۷	۷۵
سال چهارم	۱۰	۶۷
سال پنجم	۷	۶۲

سن بالاتر در زمان ابتلا به بیماری و مرحله تشخیص بیماری نیز اگر چه نسبت خطر بیشتری را نشان می‌دهند اما این روابط از نظر آماری معنی‌دار نیستند.

جدول شماره ۳ نسبت خطر به‌دست آمده در مورد سه متغیر ذکر شده و نمودارهای شماره ۱ و ۲ به‌ترتیب بقای کلی بیماران را بر حسب نوع درمان اولیه انجام شده و مرحله بیماری با استفاده از مدل Kaplan-Meier نشان می‌دهند.

با استفاده از مدل رگرسیون Cox، پس از همخوان نمودن متغیرهای سن تشخیص بیماری، مرحله بیماری و درمان اولیه، متغیر درمان اولیه به‌عنوان عاملی پیشگویی کننده بر میزان بقا به‌دست آمد. به این مفهوم بیمارانی که به عنوان اولین اقدام درمانی پس از ابتلا به سرطان پستان نیاز به انجام درمان کمکی داشته‌اند نسبت به بیماران در دو گروه درمانی برداشت کامل بافت پستان و جراحی نگهدارنده بافت پستان میزان بقای ۵ ساله پایین‌تری را نشان داده‌اند ($P < 0.001$). متغیرهای

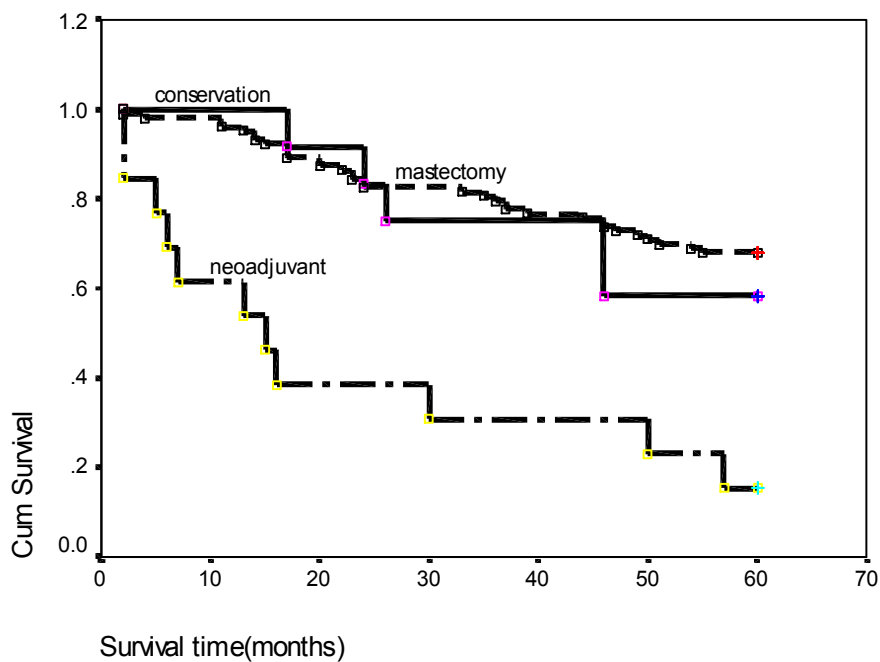
جدول شماره ۳- نسبت خطر متغیرهای مورد مطالعه بر میزان بقای ۵ ساله سرطان پستان (n=۱۲۸)

متغیر	HR*	فاصله اطمینان ۹۵٪	P
سن بیمار	۰/۹۹	۰/۹۷-۱/۰۱	۰/۶
مرحله بیماری			
مرحله I	۱/۰۰		
مرحله II	۱/۳	۰/۳۰-۶/۳۱	۰/۶۷
مرحله III	۱/۸	۰/۴۲-۸/۳۳	۰/۴۰
مرحله IV	۲/۵	۰/۵۷-۱۱	۰/۲۲
درمان اولیه			
برداشت کامل بافت پستان	۱/۰۰		
جراحی نگهدارنده بافت پستان	۱/۴	۰/۵۳-۳/۷۹	۰/۴۸
درمان کمکی**	۴/۵	۲/۲۰-۹/۴۴	<۰/۰۰۰۱

*Hazard ratio

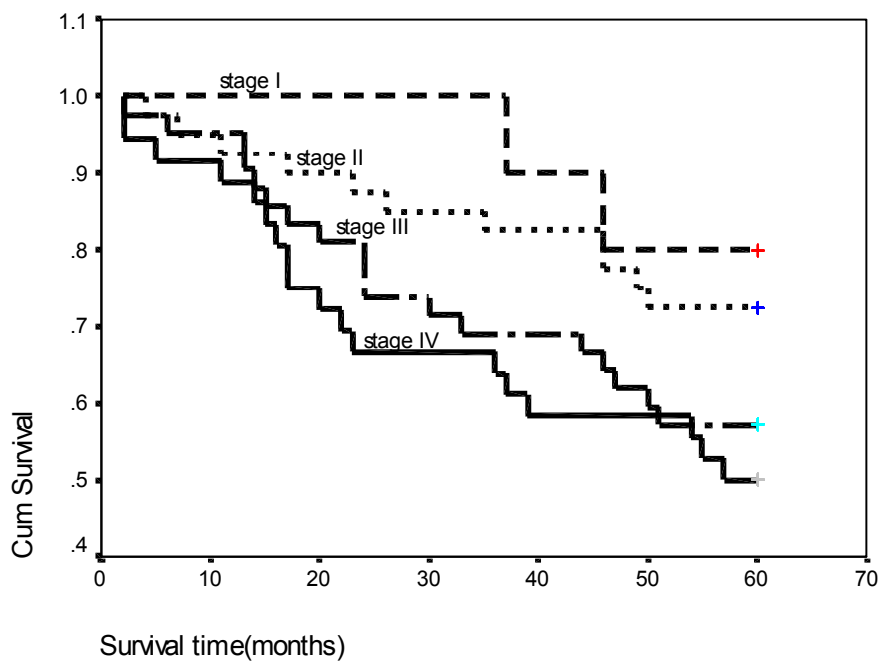
نمودار شماره ۱- بقای کلی بیماران بر حسب درمان اولیه انجام‌شده

5-year survival in breast cancer patients



نمودار شماره ۲- بقای کلی بیماران بر حسب مرحله بیماری

5-year survival in breast cancer patients



بحث و نتیجه گیری

میزان کلی بقای ۵ ساله در مطالعه حاضر ۶۲ درصد به دست آمد. نتایج مطالعه‌ای در این زمینه در ایران میزان بقای ۸۴ درصد را در مورد بقای ۳ ساله بیماران مبتلا به سرطان پستان نشان داده است [۱۶]. همچنین در بررسی متون، نتایج مطالعه دیگری در زمینه میزان بقای ۵ ساله بیماران مبتلا به سرطان پستان در ایران بر اساس مراحل اول تا چهارم تشخیص بیماری به ترتیب ۹۲/۲، ۷۸/۵، ۷۵/۳ و ۱۲/۷ درصد گزارش شده است [۱۷]. نتایج به دست آمده از مطالعه فوق با میزان‌های معتبر ارایه شده بین المللی بقا برای مراحل مختلف بیماری سرطان پستان تفاوت قابل ملاحظه‌ای را نشان می‌دهد. به نظر می‌رسد در تعمیم نتایج آماری حاصل از مطالعه ذکر شده باید احتیاط بیشتری به خرج داد.

به طور کلی از آنجا که مطالعات فوق بر اساس داده‌های برنامه ثبت کشوری یا استانی انجام نشده، قضاوت در مورد افزایش یا کاهش میزان بقای مشاهده شده امری منطقی نبوده و نیز تعمیم نتایج به بیماران مبتلا به سرطان پستان در کشور بایستی با احتیاط فراوان صورت پذیرد. به طور کلی این آمار در مقایسه با آمار بقای ۵ ساله سرطان پستان در کشورهای اروپای شرقی و هند میزان بالاتر [۱۹ و ۱۸] و در مقایسه با کشورهای اروپای غربی و آمریکا [۲۰ و ۱۸] میزان پایین‌تری را نشان می‌دهد.

بر اساس یافته‌های به دست آمده در مطالعه حاضر نوع درمان اولیه قوی‌ترین عامل پیشگویی کننده بقا در سرطان پستان و مستقل از دو متغیر سن تشخیص و مرحله ابتلا به بیماری بود. از آنجا که این عامل متأثر از زمان تشخیص بیماری است، بر اهمیت تشخیص زودرس و متعاقب آن انجام درمان به هنگام و مناسب تأکید می‌کند که می‌تواند میزان بقای ناشی از ابتلا به سرطان پستان را بهبود بخشد.

همچنین در بررسی یافته‌ها بیشترین موارد تشخیص داده شده بیماران در مراحل بالاتر بیماری (III و IV) بودند. در بررسی روابط تحلیلی ارتباط معنی‌داری بین مرحله تشخیص بیماری با میزان بقا به دست نیامد، اگر چه نسبت خطر بیشتری برای مراحل بالاتر بیماری با میزان بقا مشاهده شد. یافته‌های سایر مطالعات نیز تأییدکننده اثر عامل مرحله پیشرفته‌تر

بیماری بر میزان بقای پایین‌تر پس از ابتلا به سرطان پستان است [۲، ۱۴ و ۱۵]. بی‌تردید به کارگیری مؤثر دستورالعمل‌های درمانی معتبر در درمان بیماری سرطان پستان خصوصاً در مراحل بالای ابتلا به بیماری تأثیر بسزایی در کاهش عوارض بیماری و بهبود میزان بقا دارد [۲۳-۲۱].

اثر سن ابتلا به بیماری نیز به عنوان یک متغیر زمینه‌ای مؤثر بر میزان بقای بیماران مبتلا به سرطان پستان بررسی شد. بر اساس یافته‌های مطالعات موجود، متغیر سن به عنوان عاملی پیشگویی کننده در میزان بقای ناشی از ابتلا به سرطان پستان مطرح است. به این مفهوم که ابتلا به بیماری در سنین پایین‌تر با پیش‌آگهی نامناسب بقا در ابتلا به سرطان پستان همراه است [۷-۵]. در مطالعه حاضر اگر چه نسبت خطر بیشتری برای بیمارانی که در گروه سنی پایین‌تر قرار داشتند به دست آمد، اما این ارتباط از نظر آماری معنی‌دار نبود ($P=0/6$). به طور کلی میانگین سنی جمعیت تحت مطالعه ۴۷/۲ بود که در مقایسه با میانگین سن ابتلا به سرطان پستان در جوامع دیگر حدود پایین‌تری را نشان می‌دهد. لذا بی‌تردید توجه به اثر عامل سن را در پیش‌آگهی ابتلا به سرطان پستان در طراحی برنامه‌های مقابله با سرطان پستان نباید از نظر دور داشت.

در مجموع یافته‌های مطالعه حاضر اهمیت تشخیص زودرس بیماری سرطان پستان را در کشور ایران بیش از پیش آشکار می‌سازد. با توجه به عوامل زمینه‌ای مؤثر بر میزان بقای ناشی از سرطان پستان لزوم توجه به برنامه‌ریزی‌های گسترده و مناسب در تشخیص و درمان سرطان پستان امری ضروری به نظر می‌رسد. بی‌تردید به کارگیری دستورالعمل‌های درمانی مناسب و معتبر جاری در درمان این بیماری نیز در بهبود میزان بقای آن نقش بسزایی خواهد داشت.

تشکر و قدردانی

نگارندگان مقاله وظیفه خود می‌دانند مراتب سپاس و قدردانی خود را از همکاری خانم دکتر ماندانا ابراهیمی و خانم دکتر شهپر حقیقت اعضای هیأت علمی گروه پژوهشی مرکز بیماری‌های پستان ابراز دارند.

منابع

- 1-Brow PH. UK death rates from breast cancer fall by a third. *British Medical Journal* 2000; 321: 849-52
- 2- Gizlice Z. Breast cancer incidence mortality and survival in North Carolina. <http://www.schs.state.nc.us/SCHS/> September 1997
- 3- Beral V, Hermon C, Reeves G, Peto R. Sudden fall in breast cancer death rates in England and Wales. *Lancet* 1995; 343: 1642-3 [letter]
- 4- Chu C, Tarane RE, Kessler LG, Ries LAG, Hankey BF, Miller BA, Edwards BK. Recent trends in U.S. breast cancer incidence, survival and mortality rates. *Journal of the National Cancer Institute* 1996; 88: 1571-9
- 5- Albain KS, Allred DC, Clark GM. Breast cancer outcome and predictors of outcome: are there age differentials? Monograph of National Cancer Institute 1994; 6: 35-42
- 6- Walker RA, Lees E, Webb MB, Dearing SJ. Breast carcinomas occurring in young women (<35 years) are different. *British Journal of Cancer* 1996; 74: 1796-1800
- 7- Kroman N, Jensen MB, Wohlfahrt J, Mouridsen HT, Anderson PK, Melbye M. Factors influencing the effect of age on prognosis in breast cancer: population based study. *British Medical Journal* 1998; 320: 447-9
- 8- Edison M, Becker TM, Wiggins CL. Breast cancer among Hispanics, American Indians and non-Hispanic whites in New Mexico. *International Journal of Epidemiology* 1994; 23: 231-6
- 9- Boyer-chamard A, Taylor TH, Anton Culver H. Survival differences in breast cancer among racial/ethnic-groups: a population-based study. *Cancer Detection and Prevention* 1999; 23: 463-73
- 10- Ferno M. Prognostic factors in breast cancer: a brief review. *Anticancer Research* 1998; 18: 2167-710
- 11- Tabar L, Duffy SW, Vitak B, Chen HH, Prevost TC. The natural history of breast carcinoma: what have we learned from screening? *Cancer* 1999; 86: 449-53
- 12- Byrne C, Smart CR, Chu KC, Hartman WH. Survival advantage differences by age. Evaluation of the extended follow-up of the breast cancer detection demonstration project. *Cancer* 1994; 74: 301-10
- 13- Nab HW, Hop WCJ, Crommelin MA, Kluck HM, vander Heijden LH, Coebergh Jww. Changes in long-term prognosis for breast cancer in a Dutch cancer registry. *British Medical Journal* 1994; 309: 83-6
- 14- Bunderd NJ. Prognostic and predictive factors in breast cancer. *Cancer Treatment Review* 2001; 27: 137-42
- 15- Winer EP, Morrow M, Osborn CK, Harris JR. Chapter 37: Cancer of the breast. in Devita Jr VT, Helman S, Rosennberg SA. *Cancer principles and practice of oncology*. 6th Edition, Williams and Wilkins lippincott: Philadelphia, 2001
- ۱۶- محقق‌ی محمدعلی، اباسهل ابوالقاسم، موسوی سید علیرضا، مشخصات دموگرافیک و تحلیل بقای بیماران مبتلا به سرطان پستان، ثبت شده در مرکز ثبت سرطان مجتمع بیمارستانی امام خمینی در سال ۱۳۷۴، دهمین سمینار سالیانه انستیتو کانسر، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی- درمانی تهران، مرکز آموزشی- درمانی امام خمینی، ۲۳-۲۵ آبان ماه ۱۳۷۷
- ۱۷- ابوحمزه کامبیز، احمدی مهرداد، اکبری محمدرضا، میزان بقای ۵ ساله بیماران مبتلا به بدخیمی پستان مراجعه کننده به بیمارستان امام خمینی «ره» در طی سال‌های ۷۳-۱۳۶۹، پایان نامه انترنی تخصصی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی- درمانی تهران، ۱۳۷۹
- 18- Tyczynski JE, Bray F, Parkin DM. Breast Cancer in Europe. European Network of Cancer Registries. International Agency for Research on Cancer. ENCR Cancer Fact Sheets. Vol 2, Dec 2002
- 19- Gajalakshmi CK, Shanta V, Swaminathan R, Sankaranarayanan R, Black RJ. A population-based survival study on female breast cancer in Madras, India. *British Journal of Cancer* 1997; 75: 771-5
- 20- Landis SH, Murray T, Bolden SH, Wingo PhA. Cancer statistics. *Cancer* 1998; 48: 6-30
- 21- Mansour EG, Gray E, Shatila AH. Survival advantage of adjuvant chemotherapy in high-risk node-negative breast cancer: ten-year analysis, an

intergroup study. *Journal of Clinical Oncology* 1998; 16: 3486-92

22- Rowlings PhA, Williams S.F, Antman K.H. Factors Correlated with progression- free survival after high-dose chemotherapy and hematopoietic stem-cell tranplantation for metastatic breast cancer. *Journal of American Medical Association* 1999; 282: 1335-43

23- Martin M, Villar A, Sole-Calvo A. Doxorubicin in combination with fluorouracil and cyclophosphamid (i.v.FAC regimen, day 1, 21) versus methotrexate in combination with fluorouracil and cyclophosphamide (i.v. CMF regimen, day 1, 21) as adjuvant chemotherapy for operable breast cancer: a study by the GEICAM group. *Annals of Oncology* 2003; 14: 833-42