Iranian Journal of Breast Diseases. 2023; 16(3):80-94

Original Article

Evaluation of Factors Related to Short-Term and Long-Term Distant Metastatic Free survival in Patients with Early-stage of Breast Cancer by Semiparametric Mixture Cure Model

Tahere Fallah Tafti[1], Hossein Fallahzadeh[2], Jamal Jafari-Nedooshan[3], Peyman Bastani[4], Yaser Ghelmani[5], Farimah Shamsi[2*]

[1]Department of Biostatistics and Epidemiology, School of Public Health, Shahid Sadoughi University of Medical Sciences, Yazd, Iran
[2]Center for Healthcare Data Modeling, Department of Biostatistics and Epidemiology, School of Public Health, Shahid Sadoughi University of Medical Sciences, Yazd, Iran
[3]Department of Surgery, Shahid Sadoughi Hospital, Shahid Sadoughi University of Medical Sciences, Yazd, Iran
[4]Department of Surgery, 22 Bahman Hospital, Islamic Azad University, Mashhad Medical Sciences, Mashhad, Iran
[5]Clinical Research Development Center, Department of Internal Medicine, Shahid Sadoughi hospital, Shahid Sadoughi University of Medical Sciences, Yazd, Iran

Abstract

Introduction: In analyzing time-to-event data, it is frequent that a proportion of individuals will never experience the event of interest. Using the cured models instead of standard ones for survival analysis will result in accurate estimates for predicting survival time. This study aimed to estimate the effect of potential risk factors on long-term and short-term survival of breast cancer patients.

Methods: The study included 770 women diagnosed with early-stage breast cancer and treated with either breast conserving therapy or modified radical mastectomy with post-surgical radiation between 2005 and 2015. All study participants were followed up until September 2022. The review of the medical records of these patients was carried out at Shahid Sadoughi Hospital and the Ramazan Zadeh Radiotherapy Center in Yazd. Kaplan-Meier method was used to estimate disease-free survival and distant metastatic-free survival rates. Distant metastasis and prognostic factors were modeled by Cox proportional hazards and Semiparametric Mixture Cure models. Data analysis was done by Rstudio software.

Results: In this study, 218(28.3%) patients died, and metastasis occurred in 198(25.7%) patients until the end of the follow-up period. Based on the univariable and multivariable Semiparametric Mixture Cure model, the stage of disease was significant, and the risk of short-term distant metastatic-free survival for patients with stage IIIa was 2.7 times higher than patients with stage I and II of disease through multivariable Semiparametric Mixture Cure model.

Conclusion: The Semiparametric Mixture Cure model could estimate the long-term and short-term distant metastatic-free survival based on prognostic factors.

Keywords
Survival Analysis, Breast Neoplasms, Neoplasm Metastasis, Cured Models, Modified Mastectomy, Breast Conservation Therapy

Received: 2023/08/14
Accepted: 2023/09/20

[*]Corresponding Author:
f.shamsi@ssu.ac.ir

Ethics Approval:
IR.SUU.SPH.REC.1400.048

Copyright © 2023 Fallah et al. Published by Breast Cancer Recearch Center, ACECR

This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License (https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/) Non-commercial uses of the work are permitted, provided the original work is properly cited.

[Downloaded from ijbd.ir on 2026-09-16]

[DOR: 20.1001.1.17359406.1402.16.3.5.0]
[DOI: 10.30699/ijbd.16.3.80]

Introduction

The most frequent complications following breast cancer procedures, such as mastectomy or lumpectomy, are the development of distant metastasis (DM) or local/regional recurrence (LR/RR). According to some studies, a proportion of patients would never experience these events based on different predictors (1). In order to appropriately estimate of patients' survival time, cure models have been extended to take this heterogeneity into account (2). This study attempted to determine the impact of potential risk factors on breast cancer patient's long-term and short-term survival.

Materials & Methods

The early-stage breast cancer women treated between 2005 and 2015 with modified radical mastectomy (MRM) or breast conservative therapy (BCT) and post-operative radiotherapy were monitored until September 2022. All patients were older than 18 years old, and Shahid Sadoughi Hospital and the Ramazan zadeh Radiotherapy Center in Yazd provided their medical data. The overall survival and distant metastatic-free survival (DMFS) rates were estimated using the Kaplan-Meier technique. Cox proportional hazard and semiparametric mixture cure models were used to determine the effect of prognostic factors on DMFS rates. R software was used for data analysis.

Results

In total, 770 breast cancer patients with a mean age of 48.14±11.08 years were studied, of whom218 patients (28.3%) died, and 198 patients (25.7%) extended metastasis until the end of the follow-up period. The univariable Cox regression analysis based on DMFS time revealed that patients younger than 35 years old at surgery time, treated with MRM surgery, with higher stage of disease (IIIa), with tumor size larger than 5cm, with involvement lymph nodes, and not using post-surgery radiotherapy had the significant hazard ratio of 1.79(1.26-2.56), 1.66(1.21-2.27), 2.49(1.5-4.13), 1.66(1.00-2.76), 2.28(1.44-3.61), and 5.03(3.24-7.79), respectively. According to multivariable Cox regression analysis, stage IIIa of the disease was meaningful (p= 0.03), and MRM surgery was moderately significant (p= 0.08). The Kaplan-Meier estimation of overall survival and DMFS represented a plateau area at the end of the curve after 150 months, indicating that cure models should be used for data analysis rather than the Cox proportional hazard model.

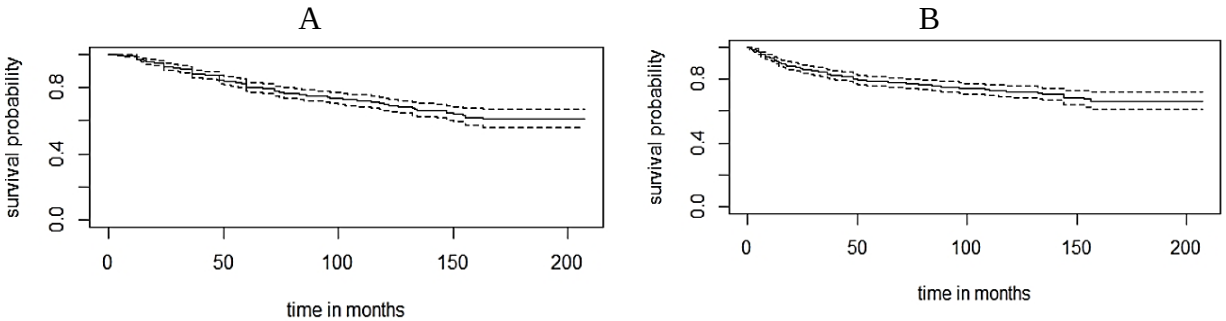

Figure 1-A: Kaplan-Meier estimation of overall survival of women with early-stage breast cancer,
1-B: Kaplan-Meier estimation of distant metastasis free-survival of women with early-stage breast cancer.

mixture cure model. In breast cancer patients, stage IIIa had a substantial impact on short-term DMFS time, and BCT surgery had 70% greater odds of long-term DMFS time.

The hazard ratio of three significant prognostic variables on the short-term estimation of DMFS time and the odds of these variables on the long-term estimation of DMFS time (odds ratio) were estimated using a semiparametric

[Downloaded from ijbd.ir on 2026-09-16]
[DOR: 20.1001.1.17359406.1402.16.3.5.0]
[DOI: 10.30699/ijbd.16.3.80]

Table 1: The short-term and long-term estimation of DMFS in early-stage of breast cancer patients

Variable		Short-term survival		Long-term survival	
		HR, (95% CI)	P- Value	OR (95%CI)	P-value
Age at surgery time	≤ 35 years old	0.60 (0.13- 1.09)	0.3	0.31 (0.26- 0.4)	0.08
	> 35 years old	reference		reference	
Type of surgery	MRM	0.64 (0.11- 1.17)	0.4	0.35 (0.3- 0.43)	0.03
	BCT	reference		reference	
Stage of disease	I, II	reference		reference	
	IIIa	2.67 (0.23- 3.11)	0.02	1.04 (0.69- 2.04)	0.93

Discussion

In this study, age less than 35 at surgery time, MRM surgery, stage (IIIa) of breast cancer, tumor size larger than 5cm, involvement lymph nodes, and not receiving post-surgery radiotherapy were significant in univariable cox regression, and in multivariable Cox regression, stage IIIa of breast cancer and MRM surgery were significant. Another study found that the patient's age at surgery time, advanced breast cancer, the number of lymph nodes affected, ki67 greater than 15, and MRM surgery all increased the risk of metastasis, especiallyin cases of bone metastasis (3, 4).

According to the result of the semiparametric cure model, stage IIIa breast cancer could raise the risk of metastasis 2.67 times in terms of sort-time DMFS time, while BCT treatment increased the odds of long-term DMFS time by 65% in comparison to MRM surgery. In a study in Rafsanjan, stage II and III breast cancer had a significant effect on long-term survival, and the type of surgery significantly increased the risk of death in a mixture cure model (5). Larger tumor size and chemotherapy treatment increased the likelihood of death in the short term, while higher BMI, lymph node involvement, and hormone therapy significantly increased patients' long-term survival in different studies of breast cancer patients using the mixture cure model (6).

Using cure models in breast cancer patients through various procedure estimation appears to have the potential to disclose the true impact of each covariate on both short- and long-term survival. Therefore, it is advised to start evaluating the impact of numerous covariates on overall survival or DMFS time through various types of cure models rather than traditional survival methods.

Conclusion

Stage IIIa breast cancer had a considerable impact on short-term DMFS time and can be regarded as the primary cause of distant metastasis. Additionally, patients undergoing the BCT procedure had significantly long-term DMFS times than patients undergoing the MRM surgery.

References

1. Giaquinto AN, Sung H, Miller KD, Kramer JL, Newman LA, Minihan A, et al. Breast cancer statistics, 2022. CA: a cancer journal for clinicians. 2022;72(6):524-41.
2. Felizzi F, Paracha N, Pöhlmann J, Ray J. Mixture cure models in oncology: a tutorial and practical guidance. Pharmaco Economics-Open. 2021;5:143-55.
3. Xiong Z, Deng G, Huang X, Li X, Xie X, Wang J, et al. Bone metastasis pattern in initial metastatic breast cancer: a population-based study. Cancer management and research. 2018;10:287-95.
4. Shamsi F, Baghestani AR, Akhavan A, Bastani P. The role of age on distant recurrence after breast conservative therapy vs. modified radical mastectomy among Iranian patients with early stage of breast cancer. WCRJ. 2020;7:e1673.
5. Jahani S, Hoseini M, Pourhamidi R, Askari M, Moslemi A. Determining the factors affecting long-term and short-term survival of breast cancer patients in rafsanjan using a mixture cure model. Journal of Research in Health Sciences. 2021;21(2):e00516.
6. Fendereski A, Hajizadeh E, Haghighat S, Rasekhi A. Evaluation of Factors Related to Short-Term and Long-Term Survival of Breast Cancer Patients by Mixture Cure Model. Iranian Journal of Breast Diseases. 2022;15(1):4-17.

[Downloaded from ijbd.ir on 2026-09-16]
[DOR: 20.1001.1.17359406.1402.16.3.5.0]
[DOI: 10.30699/ijbd.16.3.80]

مجله علمی
بیماری‌های پستان ایران
۱۴۰۲؛۱۶(۳): ۸۰-۹۴

مقاله پژوهشی

ارزیابی عوامل موثر بر بقاء کوتاه مدت و بلندمدت تا رخـــداد متاســـتاز دوردست در بیماران با مرحله زودرس سرطان پستان با استفاده از مدل شبه پارامتری شفایافته آمیخته

طاهره فلاح تفتی[۱]، حسین فلاح زاده[۲]، جمال جعفری ندوشن[۳]، پیمان باستانی[۴]، یاسر غلمانی[۵]، فریماه شمسی*[۲]

[۱]دانشجوی کارشناسی ارشد آمارزیستی، گروه آمار و اپیدمیولوژی، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد، یزد، ایران

[۲]مرکز تحقیقات مدلسازی داده‌های سلامت، گروه آمار و اپیدمیولوژی، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد، یزد، ایران

[۳]گروه جراحی، بیمارستان شهیدصدوقی یزد، دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد، یزد، ایران

[۴]گروه جراحی، بیمارستان ۲۲ بهمن مشهد، دانشگاه آزاد اسلامی واحد علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران

[۵]مرکز توسعه و تحقیقات بالینی، گروه داخلی، بیمارستان شهیدصدوقی یزد، دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد، یزد، ایران

تاریخ ارسال: ۱۴۰۲/۰۵/۲۳
تاریخ پذیرش: ۱۴۰۲/۰۶/۲۹

* **نویسنده مسئول:**
f.shamsi@ssu.ac.ir

چکیده

مقدمه: در تحلیل داده‌های بقاء، گاهی نسبتی از نمونه‌های مورد مطالعه رخداد مورد نظر را هرگز تجربه نخواهند کرد و به عنوان نمونه‌های شفایافته در نظر گرفته می‌شوند. هدف این مطالعه بررسی عوامل موثر بر میانگین بقاء بلندمدت و کوتاه مدت تا رخداد متاستاز در بیماران مبتلا به سرطان پستان با استفاده از مدل شبه پارامتری شفایافته آمیخته بوده است.

روش بررسی: در این مطالعه کوهورت گذشته نگر، ۷۷۰ زن با تشخیص سرطان پستان و تحت یکی از جراحی‌های ماستکتومی اصلاح شده (MRM) و یا درمان با حفظ پستان (BCT) از سال ۱۳۸۴ تا ۱۳۹۴ بررسی شده‌اند. اطلاعات جمع آوری شده از پرونده بیماران در بخش پاتولوژی بیمارستان شهیدصدوقی و مرکز پروتودرمانی رمضان‌زاده یزد است و رخداد متاستاز و وضعیت حیات بیماران تا پایان شهریور ۱۴۰۱ مشخص شده است. روش‌های آماری مورد استفاده، نمودار کاپلان- مایر، رگرسیون Cox و مدل شبه پارامتری شفایافته آمیخته بوده و تحلیل داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار R-4.3.1 انجام شده است.

یافته‌ها: در این مطالعه از تمام بیماران تا پایان دوره پیگیری، ۲۱۸ نفر (۲۸/۳٪) فوت و ۱۹۸نفر(۲۵/۷٪) رخداد متاستاز را تجربه کردند. در مدل شبه پارامتری شفایافته آمیخته تک متغیره و چند متغیره مرحله بیماری به عنوان مهم ترین متغیر شناسایی شد. در مدل شبه پارامتری شفایافته آمیخته چند متغیره، بقاء کوتاه مدت در رخداد متاستاز برای بیماران در مرحله IIIa بیماری ۲/۷ برابر بیماران با مرحله I و II برآورد شده است.

نتیجه گیری: مدل شبه پارامتری شفایافته آمیخته می‌تواند اثر متغیرهای موثر بر رخداد متاستاز را با محاسبه بقاء بلند مدت و کوتاه مدت با دقت مناسبی برآورد کند.

واژه‌های کلیدی: تحلیل بقاء، سرطان پستان، متاستاز سرطان، مدل‌های شفایافته ، ماستکتومی اصلاح شده، درمان با حفظ پستان

[Downloaded from ijbd.ir on 2026-09-16]

[DOR: 20.1001.1.17359406.1402.16.3.5.0]
[DOI: 10.30699/ijbd.16.3.80]

مقدمه

سرطان پستان به‌عنوان دومین سرطان شایع در بین زنان است و ۱۵/۵ درصد مرگ از سرطان در بین زنان را شامل می‌شود (۱). در سال‌های اخیر به دلیل پیشرفت علمی در زمینه تشخیص زودرس سرطان‌ها و درمان‌های اختصاصی‌تر بیماران، نسبت بزرگی از بیماران مبتلا به سرطان، رخداد مرگ براثر سرطان و یا متاستاز را تجربه نمی‌کنند و در نتیجه این نسبت از بیماران با اصطلاح شفایافته در نظر گرفته می‌شوند (۲).

فاصله زمانی ورود به مطالعه تا وقوع یک پیشامد یکی از متغیرهای مهم در تجزیه و تحلیل داده‌های بقاء است. این پیشامد می‌تواند به‌صورت پیشرفت یک بیماری، پاسخ به درمان، عود یک بیماری و یا مرگ تعریف شود. مطالعه داده‌های بقاء بر پیش‌بینی احتمال پاسخ به درمان، و شناسایی عوامل خطر یا عوامل تشخیصی مرتبط با پاسخ به یک درمان معین، زمان بقاء و پیشرفت یه بیماری تاکید دارد (۳). در داده‌های بقاء، به نمونه‌هایی که پیشامد مورد نظر را تجربه نکنند و یا به دلیلی از مطالعه خارج شوند مشاهدات سانسور شده گفته می‌شود. انواع سانسورها، سانسور از راست زمانی که فرد تا پایان مطالعه به هر دلیلی پیشامد را تجربه نکند. سانسور از چپ، اگر پیشامد مورد نظر برای فرد قبل از شروع مطالعه رخ دهد و سانسو فاصله ای، اگر فرد پیشامد مورد نظر را در یک بازه زمانی معین تجربه نکند تعریف می‌شوند. رایج ترین نوع سانسور، سانسور از راست است (۴).

پیش فرض اساسی در روش‌های استاندارد پارامتری و ناپارامتری تحلیل داده‌های بقاء این است که با افزایش زمان مطالعه، احتمال رخداد پیشامد موردنظر برای فرد شرکت کننده در مطالعه افزایش یابد تا به یک میل کند یا به‌عبارتی دیگر همه افراد در مطالعه همگن هستند و پیشامد مورد نظر را به تدریج تا پایان زمان مطالعه تجربه خواهند کرد (۳). اما در بعضی از مطالعات فرض همگن بودن برقرار نیست چون با پیشرفت پزشکی در تشخیص و درمان بیماری‌ها، در برخی از مطالعات بقاء نسبتی از افراد بهبود می‌یابند و پیشامد موردنظر (مرگ یا عود بیماری یا متاستاز) را تا پایان مطالعه تجربه نمی‌کنند. در نتیجه با جامعه‌ای ناهمگن که در آن افراد زمان‌های بقاء متفاوتی دارند روبه‌رو هستیم (۵). یکی از روش‌های آماری برای تحلیل این نوع داده‌ها مدل‌های شفایافته هستند. یکی از راه‌های تشخیص مناسب بودن این مدل از روی نمودار بقاء است. اگر انتهای سمت راست نمودار کاپلان- میر به‌صورت یک سطح هموار ثابت باشد می‌توان گفت مدل‌های شفایافته جایگزین مناسبی برای مدل‌های استاندارد تحلیل بقاء هستند (۵).

مدل‌های شفایافته در تحلیل داده‌های انواعی از سرطان‌ها مثل سرطان پستان، خون، پروستات، پوست، که نسبت معنی‌داری از بیماران شفایافته یا ایمن یا افراد با بقاء بلند مدت هستند بطور گسترده استفاده می‌شوند. اگر بیماران یا نمونه‌های مورد بررسی هرگز رخداد مورد نظر را تجربه نکنند به آنها نمونه‌های ایمن یا شفایافته[1] گفته شده و مدت زمان بررسی آنها در هر پژوهش، بقاء بلندمدت[2] تعریف می‌شود که در مدل‌های شفایافته می‌توان برآورد نسبت افراد ایمن و عوامل موثر بر بقاء طولانی‌مدت این افراد را شناسایی کرد که برای کمک به سایر بیماران و همچنین نظام سلامت اهمیت بسیاری دارد. همچنین از مدل‌های شفایافته می‌توان برای برآورد دقیق تر زمان بقاء افراد مستعد که بقاء کوتاه‌مدت دارند و شناخت بهتر عوامل موثر بر تسریع بیماری این افراد استفاده کرد. در این مدل‌ها افراد مستعد، بیماران یا نمونه‌هایی هستند که تا پایان پژوهش، رخداد مورد نظر را تجربه کرده و زمان مورد بررسی آنها در هر پژوهش بقاء کوتاه‌مدت در نظر گرفته می‌شود(۶).

مدل‌های شفایافته به دو گروه پارامتری[3] و مدل‌های شبه پارامتری[4] تقسیم‌بندی می‌شوند. مدل شفایافته پارامتری خود به دو صورت آمیخته و مدل شفایافته غیرآمیخته

[1] Cured
[2] Long-term survival
[3] Parametric Cure Rate Models (PCR)
[4] Semiparametric Cure Rate Models (SPCR)

[Downloaded from ijbd.ir on 2026-09-16]
[DOR: 20.1001.1.17359406.1402.16.3.5.0]
[DOI: 10.30699/ijbd.16.3.80]

تقسیم می‌شوند (۷). در مدل‌های شفایافته آمیخته، جامعه از دو گروه بیماران ناهمگن تشکیل شده، بیمارانی که در برابر رخداد پیشامد موردنظر ایمن هستند (افراد شفایافته) و بیمارانی که هیچگونه ایمنی در برابر رخداد پیشامد مورد نظر نداشته و تا پایان مطالعه رخداد پیشامد آنها را تهدید می‌کند (۵). در مدل‌های شفایافته غیرآمیخته تابع توزیع زمان بقاء کل افراد جامعه ناسره است، به این معنی که مقدار تابع توزیع تجمعی برابر با مقدار ۱ نخواهد شد، زیرا افراد شفایافته در جامعه وجود دارد. در این جوامع میزان اختلاف تابع توزیع تجمعی با مقدار یک، نسبت افراد شفایافته را نشان می‌دهد. استفاده از مدل‌های شفایافته آمیخته متداول‌تر است و به‌عنوان مدل شفایافته استاندارد شناخته می‌شود (۸).

مدل شفایافته آمیخته اولین بار توسط بوگ در سال ۱۹۴۹ برای مطالعه نسبت بیماران شفایافته از سرطان که تحت درمان بودند استفاده شد. در این مطالعه از توزیع لگ نرمال برای زمان شکست افراد مستعد استفاده شد و یک نسبت ثابت برای بیمارانی که به درمان پاسخ داده‌اند در نظر گرفته شد (۹). سه سال بعد این مدل توسط برکسون و گیج بر روی بیماران شفایافته از سرطان معده بسط داده شد (۱۰).

در مدل ارائه شده توسط آنها که به عنوان مدل شفایافته استاندارد شناخته می‌شود، π افراد شفانیافته (مستعد) در جمعیت مورد مطالعه و $(1-\pi)$ نسبت افراد شفایافته در نظر گرفته شده است و تابع بقاء $S(t)$ برای تمام جمعیت به صورت معادله (۱) تعریف شده است.

معادله (۱)
$$P(T>t)=S(t)=\pi S_u(t)+(1-\pi)S_c(t)=\pi S_u(t)+(1-\pi)$$

که تابع $S_u(t)$ به عنوان تابع بقاء برای افراد مستعد در نظر گرفته شد (۹، ۱۰).

مدل رگرسیونی نیمه پارامتری کاکس اولین بار در سال ۱۹۷۲ توسط کاکس برای برآورد خطر در زمان t برای یک فرد با متغیرهای پیشگو $X=(x_1,x_2,...,x_p)$ تعریف شد (۱۱). زمان T ، فاصله زمانی شروع مطالعه تا رخداد پیشامد مورد نظر در نظر گرفته می‌شود که احتمال $P(T<t)$ برای هر فرد مطالعه محاسبه خواهد شد. اگر برای تمام افراد مورد مطالعه یک متغیر پیشگو موثر بر تجربه پیشامد مورد نظر ثبت شود، مدل رگرسیونی تک متغیره خطر نسبی کاکس به صورت توزیع شرطی زمان T بر حسب مقادیر متغیر پیشگو x_i برای برآورد خطر نسبی متغیر پیشگو x تعریف می‌شود.

معادله (۱)
$$h(t|x_i)=h_o(t)\exp(\beta x_i) \qquad t\geq 0$$

در معادله (۲)، $\exp(\beta)$ برابر با خطر نسبی است که تغییر نرخ خطر تابع h را تحت تغییرات متغیر x_i و تابع خطر پایه نامشخص h_0 را بیان می‌کند. اگر بردار $X=(x_1,x_2,...x_p)$ شامل متغیرهای پیشگو مختلف باشد در این صورت تابع خطر $h(t|X)$ و برآورد خطر نسبی به صورت معادله (۳) تعریف می‌شود (۱۲).

معادله (۲)
$$h(t|X)=h_0(t)\exp(\sum_{i=1}^{p}\beta_i x_i) \qquad t\geq 0$$

اگر در مدل شفایافته آمیخته قسمت تابع بقاء برای افراد مستعد به صورت معادله (۴)

معادله (۴)
$$S_u(t)=S_u(t|x)=S_{u0}(t)^{\exp(\beta_i\sum_{i=1}^{p}x_i)}$$

تعریف شود، به آن مدل شفایافته آمیخته با در نظر گرفتن فرض خطر نسبی (PH)[1] گفته می‌شود.

تحت فرض خطر نسبی (PH)، می‌توان تابع درستنمایی برحسب β, S_{u0} را تعریف کرد.

و با استفاده از تابع درست‌نمایی می‌توان اثر هریک متغیرهای پیشگو را بر بقاء بلندمدت و کوتاه مدت بیماران با در نظر گرفتن نسبت شفایافتگی برآورد کرد. هدف از انجام این مطالعه مقایسه بقاء بلند مدت و کوتاه مدت در بیماران مبتلا به سرطان پستان با استفاده از رگرسیون کاکس و مدل شبه پارامتری شفایافته آمیخته است.

[1] Proportional Hazards

[Downloaded from ijbd.ir on 2026-09-16]
[DOR: 20.1001.1.17359406.1402.16.3.5.0]
[DOI: 10.30699/ijbd.16.3.80]

مواد و روش‌ها

مطالعه حاضر از نوع کوهورت گذشته‌نگر است که بر روی ۷۷۰ زن با تشخیص قطعی سرطان پستان انجام شده است. این بیماران از سال ۱۳۸۴ تا سال ۱۳۹۴ به بیمارستان شهید صدوقی یزد مراجعه کرده و تحت یکی از انواع جراحی ماستکتومی اصلاح شده (MRM) و یا درمان با حفظ پستان (BCT) قرار گرفته اند. بیماران مبتلا به سرطان با تومور تهاجمی اولیه و مرحله بیماری I, IIa, II و بدون تشخیص متاستاز وارد مطالعه شده اند. اطلاعات موردنیاز برای این پژوهش براساس پرونده ثبت شده بیماران در بخش پاتولوژی بیمارستان صدوقی و مرکز پرتودرمانی رمضان زاده است و پیگیری بیماران تا پایان شهریور سال ۱۴۰۱ با مراجعه حضوری و یا تماس تلفنی با خود و یا اقوام درجه یک بیمار انجام شده است. پرونده‌ها با اطلاعات ناقص از مطالعه خارج شدند. بیماران بدون پیامد متاستاز و بیماران در قید حیات به عنوان سانسور در نظر گرفته شدند. همچنین بیمارانی که دسترسی با آنها برای تعیین وضعیت پیگیری ممکن نبود به عنوان نمونه‌های سانسور شده در نظر گرفته شدند.

متغیرهای مورد بررسی در این مطالعه شامل: سن بیمار در زمان جراحی، نوع عمل که شامل ماستکتومی اصلاح شده (تخلیه کامل پستان و برداشتن غدد لنفاوی درگیر) و درمان با حفظ پستان BCT (برداشت توده سرطانی به همراه قسمتی از بافت سالم اطراف)، تعریف مرحله بیماری براساس سیستم TNM است، که T نشان‌دهنده اندازه تومور[1]، N تعداد غدد لنفاوی درگیر[2] و M وجود یا عدم وجود متاستاز[3] است و براین اساس ۴ مرحله بیماری در نظر گرفته می‌شود و بالاتر بودن مرحله سرطان بیانگر وخیم‌تر بودن بیماری است (۱۳). درجه بافت شناسی توده سرطانی[4] براساس معیارهای پاتولوژیک به ۳ درجه تقسیم‌بندی می‌شوند. درجه ۱سلول‌ها به‌صورت نرمال هستند و بسیار کند رشد می‌کنند، در مقابل درجه ۳ نشان‌دهنده نرمال نبودن سلول‌ها و رشد سریع آنها است (۱۴). متغیر ki67 که یک پروتئین سلولی است و با افزایش آن سرعت تقسیم سلول‌های سرطانی افزایش می‌یابد و مقدار بالاتراز ۱۵ نشان دهنده توده‌های سرطانی وخیم‌تر است. دریافت کننده‌های استروژن (ER) و پروژسترون (PR) که مثبت بودن آنها بیانگر سودمندی هورمون درمانی برای بیماران مبتلا است و پروتئین Her2 یک افزاینده رشد در خارج از سلول‌های بافت پستان است که سلول‌های سرطانی پستان با مقدار بالاتر از مقدار نرمال این پروتئین، مثبت شناخته می‌شوند و نشان دهنده رشد سریع سلول‌های سرطانی و وخیم‌تر شدن بیماری است. وضعیت بیمار که شامل مرگ یا حیات بیمار تا پایان زمان پیگیری است و همچنین رخداد متاستاز در زمان پیگیری بیماران تعیین شده است. مدت زمان بقاء از تاریخ جراحی بیمار تا پایان زمان پیگیری بیمار تعریف شده است و همچنین زمان تا رخداد متاستاز به صورت زمان از تاریخ جراحی تا تاریخ تشخیص اولین متاستاز بیمار تعیین شده است. انجام این مطالعه توسط کمیته اخلاق در پژوهش دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد با کد IR.SUU.SPH.REC.1400.048 تأیید شده است.

داده‌ها پس از جمع‌آوری با استفاده از نمودار کاپلان- میر و رگرسیون کاکس تک متغیره و چند متغیره تجزیه و تحلیل شد. سپس برای تعیین برآورد بقاء طولانی مدت و کوتاه‌مدت برحسب متغیرهای پیشگو از مدل شبه پارامتری شفایافته آمیخته استفاده شده است. برای تحلیل داده و رسم نمودارها از نرم‌افزار R-4.3.1 و بسته‌های KmSurv، CoxPh وSmcure استفاده شده است (۱۵). سطح معنی‌داری در تمام آزمون‌ها ۵٪ در نظر گرفته شده است.

یافته‌ها

در این مطالعه که ۷۷۰ زن با تشخیص قطعی سرطان پستان از سال ۱۳۸۴ تا ۱۳۹۴ تحت جراحی MRM و یا BCT بررسی شده است. میانگین سنی بیماران تحت

[1] Tumor Size
[2] Lymphovascular Invasion
[3] Distant Metastasis
[4] Histologic Grade

[Downloaded from ijbd.ir on 2026-09-16]
[DOR: 20.1001.1.17359406.1402.16.3.5.0]
[DOI: 10.30699/ijbd.16.3.80]

مطالعه ۱۱/۰۸ ± ۴۸/۱۴ سال با کمینه ۲۲ و بیشینه ۸۵ سال که ۲۱۸ نفر (۲۸/۲درصد) فوت کرده و ۱۹۸ نفر (۲۵/۷ درصد) تشخیص متاستاز داشتند. میانگین زمان بقاء بیماران ۳/۴ ± ۱۶۶/۹۲ ماه (نزدیک به ۱۴سال) بوده است و میانگین زمان تا رخداد متاستاز ۳/۱۴ ± ۱۵۵/۹۷ به دست آمده است. کمینه مدت زمان پیگیری بیماران در این مطالعه ۱ ماه و بیشینه زمان پیگیری ۲۲۶ ماه، و میانگین مدت زمان پیگیری برابر ۴۷/۳۳ ± ۹۳/۱۸ بوده است.

در جدول ۱، میانگین زمان بقاء (ماه) بیماران برحسب متغیرهای مورد بررسی براساس برآورد کاپلان -مایر ارائه شده است. از ۷۷۰ بیمار ۹۵ نفر (۱۲/۳٪) کمتر از سن ۳۵ سال داشتند که میانگین زمان بقاء برای این افراد حدود ۱۲سال و برای افراد بالای ۳۵ سال حدود ۱۳ سال بوده است. میانگین بقاء بیماران در مرحله II بیماری ۳/۷۵ ± ۱۶۱/۲۳ به دست آمد که از میانگین زمان بقاء بیماران در مرحله I و IIIa بیشتر است. در بیماران با اندازه تومور کمتر از ۲ سانتی‌متر و بیماران بدون درگیری غدد لنفاوی میانگین زمان بقاء بالاتر بوده است. بیماران با مقدار ki67 کمتراز ۱۵ دارای میانگین بقاء بالاتری بودند و بیماران با Her2 مثبت دارای میانگین زمان بقاء کمتر و بیماران با ER مثبت میانگین زمان بقاء بالاتری داشتند. میانگین زمان بقاء در بیماران با PR مثبت و یا منفی تفاوت قابل توجهی نداشتند. در بیماران تحت رادیوتراپی نسبت به بیماران بدون رادیوتراپی میانگین زمان بقاء با اختلاف قابل توجهی بالاتر بوده است و شیمی درمانی نیز باعث اقزایش میانگین زمان بقاء بیماران شده است.

با توجه به نمودار ۱ (الف و ب) سطح نمودار بقاء و زمان تا رخداد متاستاز پس از حدود ۱۵۰ ماه هموار شده است که نشان دهنده نسبت شفایافتگی در بیماران مورد بررسی است.

در جدول۲ برآورد نرخ خطر هرکدام از متغیرهای پیشگو مورد بررسی با استفاده از رگرسیون کاکس تک متغیره با در نظر گرفتن زمان تا رخداد متاستاز ارائه شده است. با توجه به نتایج به‌دست آمده سن کمتر از ۳۵ سال، جراحی MRM، مرحله بیماری IIIa، سایز تومور بزرگتر از ۵ سانتی متر، درگیری غدد لنفاوی و عدم رادیوتراپی هرکدام به تنهایی خطر نسبی رخداد متاستاز را به طور معنی‌داری افزایش داده‌اند. در این جدول همچنین خطر نسبی متغیرها بصورت همزمان بر رخداد متاستاز با استفاده از رگرسیون کاکس چندگانه نشان داده شده است، که در این حالت مرحله بیماری معنی‌دار شده است. متغیر اندازه تومور و تعداد غدد لنفاوی درگیر N برای از بین بردن اثر هم‌خطی وارد مدل نشده و تنها متغیر مرحله بیماری که براساس آنها تعریف می‌شود در مدل در نظر گرفته شده است.

در جدول ۳، میانگین زمان کوتاه و بلندمدت تا رخداد متاستاز برای تمامی متغیرهای مطالعه ارائه شده است. میانگین زمان تا رخداد متاستاز در افراد کمتراز ۳۵ سال در حدود ۱۱سال و در افراد بالای ۳۵ سال حدود ۱۳ سال به دست آمده است. بین میانگین مدت زمان تا رخداد متاستاز در دو نوع جراحی BCT و MRM تفاوت بسیار کمی وجود داشت. میانگین زمان تا رخداد متاستاز در بیماران با مرحله II بیماری بالاتر بوده است. افراد با مقدار ki67 بیشتراز ۱۵ و Her2، ER، PR مثبت، میانگین زمان تا رخداد متاستاز کمتری داشتند. میانگین زمان تا رخداد متاستاز برای بیماران تحت رادیوتراپی و بیماران تحت شیمی درمانی طولانی تر بوده است.

دراین جدول همچنین اثر متغیرهای پیشگو بر زمان تا رخداد متاستاز با HR (خطر نسبی و بقاء کوتاه مدت) و شانس شفایافتگی با OR (بقاء بلندمدت) بیان شده است. برحسب نتایج به دست آمده مشخص شد بقاء کوتاه مدت خطر رخداد متاستاز برای بیماران در مرحله ۲ بیماری ۱/۸برابر بیماران در مرحله ۱ است و همچنین خطر رخداد متاستاز برای بیماران در مرحله ۳ حدود ۲/۲ برابر بیماران در مرحله ۱ بوده است.

در جدول۴ اثر سه متغیر سن جراحی، نوع جراحی و مرحله بیماری به‌صورت هم زمان بر زمان تا رخداد

[Downloaded from ijbd.ir on 2026-09-16]
[DOR: 20.1001.1.17359406.1402.16.3.5.0]
[DOI: 10.30699/ijbd.16.3.80]

متاستاز با HR و احتمال شفایافتگی با OR بیان شده است. با توجه به نتایج ارائه شده، بقاء کوتاه مدت خطر رخداد متاستاز برای بیماران در مرحله ۳ بیماری بیش از ۲/۵ برابر بیماران در مرحله ۱و۲ است. همچنین شانس شفایافتگی بیماران تحت جراحی MRM به طور معنی داری کمتر از بیماران با جراحی BCT بوده است.

جدول ۱: میانگین زمان بقاء بر حسب متغیرهای مورد بررسی در زنان مبتلا به سرطان پستان مراجعه کننده به بیمارستان شهید صدوقی یزد

متغیر		تعداد (٪)	فوت (٪)	زمان بقا (ماه)
سن جراحی	≤۳۵	(۱۲/۳)۹۵	(۳۲/۶)۳۱	۱۴۸/۶۶ ± ۸/۴۵
	>۳۵	(۸۷/۷)۶۷۵	(۲۷/۷)۱۸۷	۱۵۶/۱۲ ± ۳/۱۵
نوع عمل	MRM	(۶۳/۲)۴۸۷	(۳۳/۹)۱۶۵	۱۴۵/۸۲ ± ۳/۸
	BCT	(۳۶/۸)۲۸۳	(۱۸/۷)۵۳	۱۷۱/۷۳ ± ۴/۴۷
مرحله بیماری (stage)	I	(۱۴/۸)۱۱۲	(۱۷/۹)۲۰	۱۵۴/۷۸ ± ۵/۷
	II	(۵۷/۳)۴۳۴	(۲۵/۱)۱۰۹	۱۶۱/۲۳ ± ۳/۷۵
	IIIa	(۲۸)۲۱۲	(۴۰/۱)۸۵	۱۳۲/۱۸ ± ۶/۱
اندازه تومور T	T<۲	(۲۰/۵)۱۴۵	(۱۹/۳)۲۸	۱۶۳/۶ ± ۵/۶۹
	۵<T<۲	(۶۴)۴۵۴	(۲۷/۸)۱۲۶	۱۵۶/۸۹ ± ۳/۷۴
	T>۵	(۱۵/۵)۱۱۰	(۳۲/۷)۳۶	۱۴۶/۵۶ ± ۸/۱۴
تعداد غدد لنفاوی درگیر N	N0	(۲۸/۴)۲۱۰	(۱۷/۱)۳۶	۱۵۸/۲۳ ± ۴/۲۴
	N1	(۵۶/۳)۴۱۶	(۳۲/۲)۱۳۴	۱۴۹/۸۹ ± ۳/۹۹
	$N2^+$	(۱۵/۳)۱۱۳	(۳۴/۵)۳۹	۱۴۱/۷۳ ± ۸/۱۴
Ki67	≤۱۵	(۴۴/۵)۱۵۰	(۲۱/۳)۳۲	۱۵۴/۷۸ ± ۵/۵۹
	>۱۵	(۵۵/۵)۱۸۷	(۲۴/۶)۴۶	۱۴۸/۶۶ ± ۴/۸۴
HER2	منفی	(۶۵/۳)۳۶۹	(۲۵/۲)۹۳	۱۵۹/۹۴ ± ۴/۰۶
	مثبت	(۳۴/۷)۱۹۶	(۳۱/۱)۶۱	۱۴۰/۳۲ ± ۵/۱۴
ER	منفی	(۳۴/۸)۲۱۶	(۲۷/۸)۶۰	۱۵۱/۰۰۳ ± ۵/۲
	مثبت	(۶۵/۲)۴۰۴	(۲۷/۷)۱۱۲	۱۵۵/۶۶ ± ۴/۰۲
PR	منفی	(۴۰/۸)۲۵۳	(۲۷/۷)۷۰	۱۵۵/۷ ± ۵/۰۵
	مثبت	(۵۹/۲)۳۶۷	(۲۷/۸)۱۰۲	۱۵۵/۵ ± ۴/۲۲
Grade	۱	(۷/۷)۵۸	(۱۹)۱۱	۱۷۱/۸۶ ± ۹/۵۸
	۲	(۴۳/۵)۳۲۶	(۲۷/۳)۸۹	۱۵۵/۷۳ ± ۴/۵۸
	۳	(۴۸/۷)۳۶۵	(۳۱/۲)۱۱۴	۱۵۰/۷۲ ± ۴/۲۴
رادیوتراپی	ندارد	(۴/۹)۳۷	(۲۷)۱۹۳	۱۰۰/۷۵ ± ۱۲/۷۵
	دارد	(۹۵/۱)۷۱۴	(۵۴/۱)۲۰	۱۵۷/۴ ± ۳/۰۳
شیمی درمانی	ندارد	(۷/۱)۵۳	۲۸۹/۵)۱۹۹	۱۳۴/۰۵ ± ۹/۲۶
	دارد	(۹۲/۹)۶۹۸	(۳۲/۱)۱۷	۱۵۴/۹ ± ۳/۰۹

[Downloaded from ijbd.ir on 2026-09-16]
[DOR: 20.1001.1.17359406.1402.16.3.5.0]
[DOI: 10.30699/ijbd.16.3.80]

جدول ۲: برآورد خطر نسبی متغیرهای مورد بررسی بر زمان تا رخداد متاستاز در زنان مبتلا به سرطان پستان مراجعه کننده به بیمارستان شهید صدوقی یزد بااستفاده از رگرسیون کاکس تک متغیره و چندگانه

متغیر		تحلیل تک متغیره		تحلیل چندگانه		
		HR, 95% CI	P-value	HR, 95% CI		P-value
سن جراحی	≤۳۵	۱/۷۹(۱/۲-۲۶/۵۶)	۰/۰۰۱	۱/۷۷ (۰/۸۶ -۳/۶۲)		۰/۱۱۸
	>۳۵	ref		ref		
نوع عمل	MRM	۱/۶۶۴ (۱/۲-۲۱/۲۷)	۰/۰۰۱	۱/۶۳ (۰/۹۳۲ -۲/۸۴)		۰/۰۸۷
	BCT	ref		ref		
مرحله بیماری (stage)	I	ref		ref	I و II	
	II	۱/۴۸ (۰/۹۱ -۲/۴۲)	۰/۱۱۴			
	IIIa	۲/۴۹ (۱/۵ -۴/۱۳)	<۰/۰۰۱	۲/۴۵ (۱/۰۶ -۵/۶۲)	IIIa	۰/۰۳۵
اندازه تومور T	T<۲	ref				
	۵<T<۲	۱/۴۲ (۱/۴۲ -۲/۱۳)	۰/۰۹			
	T>۵	۱/۶۶ (۱/۰۰۴ -۲/۷۶)	۰/۰۴۸			
تعداد غدد لنفاوی درگیر N	N0	ref				
	N1	۱/۷۴ (۱۹/۱ -۲/۵۳)	۰/۰۰۴			
	$N2^+$	۲/۲۸ (۱/۴۴ -۳/۶۱)	<۰/۰۰۱			
Ki67	≤۱۵	ref		ref		
	>۱۵	۱/۰۸ (۰/۶۹ -۱/۶۹)	۰/۷۲	۱/۲۲ (۰/۷۴ -۲/۰۳)		۰/۴۲
HER2	منفی	۰/۲ (۰/۵۷ -۱/۱۲)	۰/۲	۰/۲۱ (۰/۴۸ -۱/۳۱)		۰/۳۷۴
	مثبت	ref		ref		
ER	منفی	۰/۲۲ (۰/۵۶ -۱/۰۹)	۰/۱۵۵	۰/۲۳ (۰/۳۳ -۱/۷۴)		۰/۵۲
	مثبت	ref		ref		
PR	منفی	۰/۲۴ (۰/۵۵ -۱/۰۵)	۰/۱۰۴	۰/۳۹ (۰/۳۲۳ -۱/۵۸)		۰/۴۱
	مثبت	ref		ref		
Grade	۱	ref		ref		
	۲	۱/۳۱ (۰/۷۳ -۲/۳۵)	۰/۳۶			
	۳	۱/۲۶ (۰/۷ -۲/۲۵)	۰/۴۳			
رادیوتراپی	ندارد	۵/۰۳ (۳/۲۴ -۷/۷۹)	<۰/۰۰۱			
	دارد	ref		ref		
شیمی درمانی	ندارد	۱/۲۶ (۰/۷۵ -۲/۱۱)	۰/۳۶	۱/۰۹ (۰/۳۸ -۳/۱۳)		۰/۸۶۸
	دارد	ref		ref		

[Downloaded from ijbd.ir on 2026-09-16]
[DOR: 20.1001.1.17359406.1402.16.3.5.0]
[DOI: 10.30699/ijbd.16.3.80]

جدول ۳: تعیین میانگین زمان تا رخداد متاستاز و برآورد خطر نسبی متغیرهای پیشگو با استفاده از مدل شفایافته شبه پارامتری آمیخته تک متغیره در زنان مبتلا به سرطان پستان مراجعه کننده به بیمارستان شهید صدوقی یزد

متغیر		متاستاز(٪)	میانگین زمان تا رخداد متاستاز	بقای کوتاه مدت		بقای بلند مدت	
				HR, 95% CI	P-value	OR, 95% CI	P-value
سن جراحی	≤۳۵	۳۸ (۴۰)	۱۳۰/۱۹ ± ۹/۴۲	۰/۷۸۷ (۰/۲۶۷- ۱/۳۰۷)	۰/۶۴	۰/۴۸۷ (۰/۳۶۲ -۰/۷۴)	۰/۳۱
	>۳۵	۱۶۰(۲۳/۷)	۱۵۹/۹۵ ± ۳/۲۸	ref		ref	
نوع عمل	MRM	۱۴۴ (۲۹/۶)	۱۴۸/۹۱ ± ۴/۰۶	۱/۴۱۶ (۰/۹۲۴- ۱/۹۰۸)	۰/۴۸	۰/۵۷۷ (۰/۴۷۷ - ۰/۷۳)	۰/۱۳
	BCT	۵۴(۱۹/۱)	۱۴۸/۹۱ ± ۴/۰۵	ref		ref	
مرحله بیماری (stage)	I	۱۹(۱۷)	۱۵۶/۵۲ ± ۵/۳۴	ref		ref	
	II	۱۰۳(۲۳/۷)	۱۵۹/۸۱ ± ۴/۰۶	۱/۸۵۱ (۱/۵۵- ۲/۱۵۲)	۰/۰۴	۰/۷۲ (۰/۵۵- ۱/۰۳)	۰/۴۳
	IIIa	۷۲(۳۴)	۱۳۹/۶۷ ± ۷/۳۹	۲/۲۳۷ (۱/۹۰۶- ۲/۵۶۸)	۰/۰۱۵	۰/۷۴۵ (۰/۵۸ - ۱/۰۴)	۰/۴۴
اندازه تومور T	T<۲	۲۹ (۲۰)	۱۶۳/۵ ± ۵/۵۴				
	۵<T<۲	۱۱۸(۲۶)	۱۵۵/۳۴ ± ۴/۰۹				
	T>۵	۳۱(۲۸/۲)	۱۵۰/۹۱ ± ۸/۴۷				
تعداد غدد لنفاوی درگیر N	۰	۳۶(۱۷/۱)	۱۵۶/۱ ± ۴/۵۹				
	۱	۱۱۶(۲۷/۹)	۱۵۲/۴۱ ± ۴/۳				
	+۲	۳۸(۳۳/۶)	۱۴۰/۱۸ ± ۸/۶				
Ki67	≤۱۵	۳۴(۲۲/۷)	۱۵۰/۹۲ ± ۵/۷۵				
	>۱۵	۴۶(۲۴/۶)	۱۴۵/۰۱ ± ۵/۳۰				
HER2	منفی	۹۱(۲۴/۷)	۱۵۷/۷۸ ± ۴/۳۷				
	مثبت	۵۶(۲۸/۶)	۱۳۸/۹۳ ± ۵/۶۴				
ER	منفی	۴۹(۲۲/۷)	۱۵۶/۵ ± ۵/۳۳				
	مثبت	۱۱۴(۲۸/۲)	۱۵۰/۶۴ ± ۴/۴				
PR	منفی	۵۷(۲۲/۵)	۱۶۱/۷۶ ± ۵/۱۶				
	مثبت	۱۰۶(۲۸/۹)	۱۴۹/۲۷ ± ۴/۶۶				
Grade	۱	۱۳(۲۲/۴)	۱۶۲/۸۴ ± ۱۰/۶۸	ref			
	۲	۸۷(۲۶/۷)	۱۵۴/۵۹ ± ۴/۸	۱/۵۹۷ (۱/۰۱۴- ۲/۱۸)	۰/۴۲	۲/۶۷۴ (-۲/۶۶ - ۰/۸۹)	۰/۱۹
	۳	۹۴(۲۵/۸)	۱۵۴/۹۵ ± ۴/۵۷	۰/۵۶۳ (۰/۰۳ – ۱/۰۹۶)	۰/۲۸	۱/۱۱ (۰/۷۴ - ۲/۲۶)	۰/۸۲
رادیوتراپی	ندارد	۱۶۹(۲۳/۷)	۷۲/۰۵ ± ۱۳/۳۷				
	دارد	۲۳(۶۲/۲)	۱۶۰/۲۵ ± ۳/۱۵				
شیمی درمانی	ندارد	۱۷۹(۲۵/۶)	۱۳۰/۳۳ ± ۱۰/۵۸				
	دارد	۱۶(۳۰/۲)	۱۵۶/۱۲ ± ۳/۲۸				

[Downloaded from ijbd.ir on 2026-09-16]
[DOR: 20.1001.1.17359406.1402.16.3.5.0]
[DOI: 10.30699/ijbd.16.3.80]

جدول ۴: تعیین میانگین زمان تا رخداد متاستاز و برآورد خطر نسبی متغیرهای پیشگو با استفاده از مدل شفایافته شبه پارامتری آمیخته چند متغیره در زنان مبتلا به سرطان پستان مراجعه کننده به بیمارستان شهید صدوقی یزد

متغیر		بقای کوتاه مدت		بقای بلند مدت	
		HR, 95% CI	P-value	OR, 95% CI	P-value
سن جراحی	≤۳۵	۰/۶۰۶ (۱/۰۹ و ۰/۱۳)	۰/۳	۰/۳۱۷ (۰/۴ و ۰/۲۶)	۰/۰۸۸
	>۳۵	ref		ref	
نوع عمل	MRM	۰/۶۴ (۱/۱۷ و ۰/۱۱)	۰/۴	۰/۳۵۵ (۰/۴۳ و ۰/۳)	۰/۰۳
	BCT	ref	ref	ref	
مرحله بیماری۳	I و II	ref	ref	ref	
	IIIa	۲/۶۷۲ (۳/۱۱ و ۰/۲۳)	۰/۰۲	۱/۰۴۲ (۲/۰۴ و ۰/۶۹۹)	۰/۹۳

بحث

سرطان پستان شایع‌ترین نوع سرطان و مهم‌ترین علت مرگ و میر ناشی از سرطان در بین زنان در جهان است. شیوع بالاتر این سرطان در ایران به‌دلیل عوامل خطر مرتبط مانند استفاده از قرص‌های ضدبارداری و عوامل وراثتی است. همچنین عدم انجام برنامه غربالگری کشوری برای تشخیص زودرس سرطان می‌تواند یکی از عوامل مهم در افزایش نرخ سرطان پستان در ایران باشد (۱۶). یکی از پیامدهای بسیار شایع و مهم سرطان پستان پس از درمان آن، رخداد متاستاز است. در این مطالعه متغیرهای موثر بر شفایافتگی زنان مبتلا به سرطان سینه با توجه به رخداد متاستاز با استفاده از رگرسیون شبه پارامتری کاکس و مدل شبه پارامتری شفایافته آمیخته بررسی شده است. هموار شدن نمودار کاپلان- مایر بقاء و زمان تا رخداد متاستاز پس از ۱۵۰ماه، نشان دهنده نسبت بیماران شفایافته از رخداد مرگ و متاستاز پس از جراحی بعد از حدود ۱۲ سال است. با استفاده از رگرسیون کاکس تک متغیره متغیرهای سن کمتراز ۳۵ سال، نوع جراحی MRM، مرحله بیماری IIIa، اندازه تومور بزرگتر از ۵ سانتی متر، تعداد غدد لنفاوی درگیر بیشتراز ۱ و عدم درمان رادیوتراپی هرکدام اثر معنی داری بر کاهش زمان تا رخداد متاستاز داشته اند. در رگرسیون کاکس چندگانه خطر نسبی زمان تا رخداد متاستاز برای بیمارانی که در مرحله II و IIIa بودند ۱/۵برابر بیماران در مرحله I و بیماران در مرحله IIIa، ۲/۴ برابر بیمارانی که در مرحله I و II بودند بدست آمد. هم چنین نوع جراحی MRM نسبت به BCT، به طور تقریبی ۶۳٪ شانس رخداد متاستاز را افزایش داده است.

در مطالعه مقدمی فرد و همکاران در سال ۱۳۹۱، تعداد ۱۳۳ زن مبتلا به سرطان پستان مراجعه کننده به بیمارستان فیاض بخش تهران طی سال‌های ۱۳۸۴ تا ۱۳۸۶ بررسی شدند و عوامل موثر بر بروز متاستاز در بیماران سرطان پستان با استفاده از مدل شکنندگی بررسی شد که در حالت تک متغیره مرحله بیماری، Her2 و تعداد گره لنفاوی درگیر معنی دار شده است. در مطالعه حاضر، تنها مرحله بیماری با استفاده مدل تک متغیره شبه پارامتری شفایافته آمیخته در رخداد متاستاز در بیماران بدون توجه به نوع درمان موثر بوده است. همچنین در حالت چندمتغیره در مطالعه مقدمی فرد مرحله بیماری معنی دار شده که با نتایج به دست آمده از این مطالعه از مدل چندمتغیره شبه پارامتری شفایافته آمیخته تطابق کامل دارد (۱۷).

در مطالعه مکاریان که در سال ۱۳۹۰ به بررسی ۶۸۵ بیمار مبتلا به سرطان پستان در اصفهان در سال‌های ۱۳۷۸ تا ۱۳۸۸ و عوامل خطر بروز متاستاز در آنها پرداخته است، دو متغیر تعداد غدد لنفاوی درگیر و تعداد حاملگی از عوامل موثر در بروز متاستاز در این بیماران گزارش شده است (۱۸). موسوی و همکاران در سال ۱۳۸۸، تعداد ۲۴۲ پرونده زن مبتلا به سرطان پستان جراحی شده در چند مرکز درمانی تهران طی سال‌های ۱۳۷۶ تا ۱۳۸۶ بررسی

[Downloaded from ijbd.ir on 2026-09-16]
[DOR: 20.1001.1.17359406.1402.16.3.5.0]
[DOI: 10.30699/ijbd.16.3.80]

کردند، که تنها متغیر معنی‌دار بین دو گروه دارای متاستاز و بدون متاستاز تعداد غدد لنفاوی درگیر بوده است. همچنین در مقایسه ای که بین دو نوع جراحی BCT و MRM انجام شده، اختلاف فراوانی افرادی که متاستاز داشتند در گروه MRM بیشتر و معنی‌دار گزارش شده است (۱۹).

در مطالعه Xiong و همکاران که در ایالات متحده آمریکا در سال ۲۰۲۳ انجام شده است، بیماران مبتلا به سرطان پستان طی سال‌های ۲۰۱۰ تا ۲۰۱۳ بررسی شده و از بین ۲۴۵۷۰۷ بیمار، ۸۹۰۱ نفر با متاستاز اولیه استخوان مشخص شدند. در این مطالعه برای بررسی الگوی متاستاز استخوان از مدل کاکس استفاده شده است وگزارش شده که بیماران با مرحله بیماری بالاتر و تعداد غدد لنفاوی درگیر بیشتر، شانس بالاتری برای رخداد متاستاز استخوان اولیه داشته اند. نتایج به‌دست آمده از مطالعه حاضر نشان داد که مرحله بیماری شانس رخداد متاستاز را بدون توجه به نوع درمان افزایش می‌دهد که با نتایج مطالعه Xiong و همکاران مطابقت دارد (۲۰).

در سال ۲۰۲۰، Mechelen و همکاران زمان بقاء و رخداد متاستاز ۵۹۷۲ بیمار مبتلا به سرطان پستان تشخیص داده شده از سال ۲۰۰۰ تا ۲۰۱۰ در بلژیک را بررسی کردند. کوتاه‌ترین زمان تا رخداد متاستاز در این بیماران با نتایج منفی ER، PR، Her2 که تحت درمان تراستوزوماب بودند گزارش شد (۲۱).

در مطالعه شمسی و همکاران در سال ۲۰۲۰ که ۴۶۸ بیمار مبتلا به سرطان سینه در مرحله زودرس بیماری در شهر یزد طی سال‌های ۲۰۰۵ الی ۲۰۱۲ مورد بررسی قرار گرفتند، نتایج رگرسیون کاکس تک متغیره، مرحله بیماری IIIa، اندازه تومور، تعداد غدد لنفاوی درگیر، ki67 بالاتر از ۱۵ و درجه بیماری اثر معنی داری بر زمان رخداد متاستاز نشان دادند که با نتایج به دست آمده از این مطالعه همخوانی دارد. براساس نتایج رگرسیون چندگانه، سن و نوع جراحی به طور همزمان بر زمان تا رخدا متاستاز اثر معنی‌دار داشتند. در مطالعه انجام شده مرحله بیماری و نوع جراحی در رگرسیون تک متغیره و چندگانه معنی‌دار شدند که با نتایج به دست آمده در این مطالعه هم‌خوانی دارد (۲۲).

در این مطالعه در مدل شبه پارامتری شفایافته برای بقاء کوتاه‌مدت، مرحله بیماری معنی‌دار شده است که نرخ خطر زمان تا رخداد متاستاز برای بیماران در مرحله II بیماری ۱/۸ برابر بیماران در مرحله I بیماری است. همچنین مشخص شد خطر رخداد متاستاز برای بیماران در مرحله IIIa بیماری حدود ۲/۲ برابر بیماران در مرحله I است. در مدل شبه پارامتری شفایافته چندگانه برای بقاء کوتاه‌مدت خطر متاستاز برای بیماران در مرحله IIIa بیماری بیش از ۲/۵ برابر بیماران در مرحله I و II بیماری است. در بقاء بلندمدت، شانس شفایافتگی در بیماران با جراحی MRM به‌طور معنی‌داری کمتراز بیماران با درمان BCT بوده است.

در مطالعه فندرسکی و همکاران در سال ۱۴۰۱ که به بررسی عوامل مرتبط با بقاء کوتاه مدت و بلندمدت بیماران مبتلا به سرطان پستان پرداخته است که درگیری غدد لنفاوی، نوع جراحی ماستکتومی، چاقی و عدم دریافت هورمون درمانی بعنوان عوامل خطر احتمال شفای بیماران در بلندمدت شناسایی شدند اما در مطالعه ما تنها متغیر نوع جراحی ماستکتومی بعنوان عامل خطر در بروز متاستاز شناسایی شد. در مطالعه فندرسکی اندازه تومور بزرگتر، مرحله بیماری پیشرفته تر و عدم دریافت شیمی درمانی از عوامل خطر بقاء کوتاه‌مدت بیماران بود درمطالعه حاضر مرحله بیماری در بقاء کوتاه مدت برای رخداد متاستاز معنی دار شد (۲۳).

با توجه به نتایج این مطالعه، بیماران با مرحله پیشرفته تر سرطان در کوتاه مدت نرخ خطر بیشتری در تجربه رخداد متاستاز داشتند (HR= ۲/۷ ، p= ۰/۰۲) در حالی که در طولانی‌مدت شانس شفایافتگی با مرحله بیماری ارتباط معنی‌داری نداشت. از محدودیت‌ها عدم انجام مطالعه ای مبنی بر استفاده از مدل شبه پارامتری شفایافته آمیخته برای برآورد بقاء کوتاه‌مدت یا بقاء طولانی مدت تا رخداد

[Downloaded from ijbd.ir on 2026-09-16]
[DOR: 20.1001.1.17359406.1402.16.3.5.0]
[DOI: 10.30699/ijbd.16.3.80]

متاستاز براساس عوامل خطر است که مقایسه نتایج با مطالعه حاضر را غیرممکن می‌سازد. عدم مراجعه بیماران در زمان پیگیری و یا عدم پاسخگویی مناسب از محدودیت‌های دیگر این مطالعه بود که باعث افزایش نرخ سانسور در این مطالعه شده است.

پیشنهاد می‌شود مطالعات گسترده تری با در نظرگرفتن مدل‌های مختلف شفایافته که براساس ناهمگنی در جامعه بیماران درمان شده از سرطان توسعه یافته، برای بررسی زمان بقاء و زمان تا رخداد متاستاز در بیماران مبتلا به سرطان پستان انجام شود. همچنین انجام این مطالعات با در نظر گرفتن رخداد انواع متاستازهای شایع در سرطان پستان در پژوهش های آتی می‌تواند برای متخصصین بالینی در جهت انتخاب روش‌های درمانی مناسب تر سودمند باشد.

نتیجه‌گیری

با توجه به نتایج به دست آمده از این پژوهش، مدل شبه پارامتری شفایافته آمیخته می‌تواند با دقت بالاتری بقاء بلندمدت و کوتاه‌مدت را با توجه به رخداد متاستاز را برآورد کند. پژوهش حاضر نشان داد مرحله بیماری IIIa بالاترین مقدار خطر نسبی در رخداد متاستاز را دارد و باید به عنوان مهم ترین عامل موثر بر بقاء کوتاه مدت در نظر گرفته شود. هم چنین برحسب نتایج این مطالعه مشخص شد، بیماران تحت جراحی BCT بقاء بلندمدت معنی دار نسبت به سایر بیماران در تجربه رخداد متاستاز داشتند.

تعارض منافع

تمام نویسندگان این مقاله تائید می‌کنند که هیچ گونه تعارض منافعی در این پژوهش وجود ندارد.

References

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA: a cancer journal for clinicians. 2021;71(3):209-49.
2. Maller RA, Zhou X. Survival analysis with long-term survivors: Wiley; c1996.
3. Lee ET, Wang J. Statistical methods for survival data analysis. Hoboken, New Jersy: John Wiley & Sons; 2003.
4. Klein JP, Moeschberger ML. Survival analysis: techniques for censored and truncated data. New York: Springer; 2003.
5. Amico M, Van Keilegom I. Cure models in survival analysis. Annual Review of Statistics and Its Application. 2018;5:311-42.
6. Felizzi F, Paracha N, Pöhlmann J, Ray J. Mixture cure models in oncology: a tutorial and practical guidance. PharmacoEconomics-Open. 2021;5:143-55.
7. Othus M, Barlogie B, LeBlanc ML, Crowley JJ. Cure models as a useful statistical tool for analyzing survival. Clinical Cancer Research. 2012;18(14):3731-6.
8. Peng Y, Taylor JM. Cure models: Taylor&Francis Group; 2014. 113-34 .
9. Boag JW. Maximum likelihood estimates of the proportion of patients cured by cancer therapy. Journal of the Royal Statistical Society Series B (Methodological). 1949;11(1):15-53.
10. Berkson J, Gage RP. Survival curve for cancer patients following treatment. Journal of the American Statistical Association. 1952;47(259):501-15.
11. Sasieni P. C ox Regression Model. Wiley StatsRef: Statistics Reference Online. 2014.
12. De Neve J, Gerds TA. On the interpretation of the hazard ratio in Cox regression. Biometrical Journal. 2020;62(3):742-50.
13. Brunicardi F, Andersen D, Billiar T, Dunn D, Hunter J, Matthews J, et al. Schwartz's principles of surgery, 10e: McGraw-hill; 2014.
14. Kumar V, Abbas A, Aster JC, Deyrup AT. Robbins & Kumar Basic Pathology, E-Book: Elsevier Health Sciences; 2022.

[Downloaded from ijbd.ir on 2026-09-16]
[DOR: 20.1001.1.17359406.1402.16.3.5.0]
[DOI: 10.30699/ijbd.16.3.80]

15. R Core Team (2023). _R: A Language and Environment for Statistical Computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. 2023 [updated 2023-06-16. Available from: https://www.R-project.org/
16. Farhood B, Geraily G, Alizadeh A. Incidence and mortality of various cancers in Iran and compare to other countries: a review article. Iranian journal of public health. 2018;47(3):309.
17. Moghadami Fard Z ,Abolghasemi J, Asadi-lari M, Mohammadi M, Gohari MR, M S. Effective factors in the appearance of metastasis in patients with breast cancer using frailty model. Arak Medical University Journal. 2013;15(8):85-94.
18. Mokarian F, Abdeyazdan N, Motamedi N , Tabesh P, Mokarian Sh, Hashemi F, et al. Risk Factors of Metastasis in Women with Breast Cancer in Isfahan, Iran. Journal of Isfahan Med School. 2012;29(171):2785-96.
19. Mousavi Naeini SM, Mofid B, Mohebi H, Mehmannavaz M, S K. Comparison of regional recurrence, metastasis and survival rate between two surgical methods in the treatment of clinical stage I and II breast cancer. Kowsar Medical journal. 2009;14(2):89-94.
20. Xiong Z, Deng G, Huang X, Li X, Xie X, Wang J, et al. Bone metastasis pattern in initial metastatic breast cancer: a population-based study. Cancer management and research. 2018;10:287-95.
21. Van Mechelen M, Van Herck A, Punie K, Nevelsteen I, Smeets A, Neven P, et al. Behavior of metastatic breast cancer according to subtype. Breast Cancer Research and Treatment. 2020;181:115-25.
22. Shamsi F, Baghestani AR, Akhavan A, Bastani P. The role of age on distant recurrence after breast conservative therapy vs. modified radical mastectomy among Iranian patients with early stage of breast cancer. WCRJ. 2020;7:e1673.
23. Fendereski A, Hajizadeh E, Haghighat S, Rasekhi A. Evaluation of Factors Related to Short-Term and Long-Term Survival of Breast Cancer Patients by Mixture Cure Model. Iranian Journal of Breast Diseases. 2022;15(1):4-17.

[Downloaded from ijbd.ir on 2026-09-16]
[DOR: 20.1001.1.17359406.1402.16.3.5.0]
[DOI: 10.30699/ijbd.16.3.80]