Iranian Journal of Breast Diseases. 2020;13(2):19-27.

Original Article

Analyzing the Survival of Patients with Breast Cancer with a Multistate Model

Najafi R[1], Olfatifar M[2], Razi M[3], Amiri F[4*]

[1]Student Research Center, Department of Biostatistics, Faculty of Health, Hamedan University of Medical Sciences, Hamedan, Iran
[2]Gastroenterology and Liver Diseases Research Center, Research Institute for Gastroenterology and Liver Diseases, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran
[3]Student Research Center, Department of Nursing, Nursing and Midwifery Faculty, Hamedan University of Medical Sciences, Hamedan, Iran
[4]Department of Biostatistics, Faculty of Medical, Arak University of Medical Sciences, Arak, Iran

Receive: 8/4/2020
Accepted: 22/6/2020

***Corresponding Author:**
Fatemehamirii134@gmail.com

Ethics Approval:
IR.UMSHA.REC.1396.117

Abstract

Introduction: Breast cancer is the second most common cancer and one of the most common causes of death in women. Metastasis is also a challenge for breast cancer patients, affecting their survival. This study aimed to determine the survival rate and measure the factors affecting the progression of the disease from the time of diagnosis by considering metastasis as an intermediate condition using the disease-mortality model.

Methods: This retrospective study included 493 women with breast cancer referred to Imam Khomeini Clinic, Hamadan, between 2001 and 2017. First, the required information was extracted from patients' files according to a checklist, and then the effect of background and clinical variables on the natural course of the disease was examined using a multistate model.

Results: The risk of metastasis for people whose tumor size was 2-5 cm and >5 cm was higher than that for people whose tumor size was <2 cm (HR, 1.28; [95% CI, 1.10-1.79]; and HR, 2.48; [95% CI, 1.25-3.91], respectively). People with estrogen-, progesterone-, and epidermal growth factor–positive tumors were at higher risk for metastasis (HR, 2.58; [95% CI, 1.96-3.40]; HR, 1.69; [95% CI, 1.7-2.26]; and HR, 1.73; [95% CI, 1.29-2.31], respectively).

Conclusion: Public education on the importance of periodic examinations and early detection of breast cancer, as well as recognizing the symptoms of the disease, can help a person detect the disease early. Therefore, the patient can see a doctor before the tumor gets bigger and the disease progresses, which will help in timely treatment of the disease.

Keywords: Breast Cancer, Multistate Model, Survival

Downloaded from ijbd.ir at 2:29 +0330 on Friday July 4th 2025

[DOR: 20.1001.1.17359406.1399.13.2.6.8]
[DOI: 10.30699/ijbd.13.2.19]

فصلنامه بیماری های پستان ایران
۱۳۹۹؛ ۱۳(۲): ۲۰-۲۷

مقاله پژوهشی

تحلیل بقای بیماران مبتلا به سرطان پستان با یک مدل چندحالتی

رسول نجفی[۱]، میثم الفتی‌فر[۲]، مهدی رازی[۳]، فاطمه امیری[۴*]

[۱] مرکز پژوهش دانشجویان، گروه آمار زیستی، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی همدان، همدان، ایران
[۲] مرکز تحقیقات بیماری‌های گوارش و کبد، پژوهشکده بیماری‌های گوارش و کبد، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران
[۳] مرکز پژوهش دانشجویان، گروه پرستاری، دانشکده پرستاری و مامایی، دانشگاه علوم پزشکی همدان، همدان، ایران
[۴] گروه آمار زیستی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اراک، اراک، ایران

تاریخ ارسال: ۱۳۹۹/۱/۲۰
تاریخ پذیرش: ۱۳۹۹/۴/۲

* نویسنده مسئول:
Fatemehamirii134@gmail.com

چکیده

مقدمه: سرطان پستان دومین سرطان شایع و یکی از شایع‌ترین علل مرگ در زنان است. متاستاز نیز از چالش‌های پیش روی بیماران مبتلا به سرطان پستان می‌باشد که بقای آنها را تحت تاثیر قرار می‌دهد. مطالعه حاضر با هدف تعیین میزان بقا و سنجش عوامل اثرگذار بر پیشرفت بیماری از زمان تشخیص با در نظر گرفتن متاستاز به‌عنوان حالتی میانی با استفاده از مدل بیماری- مرگ انجام شد.

روش بررسی: مطالعه گذشته‌نگر حاضر متشکل از ۴۹۳ فرد مبتلا به سرطان پستان مراجعه‌کننده به کلینیک امام خمینی شهر همدان طی سال ۱۳۸۰ تا ۱۳۹۶ است. ابتدا اطلاعات مورد نیاز با استفاده از چک لیست از پیش تهیه شده از پرونده بیماران استخراج شد، سپس اثر متغیرهای زمینه‌ای و بالینی بر سیر طبیعی بیماری با استفاده از مدل‌های چندحالتی بررسی شد.

یافته‌ها: مخاطره وقوع متاستاز برای افرادی که اندازه تومور آنها بین ۲ تا ۵ سانتی‌متر و بیشتر از ۵ سانتی‌متر بود بیشتر از افرادی است که اندازه تومور آنها کمتر از ۲ سانتی‌متر بود (۱/۲۸(۱/۱-۱۰/۷۹) و ۲/۴۸(۱/۲۵-۳/۹۱) =HR(%95CI)). افرادی که وضعیت استروژن، پروژسترون و فاکتور رشد اپیدرمی آنها مثبت بود بیشتر در خطر وقوع متاستاز بودند ((۰/۴۰-۳) ۱/۹۶) ۲/۵۸، (۱/۶۹(۱/۲-۷/۲۶)، (۱/۷۳(۱/۲-۲۹/۳۱) =HR (%95CI).

نتیجه‌گیری: آموزش همگانی در مورد اهمیت معاینات دوره‌ای و تشخیص زودهنگام سرطان پستان همچنین شناخت علایم این بیماری می‌تواند به فرد در تشخیص به موقع بیماری کمک نماید. لذا بیمار می‌تواند قبل از بزرگ‌تر شدن تومور و پیشرفت بیماری به پزشک مراجعه نماید که این کار به درمان به موقع بیماری کمک شایانی خواهد کرد.

واژه‌های کلیدی: سرطان پستان، مدل چند حالتی، بقا

[DOI: 10.30699/ijbd.13.2.19] [DOR: 20.1001.1.17350406.1399.13.2.6.8]
Downloaded from ijbd.ir at 2:29 +0330 on Friday July 4th 2025

[DOR: 20.1001.1.17359406.1399.13.2.6.8]
[DOI: 10.30699/ijbd.13.2.19]
Downloaded from ijbd.ir at 2:29 +0330 on Friday July 4th 2025 [DOI: 10.30699/ijbd.13.2.19]

مقدمه

سرطان پستان دومین سرطان شایع پس از سرطان ریه و یکی از شایع‌ترین علل مرگ در زنان رده سنی۴۰ تا ۴۴ سال است که در ۶۰ تا ۷۰ درصد موارد منجر به مرگ می‌شود (۱، ۲). بیماران مبتلا به سرطان پستان که اولین متاستاز را تجربه کرده‌اند ممکن است برای دومین یا حتی سومین بار هم دچار متاستاز شوند (۳). لذا تشخیص زودرس سرطان و معاینه‌های مکرر از جمله عوامل ضروری در کنترل و پیشگیری از سرطان پستان است (۳).

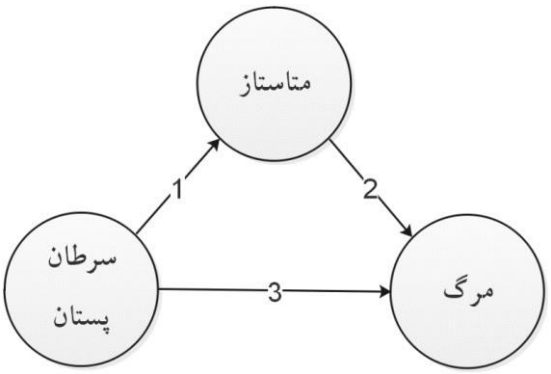
از طرفی در بیماری‌های مزمنی مانند سرطان پستان هدف از درمان، افزایش زمان بقای مبتلا به این بیماری است. لذا بررسی عوامل اثرگذار بر زمان بقای بیماران بسیار حایز اهمیت است (۴، ۵). چرا که به ما در انتخاب پروسه درمانی مناسب و نیز مدیریت بهتر بیماری در افراد بیمار کمک خواهد کرد. عوامل بالینی و زمینه‌ایی متعددی از جمله سن، گسترش بیماری به غدد لنفاوی، مرحله تشخیص سرطان و ... می‌تواند بر سیر طبیعی سرطان پستان و بقای آن اثر بگذارند (۶، ۷). لذا مطالعه و تعیین اثرگذاری آنها با روش‌های مناسب می‌توانند به کنترل و پیشگیری سرطان پستان کمک کنند.

از میان روش‌های متعددی که به منظور شناسایی عوامل اثرگذار بر بقای بیماران مبتلا به سرطان پستان استفاده می‌شود مدل‌های چند حالتی بسیار مناسب و کارا هستند (۸). چرا که با در نظر گرفتن حالات میانی به بررسی دقیق‌تر عوامل اثرگذار بر زمان بقای بیماران کمک می‌کنند (۹). نادیده گرفتن رخداد میانی محاسبه احتمال رخداد خطر و بقای پیشامد نهایی را تحت تاثیر قرار می‌دهد و لذا متاستاز یکی از دلایل مرگ بیماران مبتلا به سرطان پستان است. مطالعه حاضر با هدف تعیین میزان بقا و سنجش عوامل اثرگذار بر پیشرفت بیماری از زمان تشخیص با در نظر گرفتن متاستاز به‌عنوان حالتی میانی با استفاده از مدل بیماری- مرگ انجام شد.

مواد و روش‌ها

مطالعه گذشته‌نگر حاضر متشکل از ۴۹۳ فرد مبتلا به سرطان پستان است که طی سال‌های ۱۳۸۰تا ۱۳۹۶به کلینیک امام خمینی در شهر همدان مراجعه کرده بودند. اطلاعات بیماران با استفاده از چک لیست پیش ساخته از پرونده‌های بالینی آنها استخراج شد. اطلاعات استخراج شده برای هر بیمار به ترتیب شامل متغیرهای سن در زمان تشخیص، نوع عمل جراحی، سایز تومور، تعداد گره‌های لنفاوی درگیر، وضعیت استروژن، پروژسترون، فاکتور رشد اپیدرمی، اندازه تومور، تاریخ متاستاز و تاریخ مرگ (از طریق مراجعه به پرونده/تماس تلفنی) بود. افرادی که در دوره پیگیری به هر دلیلی (مهاجرت، ادامه روند درمان در شهر دیگر، وضعیت اقتصادی و...) از مطالعه خارج شده بودند یا اطلاعی از وضعیت حیات آنها در دسترس نبود به عنوان موارد سانسور شده در نظر گرفته شدند.

در روند سیر طبیعی سرطان پستان تا رخ دادن مرگ، ممکن است بیماری بعد از درمان به صورت متاستاز مجددا در همان عضو یا سایر اندام‌ها بروز کند. لذا فرض می‌شود که افراد تا پایان پیگیری ممکن است متاستاز را تجربه کنند یا بدون تجربه متاستاز فوت کنند. بر همین اساس برای بررسی عوامل موثر بر میزان بقا و وقوع متاستاز در افراد بیمار از مدل چندحالتی (بیماری-مرگ) استفاده شد. در این مطالعه سه حالت و متعاقبا سه گذار بین حالات وجود دارد، حالت اول (حالت شروع) تشخیص سرطان پستان، حالت میانی (intermediate state) وقوع متاستاز و حالت پایانی (حالت جذاب،absorbing state) مرگ است. گذارها شامل: ۱) سرطان پستان ⟵ متاستاز، ۲) متاستاز ⟵مرگ و ۳) سرطان پستان ⟵مرگ است (شکل۱).



شکل ۱: روند سیر طبیعی(natural history) سرطان پستان

مرگ در اینجا حالت جاذب است در واقع بعد از حالت جاذب حالت دیگری وجود ندارد (۱۰). لازم به ذکر است که با توجه به طبیعت بیماری پستان احتمالات گذار بازگشتی در مدل لحاظ نشده است. برای برآورد احتمالات گذار بین هر رخداد از براوردگر الن جانسون استفاده شد.

برای برآورد احتمال گذار بین حالت‌ها در زمان t (تعداد سال‌های پیگیری) از برآوردگر آلن- جانسون استفاده شد (۱۱). برآوردآلن-جانسون را می‌توان به‌صورت حاصل‌ضرب ماتریسی به شکل زیر نوشت:

$$\widehat{P}(s,t) = \prod_{s<u\le t} \{I + \widehat{d\Lambda}(u)\}$$

I ماتریس همانی است و $\widehat{d\Lambda}(u)$ ماتریسی است که در عناصر غیرقطر اصلی آن مخاطرات لحظه‌ای انتقال از حالت g به حالت h یعنی $\widehat{\lambda_{gh}}(u)$ است. همچنین مخاطره لحظه‌ای به‌صورت زیر برآورد شد:

$$\widehat{\lambda_{gh}}(s) = \frac{d_{gh}(s)}{Y_g(s)}$$

که در آن $Y_g(s)$ تعداد افرادی است که در زمان s در حالت g در معرض خطر گذار به حالتی غیر از g هستند. $d_{gh}(s)$ تعداد افرادی که در زمان s از حالت g به h وارد شده‌اند. برای ارزیابی اثر متغیرها در هرگذار از رگرسیون کاکس مخاطره علت- ویژه[1] چند متغیره استفاده شد. برقراری فرض متناسب بودن مخاطرات در طول زمان با استفاده از نمودار log-log و آزمون باقی مانده‌های شونفلد تایید گردید. در ابتدا عوامل به صورت تکی وارد مدل شدند و سپس این عوامل با هم وارد مدل شدند که در نهایت عواملی که هم در مدل تک متغیره و هم در مدل چند متغیره معنی‌دار بودند به عنوان عوامل اثرگذار در نظر گرفته شدند و در جدول شماره ۳ نشان داده شد. به‌منظور تجزیه و تحلیل داده‌ها از پکیج‌های mState وmsSurv در نرم‌افزار R version 3.3.3 استفاده کردیم.

یافته‌ها

میانگین سنی افراد شرکت‌کننده در این مطالعه در زمان تشخیص (۱۱/۳۴) ۴۹/۷۵ سال بود. در مطالعه حاضر ۲۶۲(۱٪/۵۳) نفر کمتر از ۵۰ سال داشتند که از این ۲۶۲ نفر ۶۷ (۲۵/۶٪) نفر آنها متاستاز را تجربه کردند و از این تعداد ۵۲ (۱۹/۸٪) نفر فوت شدند. این تعداد برای ۲۳۱(۹٪/۴۷) نفری که بالای ۵۰ سال داشتند ۶۶ (۲۸/۶٪) نفر با تجربه متاستاز بود و از این تعداد نیز ۸۹ (۳۸/۵٪) نفر فوت شدند. همچنین در مطالعه حاضر ۳۲۵ (۶۵/۹٪) نفر سابقه انجام عمل جراحی برداشت پستان را داشتند که از این تعداد ۸۳ (۲۵/۵٪) نفر متاستاز را تجربه کردند و ۶۴ (۱۹٪/۷) نفر فوت شدند. ۱۴۷(۲۹/۸٪) نفر دارای تعداد گره لنفاوی درگیر بین ۲ تا ۶ گره درگیر بودند که از بین آنها ۴۵ (۳۱/۳٪) نفر متاستاز را تجربه و ۳۷ (۲۵/۲٪) نفر نیز فوت کردند (جدول ۱).

در سی و ششمین ماه پیگیری (سه سال اول مطالعه) احتمال گذار از سرطان پستان به متاستاز و حالت مرگ به ترتیب ۰/۱۱۴ و صفر بودند به عبارتی تا این زمان برای افرادی که متاستاز را تجربه کرده بودند مرگ رخ نداد. احتمال گذار به متاستاز در پانزدهمین سال مطالعه (۱۸۰ ماه پیگیری) ۰/۳۰۱ بود. در واقع تا این زمان پیگیری تقریبا ۳۰٪ افراد مبتلا متاستاز را تجربه کرده بودند. مقدار احتمال برای گذار به حالت مرگ در سال پنجم پیگیری ۰/۰۴۶ بود که نشان می‌دهد تا این زمان پیگیری تقریبا ۴/۶٪ افرادی که متاستاز را تجربه کرده بودند فوت شده‌اند. احتمال ماندن نیز نشان می‌دهد که ۶۱٪/۹ افراد تا این مدت از پیگیری هنوز متاستاز را تجربه نکرده و زنده مانده‌اند (جدول۲).

در نمودار ۱ احتمال گذار بین هر رخداد بر اساس ماه‌های پیگیری افراد از زمان تشخیص تا پایان مطالعه نشان داده شد. در این نمودار احتمال گذار از سرطان پستان به متاستاز در حال افزایش است در واقع در طول دوره پیگیری همواره افراد بیشتری دچار متاستاز می‌شوند. به طوری که در سال سوم و ششم پیگیری ۱۱/۴ و ۱۶/۹ درصد افراد متاستاز را تجربه کردند. گذارهای بعدی نیز روند صعودی دارند اما احتمال گذار در آنها کمتر از احتمال گذار اول است که می‌تواند بیانگر این باشد در طول دوره پیگیری افراد با احتمال کمتری فوت میشوند. این احتمال وجود دارد که رخداد مرگ برای افراد بیمار بعد از پایان پیگیری رخ داده است. نظر به اهمیت سنجش عوامل تعیین کننده احتمالات گذار بین حالات مختلف سرطان پستان در این مطالعه از مدل رگرسیون مخاطره علت– ویژه برای سنجش اثر عوامل مهم بالینی و جمعیتی بر روند سیر طبیعی سرطان پستان تا رخ داد مرگ استفاده شد. نتایج حاصل از برازش رگرسیون مخاطره علت-ویژه در گذار اول (گذار از حالت سرطان پستان به حالت متاستاز، شکل ۱) حاکی از موثر بودن متغیرهای سن، استروژن، پروژسترون، فاکتور رشد اپیدرمی و اندازه تومور در پیشرفت سرطان پستان به متاستاز بودند.

[1]Cox regression cause-specific hazard

[DOI: 10.30699/ijbd.13.2.19] [DOR: 20.1001.1.17359406.1399.13.2.6.8] Downloaded from ijbd.ir at 2:29 +0330 on Friday July 4th 2025 [DOI: 10.30699/ijbd.13.2.19]

مخاطره وقوع متاستاز افرادی که استروژن، پروژسترون و فاکتور رشد اپیدرمی مثبت دارند به ترتیب (۱/۷۳(۱/۲-۹/۳۱)،۱/۶۹(۱/۲-۷/۲۶)،۲/۵۸(۱/۳-۹۶/۴۰)) =HR(%95CI) برابر افرادی که این فاکتورها در آنها منفی بود. مخاطر وقوع متاستاز با اندازه تومور رابطه مستقیمی دارد به طوری که این مخاطره برای افرادی که اندازه تومور آنها بین ۲ تا ۵ سانتی‌متر و بیشتر از ۵ سانتی‌متر است نسبت به افرادی که اندازه تومور آنها کمتر از ۲ سانتی‌متر است ((۳/۹۱-۱/۲۵)۲/۴۸، (۱/۲۸(۱/۱-۱۰/۷۹) =HR(%95CI) است. متغیرهای موثر بر گذار دوم (گذار از حالت متاستاز به حالت مرگ، شکل ۱)، وضعیت استروژن و پروژسترون بودند. مخاطره مرگ افرادی که استروژن و پروژسترون آنها مثبت است نسبت به کسانی که این فاکتورها در آنها منفی است به ترتیب ((۲/۴۷-۱/۳۶)۱/۸۴، (۱/۷۳(۱/۲۸-۲/۳۳) = HR(%95CI) بود. میزان بقای افراد با تعداد گره‌های لنفاوی درگیر رابطه مستقیمی دارد به طوری که مخاطره مرگ در افرادی که تعداد ۲ تا ۶ گره لنفاوی درگیر دارند نسبت به کسانی که کمتر از ۲ گره لنفاوی درگیر دارند HR(%95CI)=۱/۷۵(۱/۲-۲۳/۴۹) بود. در گذار سوم که مربوط به پیشرفت سرطان پستان به مرگ است (شکل ۱). هیچ‌کدام از متغیرها معنی‌دار نبودند (جدول ۳).

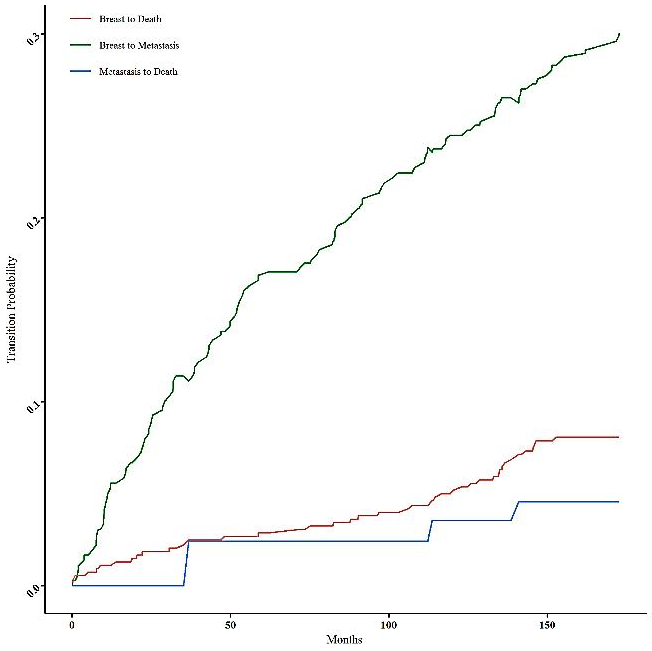
جدول ۱: اطلاعات توصیفی متغیرهای بالینی و زمینه‌ای

متغیرهای پیشگو	گروه	تعداد(درصد)	بدون متاستاز (درصد)	متاستاز (درصد)	مرگ (درصد)
سن در زمان تشخیص	کمتر از ۵۰ سال	۲۶۲(۵۳/۱)	**۱۹۵(۷۴/۴)**	۶۷(۲۵/۶)	۵۲(۱۹/۸)
	بیشتر و مساوی ۵۰ سال	۲۳۱(۴۷/۹)	**۱۶۵(۷۱/۴)**	۶۶(۲۸/۶)	۸۹(۳۸/۵)
نوع جراحی	برداشت تومور و جراحی با حفظ پستان	۵۲(۳۴/۱)	۳۹(۷۵)	۱۳(۲۵)	۲۱(۴۰/۴)
	برداشت پستان	۳۲۵(۶۵/۹)	۲۳۹(۷۳/۵)	۸۳(۲۵/۵)	۶۴(۱۹/۷)
استروژن	منفی	۱۷۸(۳۶/۱)	۱۳۴(۷۵/۲)	۴۲(۲۴/۸)	۴۱(۲۳)
	مثبت	۲۳۲(۴۷/۱)	۱۷۵(۷۵/۴)	۵۷(۲۴/۶)	۶۲(۲۶/۷)
پروژسترون	منفی	۱۷۰(۳۴/۵)	۱۲۵(۷۳/۵)	۴۳(۲۶/۵)	۵۷(۳۳/۵)
	مثبت	۲۳۷(۴۸/۱)	۱۸۲(۷۶/۸)	۵۵(۲۳/۲)	۴۸(۲۰/۲)
فاکتور رشد اپیدرمی	منفی	۱۳۶(۲۷/۶)	۱۰۶(۷۷/۹)	۲۹(۲۲/۱)	۴۱(۳۰/۱)
	مثبت	۲۳۱(۴۶/۹)	۱۷۶(۷۶/۲)	۵۴(۲۳/۸)	۴۵(۱۹/۵)
تعداد گره‌های لنفاوی	کمتر از ۲ گره	۲۱۲(۴۳)	۱۶۸(۷۹/۲)	۴۲(۲۰/۸)	۴۰(۱۸/۹)
	بین ۲ تا ۶ گره لنفاوی	۱۴۷(۲۹/۸)	۱۰۱(۶۸/۷)	۴۵(۳۱/۳)	۳۷(۲۵/۲)
	بیشتر از ۷ گره	۸۵(۱۷/۲)	۵۵(۶۴/۷)	۲۸(۳۵/۳)	۴۲(۴۹/۴)
سایز تومور	کمتر از ۲ سانتی‌متر	۵۲(۱۰/۵)	۳۸(۷۳/۱)	۱۴(۲۶/۹)	۱۳(۲۵)
	بین ۲ تا ۵ سانتی‌متر	۳۱۳(۶۳/۵)	۲۳۱(۷۳/۸)	۷۸(۱۶/۲)	۸۲(۲۶/۲)
	بیشتر از ۵ سانتی‌متر	۹۱(۱۸/۵)	۶۷(۷۳/۶)	۲۲(۲۶/۴)	۱۷(۱۶/۷)

جدول ۲: احتمال گذار و ماندن در هر حالت بر اساس زمان پیگیری

زمان پیگیری از زمان تشخیص(ماه)	احتمال گذار			احتمال ماندن	
	۲←۱	۳←۲	سرطان پستان	متاستاز	مرگ
۱۲	۰/۰۵۳	۰	۰/۹۳۶	۱	۱
۲۴	۰/۰۷۹	۰	۰/۹۰۲	۱	۱
۳۶	۰/۱۱۴	۰	۰/۸۶۴	۱	۱
۶۰	۰/۱۶۹	۰/۰۲۴	۰/۸۰۲	۰/۹۷۶	۱
۱۲۰	۰/۲۴۵	۰/۰۳۶	۰/۷۰۵	۰/۹۶۵	۱
۱۸۰	۰/۳۰۱	۰/۰۴۶	۰/۶۱۹	۰/۹۵۴	۱

[DOR: 20.1001.1.17350406.1399.13.2.6.8] [DOI: 10.30699/ijbd.13.2.19]
[Downloaded from ijbd.ir at 2:29 +0330 on Friday July 4th 2025]
[DOI: 10.30699/ijbd.13.2.19]



نمودار ۱: احتمال گذار بین هر رخداد

جدول۳: نتایج مدل کاکس برای هر یک از متغیرهای پیشگو دموگرافیک و بالینی بر اساس گذار

متغیر پیشگو	گروه	سرطان پستان ⟵مرگ		متاستاز ⟵مرگ		سرطان پستان ⟵متاستاز	
		HR	CI %95	HR	CI %95	HR	CI %95
سن در زمان تشخیص	کمتر از ۵۰ سال	۱	-	۱	-	۱	-
	بیشتر و مساوی ۵۰ سال	۱/۸۰	۰/۳-۲۴/۲	۱/۰۵	۰/۱-۸۶/۲۸	۱/۵۳	۰/۱-۳۲/۸۸
نوع جراحی	برداشت تومور و جراحی با حفظ پستان	۱	-	۱	-	۱	-
	برداشت پستان	۲/۲	۰/۴-۳۲/۵۶	۲/۴۶	۴-/۹۱ ۱/۲۳	۱/۱۴	۰/۳-۱۵/۵۳
استروژن	منفی	۱	-	۱	-	۱	-
	مثبت	۱/۲	۰/۳-۵۷/۷۴	۱/۷۳	۲-/۳۳ ۱/۲۸	۱/۷۳	۱/۲-۲۹/۳۱
پروژسترون	منفی	۱	-	۱	-	۱	-
	مثبت	۱/۶	۰/۲-۴۰/۴	۱/۸۴	۱/۲-۳۶/۴۷	۱/۶۹	۱/۲-۷/۲۶
فاکتور رشد اپیدرمی	منفی	۱	-	۱	-	۱	-
	مثبت	۲/۲۵	۰/۲-۵۳/۳۶	۲/۸۲	۳-/۷۲ ۲/۱۴	۲/۵۸	۱/۳-۹۶/۴۰
تعداد گره‌های لنفاوی	کمتر از ۲ گره	۱	-	۱	-	۱	-
	بین ۲ تا ۶ گره لنفاوی	۱/۳	۰/۲-۲۷/۶	۱/۷۵	۲-/۴۹ ۱/۲۳	۱/۱۶	۱/۱-۰۳/۵۳
	بیشتر از ۷ گره	۱/۴	۰/۲-۲۸/۶	۱/۰۶	۱-/۵۳ ۰/۱۷	۲/۷۵	۱/۳-۲۳/۰۹
سایز تومور	کمتر از ۲ سانتی‌متر	۱	-	۱	-	۱	-
	بین ۲ تا ۵ سانتی‌متر	۲/۴	۰/۳-۱۵/۱	۰/۵۷	۰/۱-۲۶/۳۸	۱/۲۸	۱/۱-۱۰/۷۹
	بیشتر از ۵ سانتی‌متر	۳/۲	۰/۴-۹۰/۱	۰/۵۵	۱-/۰۴ ۰/۳۰	۲/۴۸	۱/۳-۲۵/۹۱

[DOI: 10.30699/ijbd.13.2.19] [DOR: 20.1001.1.17350406.1399.13.2.6.8] Downloaded from ijbd.ir at 2:29 +0330 on Friday July 4th 2025 [DOI: 10.30699/ijbd.13.2.19]

[Downloaded from ijbd.ir at 2:29 +0330 on Friday July 4th 2025]

[DOR: 20.1001.1.17350406.1399.13.2.6.8]
[DOI: 10.30699/ijbd.13.2.19]

بحث

نتایج این مطالعه نشان داد که مدل‌های چند حالتی می‌توانند به تبیین عوامل اثرگذار بر سیر طبیعی سرطان پستان کمک کنند. متغیرهای سن در زمان تشخیص، وضعیت استروژن، وضعیت پروژسترون، فاکتور رشد اپیدرمی، تعداد گره‌های لنفاوی درگیر و اندازه تومور بر وقوع متاستاز موثر بودند. همچنین در سال سوم و ششم پیگیری ۱۱/۴ و ۱۶/۹ درصد افراد متاستاز را تجربه کردند که در طول دوره پیگیری همواره افراد بیشتری دچار متاستاز می‌شوند. در گذار سرطان پستان به مرگ چون تعداد افرادی که این گذار را تجربه کرده بودند کم بود، لذا هیچ یک از متغیرهای بررسی شده معنادار نبود که با مطالعه رئیسی و همکاران همخوانی دارد (۹). در این مطالعه سن بر وقوع متاستاز و مرگ افرادی که متاستاز را تجربه کرده بودند موثر نبود که با مطالعات دیگر همخوانی دارد (۹، ۱۲، ۱۳). اما در برخی مطالعات بقای بیماران مبتلا به سرطان پستان با سن رابطه‌ی عکس دارد، به نحوی که در یک مطالعه نشان دادند ابتلا به سرطان پستان در سنین بالا باعث کاهش بقای بیماری می‌شود (۱۴، ۱۵). علت این تناقض می‌تواند به دلیل تعداد تقریبا برابر افراد رده سنی بالاتر از ۵۰ سال و کمتر از ۵۰ سال در مطالعه حاضر مربوط باشد.

در مطالعه حاضر اندازه تومور بر وقوع متاستاز در بیماران مبتلا به سرطان پستان اثر گذار است که با مطالعات دیگر همخوانی دارد به گونه‌ای که در چندین مطالعه نشان دادند اندازه تومور عامل پیش‌آگهی دهنده وقوع متاستاز است (۹، ۱۶). اما با برخی از مطالعات که اندازه تومور در زمان تشخیص با مخاطره مرگ بیماران رابطه معنی‌داری دارد، همخوانی ندارد (۱۳، ۱۷). خطر وقوع متاستاز در افرادی که اندازه تومور آنها بین ۲ تا ۵ و بزرگتر از ۵ سانتی‌متر است، بیشتر از اندازه تومور کمتر از ۲ سانتی‌متر است. این مقدار مخاطره وقوع متاستاز در مطالعات دیگر نیز برای اندازه تومور ۲ تا ۵ و بزرگ‌تر از ۵ سانتی‌متر بیشتر از افرادی بود که اندازه تومور آنها کمتر از ۲ سانتی‌متر بود (۹، ۱۰). از انجا که افراد مبتلا به سرطان پستان معمولا به دلایل مختلفی از جمله عدم آگهی لازم نسبت به بیماری، ترس از بیماری، عدم وجود امکانات لازم در محل زندگی و ... دیر به پزشک متخصص مراجعه می‌کنند بیماری این افراد در مراحل بالاتر تشخیص داده می‌شود. لذا این عامل می‌تواند احتمال بزرگ بودن تومور را بیشتر کند و افراد با اندازه تومور بزرگتر به مرکز درمانی مراجعه کنند که احتمال بروز متاستاز در این افراد بیشتر از کسانی باشد که اندازه تومور کوچک‌تری دارند.

تعداد گره‌های لنفاوی درگیر در مطالعه حاضر در هر دو گذار سرطان پستان به متاستاز و گذار متاستاز به مرگ اثر معنی‌داری نداشت که با مطالعه دیگر همخوانی دارد به نحوی که در یک مطالعه نشان دادند تعداد گره‌های لنفاوی درگیر در بروز متاستاز و مرگ افراد مبتلا اثر معناداری ندارد (۹). در حالی که با بعضی از مطالعات که تعداد گره‌های لنفاوی درگیر از عوامل افزایش دهنده مرگ در بیماران سرطان پستان بود، همخوانی ندارد (۱۲، ۱۳، ۱۸). دلیل این تناقض می‌تواند به دلیل وضعیت بیماران در زمان تشخیص سرطان پستان باشد. بیماران مبتلا به سرطان پستان بعد از تشخیص بیماری از درمان‌های رژیمی و جراحی استفاده می‌کنند. در مطالعه حاضر اثر نوع عمل جراحی که شامل برداشت قسمتی از پستان، برداشت تومور و برداشت کامل پستان بود معنادار نشد که همسو با مطالعه دیگر است به نحوی که در یک مطالعه نشان دادند نوع جراحی با میزان بقا از لحاظ آماری معنی‌دار نیست (۱۳).

در مطالعه حاضر گیرنده‌های هورمونی استروژن، پروژسترون و فاکتور رشد اپیدرمی در وقوع متاستاز موثر بودند. هورمون استروژن و پروژسترون نیز در مرگ افرادی که متاستاز را تجربه کردند اثر معناداری داشت که با مطالعات دیگر همخوانی دارد به گونه‌ای که در چندین مطالعه نشان دادند که گیرنده‌های هورمونی در وقوع متاستاز و مرگ اثرگذار بودند (۹، ۱۲، ۱۳ و ۱۶). در مطالعه ما افرادی که وضعیت استروژن و فاکتور رشد اپیدرمی آنها مثبت بود بیشتر در خطر وقوع متاستاز بودند که با مطالعات دیگر همخوانی دارد به گونه‌ای که در چندین مطالعه نشان دادند که خطر مرگ در بیمارانی که تحت هورمون درمانی قرار گرفته‌اند، بسیار کمتر از بیمارانی است که هورمون استروژن دریافت نکرده‌اند (۹، ۱۲، ۱۷). در نمودار ۱ احتمال گذار از سرطان پستان به حالت متاستاز بیشتر از سایر گذارها است. در سال سوم پیگیری ۱۱/۴٪ افراد وقوع متاستاز را تجربه کردند. این مقدار در سال ششم ۱۶/۹٪ بود که با گذر زمان این مقادیر

در حال افزایش هستند. وجود متاستاز اولیه به طور میانگین حدود ۲۰ ماه از میزان بقای کلی می‌کاهد (۱۹). بنابراین با توجه به این مطالب مراجعه زود هنگام و افزایش آگهی نسبت به سرطان جهت پیشگیری از بیماری و وقوع کمتر متاستاز در بیماران حایز اهمیت است. از آنجا که اطلاعات مطالعه ما از پرونده افراد استخراج شد. لذا پیگیری افراد بیمار از طریق تماس تلفنی و اطلاعات موجود در پرونده افراد صورت گرفت. برخی از افراد در دسترس نبودند یا خانواده این افراد همکاری لازم را به‌عمل نیاوردند.

نتیجه‌گیری

آموزش همگانی در مورد اهمیت معاینات دوره‌ای و تشخیص زودهنگام سرطان پستان همچنین شناخت علایم این بیماری می‌تواند به فرد در تشخیص به موقع بیماری کمک نماید. لذا بیمار می‌تواند قبل از بزرگتر شدن تومور و پیشرفت بیماری به پزشک مراجعه نماید که این کار به درمان به موقع بیماری کمک شایانی خواهد کرد.

تشکر و قدردانی

این مقاله برگرفته از پایان‌نامه مصوب شورای پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی همدان به شماره طرح ۹۶۰۲۱۹۱۱۰۰ و شناسه اختصاصی کمیته اخلاق IR.UMSHA.REC.1396.117 می‌باشد که بدین وسیله از زحمات معاونت محترم تحقیقات و فناوری قدردانی و تشکر می‌گردد.

تعارض منافع

نویسندگان اعلام می‌دارند که هیچ تعارض منافعی در پژوهش حاضر وجود ندارد.

References

1. Kazemi A, Eskandari O, Amin MM, Nesaee P. A Survey on breast cancer status in kurdistan province on medical geography viewpoint during 2006 – 2010. health system research. 2015; 11(3).
2. Mahboobi A, Alvandi S, Alizadeh Navaei R. An analytical survey on breast lesions in mammography. Journal of Babol University Of Medical Sciences. 2004;6(2):52-5.
3. Mahmood Reza G, Zeinab Moghadami F, Jamileh A, Mehdi M, Parisa M. Prognostic factors of metastases in breast cancer patients using the recurrent Andersen-Gill model. Koomesh. 2013;14(4):483-9.
4. Klein JP, Moeschberger ML. Survival analysis: techniques for censored and truncated data. Springer Science & Business Media. 2006; 8(5):80-115.
5. Hosmer DW LS. Applied Survival Analysis: Regression Modelling of Time to Event Data . Eur Orthodontic Soc. 1999;7(2):561-2.
6. Vahdaninia M, Harirchi A.M, Montazeri A. Five-year survival in Iranian breast cancer patients: a prospective study. Health Monitor Journal of the Iranian Institute for Health Sciences Research. 2003; 2(2):147-54.
7. Najafi R, Amiri F, Roshanaei G, Abbasi M, Razi M. Factors Affecting Survival in Patients with Breast Cancer in Hamedan Province from 2001 to 2018. Iranian Quarterly Journal of Breast Diseases. 2019;12(4):31-8.
8. mohamadali Noruzi M, Hosseni AF, Gohari MR . Application of multilevel model in determining the effective factors in the length of stay among appendectomy patients. Razi Journal of Medical Sciences. 2014;20(115):70-7.
9. Raesizadeh M, Seghatoleslami M, Hoseinzade M, Saki Malehi A. Survival Analysis of Breast Cancer Patients According to Intermediate and Endpoint Events: Applying Illness-Death Model. Iranian Journal of Epidemiology. 2018; 13(4):291-8.
10. Putter H, van der Hage J, de Bock GH, Elgalta R, van de Velde CJ. Estimation and prediction in a multi-state model for breast cancer. Biometrical journal Biometrische Zeitschrift. 2006; 48(3):366-80.
11. Kim J. Ronald B. Geskus, Data Analysis with Competing Risks and Intermediate States. New York: Chapman and Hall/CRC. Biometrics. 2015; 71(4):1197-8.
12. 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. 2012; 3(5):171-9.

[DOI: 10.30699/ijbd.13.2.19] [DOR: 20.1001.1.13594406.1399.13.2.6.8] Downloaded from ijbd.ir at 2:29 +0330 on Friday July 4th 2025 [DOI: 10.30699/ijbd.13.2.19]

13. Faradmal J, Mafi M, Sadighi-Pashaki A, Karami M, Roshanaei G. Factors Affecting Survival in Breast Cancer Patients Referred to the Darol Aitam-e Mahdieh Center. Journal of Advances in Medical and Biomedical Research. 2014; 22(93):105-15.

14. Lakzaei M, Salarilak S, Khalkhali HR ,Maleki D, Esnaashari O. Association between age of morbidity and prognosis of breast cancer. Studies in Medical Sciences. 2015;26(7):625-33.

15. Kasaeian A, Abadi A, Mehrabi Y, Mousavi Jarrahi A. Estimating Relative Survival of Breast Cancer Patients Referring to Imam Khomeini Cancer Institute during 1990-95. 2009; 20(6):1-7.

16. Gohari MR, Moghadami fard Z, Abolghasemi J, Mohammadi M, Mokhtari p. Prognostic factors of metastases in breast cancer patients using the recurrent Andersen-Gill model. koomesh. 2019; 14(4)483-9.

17. Atashgar K, Molana SH, Biglarian A, Sheikhaliyan A. Analysis of Survival Data of Patient with Breast Cancer Using Cox Regression Model. Iranian Journal of Surgery. 2016; 24(1):62.

18. Haghighat S. Survival rate and its correlated factors in breast cancer patients referred to Breast Cancer Research Center. Iranian Quarterly Journal of Breast Diseases. 2013; 6(3):28-36.

19. Fariborz M, Shirin M, Arash R. 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):1.

[DOI: 10.30699/ijbd.13.2.19] [Downloaded from ijbd.ir on 2025-01-08 at 2:29 +0330 on Friday July 4th 2025]
[DOR: 20.1001.1.17359406.1399.13.2.6.8]
[DOI: 10.30699/ijbd.13.2.19]