

## تحلیل بقای بیماران مبتلا به سرطان پستان با استفاده از مدل رگرسیون کاکس

دکتر کریم آتشگر\*، دکتر سید هادی مولانا\*\*، دکتر اکبر بیگلریان\*\*\*، آیه شیخ علیان\*\*\*\*

### چکیده:

**زمینه و هدف:** سرطان پستان، شایع ترین سرطان زنان و دومین علت مرگ و میر ناشی از سرطان در زنان بعد از سرطان ریه است. مدل بقا، رابطه‌ای رگرسیونی است که مشخص می‌کند چه عواملی در طول عمر یک بیمار مبتلا به یک نوع بیماری خاص، تأثیر می‌گذارند. مدل بقای بیماران مبتلا به سرطان پستان را به عنوان یکی از معیارهای اصلی کنترل سرطان و اندازه‌گیری تأثیر درمان می‌توان پذیرفت، به طوری که میزان بقا شاخص مهمی جهت ارزیابی اثربخشی تشخیص روش درمانی و میزان تأثیر روش‌های درمان سرطان پستان است. هدف این مطالعه، برآورد بقای بیماران مبتلا به سرطان پستان بر اساس مراجعه‌کنندگان به بیمارستان بعثت تهران، با استفاده از مدل رگرسیونی کاکس است.

**مواد و روش‌ها:** در این مطالعه طولی ۴۹۹ بیمار با تشخیص سرطان پستان، که طی سال‌های ۱۳۸۹ الی ۱۳۹۴ پس از عمل جراحی، تحت درمان‌های کمکی از قبیل هورمون درمانی، شیمی درمانی و رادیوتراپی قرار گرفته بودند، بررسی شد و مشخصات بالینی، درمانی و وضعیت بقای آنان بر اساس نمودار کاپلان مایر و مدل مخاطرات کاکس ثبت و بررسی گردید.

**یافته‌ها:** میانگین (± انحراف معیار) سنی بیماران ۵۰/۳ (± ۱۱/۱) سال بود. شایع ترین نوع بدخیمی کارسینوم مجاری با ۸۸ درصد موارد و ۱۸ درصد بیماران در مرحله III بیماری مراجعه کرده بودند. بقای ۱، ۲ و ۵ ساله کل بیماران به ترتیب برابر ۸۷، ۶۳ و ۵۰ درصد بوده است. تجزیه و تحلیل‌های آماری نشان داد که سن، اندازه تومور، وجود متاستاز در زمان تشخیص و هورمون درمانی که به وضعیت رستپوری وابسته است، رابطه معنی‌داری با مخاطره مرگ این بیماران دارد. لذا مدل بقا رگرسیون کاکس در این مطالعه، بر اساس این متغیرها پیشنهاد و تحلیل بقای بیماران بر این اساس انجام شد.

**نتیجه‌گیری:** احتمال بقا با افزایش سن کاهش می‌یابد. این کاهش برای گروه سنی بالاتر از ۷۵ سال (کاهش ۵۵٪) قابل ملاحظه است. این پژوهش نشان می‌دهد که خطر مرگ در بیمارانی که تحت هورمون درمانی قرار گرفته‌اند، بسیار کمتر از بیمارانی است که هورمون استروژن دریافت نکرده‌اند، زیرا بیمارانی که هورمون درمانی شدند، دارای گیرنده استروژن و پروژسترون مثبت بوده‌اند که پیش‌آگهی مناسبی برای این بیماری است. همچنین اگر بیماران در مراحل ابتدایی بیماری و بدون غدد لنفاوی درگیر، شناسایی شوند و درمان مناسب دریافت کنند، طول عمر بیشتری خواهند داشت. لذا آموزش به خانم‌ها در جهت شناسایی سرطان پستان در مراحل اولیه، باید با جدیت بیشتری توسط مراکز بهداشتی دنبال شود.

### واژه‌های کلیدی: میزان بقا، سرطان پستان، مدل رگرسیون کاکس

نویسنده پاسخگو: آیه شیخ علیان

تلفن: ۲۲۹۷۰۳۰۹

E-mail: ayehe.sheikhaliyan@gmail.com

\* استادیار و عضو هیئت علمی مجتمع مهندسی صنایع، دانشگاه صنعتی مالک اشتر

\*\* دانشیار و عضو هیئت علمی دانشگاه علوم پزشکی ارتش جمهوری اسلامی ایران، متخصص رادیوتراپی و آنکولوژی

\*\*\* دانشیار و عضو هیئت علمی دانشگاه علوم بهزیستی و توانبخشی

\*\*\*\* دانشجوی کارشناسی ارشد مهندسی صنایع، دانشگاه صنعتی مالک اشتر

تاریخ وصول: ۱۳۹۴/۰۹/۰۷

تاریخ پذیرش: ۱۳۹۴/۱۲/۰۴

## زمینه و هدف

سرطان اصطلاحی برای اطلاق به گروهی از بیماری‌ها است که در آن سلول‌های غیرطبیعی بدون کنترل تقسیم می‌شوند و می‌توانند به سایر بافت‌ها تهاجم کنند. سرطان پستان، رشد مهار نشده سلول‌های غیر طبیعی است که در نواحی مختلف پستان ایجاد می‌شود. این اتفاق ممکن است در بافت‌های مختلف مانند مجاری که شیر را انتقال می‌دهند، در بافت تولید کننده شیر و در بافت غیرغددی رخ دهد. خطر ابتلا به سرطان پستان با افزایش سن بیشتر می‌شود. نقش تعیین وضعیت گیرنده‌های استروژن و پروژسترون و نحوه درمان بیماران، خصوصاً نحوه پاسخ آنها به داروهای هورمونی کاملاً شناخته شده است و بروز گیرنده‌های استروژن و پروژسترون به عنوان عوامل تعیین کننده پیش‌آگهی در سرطان پستان مقبولیتی عام یافته‌اند. بیمارانی که از نظر گیرنده‌های استروژن و پروژسترون، مثبت هستند به درمان هورمونی بهتر پاسخ می‌دهند و آنهایی که گیرنده منفی دارند تنها با استفاده از سایر روش‌های درمانی نظیر شیمی درمانی و تارگت تراپی مداوا خواهند شد. Her2 گیرنده فاکتور رشد اپیدرمی است. بیان مقادیر مثبت آن با هر روش بررسی، پیش‌بینی کننده بسیار خوبی برای پاسخ به داروی هرسپتین است، اما پیش‌بینی کننده خوبی برای پاسخ به شیمی درمانی نمی‌باشد.

طبق آخرین گزارش‌های سازمان بهداشت جهانی، سالیانه ۱۴ میلیون نفر به سرطان مبتلا می‌شوند که ۸/۲ میلیون نفر از این افراد با این بیماری جان خود را از دست می‌دهند. سرطان پس از بیماری‌های قلبی عروقی، به عنوان دومین علت مرگ در ایالات متحده گزارش شده است.<sup>۱</sup> همچنین، ثبت سالانه ۹۰ هزار مورد جدید از ابتلا به سرطان در ایران و مرگ و میر ۵۵ هزار مبتلا به سرطان، حکایت از این واقعیت دارد که شیوع سرطان در ایران نگران کننده است. در همین حال، ملک‌زاده<sup>۲</sup> معتقد است که افزایش بروز سرطان در کشورهای در حال توسعه به مراتب بیشتر است و در ۲۰ سال آینده باید منتظر افزایش ۸۰ درصدی رشد سرطان در کشورهای در حال توسعه باشیم. او گزارش کرد که کشنده‌ترین سرطان در کشور، سرطان معده است و سرطان ریه، پستان، روده بزرگ، معده و پروستات پنج سرطان دیگر شایع در کشور هستند. بر اساس گزارش قوام‌زاده،<sup>۳</sup> ثبت سرطان در ایران تازه شروع شده است و هنوز آمار دقیقی از بیماران مبتلا به این بیماری در ایران

وجود ندارد و آنچه اعلام می‌شود، آمارهای تخمینی است که با آمارهای واقعی، فاصله دارد. زیرا طبق گزارش رجایی فرد و همکارانش،<sup>۴</sup> یغمایی و همکارانش،<sup>۵</sup> فردمال و همکارانش،<sup>۶</sup> سرطان پستان بعد از سرطان ریه دومین علت مرگ و میر ناشی از سرطان است. طبق گزارش اکبری و همکارانش،<sup>۷</sup> سرطان پستان شایعترین سرطان زنان و دومین علت مرگ و میر ناشی از سرطان در زنان بعد از سرطان معده می‌باشد. این بیماری در صورت تشخیص در مراحل اولیه و درمان کامل قابل معالجه قطعی است، بنابراین تشخیص به موقع سرطان پستان می‌تواند در معالجه آن، مفید واقع شود. در ایالات متحده تقریباً از هر ۸ زن یک نفر در طی دوران زندگی خود به سرطان پستان دچار می‌شود و در ایران، سرطان پستان ۱۶٪ کل سرطان‌ها را به خود اختصاص داده است.<sup>۸</sup>

تحلیل بقاء، مجموعه‌ای از روش‌های آماری برای تحلیل داده‌هایی است که متغیر برآیند آنها، زمان لازم تا رخداد یک پیشامد باشد. منظور از زمان در این تعریف می‌تواند سال، ماه، هفته یا شروع یک مطالعه تا زمان رخداد پیشامد مورد نظر باشد. منظور از پیشامد نیز می‌تواند مرگ، بروز بیماری و یا عود بیماری باشد. در تحلیل بقاء، هر مشاهده دارای یک نقطه شروع و یک نقطه پایانی و یک واحد زمانی تعریف شده برای فاصله بین دو نقطه است که با هدف برآورد و تفسیر توابع بقا یا خطر، مقایسه آنها و ارزیابی رابطه بین متغیرهای توضیحی و زمان انجام می‌گیرد. اگرچه در ابتدا این نوع تحلیل بیشتر برای مطالعه مرگ و میر به کار می‌رفت و این نامگذاری نیز به دلیل این هدف اولیه بوده است، ولی امروزه تحلیل بقاء در اکثر مطالعات علمی که شامل بررسی مدت زمان تا وقوع یک پیشامد باشد، نیز مورد استفاده قرار می‌گیرد.<sup>۹</sup> هدف عمده مدل‌سازی‌ها، تعیین روابط بین متغیرها، تعیین متغیرهای اثرگذار و انجام پیش‌بینی است. از آنجایی که داده‌های طول عمر مدام در حال تغییر هستند و تحلیل بقای بیماران را با توابع احتمالی بقاء اندازه می‌گیرند، لذا بطور معمول برای تحلیل بقاء از روش‌های نیمه پارامتری که نیاز به پیش فرض خاصی برای توزیع داده‌ها ندارد، استفاده می‌شود. گزارشات علمی نشان می‌دهد که مدل مخاطره متناسب کاکس به عنوان یک روش نیمه پارامتری، رویکردی پذیرفته شده برای مدل سازی بقاء و پیش‌بینی است.<sup>۱۰</sup> رگرسیون کاکس متداول‌ترین روش، برای طراحی مدل بقاء و همچنین کاربردی‌ترین روش برای یافتن ارتباط

در بیماری سرطان، بقای بیمار به عنوان یکی از معیارهای اصلی کنترل سرطان و اندازه‌گیری تأثیر درمان پذیرفته شده است، این جمله به این معناست که پس از تشخیص مرحله بیماری و علائم آن، یک نوع پروتکل درمانی برای بیمار توصیه می‌شود که می‌تواند از پیشرفت بیماری جلوگیری، سرطان را کنترل و میزان بقای بیمار را افزایش دهد. مطالعات زیادی در ارتباط با بقای بیماران مبتلا به سرطان پستان در ایران و جهان صورت گرفته است.<sup>۲۲-۲۶</sup> فردمال و همکارانش<sup>۶</sup> از مدل رگرسیون بقای لگ لجستیک با استفاده از نرم افزار R ۲,۱۰,۰ برای تحلیل چندگانه و مقایسه اثربخشی سه رژیم در شیمی درمانی تکمیلی استفاده کردند، مکلارن و همکارانش<sup>۲۷</sup> از دو مدل لگ لجستیک و شبکه عصبی مصنوعی و مقایسه این دو روش برای پیش‌بینی ضایعات سرطانی پستان (خوش خیم و بدخیم) به روش تصویربرداری رزونانس مغناطیسی و طبقه‌بندی آنها استفاده کردند، مقدمی فرد و همکارانش<sup>۲۸</sup> از مدل خطرات جمعی آلن به عنوان یک روش ناپارامتری که نیاز به پیش فرض خاصی ندارد، برای تحلیل بقای بیماران مبتلا به سرطان و عوامل مؤثر بر آن استفاده کردند.

کورت و همکارانش<sup>۲۹</sup> در ترکیه از روش درخت تصادفی و تجزیه و تحلیل رگرسیون کاکس با شبیه‌سازی مونت کارلو و مقایسه این دو روش برای بقای بیماران مبتلا به سرطان پستان استفاده کردند، همچنین کورت و همکارانش<sup>۳۰</sup> در مطالعه‌ای دیگر تحلیل بقای بی‌زین و تجزیه و تحلیل رگرسیون کاکس را در مجموعه داده‌های شبیه‌سازی شده سرطان پستان اجرا و دو روش مذکور را مقایسه کردند. شاکری و همکارانش<sup>۳۱</sup> از مدل کاکس برای سانسور وابسته بر اساس تابع مفصل (تابع آنالیز حساسیت) جهت مدل‌سازی بقای بیماران مبتلا به سرطان پستان استفاده کردند، با استفاده از شبیه‌سازی دقت مدل ارائه شده را بررسی نموده‌اند. مطالعه این پژوهشگران نشان داد نتایج حاصل از برازش مدل خطرهای متناسب کاکس تحت فرض استقلال سانسور و پیشامد در مورد این افراد می‌تواند برقرار باشد. ابدی و همکارانش<sup>۳۲</sup> از مدل مخاطرات متناسب کاکس برای تجزیه و تحلیل بقای بیماران مبتلا به سرطان پستان استفاده کرده‌اند، آنها معتقد بودند کاکس یک مدل معروف و محبوب برای تجزیه و تحلیل بقا است و به راحتی می‌توان آن را تفسیر کرد، همچنین می‌توان اثر خطرات را پیش‌بینی و طبقه‌بندی کرد.

متغیرهای توضیحی با متغیر پاسخ بقا، یا هر متغیر پاسخ دیگری است که از راست سانسور شده باشد. دلایل رایج بودن این روش مواردی همچون استفاده از زمان بقا، در نظر گرفتن اطلاعات داده‌های سانسور شده و عدم وابستگی به شکل توزیع داده‌ها است.<sup>۱۱</sup> همچنین این مدل علاوه بر رخداد پیشامد، زمان وقوع آن را نیز در نظر می‌گیرد. این مدل علیرغم پیچیدگی‌هایی که در تئوری آن وجود دارد دارای قابلیت‌های بسیاری است. مدل کاکس که در این مطالعه از آن استفاده شده است به دلیل وارد نمودن سایر متغیرها در مدل، علاوه بر توانایی نشان دادن تابع خطر، از ویژگی معرفی متغیرهای معنی‌دار نیز برخوردار است. بعلاوه نویسنده‌گانی مانند شاکری و همکاران،<sup>۱۲</sup> ابدی و همکارانش،<sup>۱۳</sup> باولی و همکارانش،<sup>۱۴</sup> و یون شن و همکارانش<sup>۱۵</sup> با توجه به مزیت‌های رگرسیون کاکس از این روش در تحقیق خود استفاده کرده‌اند.

در کشورهای اروپایی میزان بقای ۵ ساله بیمارانی که مبتلا به سرطان پستان هستند، طی سال‌های ۱۹۹۵-۱۹۹۹، ۷۹٪ برآورد شده است<sup>۱۶</sup> و در دهه اخیر میزان بقای ۵ ساله در اروپای شرقی از ۶۰٪ به ۷۳/۹٪ افزایش یافته است. در مطالعه مارتوز و همکارانش<sup>۱۸</sup> در اسپانیا میزان بقای ۵ ساله ۸۵/۶٪ بدست آمد. در مقایسه با کشورهای توسعه یافته، سرطان پستان در ایران زنان را یک دهه زودتر مبتلا می‌کند که شروع زود هنگام اولین قاعدگی دختران نوجوان، یائسگی دیر هنگام، عدم بارداری و شیردهی و بارداری در سنین بالا، افزایش وزن بر اثر مصرف غذاهای پرچرب به همراه عدم تحرک و نیز استفاده از الکل و سیگار از عوامل افزایش شانس ابتلا به سرطان پستان است.<sup>۱۹</sup> بر اساس مطالعات انجام شده، پیشگیری از سرطان و تشخیص زودرس آن از جمله عوامل حیاتی در کنترل بیماری و افزایش بقای عمر است. بهبود میزان بقای این بیماری مسائل جدیدی از جمله ابداع روش‌های مناسب‌تر جهت غربالگری Screening و پیشگیری از وقوع بیماری و تشخیص به موقع عود Recurrence و متاستاز، بهبود مراقبت از عوارض دراز مدت درمان و حفظ کیفیت زندگی آنان و تصمیم‌گیری‌های پیچیده‌تر در درمان بیماران را در پیش روی پزشکان و محققین قرار می‌دهد.<sup>۲۰</sup> سرطان پستان برحسب اندازه تومور، درگیری غدد لنفاوی و متاستاز به مراحل مختلف تقسیم‌بندی می‌شود. با توجه به شیوع و اهمیت بیماری این سرطان، در بسیاری از موارد امکان شناسایی آن در مراحل اولیه وجود دارد.<sup>۲۱</sup>

جدول ۱ - مرحله بندی پیشرفت سرطان پستان در زنان

میزان بقای ۵ ساله (درصد)	متاستاز	درگیری غدد لنفاوی	اندازه تومور	مراحل پیشرفت سرطان
۹۰-۸۵	ندارد	ندارد	$2 \leq$ سانتیمتر	مرحله ۱
		بین ۱ تا ۳ غدد لنفاوی	$2 \leq$ سانتیمتر	مرحله 2A
۷۰	ندارد	ندارد	$2 \geq$ سانتیمتر و	
		بین ۱ تا ۳ غدد لنفاوی	$5 \leq$ سانتیمتر $2 \geq$ سانتیمتر	
		ندارد	و	مرحله 2B
		بیش از ۳ غدد لنفاوی	$5 \leq$ سانتیمتر $5 \geq$ سانتیمتر $5 \geq$ سانتیمتر	
۶۰-۵۰	ندارد	بین ۴-۹ غدد لنفاوی	بدون تومور یا تومور با هر سائیزی	مرحله 3A
		بیش از ۹ غدد لنفاوی	$5 \geq$ سانتیمتر	مرحله 3B
		بیش از ۱۰ غدد لنفاوی	تومور با هر سائیزی	مرحله 3C
۲۰	دارد	هر تعداد غدد لنفاوی	تومور با هر سائیزی	مرحله ۴

سرطان گسترده تر می شود. در مطالعه لی و همکارانش<sup>۳۱</sup> در چین ۳۰٪ بیماران در مرحله I، ۶۵٪ در مرحله II و تنها ۵٪ در مرحله III مراجعه کرده بودند. در مطالعه حقیقت و همکارانش<sup>۳۲</sup> میزان بقای ۵ ساله در مراحل یک تا چهار به ترتیب، ۹۷٪، ۹۲٪، ۷۰٪ و ۴۷٪ در مطالعه یغمایی و همکارانش<sup>۵</sup> میزان بقا در مراحل یک تا سه برابر ۱۰۰٪، ۷۷٪ و ۲۳٪ محاسبه شده است، در حالی که در مطالعه حاضر میزان بقای ۵ ساله بیماران در مراحل یک تا چهار ۷۲/۲٪، ۶۶/۶٪، ۴۲٪ و ۲۰٪ به دست آمد که با نتایج فوق تفاوت دارد.

همانطور که در جدول ۱ نشان داده شده است، مراحل مختلف سرطان پستان به چگونگی گسترش آن بستگی دارد و با مقیاسی از یک تا چهار سنجیده می شود. تعیین مرحله سرطان، در تصمیم گیری های مربوط به درمان به پزشک کمک می کند. مراحل ۱ تا ۴ که در جدول فوق نشان داده شده است، زمان زنده ماندن را حداقل برای ۵ سال بعد از تشخیص تخمین می زند.

باولی و همکارانش<sup>۱۴</sup> از مدل مخاطرات کاکس برای تجزیه و تحلیل بقای طولانی مدت بیماران مبتلا به سرطان پستان با درمان شیمی درمانی قبل از جراحی استفاده کردند تا بتوانند عوامل مخاطره انگیز وابسته به زمان را شناسایی و تابع ریسک را محاسبه نمایند، یون شن و همکارانش<sup>۱۵</sup> نیز از روش کاکس برای پیش بینی و تجزیه و تحلیل بقا و عوامل مربوط به آزمایش غربالگری بیماران مبتلا به سرطان پستان استفاده کردند.

مراحل مختلف سرطان پستان به چگونگی گسترش آن بستگی دارد و با مقیاسی از یک تا چهار سنجیده می شود. اینکه فرد در کدام مرحله از سرطان پستان است توسط پزشک و از طریق آزمایش ماستکتومی رادیکال تعدیل یافته و لامپکتومی و نمونه برداری از گره های لنفاوی زیر بغل، مشخص می شود. مراحل سرطان پستان به سائیز تومور و چگونگی گسترش سلول های سرطانی بستگی دارد و ممکن است از پستان به سایر نواحی بدن مانند گره های لنفاوی گسترش یابد. در مراحل بالاتر، تومور بزرگ تر و

پروژسترون و فاکتور رشد اپیدرمی، متاستاتیک، درگیری غدد لنفاوی، نوع پاتولوژی، نوع جراحی، هورمون درمانی، شیمی درمانی، رادیوتراپی و وضعیت حیات بیماران در یک فرم که قبلاً تهیه شده بود، ثبت گردید. در این تحقیق، از مدل مخاطرات متناسب کاکس برای تجزیه و تحلیل داده‌ها استفاده شد. این مدل فرض می‌کند که خطر رخداد پیش آمد (شکست) از عبارت زیر پیروی می‌کند:

$$h(t | X) = h_0(t) \cdot \exp(\beta X) \quad (1)$$

به طوری که،  $t$  زمان رخداد پیش آمد،  $h_0(t)$  مخاطره مبنا،  $\beta$  بردار پارامترها (ضرایب رگرسیونی) و  $X$  بردار متغیرهای همراه مربوطه است که می‌تواند ثابت و یا وابسته به زمان باشد. لازم به ذکر است که با استفاده از مدل کاکس این امکان فراهم می‌شود که اثر عوامل تأثیرگذار بر مخاطره مرگ مورد بررسی قرار گیرد. صورت نمایی پارامترهای مدل کاکس زمان وابسته، نشان‌دهنده مخاطره مرگ با تغییر در وضعیت عامل یا عوامل تشکیل دهنده مدل می‌باشد. داده‌ها با استفاده از نرم افزار SPSS نسخه ۲۲ و استفاده از آمار توصیفی با روش مربع کای تجزیه و تحلیل شده است. در نهایت منحنی میزان بقا به روش کاپلان مایر که مبتنی بر آزمون منتل کاکس است، برای اثر متغیرهای مرحله سرطان و شدت آن بر بقا به صورت مجرد و بدون حضور متغیرهای توضیحی ترسیم و مورد ارزیابی قرار گرفت.

### یافته‌ها

در ۴۹۹ بیمار جراحی شده، کمترین سن ۲۴ سال و بالاترین سن ۸۷ سال بوده است. ۵۲ درصد بیماران ۵۰ سال، و یا بیش از ۵۰ سال سن داشتند. میانگین ( $\pm$  انحراف معیار) و میانه سنی بیماران بترتیب در حدود  $50/3$  ( $\pm 11/1$ ) و ۵۱ سال و میانگین و میانه اندازه تومور در بیماران مورد مطالعه به ترتیب حدوداً  $3/6$  و ۳ سانتی‌متر محاسبه شده است. با توجه به داده‌های جدول ۲، برای ۹٪ از بیماران سابقه فامیلی گزارش شده است. گزارشات منتشر شده نشان می‌دهد که در آمریکا ۵٪-۱۰٪ از مبتلایان به سرطان پستان، دارای سابقه فامیلی هستند، همچنین ۲۰ تا ۳۰ درصد خانم‌های مبتلا به این نوع سرطان، حداقل یکی از بستگان درجه یک آنها، قبلاً دچار سرطان پستان بوده است.<sup>۳۵</sup> داده‌ها نشان می‌دهد که نزدیک به نیمی از افرادی که در مدت ذکر شده

در ایران نیز مطالعات مختلفی در مورد بقای بیماران مبتلا به سرطان پستان انجام شده است. در این مطالعات بقای ۱-۵ ساله این گونه از بیماران گزارش گردیده است.<sup>۳۲ و ۳۳</sup> در مطالعه یغمایی و همکارانش<sup>۵</sup> اثر متغیرهای تأثیرگذار بر میزان بقا مانند وضعیت گیرنده‌های استروژن و پروژسترون، فاکتور رشد اپیدرمی، درجه بدخیمی، درگیری غدد لنفاوی و حتی روش درمان در نظر گرفته نشده است. در مطالعه اکبری و همکارانش<sup>۷</sup> نیز متغیرهای مهمی از جمله متاستاز، مرحله بیماری، درجه بدخیمی بیان نشده و از لحاظ نوع درمان، فقط شیمی درمانی و انواع آن گزارش شده است. همچنین در مطالعه کسائی و همکارانش<sup>۳۳</sup> و سدهی و همکارانش<sup>۳۴</sup> بقای بیماران مبتلا به سرطان پستان را فقط با توجه به گروه‌های سنی مختلف بررسی کرده‌اند. همچنین در هر دو مطالعه‌ای که توسط کورت و همکارانش<sup>۲۹ و ۳۰</sup> انجام شد، به متاستاز که یکی از متغیرهای اصلی و تأثیرگذار بر بقای بیماران مبتلا به سرطان پستان است، اشاره‌ای نشده است.

در این مطالعه، ضمن مورد توجه قرار دادن کلیه عوامل تأثیرگذار بر بقای بیماران مبتلا به سرطان پستان، بر اساس روش انتخاب شده برای طراحی تابع رگرسیونی، مدلی برای پیش‌بینی بقا مبتنی بر عوامل (۱) هورمون درمانی و گیرنده‌های استروژن و پروژسترون، (۲) متاستاز، (۳) مراحل پیشرفت تومور و (۴) سن بیمار، ارائه می‌گردد. این مقاله با بررسی بیماران مبتلا به سرطان پستان، که در بخش رادیوتراپی بیمارستان بعثت تهران در طی سال‌های ۱۳۸۹ تا ۱۳۹۴ تحت درمان قرار گرفتند، میزان بقای ۱، ۲ و ۵ ساله این دسته از بیماران را نیز ارائه می‌دهد.

### مواد و روش‌ها

این مطالعه، یک مطالعه مشاهده‌ای و از نوع گذشته‌نگر است. در این تحقیق ۴۹۹ بیمار با تشخیص قطعی سرطان پستان از نوع مهاجم، مورد بررسی قرار گرفتند. این بیماران که از ابتدای فروردین ۱۳۸۹ الی پایان اسفند ۱۳۹۳ به بخش رادیوتراپی آنکولوژی بیمارستان بعثت تهران مراجعه کرده بودند، پس از عمل جراحی، تحت درمان‌های کمکی شیمی درمانی، رادیوتراپی و هورمون درمانی قرار گرفتند. اطلاعات مورد نیاز این تحقیق از بخش رادیوتراپی بیمارستان، و اطلاعات ناقص از طریق تماس تلفنی با بیماران، تکمیل شد. اطلاعات مربوط به هر بیمار شامل سن، سابقه فامیلی، مرحله، درجه بدخیمی، اندازه تومور، وضعیت گیرنده‌های استروژن و

از بیماران مراجعه‌کننده، ۳۰۷ بیمار (۶۱/۵٪) دارای درگیری غدد لنفاوی و ۳۸/۵٪ آنها بدون درگیری غدد لنفاوی بوده‌اند. در افرادی که تحت بررسی تومور مارکرها قرار گرفته بودند، در ۶۶٪ موارد گیرنده‌های استروژن مثبت و در بررسی Her2 در حدود ۳۵٪ موارد مارکر مثبت بود. مطابق اطلاعات کسب شده از پرونده بیماران، شیمی درمانی، رادیوتراپی و هورمون درمانی به ترتیب در ۹۷/۸٪، ۸۹٪ و ۶۶/۷٪ افراد انجام شده بود. از بیماران مورد مطالعه قرار گرفته، ۱۱۳ بیمار (۲۲/۶٪) به دلیل عمده متاستاز فوت کردند و ۳۸۶ بیمار (۷۷/۴٪) در قید حیات هستند.

در بالا، به بیمارستان بعثت تهران مراجعه کرده‌اند، دارای تحصیلات زیردیپلم و یا بی‌سواد بوده‌اند، که از این میان، اکثریت آنها یعنی حدوداً ۸۵٪ خانه‌دار بودند. ۴۳۰ نفر اندازه تومور کمتر از ۵ سانتی‌متر داشته‌اند که ۸۲ مورد (۱۹٪) منجر به مرگ شده است و ۶۹ نفر اندازه تومور بالای ۵ سانتی‌متر داشته‌اند که ۴۴/۹٪ آن منجر به مرگ بیمار شده است. نوع پاتولوژی ۸۸٪ از بیماران مورد مطالعه از نوع کارسینوم داکتال (مجریایی) مهاجم، و فقط ۱۲٪ موارد از نوع کارسینوم درجا تشخیص داده شد. داده‌ها نشان می‌دهد که جراحی MRM در ۷۳/۱٪ از این بیماران انجام شده است.

جدول ۲ - توزیع فراوانی مشخصه‌های بیماران مبتلا به سرطان پستان

متغیر	تعداد	درصد	متغیر	تعداد	درصد	متغیر	تعداد	درصد
کمتر از ۵۰ سال	۲۴۰	۴۸/۰	دارد	۴۴	۸/۸	گروه‌های سنی	۳۳۰	۶۶/۱
۵۰ سال و بالاتر	۲۵۹	۵۲/۰	ندارد	۴۵۵	۹۱/۲	سابقه فامیلی	۱۶۹	۳۳/۹
زیر دیپلم و بی‌سواد	۲۳۷	۴۷/۳	خانه‌دار	۴۲۴	۸۵/۰	گیرنده هورمونی	۲۶	۵/۲
دیپلم	۲۰۳	۴۰/۷	کارمند	۴۲	۸/۴	منفی	۲۰۷	۴۱/۵
تحصیل کرده	۵۹	۱۲/۰	دیبر	۳۳	۶/۶	I	۲۶۶	۵۳/۳
فارس	۳۳۷	۶۷/۵	I	۶۱	۱۲/۳	درجه بدخیمی	۲۶۶	۵۳/۳
ترک	۷۵	۱۵/۰	II	۲۵۷	۵۱/۵	هورمون درمانی	۳۳۰	۶۶/۱
لر و کرد	۵۵	۱۱/۰	III	۶۸	۱۳/۶	شیمی درمانی	۴۸۸	۹۷/۸
شمالی	۳۲	۶/۴	IV	۱۱۳	۲۲/۶	نوع درمان	۴۴۴	۸۹/۰
مثبت	۲۲۸	۳۵/۷	دارد	۳۰۷	۶۱/۵	رادیوتراپی	۴۴۴	۸۹/۰
گیرنده Her2	۲۷۱	۶۴/۳	ندارد	۱۹۲	۳۸/۵	نوع کارسینوما مهاجم	۴۳۹	۸۸/۰
منفی	۲۷۱	۶۴/۳	ندارد	۱۹۲	۳۸/۵	نوع کارسینوما درجا	۶۰	۱۲/۰
ماستکتومی	۳۶۵	۷۳/۱	دارد	۱۱۳	۲۲/۶	پاتولوژی	۳۸۶	۷۷/۴
رادیکال	۱۳۴	۲۶/۹	ندارد	۳۸۶	۷۷/۴	زنده وضعیت	۳۸۶	۷۷/۴
حفظ پستان	۱۳۴	۲۶/۹	ندارد	۳۸۶	۷۷/۴	بقاء فوت	۱۱۳	۲۲/۶

جدول ۳- میزان بقای زنان مبتلا به سرطان پستان به تفکیک سن

گروه سنی	میزان بقا		
	ساله ۱	ساله ۲	ساله ۵
زیر ۵۰ سال	٪۹۲/۵	٪۸۷/۸	٪۷۷/۲
بین ۵۰-۷۰ سال	٪۹۴/۶	٪۸۵/۸	٪۶۱/۵
بالای ۷۰ سال	٪۵۲/۶	٪۲۵	٪۲۰
کل بیماران	٪۸۷	٪۶۳	٪۱۶

جدول ۴- میزان بقای زنان مبتلا به سرطان پستان به تفکیک بیماری

مرحله بیماری	میزان بقا		
	ساله ۱	ساله ۲	ساله ۵
I	٪۹۸/۲	٪۹۷/۵	٪۷۲/۲
II	٪۹۷/۹	٪۹۷	٪۶۶/۶
III	٪۹۴/۸	٪۹۲/۸	٪۴۲
IV	٪۷۴	٪۴۹/۳	٪۲۰
کل بیماران	٪۸۷	٪۶۳	٪۱۶

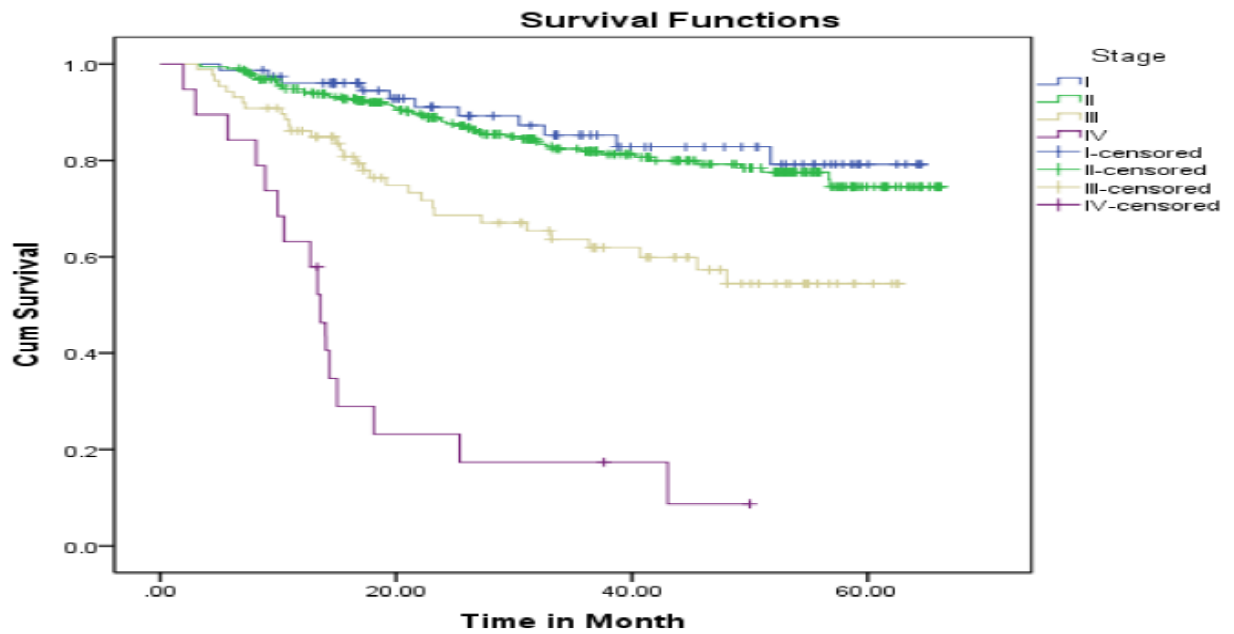
آزمون مندل کاکس نشان داد که بین زمان بقای بیمارانی که در مراحل مختلف بیماری بوده‌اند اختلاف معنی‌داری وجود داشت ( $P < 0/001$ )، طوری که بقای بیماران در مراحل اولیه بیماری بیشتر بود (نمودار ۱).

آزمون مندل کاکس نشان داد که میان میزان بقای بیماران با درجه بدخیمی متفاوت، اختلاف معنی‌داری وجود داشت ( $P = 0/007$ )، طوری که بیمارانی که درجه بدخیمی (شدت) بیماری آنها بالاتر بوده، از منحنی بقای کمتری برخوردار بوده‌اند (نمودار ۲).

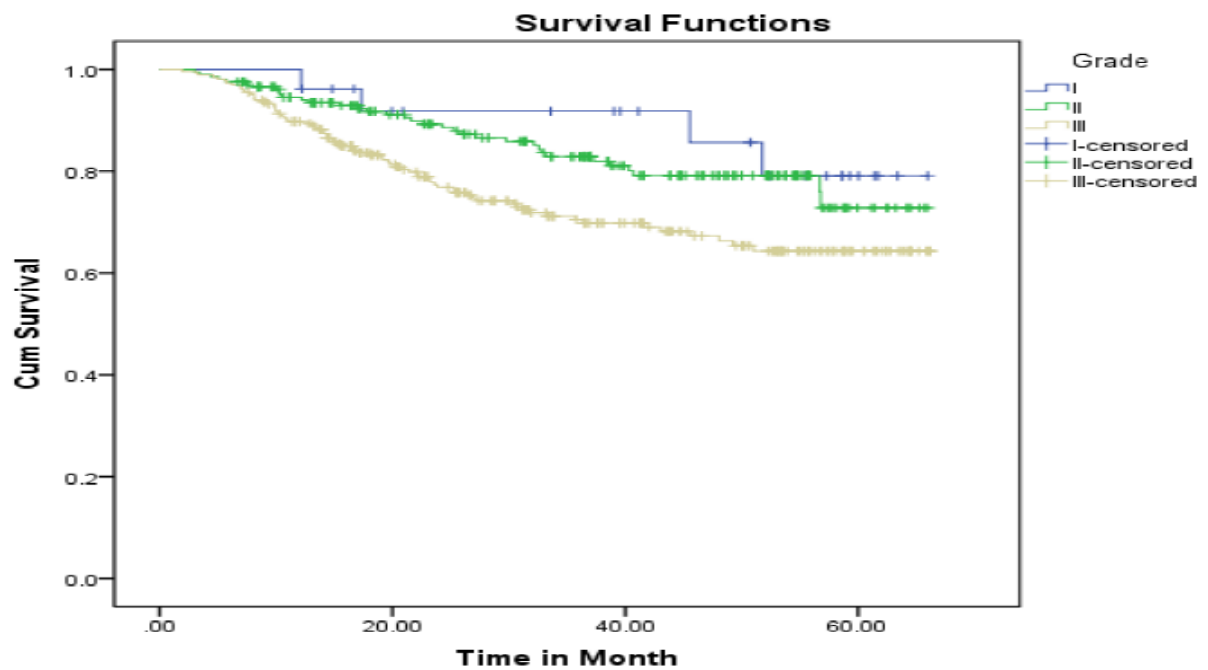
در این تحقیق مدل مخاطرات متناسب کاکس مناسب با روش گام به گام و بررسی اثر متغیرهای گروه سنی، سابقه فامیلی، قومیت، وضعیت شغلی، میزان تحصیلات، مرحله بیماری، درجه بدخیمی، اندازه تومور، متاستاز، گیرنده فاکتور رشد اپیدرمی، گیرنده استروژن پروژسترون، درگیری غدد لنفاوی، نوع پاتولوژی، نوع جراحی و نوع درمان بر طول عمر بیماران طراحی شد. جدول ۵ نشان می‌دهد که متغیرهای متاستاز، اندازه تومور، سن بیمار و وضعیت هورمون درمانی بر روی بقای بیمار تأثیر دارند.

تجزیه و تحلیل داده‌ها نشان می‌دهد که میزان بقای ۱ و ۲ ساله بیماران بر حسب تحصیلات آنها تفاوت قابل ملاحظه‌ای ندارند، اما میزان بقای ۵ ساله بیماران تحصیل کرده ۸۲٪، بیماران دیپلم ۶۹٪ و بیمارانی که دارای سطح تحصیلات زیر دیپلم و بی‌سواد بودند، ۵۸٪ محاسبه شد. در نتیجه مشخص شد که با افزایش سواد زنان، احتمال شناخت از سرطان و خودآزمایی پستان افزایش می‌یابد. جدول ۳ میزان بقای ۱، ۲، ۵ و ۱۰ ساله را برای گروه‌های مختلف سنی نشان می‌دهد. این جدول نشان می‌دهد که با افزایش سن، تفاوت بقای مشاهده شده نیز بیشتر شده است. در واقع با افزایش سن، بقای مشاهده شده بیماران سرطانی کاهش می‌یابد که ناشی از مراجعه دیرهنگام افراد در مراحل پیشرفته بیماری است، همچنین خطر مرگ ناشی از سایر علل برای افراد مسن‌تر بیشتر است. میزان بقای ۱ ساله در بیماران در گروه سنی بین ۷۰-۵۰ بیشتر از بیماران زیر ۵۰ سال است، زیرا در طول مدت بررسی، تعدادی از بیماران در پایان زمان مطالعه، به دلیل افزایش سن، به گروه دوم پیوستند. بر اساس سیستم استیجینگ و روش [Tumor, Nodes, Metastases (TNM)] مرحله شناسایی سرطان در این مطالعه، ۱۲/۳٪ در مرحله I، ۵۱/۵٪ در مرحله II، ۱۳/۶٪ در مرحله III و ۲۲/۶٪ در مرحله IV بودند که نشان می‌دهد اکثر بیماران در مرحله II و IV شناسایی شدند. همچنین اکثر بیماران با گرید III به بیمارستان مراجعه کردند. جدول ۴ میزان بقای ۱، ۲، ۵ و ۱۰ ساله را به تفکیک مرحله بیماری از زمان تشخیص، نشان می‌دهد. لازم به توضیح است که با توجه به اینکه از زمان شناسایی سرطان پستان کلیه بیماران مورد مطالعه، ۵ سال تمام نگذشته است، لذا بقای ۵ ساله فقط برای آن دسته از بیماران محاسبه شده است که از زمان شناسایی بیماری آنها حداقل ۵ سال گذشته باشد.

در این مطالعه، با انجام تحلیل یک متغیره، منحنی‌های بقای بیماران با توجه به مرحله بیماری با کمک روش کاپلان مایر و مبتنی بر آزمون مندل کاکس مورد مقایسه قرار گرفت که این آزمون نشان داد بین طول عمر (زمان بقای) بیمارانی که در مراحل مختلف بیماری بوده‌اند، اختلاف معناداری وجود دارد ( $P < 0/001$ ) و بیمارانی که در مرحله ابتدایی بوده‌اند، از منحنی بقای بالاتری برخوردارند. به این معنی که افراد در مرحله پیشرفته بیماری (IV) از طول عمر کمتری برخوردارند.



نمودار ۱ - منحنی بقای بیماران مبتلا به سرطان پستان با توجه به مرحله بیماری



نمودار ۲ - منحنی بقای بیماران مبتلا به سرطان پستان با توجه به درجه بدخیمی



جدول ۵ - برآورد حاصل از برازش مدل رگرسیون مخاطرات متناسب کاکس

متغیر	ضرایب رگرسیونی	خطای معیار	آماره والد	مقدار احتمال	خطر نسبی
سن	۰/۰۴۴	۰/۰۱۰	۱۸/۰۳۴	< ۰/۰۰۱	۱/۰۴۵
اندازه تومور	۰/۲۲۹	۰/۰۳۱	۵۴/۶۶۸	< ۰/۰۰۱	۱/۲۵۷
متاستاز	۲/۴۳۱	۰/۲۰۸	۱۳۶/۴۵۱	< ۰/۰۰۱	۰/۰۸۸
هورمون درمانی	۰/۴۶۲	۰/۱۹۷	۵/۴۹۴	۰/۰۱۹	۱/۵۸۷

جدول ۶ - فاکتورهای شناسایی شده مرتبط بر بقای سرطان پستان توسط رگرسیون کاکس در مقالات دیگر

فاکتورهای اصلی تأثیرگذار بر مدل							سال انتشار	مرجع
سن	درگیری غدد لنفاوی	پیشینه تومور خوش خیم	مرحله بیماری	درجه بدخیمی	اندازه تومور	هورمون درمانی	متاستاز	
*	*	*	*	*				رجائی فرد و همکاران ۱۳۸۴
			*					یغمایی و همکاران ۱۳۸۶
	*	*			*	*		کورت و همکاران ۲۰۰۹
	*	*			*	*		کورت و همکاران ۲۰۰۹
			*					شاکری و همکاران ۱۳۹۰
					*	*		فردمال و همکاران ۱۳۹۳
	*	*			*	*		مدل این مقاله ۱۳۹۴

مرحله بیماری، درجه بدخیمی، گیرنده فاکتور رشد اپیدرمی، گیرنده استروژن پروژسترون، درگیری غدد لنفاوی، نوع پاتولوژی، نوع جراحی، شیمی درمانی، رادیوتراپی) و مخاطره بیمار رابطه معناداری وجود ندارد، رد می‌شود. در نهایت مدل رگرسیون کاکس که به مدل مخاطرات متناسب کاکس معروف است، با توجه به ضرایب رگرسیونی متغیرهای تأثیرگذار، بصورت سطر آخر جدول ۷ برآورد شد.

با توجه به جدول فوق مشخص شد که فقط متغیرهای سن ( $P < ۰/۰۰۱$ )، اندازه تومور ( $P < ۰/۰۰۱$ )، متاستاز ( $P < ۰/۰۰۱$ ) و هورمون درمانی ( $P = ۰/۰۱۹$ )، با طول عمر بیماران ارتباط معناداری دارند. سایر متغیرها به دلیل مقدار احتمال بالاتر از ۰/۱۰ از مدل خارج شدند، زیرا در غیر این صورت فرضیه  $H_0$  که بیان می‌کند، بین دیگر متغیرها (سابقه فامیلی، قومیت، وضعیت شغلی، میزان تحصیلات،

جدول ۷- مدل های ارائه شده بر مبنای فاکتورهای شناسایی شده در جدول ۶

مدل مخاطره	سال انتشار	مرجع
$h(t X) = h_0(t). \exp(2.91 \text{ Age} + 3.46 \text{ History of Benign Tumor} + 2.5 \text{ Grade} + 11.06 \text{ Metastasis})$	۱۳۸۴	رجایی فرد و همکاران
$h(t X) = h_0(t). \exp(0.55 \text{ Age} + 1.36 \text{ Stage})$	۱۳۸۶	یغمایی و همکاران
$h(t X) = h_0(t). \exp(0.02 \text{ Age} + 0.13 \text{ Tumor Size} + 1.18 \text{ Involvement of Lymph Nodes} + 0.5 \text{ Hormone Therapy})$	۲۰۰۹	کورت و همکاران
$h(t X) = h_0(t). \exp(0.02 \text{ Age} + 0.24 \text{ Tumor size} + 0.7 \text{ Involvement of Lymph Nodes} + 0.8 \text{ Hormone Therapy})$	۲۰۰۹	کورت و همکاران
$h(t X) = h_0(t). \exp(0.55 \text{ Stage})$	۱۳۹۰	شاکری و همکاران
$h(t X) = h_0(t). \exp(5.15 \text{ Tumor size} + 10.4 \text{ Metastasis})$	۱۳۹۳	فردمال و همکاران
$h(t X) = h_0(t). \exp(0.44 \text{ Age} + 0.22 \text{ Tumor size} + 2.43 \text{ Metastasis} + 0.46 \text{ Hormone Therapy})$	۱۳۹۴	مدل این مقاله

## بحث

هدف اصلی مطالعات بقاء تعیین اثر فاکتورهای مهم بیماری در مدت زمان وقوع یک پیشامد پزشکی مانند عود بیماری، مرگ بیمار و غیره می باشد. مدل سازی در این نوع مطالعات ابزاری است که به دنبال پاسخگویی به سوالات مذکور است. جداول ۶ و ۷، عوامل خطر و تابع بقای هفت مدل پیشنهاد شده در ادبیات را با عوامل خطر ساز و مدل این مطالعه، مقایسه می کند.

مطالعه رجایی فرد و همکارانش<sup>۴</sup> نشان داد سن به هنگام تشخیص (بالای ۴۸ سال) ( $P < 0.05$ ) با خطر نسبی ۲/۹۱، پیشینه تومور خوش خیم ( $P < 0.01$ ) با خطر نسبی ۳/۴۶، بیماری که درجه بدخیمی آنها III ( $P < 0.05$ ) بوده، با خطر نسبی ۲/۵ و متاستاز ( $P < 0.01$ ) با خطر نسبی ۱۱/۰۶ از عوامل پرمخاطره در بیماران شناخته شده است. در مطالعه یغمایی و همکارانش<sup>۵</sup> متغیرهای سن ( $P = 0.002$ ) با خطر نسبی ۱/۰۶ و مرحله بیماری در زمان عمل جراحی ( $P < 0.001$ ) با خطر نسبی ۳/۸۹ فاکتورهای اساسی و مؤثر بر بقای بیماران شناخته شده اند. کورت و همکارانش<sup>۲۹</sup> دو پژوهش در زمینه سرطان پستان و روش های تحلیل بقای

بیماران مبتلا به این سرطان انجام داده اند. نتایج بدست آمده نشان داد عوامل مؤثر بر بقای بیماران در هر دو پژوهش یکسان ولی دارای ضرایب رگرسیون متفاوت است. همچنین شاکری و همکارانش<sup>۱۲</sup> معتقدند، مرحله بیماری فاکتوری مهم برای بقاء و متقابلاً مهمترین عامل مخاطره برای بیماران مبتلا به سرطان پستان است. جدول فوق این مطلب را در اکثر موارد تأیید می کند. درست است که در بعضی مطالعات مانند مطالعه رجایی فرد و همکارانش<sup>۴</sup> مرحله بیماری به عنوان یک فاکتور برای بقاء معرفی نشده اما متاستاز که خود زیر مجموعه مرحله بیماری است، بطور مجزا یکی از فاکتورهای اساسی پرمخاطره در نظر گرفته شده است که در مطالعه رجایی فرد مهمتر از مراحل دیگر بوده است. در مطالعه فردمال و همکارانش<sup>۳۶</sup> از آنجایی که همه بیمارانی که آنها مطالعه کردند در بدو ورود، فاقد متاستاز بودند، اما در طی مطالعه آنها برخی از بیماران متاستاز شدند.

این متغیر، به صورت یک متغیر زمان وابسته وارد مدل نهایی شده و به همین دلیل نسبت مخاطره بالاتری را به خود اختصاص داده است. همچنین در این مدل اندازه تومور ( $P < 0.05$ ) در هر زمان رابطه معناداری با مخاطره مرگ را

نشان می‌دهد. مدل پیشنهادی این مقاله، به شکل نسبتاً جامع‌تری نسبت به مدل‌های دیگر، توانسته ۴ فاکتور مهم سن بیمار، اندازه تومور، هورمون درمانی و متاستاز را در میزان بقای بیماران در نظر بگیرد. بر اساس جدول ۷، به دلیل آنکه به استثنای دو مدل، دیگر مدل‌ها نشان می‌دهند که سن در بروز پیش‌آگهی و خیم در مبتلایان به سرطان پستان نقش اساسی دارد، لذا می‌توان افزایش سن را از عوامل جدی در مخاطره بقاء یک بیمار به سرطان پستان دانست. در مطالعات فردمال و همکارانش،<sup>۳۶</sup> شاکری و همکاران<sup>۱۳</sup> عامل سن مخاطره مرگ را ۱/۵ برابر بیماران با سن تشخیص زیر ۵۰ سال بوده است هرچند که این نتیجه به لحاظ آماری معنی‌دار نبود. هورمون درمانی، سلول‌های سرطانی را از هورمون استروژن که برخی سلول‌های سرطانی پستان برای رشد به آن نیاز دارند، محروم می‌کند. این مطالعه نیز نشان داد که هورمون درمانی می‌تواند به عنوان یک درمان کمکی همراه ۳ عامل دیگر به بقای بیماران مبتلا به سرطان پستان کمک کند.

ارتباط سن در زمان تشخیص و بقای بیماری در مطالعات مختلف نتایج متفاوتی داشته است بطوری که در برخی از مطالعات رابطه معکوسی بین بالا بودن سن بیمار در هنگام تشخیص و میزان بقای فرد نشان داده شده است.<sup>۷۶</sup> در مطالعه حاضر نیز مخاطره مرگ که رابطه عکسی با بقای بیماران دارد، با افزایش سن بیمار در هر دو مدل تک متغیره و چندگانه افزایش یافته است. میانگین سن بیماران حدوداً  $50/3 \pm 11/1$  سال بوده است، درحالی‌که میانگین سن بیماران مطالعه کارلو و همکارانش<sup>۳۷</sup> در تگزاس ۵۶/۷ سال و در مطالعه یانگ و همکارانش<sup>۳۸</sup> در چین کمتر یا مساوی ۴۵ سال بوده است. احتمال بقاء در گروه سنی زیر ۵۰ سال برابر ۸۱٪، در گروه سنی بالای ۵۰ سال ۷۳٪، در گروه سنی بالای ۶۵ سال ۵۸٪ و در گروه سنی بالای ۷۵ سال برابر ۲۲٪ محاسبه شد. اما در مطالعه‌ای که توسط ونکاتسان و همکارانش<sup>۳۹</sup> در هند جنوبی انجام شد سن تشخیص بر بقاء اثر معناداری نداشت. از نظر وضعیت اشتغال، ۸۵٪ موارد خانه‌دار بودند و تنها ۱۵٪ موارد شاغل بودند، نزدیک به نیمی از افراد تحصیلات زیردیپلم و بی‌سواد بوده‌اند. همچنین ۱۹۰ نفر از بیماران که خانه‌دار بوده‌اند از خانواده‌های نظامی و ۹۸ نفر از بیماران خانه‌دار نظامی دارای تحصیلات زیر دیپلم و بی‌سواد بوده‌اند که نتایج نشان می‌دهد با کاهش سطح سواد، زنان برای انجام خودآزمایی پستان و مراجعه به پزشک برای

معاینه پستان‌ها کمتر اقدام می‌کنند. هرچه سطح آگاهی در جامعه بالاتر باشد و نگرش مثبت آنها در این زمینه تقویت شده باشد، مسلماً عملکردهای بهتری در این زمینه خواهند داشت. در مطالعه‌ای که توسط حسین و همکارانش<sup>۴۰</sup> در سوئد انجام شد، تحصیلات بالاتر با تشخیص بیماری در مراحل پایین‌تر همراه بود. بررسی توزیع انواع بدخیمی در مطالعه حاضر نشان داد که ۸۸٪ موارد کارسینوم مجاری مهاجم بودند که نتیجه مشابهی در مطالعه اکبری و همکارانش<sup>۳۶</sup> ۹۳٪ بیماران، در مطالعه فردمال و همکارانش<sup>۳۶</sup> ۸۸/۷٪ بیماران و در مطالعه یغمایی و همکارانش<sup>۵</sup> ۸۰٪ بیماران دارای کارسینوم مجاری مهاجم بوده‌اند. اندازه تومور نیز در این مطالعه بر مخاطره مرگ این بیماران اثر معناداری داشت بطوری که بر اساس یافته‌های این مطالعه مخاطره مرگ برای بیمارانی که دارای اندازه تومور بیش از ۵ سانتی‌متر بودند، ۲ برابر بیمارانی که اندازه تومورشان بین ۲-۵ سانتی‌متر و ۳ برابر بیمارانی بود که دارای تومور با قطر کمتر از ۲ سانتی‌متر بودند. در مطالعه ایوانوسکی و همکارانش<sup>۱۶</sup> در لتونی، پوتر و همکارانش<sup>۴۱</sup> در هلند نیز اندازه تومور بر بقاء مؤثر بود. در مطالعه حاضر میزان بقای ۱، ۲ و ۵ ساله بیماران به ترتیب برابر ۸۷/۳٪، ۶۲/۵٪ و ۱۶/۱٪ به دست آمد که میزان بقای ۱ ساله این بیماران با مطالعات سدهی و همکارانش<sup>۳۴</sup> در زابل (بقای ۱-۵ ساله به ترتیب برابر ۸۳٪، ۷۱٪، ۶۷٪، ۵۹٪ و ۵۱٪)، یغمایی و همکارانش<sup>۵</sup> در سمنان (بقای ۳، ۵، ۱ و ۱۰ ساله به ترتیب برابر ۸۶/۹٪، ۶۲٪، ۵۸٪ و ۴۷٪) تقریباً مشابه اما با مطالعه فاضلی و همکارانش<sup>۴۲</sup> در اراک (بقای ۱-۵ ساله به ترتیب برابر ۹۸٪، ۹۶٪، ۹۲٪، ۸۹٪ و ۸۷٪) کمی متفاوت است. در مطالعه یغمایی و همکارانش<sup>۵</sup> میزان بقای ۱، ۳ و ۵ ساله بیماران در مرحله I، ۱۰۰٪ محاسبه شده که با نتایج بدست آمده در این پژوهش متفاوت است. از طرفی در مطالعه رجائی فرد و همکارانش<sup>۲</sup> این مقادیر به ترتیب برابر ۹۹٪، ۸۵٪ و ۸۰٪ بدست آمده است. در مطالعه یغمایی و همکارانش<sup>۵</sup> میزان بقای بیماران در مرحله II، ۸۶٪، ۷۷٪ و ۷۷٪. به همین ترتیب بقای بیماران در مرحله III، ۷۶٪، ۳۸٪ و ۲۳٪ به دست آمده است که نشان می‌دهد میزان بقای بیماران در این پژوهش بالاتر بوده است. دلایل این تفاوت، با توجه به رگرسورهای تشکیل‌دهنده معادله هریک، در بخش بعدی این مقاله بحث شده است. در عین حال بقای ۵ ساله این بیماران با مطالعات ذکر شده تفاوت چشمگیری دارد زیرا مدت

پروتکل درمانی، یک اجماع جهانی وجود ندارد، اما با توجه به عوامل تأثیرگذار بدست آمده در این مطالعه، از قبیل سن، اندازه تومور، متاستاز و هومون درمانی که با میزان بقای بیماران مبتلا به سرطان پستان ارتباط مستقیم دارند، می‌توان توجه بیش از پیش به این عوامل را به جامعه پزشکان توصیه کرد. همچنین افزایش اطلاع‌رسانی و آموزش به خانم‌ها در مورد معاینه منظم پستان‌ها در جهت شناسایی سرطان پستان در مراحل پایین‌تر و عملکرد مناسب ضروری است، لذا می‌توانیم با تأکید بر اهمیت آموزش در مورد انجام تست‌های خودآزمایی و غربالگری پستان توسط مددجویان در مراکز بهداشتی درمانی موجب افزایش آگاهی آنها و در نتیجه شناسایی سریع بیماری مربوطه باشیم. از طرفی می‌توان در تحقیقات آتی تعیین نمود که کدام فرآیند درمان بر میزان بقای بیماران مبتلا به سرطان پستان تأثیرگذارتر است.

#### تشکر و قدردانی

از ریاست محترم بیمارستان بعثت تهران، کارکنان محترم بخش رادیوتراپی این بیمارستان و تمام کسانی که با همکاری صمیمانه و با در اختیار گذاشتن اطلاعات، راه را برای انجام این پژوهش هموار نمودند، تشکر و قدردانی می‌گردد.

دکتر کریم آتشگر - تحلیل بقای بیماران مبتلا به سرطان پستان ...

پیگیری بقای بیماران این مطالعه محدود و بیشتر بیماران در مراحل پیشرفته بیماری و متاستاتیک مراجعه کرده و تشخیص قطعی داده شدند و این امر موجب کاهش بقای ۵ ساله پس از اقدامات درمانی، شده است. این در حالی است که میزان بقای ۵ ساله در دهه اخیر در کشورهای اروپای شرقی از ۶۰٪ به ۷۳٪ افزایش یافته است.<sup>۴۳</sup> همچنین در مطالعه سنت و همکارانش<sup>۱۷</sup> بیشترین بقا در کشورهای فنلاند و سوئد با ارقام ۸۲ و ۸۳ درصد گزارش شده است.

#### نتیجه‌گیری

این تحقیق با بررسی ۴۹۹ بیمار مبتلا به سرطان سینه و با انجام تجزیه و تحلیل آماری توانست یک مدل احتمال بقا را پیشنهاد دهد. مدل ارائه شده می‌تواند برای پروتکل درمانی به پزشکان کمک نماید. این مطالعه نشان می‌دهد که خطر مرگ در بیماران مبتلا به سرطان پستان که تحت هورمون درمانی قرار گرفته‌اند، بسیار کمتر از بیمارانی است که قادر به هورمون درمانی نبوده‌اند. زیرا بیمارانی که هورمون درمانی شدند، دارای گیرنده استروژن مثبت بوده‌اند که پیش‌آگهی مناسبی برای این بیماری است. طبق نتایج بدست آمده، بیمارانی که در مراحل ابتدایی بیماری غدد لنفاوی درگیر نداشته باشند و درمان مناسب دریافت کنند، طول عمر بیشتری خواهند داشت. هر چند که برای

**Abstract:**

## **Analysis of Survival Data of Patient with Breast Cancer Using Cox Regression Model**

*Atashgar K. Ph.D*<sup>\*</sup>, *Molana S. H. MD*<sup>\*\*</sup>, *Biglarian A. Ph.D*<sup>\*\*\*</sup>, *Sheikhaliyan A.*<sup>\*\*\*\*</sup>

(Received: 28 Nov 2015      Accepted: 23 Feb 2016)

**Introduction & Objective:** Breast cancer is the most common cancer in women and the second leading cause of cancer related mortality after lung cancer. Survival models, a regression equation that determines what the life of a patient with a particular disease affects. The survival of patients with breast cancer as one of the main criteria to measure the impact of cancer control and treatment can be accepted. So that the survival rate is an important indicator to assess the effectiveness of diagnosis and the treatment effect of breast cancer treatment. The aim of this study was to determine the survival rate of patients with breast cancer who referred to hospital by air force mission of the Islamic Republic, using a Cox regression model.

**Materials & Methods:** In this longitudinal study of 499 patients with breast cancer during the years 1389 to 1394 after surgery, treatment aids such as hormone therapy, chemotherapy and radiotherapy had been investigated, and clinical characteristics, treatment and condition of their survival were recorded.

**Results:** The mean age ( $\pm$  SD) of patients was 3.50 ( $\pm$  1.11) years. The most common type of malignancy were invasive duct carcinoma by 88% and 18% of patients with stage III disease had been admitted. One, two and five -year survival of the patient was 87%, 63% and 50%, respectively. Statistical analysis showed that age, tumor size, metastasis and hormone therapy was a significant relationship with the risk of death in these patients, so Cox regression survival model in this study, based on this proposal, and survival analysis based on it is done.

**Conclusions:** Survival following diagnosis of cancer has decreased with the increasing of age groups. The decreasing rate for age group of 75+ is noticeable. This study shows that the risk of death in patients who undergo hormone therapy are much lower than patients who were not able to hormone therapy because patients who were treated with testosterone, estrogen and progesterone receptors were positive prognosis for this disease. As well as patients who have lymph nodes involved in the early stages of the disease were identified and receive appropriate treatment, life will be more. Therefore, education to early diagnosis of breast cancer in women must be considered and followed seriously.

***Key Words: Survival Rate, Breast Cancer, Cox Regression***

<sup>\*</sup> Assistant Professor of Malek Ashtar University of Technology, Department of Industrial Engineering, Tehran, Iran

<sup>\*\*</sup> Associated Professor of Islamic Republic of Iran University of Medical Sciences, Radiotherapy and Oncology Specialist, Tehran, Iran

<sup>\*\*\*</sup> Associated Professor of Sciences University of Social Welfare & Rehabilitation Sciences, Department of Biostatistics, Tehran, Iran

<sup>\*\*\*\*</sup> Graduate Student of Malek Ashtar University of Technology, Department of Industrial Engineering, Tehran, Iran

## References:

1. Abediyan kasgari K, Shah Hosseini Z, Adeli H. Health beliefs of women about performing mammography in health centers of Sari in 1383. *Journal of Mazandaran University of Medical Sciences*. 2006; 16: 90-98.
2. www.mehrnews.com
3. www.rasekhood.net
4. Rajaiefard A, Talei A, Baneshi M. Survival Analysis Models for Breast Cancer Patients in Shiraz, 1371-1380. *Journal of Medical Research*. 2005; 3: 41-50.
5. Yaghmaei S, Bani Hashemi G, Ghorbani R. Survival rate following treatment of primary breast cancer in Semnan, Iran 1370-1381. *Journal of Semnan University of Medical Sciences*. 2007; 9: 111-117.
6. Faradmal J, Kazemnejad A, Khoda Bakhshi R, Hajizadeh E, Gohari MR. Comparing three Comparing three adjuvant chemotherapy regimes after modified radical mastectomy in breast cancer patients using log-logistic model". *Journal of Semnan University of Medical Sciences*. 2006; 11: 279-287.
7. Akbari M, Mirzaei H, Soori H. 5-year survival in breast cancer patients referred to a university hospital and Jurjani. *Hakim Research Journal*. 2006; 9: 39-44.
8. Banaeiyan SH, Kazemiyani A, Kheyri S. A survey of knowledge, attitude and practice of referring women to health centers Boroujen to breast cancer screening methods and its efficient factors in 1384. *Journal of Shahrekord University of Medical Sciences*. 2005; 7: 28-34.
9. Lee ET. *Statistical methods for survival data analysis*. 2nd ED. New York: John Wiley Sons Inc. 1992; p. 9-117.
10. Kutner MH, Nachtsheim CJ. And Neter J. *Applied linear regression models* 4<sup>th</sup> ed. New York: McGraw-Hill/Irwin. 2004.
11. Kleinbaum DG, Klein M. *Survival Analysis A Self-Learning Text*, Second edition. Springer, New York 2005; p. 83-127.
12. Shakeri M, Ghavami Ghanbarabadi V, Esmaeili H, Gabbari Noghabi H, Homaei Shandiz F, Baghishani H. Analysis of survival data of patients with breast cancer with Cox proportional hazards model for dependent censoring based on copula function. *Journal of North Khorasan University of Medical Sciences*. 2011; 3: 53-64.
13. Abadi A, Amanpour F, Bajdik CH, Yavari P. Breast Cancer Survival Analysis: Applying the Generalized Gamma Distribution under Different Conditions of the Proportional Hazards and Accelerated Failure Time Assumptions. *International Journal of Preventive Medicine*. 2012; 3: 644-651.
14. Baulies S, Belin L, Mallon P, Senechal C, Pierga J-Y, Cottu P, Sablin M-P, Sastre X, Asselain B, Rouzier R, Reyat F. Time-varying effect and long-term survival analysis in breast cancer patients treated with neoadjuvant chemotherapy. *British Journal of Cancer*. 2015; 113: 30-36.
15. Yu Sh, Yang Y, Lurdes Y, T. Inoue, Mark F. Munsell, Anthony B. Miller, Donald A. Berry. Role of Detection Method in Predicting Breast Cancer Survival: Analysis of Randomized Screening Trials. *Journal of the National Cancer Institute*. 2016; 97: 1195-1203.
16. Ivanauskienė R, Gedminaitė J, Juozaitytė E, Vanagas G, women with breast cancer in kaunas region, Lithuania. *Medicina (Kaunas)*. 2011; 48: 272-276.
17. Sant M, Francisci S, Capocaccia R, Verdecchia A, Allemani C, Berrino F. Time trends of breast cancer survival in Europe in relation to incidence and mortality. *Int J Cancer*. 2006; 119: 2417-2422.
18. Martos MC, Saurina C, Feja C, et al. Accurately estimating breast cancer survival in Spain: cross-matching local cancer registries with the national death index. *Pan Am J Public Health*. 2009; 26: 51-54.
19. Sirous M, Ebrahimi A. The Epidemiology of Breast Masses among Women in Esfahan. *Iranian Journal of Surgery*. 1387; 16: 1-6.
20. Forouzanfar MH, Foreman KJ, Delossantos AM, Lozano R, Lopez AD, Murray CJ, et al. Breast and cervical cancer in 187 countries between 1980 and 2010: a systematic analysis. *Lancet*. 2011; 378: 1461-1484.
21. Tewsand M, Neauchamp R, Daniel S, Matto X Kenneth L. *Sabiston text book of surgery*. 17ed. Amsterdam: Elsevier 2004.
22. Ayadi L, Khabir A, Amouri H, Karray S, Dammak A, Guermazi M. Correlation of HER-2 over-expression with clinicopathological parameters in Tunisian breast carcinoma. *World J Surg Oncol*. 2008; 22: 106-112.
23. Bakhtiyari A, HajAhmadi M. 5 Year Assessment of Breast Cancer at Rajaei Hospital, Babolsar 1379-1383. *Journal of Obstetrics, Gynecology Gynecology Iran*. 2006; 9: 47-52.
24. Chen ST, Hsiao YH, Huang YL, Kuo SJ, Tseng HS, Wu HK, Chen DR. Comparative Analysis of Logistic Regression, Support Vector Machine and Artificial Neural Network for the Differential Diagnosis of Benign and Malignant Solid Breast Tumors by the Use of Three-Dimensional Power Doppler Imaging. *Korean Journal of Radiology*. 2009; 10.
25. Marrazzoa A, Taormina P, David M, Riili I, Casa L, Catalano F, Lo Gerfo D, Noto A. Survival of breast cancer patients. *Chir Ital*. 2007; 59: 313-318.
26. Zafarghandi M, Harirchi A, Ebrahimi M, Zamani N, Jarooni N, Kazemnezhad A. A Review of 3058 Pathological Records. *Tehran University of Medical Journal*. 1998; 56: 42-47.

27. E-McLaren C, Chen W, Nie K, Su M. Prediction of Malignant Breast Lesions from MRI Features: A Comparison of Artificial Neural Network and Logistic Regression Techniques. *Acad Radiol.* 2009; 16: 842-851.
28. Moghadami Fard Z, Abolghasemi J, Asgari-darian A, Gohari MR. Survival analysis of patients with breast cancer using the Aalen's additive hazard model. *Journal of North Khorasan University of Medical Sciences.* 2011; 3: 171-179.
29. Kurt Omurlu I, Ture M, Tokatli F. The comparisons of random survival forests and Cox regression analysis with simulation and an application related to breast cancer. *Expert Systems with Applications.* 2009; 36: 8582-8588.
30. Kurt Omurlu I, Ozdamar K, Tokatli F. Comparison of Bayesian survival analysis and Cox regression analysis in simulated and breast cancer data sets. *Expert Systems with Applications.* 2009; 36: 11341-11346.
31. Li SY, Yu B, Liang ZI, Yuan SJ. A clinical study of 214 cases of modified radical mastectomy with preservation of major and minor pectoral muscles. *Zhonghua Wai Ke Zazhi.* 2004; p. 155-157.
32. Haghighat SH, Olfatbakhsh A, Sajadiyan A, Mehrdad N, Ansari M, Ebrahimi M, Hashemi E, Mokhtari Hesari P. Evaluation of survival and related factors in breast cancer patients referred to the Breast Disease Center. *Quarterly Breast Disease Iran.* 2013; 6: 28-36.
33. Kasaeian A, Abadi A, Mehrabi Y, Mousavi Jarahi A. Estimating Relative Survival of Breast Cancer Patients Referring to Imam Khomeini Cancer Institute during 1369-1374. *Knowledge & Health.* 2009; 4: 1-7.
34. Sedehi M, Amani F, Momeni Dehaghi F. Analysis of survival data of patient with breast cancer using artificial neural network and cox regression models. *Journal of Zabol University of Medical Sciences.* 2013; 5: 25-32.
35. [www.iranonco.com](http://www.iranonco.com)
36. Fardmal J, Mafi M, Sadighi-Pashaki A, Karami M, Roshanaei GH. Factors Affecting Survival in Breast Cancer Patients Referred to the Darol Aitam-e Mahdiah Center. *Journal of Zanjan University of Medical Sciences.* 2014; 22: 105-115.
37. Carlo JT, Grant MD, Knox SM, Jones RC, Hamilton CS, Livingston SD, Kuhn JA. Survival analysis following sentinel lymph node biopsy: a validation trial demonstrating its accuracy in staging early breast cancer. *BUMC Proceedings.* 2005; 18: 103-107.
38. Yang MT, Rong TH, Huang ZF, Zeng CG, Long H, Fu JH, Lin P, Wang X, Wang SW, Wang X, Tang J. Clinical analysis of resectable breast cancer. a report of 6263 cases. *Ai Zheng.* 2005; 24: 327-331.
39. Venkatesan P, Raman T, Ponnuraja C. Survival analysis of women with breast cancer under adjuvant therapy in South India. *Asian Pacific J Cancer Prev.* 2011; 1533: 5-12.
40. Hussain SK, Altieri A, Sundquist J, Hemminiki K. Influence of education level on breast cancer risk and survival in Sweden between 1990 and 2004. *Int J Cancer.* 2008; 122: 165-169.
41. Putter H, van der Hage J, de Bock GH, Elgalta R van de Velde CJH. Estimation and prediction in a multi-state model for breast cancer. *J Biometrical.* 2006; 48: 366-380.
42. Fazeli Z, Najafian-Zade M, Eshrati B, Almasi-Hashiani A. Five-year evaluation of epidemiological, geographical distribution and survival analysis of breast cancer in Markazi Province, 1386-1390. *Arak Medical University Journal.* 2013; 16: 72-79.
43. Del Turco MR1, Ponti A, Bick U, Biganzoli L, Cserni G, Cutuli B, Decker T, Dietel M, Gentilini O, Kuehn T, Mano MP, Mantellini P, Marotti L, Poortmans P, Rank F, Roe H, Scaffidi E, van der Hage JA, Viale G, Wells C, Welnicka-Jaskiewicz M, Wengstöm Y, Cataliotti L. Quality indicators in breast cancer care. *Eur J Cancer.* 2010; 23: 46-56.