مقاله پژوهشی

فصلنامهٔ بیماری‌های پستان ایران، سال ششم، شماره اول، بهار ۱۳۹۲

# عوامل پیش آگهی دهنده بروز متاستاز و مرگ سرطان پستان با استفاده از مدل بیماری– مرگ

**پریسا مختاری حصاری:** کارشناس ارشد آمار زیستی، دانشکده مدیریت و اطلاع رسانی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران

**عین اله پاشا:** استاد، دکترای تخصصی آمار ریاضی، دانشکده ریاضی و کامپیوتر، دانشگاه تربیت معلم خوارزمی

**محمودرضا گوهری***: دانشیار، دکترا تخصصی آمار زیستی، مرکز تحقیقات مدیریت بیمارستانی، گروه آمار و ریاضی، دانشگاه علوم پزشکی ایران

## چکیده

**مقدمه**: با توجه به شیوع سرطان پستان در میان زنان و اهمیت تاثیر عوامل پیش آگهی در بقای کلی بیماری، این مطالعه با هدف بررسی ارتباط عوامل پیش آگهی دهنده مرگ و متاستاز بیماری سرطان پستان اجرا گردید.

**روش بررسی**: پرونده ۵۱۸ بیمار مبتلا به سرطان پستان درمان شده در دو بیمارستان پارس و فیاض بخش در فاصله سال‌های ۱۳۸۸-۱۳۸۵ به صورت گذشته‌نگر مورد بررسی قرار گرفت. بیماران از لحاظ آخرین وضعیت (فوت یا متاستاز) در سال ۱۳۹۱ پیگیری شدند. اثر عوامل پیش آگهی و ارتباط آن با مراحل مختلف بیماری(متاستاز و مرگ) با استفاده از مدل بیماری-مرگ و به کمک نرم افزار R بررسی شد.

**یافته‌ها:** میانگین سن بیماران ۴۸/۸ سال با انحراف معیار ۱۰/۸سال برآورد شد. میانه زمان پیگیری برابر ۵/۵ سال بود. در این مطالعه تعداد گره‌های لنفاوی درگیر در بروز مرگ و متاستاز معنی دار بدست آمد ($p<۰/۰۰۱$). در بیماران با تعداد گره های درگیر بیشتر، میزان خطر مرگ و متاستاز بالاتر بود. عوامل درجه بدخیمی تومور، HER-2 و اندازه تومور در بیماران دارای متاستاز در بروز مرگ معنی‌دار بودند ($p<۰/۰۵$). متغیرهای ER, PR در این مطالعه در بروز مرگ یا متاستاز معنی دار بدست نیامد. سن بیماران در بروز مرگ معنی دار شد ($p=۰/۰۱$).

**نتیجه‌گیری:** این مطالعه نشان دادکه عوامل گرید تومور، تعداد گره‌های لنفی درگیر و اندازه تومور در بیماران دارای متاستاز نقش بسزایی در بروز مرگ بیماران داشته و در بیمارانی که تعداد گره‌های لنفاوی درگیر و اندازه تومور بیشتر است احتمال خطر متاستاز و مرگ بالاتر است.

**واژه‌های کلیدی**: عوامل پیش آگهی، تحلیل بقا، مدل بیماری و مرگ، سرطان پستان.

* نشانی نویسنده پاسخگو: دانشگاه علوم پزشکی تهران، دانشکده مدیریت و اطلاع رسانی پزشکی، گروه آمار و ریاضی، محمودرضا گوهری.
نشانی الکترونیک: m-gohari@sina.tums.ac.ir

[ Downloaded from ijbd.ir on 2026-09-12 ]

[ DOR: 20.1001.1.17359406.1392.6.1.4.5 ]

## مقدمه

امروزه شیوع سرطان پستان رو به افزایش بوده و در میان زنان شایع‌ترین نوع سرطان است(۱). طبق آمار ثبت سرطان در سال ۱۳۸۸ ابتلا به سرطان پستان در بین زنان ایرانی ۳۳/۲۱ از هر ۱۰۰ هزار مورد گزارش شده است (۲). همچنین سالانه بیش از ۸ هزار مورد جدید سرطان پستان در ایران تشخیص داده می‌شود که میزان بروز آن در زنان در محدوده سنی ۵۵-۴۵ سال شایع‌تر است(۳). پیشرفت‌های جدید در امر مراقبت بیماران مبتلا به سرطان پستان باعث شده است که میزان بقای کلی این بیماران در سال‌های اخیر افزایش یابد. این افزایش بقا اهمیت شناخت عوامل پیش بینی کننده عود موضعی و متاستاز دور دست را دو چندان نموده است(۴). علاوه براین بایستی توجه داشت که روند پیشرفت یا پسرفت برخی بیماری‌ها در طول زمان ثابت نیست، زیرا در مراحل بهبودی یا وخیم شدن بیماری، رخداد برخی پیامدها روند بیماری را تغییر می‌دهد. برای مثال در بیماری سرطان پستان بیشترین خطر عود در دو سال اول پس از درمان رخ می‌دهد و روند بهبودی رو به کاهش است و این خطر در فاصله ۵-۲ سال پس از درمان شروع به کاهش می‌کند و روند بهبودی سریع می‌شود(۵). پس مدلی نیاز داریم که با آن بتوان اطلاعات مربوط به بیماری را در طول زمان مدل بندی کرد. از جمله مدل‌های مناسب مدل چند حالتی است. این مدل‌ها برای توصیف روند پیشرفت یا پسرفت بیماری‌های مزمن و سرطان‌ها بکار می‌روند و مدلی برای یک فرایند تصادفی است که فرد در هر زمان در یکی از حالت‌های فرایند قرار دارد(۶-۹). حالت‌ها در این مدل ممکن است بیماری، سلامتی، عود و یا مرگ باشد. مدل سه حالتی بیماری- مرگ زیر مجموعه‌ای از این مدل‌های چند حالتی است که در این مطالعه به کار گرفته شده است.

با توجه به پیشرفت‌هایی که طی سالیان گذشته در درمان بیماران بدست آمده است و با توجه به این که درمان مناسب باعث افزایش طول عمر بیماران می‌شود، پیدا کردن روش‌های جدید برای انتخاب برنامه‌های درمانی مناسب از اهداف مهم در انکولوژی است و یکی از مهم‌ترین عوامل در انتخاب درمان در بیماران سرطانی مشخص کردن عوامل پیش‌آگهی است. در مطالعات مختلف عوامل پروگنوستیک متفاوتی گزارش شده است که می‌توان به عوامل مهم تعداد گره‌های لنفاوی درگیر، گرید تومور، اندازه تومور و گیرنده‌های هورمونی ER, PR, و HER-2 اشاره نمود(۱۰و ۱۱). بنابراین شناسایی عوامل موثر در متاستاز و مرگ بیمار می‌تواند به تصمیم گیری بهتر جهت انتخاب روش درمانی و برنامه ریزی مناسب برای پیگیری بیماران پرخطر و کاهش هزینه‌های ناشی از عود، کمک شایانی نماید. هدف این مطالعه برآورد بقا و تعیین عوامل پیش آگهی دهنده سرطان پستان در زنان با در نظر گرفتن احتمال متاستاز سرطان توسط یک مدل سه حالته است.

## مواد و روش‌ها

این مطالعه از نوع مطالعات طولی بقا است. تعداد ۵۱۸ زن مبتلا به سرطان پستان نمونه مورد بررسی را تشکیل می‌دهند که طی سال‌های ۱۳۸۵تا ۱۳۸۸برای درمان به بیمارستان شهید فیاض‌بخش تهران و پارس مراجعه نمودند. این بیماران تحت عمل جراحی ماستکتومی رادیکال (MRM)[1] یا جراحی حفظ پستان (BCS)[2] قرار گرفته و پس از آن درمان‌های کمکی[3] دریافت نمودند. بیماران که در پرونده‌های آنها آدرس و شماره تلفن برای پیگیری‌های بعدی وجود داشت، تا دیماه سال ۱۳۹۱ مورد پیگیری قرار گرفته و وضعیت نهایی بیمار از لحاظ وقوع مرگ یا متاستاز ثبت گردید. وضعیت متاستاز بیماران توسط یکی از روش‌های بیوشیمی، اشعه X، اولتراسوند یا افزایش در مارکرهای خونی سرطان که در پرونده بیمار موجود بوده و یا از طریق تماس تلفنی از بیمار سوال شده است، مشخص و ثبت گردید.

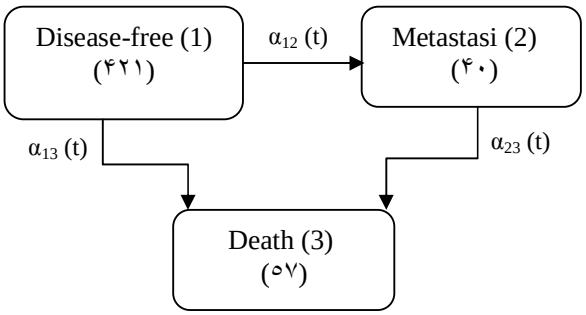
فردی که دچار بیماری سرطان پستان می‌شود در طول بیماری خود ممکن است یکی از حالت‌های متاستاز، مرگ یا باقی ماندن در حالت غیر بیماری را تجربه کند. در این مطالعه، مدل سه حالتی بیماری- مرگ در بیماران سرطان پستان را با سه حالت بدون بیماری(۱)، متاستاز(۲) و مرگ (۳) در نظر گرفتیم (شکل۱). در طول روند این

[1]Modified Radical Mastectomy
[2]Breast Conserving Surgery
[3]Adjuvant



[ Downloaded from ijbd.ir on 2026-09-12 ]
[ DOR: 20.1001.1.17359406.1392.6.1.4.5 ]

بیماری، فرد ممکن است بعد از جراحی دچار متاستاز شود و سپس فوت نماید یعنی از ۳←۲←۱انتقال یابد یا اینکه فرد بیمار بعد از جراحی دچار متاستاز شده و تا پایان مطالعه در همان حالت باقی بماند(۲←۱)، یا ممکن است بیمار مستقیماً وارد حالت مرگ شود (۳←۱) و حالت نهایی اینکه بیمار بعد از جراحی تا پایان مطالعه وارد هیچکدام از حالت‌ها نشود یعنی هیچ انتقالی صورت نگیرد(به عبارتی بیمار در حالت ۱سانسور[4] شود).




**نمودار۱: مدل بیماری و مرگ در بیماران مبتلا به سرطان پستان**

در این مطالعه فرض مارکف (گذشته و آینده فرآیند به شرط حال از هم مستقل‌اند) برقرار نیست. فرض مارکف در این بیماری به این اشاره دارد که آینده بیماری فرد با گذشته بیماری وی در ارتباط نیست. بنابراین برای بررسی اثر عوامل پیش آگهی از روش نیمه مارکفی استفاده شده است و تاثیر مدت زمانی که فرد در حالت قبلی گذرانده در انتقال وی به حالت بعدی در این مدل آورده شود.

با توجه به نمودار ۱، $\alpha_{ij}(t)$، مخاطره انتقال از وضعیت i به وضعیت $j$ در زمان t است که i و j مقادیر ۱ تا ۳ را در بر می‌گیرد.

در حالت کلی برای در نظر گرفتن اثر عوامل مختلف بر روی تابع مخاطره $\alpha_{1j}(t; Z)$ از مدل نیمه مارکف کاکس[5] به صورت زیر استفاده می شود.

$$\alpha_{ij}(t-t_i;Z_i)=\alpha_{ij,0}(t-t_j)(t)\exp(\beta_{ij}^{\top}Z)$$

که در آن $\alpha_{ij,0}$، خطر انتقال پایه از حالت $i$ به $j$، $\beta_{ij}$ بردار رگرسیونی ضرایب و Z بردار متغیرهای کمکی است(۱۲).

سن بیمار در زمان جراحی، اندازه تومور (کمتر از ۲ سانتی متر، ۲ تا ۵ سانتی متر، بیش از ۵ سانتی متر و تهاجم به پوست و قفسه سینه)، گرید تومور (I, II, III)، شدت درگیری غدد لنفاوی (صفر، ۱ تا ۳، ۳ تا ۱۰، بیش از ۱۰)، وضعیت گیرنده استروژن (مثبت و منفی)، وضعیت گیرنده پروژسترون (مثبت و منفی)، فاکتور گیرنده اپیدرمی رشد انسانی(مثبت و منفی) (HER2) و فاصله زمانی تا متاستاز و مرگ از پرونده‌ها و مدارک بیماران استخراج گردید و اثر معنی داری هریک از عوامل در تمامی انتقال‌ها در سطح خطای آلفای ۵ درصد به دست آمد. اطلاعات با استفاده مدل بیماری- مرگ و با کمک نرم افزار R2.15 و package (tdc.msm) بررسی گردید.

## یافته‌ها

سن بیماران مورد مطالعه بین ۲۳ تا ۸۶ سال، با میانگین ۴۸/۸ و انحراف معیار ۱۰/۸سال بود. میانه زمان پیگیری ۵/۵ سال بود. ۵۷ بیمار (۱۳/۲درصد) فوت کردند و ۸۴ نفر (۱۶/۲ درصد) از آنان دچار متاستاز شده بودند. در بین بیماران متاستاز ۲۹ نفر (۳۴/۵درصد) دچار متاستاز در ناحیه کبد بودند که بیشترین فراوانی را دارا بود. در بین ۴۳۲ بیماری که زنده ماندند، ۲۸۰ نفر بدون متاستاز و ۲۱ نفر دارای متاستاز بودند. تعداد بیماران با اندازه تومور بین ۲ تا ۵ سانتی متر برابر ۲۳۲ بود که بیشترین فراوانی را داشت (۴۹/۹ درصد). در این مطالعه ۲۶۱ بیمار(۵۵/۹ درصد) با grade II به پزشک مراجعه کردند. ویژگی‌های تومور بیماران مورد مطالعه در جدول ۱ به تفصیل گزارش شده است.

از بین ۵۱۸ بیمار تحت بررسی در طول مدت مطالعه،۴۲۱ (۸۱/۲ درصد) نفر از بیماران پس از جراحی در حالت بدون بیماری باقی ماندند، ۸۴ نفر(۱۶/۲ درصد) متاستاز را تجربه کردند(حالت ۲) و ۱۳ نفر(۲/۵ درصد) نیز فوت کردند(حالت ۳). این نتایج در جدول ۲ نشان داده شده است. با توجه به این که فرد بیمار ممکن است بیشتر از یک حالت را تجربه کند بنابراین، مجموع درصد جدول ۲ از ۱۰۰ نیست.

[4]Censoring
[5]Cox Semi-Markov Model

[ Downloaded from ijbd.ir on 2026-09-12 ]
DOR: 20.1001.1.17359406.1392.6.1.4.5 ]

**جدول ۱: ویژگی‌های بیماران مبتلا به سرطان پستان (n=۵۱۸)**

| عامل خطر | تعداد | درصد |
|---|---|---|
| **اندازه تومور** | | |
| کمتر از ۲ سانتی متر | ۱۱۷ | ۲۴/۹ |
| بین ۲ تا ۵ سانتی متر | ۲۳۵ | ۴۹/۹ |
| بیشتر از ۵ سانتی متر | ۹۲ | ۱۹/۵ |
| تهاجم به پوست و قفسه سینه | ۲۷ | ۵/۷ |
| **گیرنده استروژن** | | |
| منفی | ۱۶۲ | ۴۳/۳ |
| مثبت | ۳۱۰ | ۶۵/۷ |
| **گیرنده پروژسترون** | | |
| منفی | ۱۶۹ | ۳۵/۹ |
| مثبت | ۳۰۲ | ۶۴/۱ |
| **HER-2** | | |
| منفی | ۳۰۱ | ۶۶/۳ |
| مثبت | ۱۵۳ | ۳۳/۷ |
| **تعداد گره‌های لنفی درگیر** | | |
| صفر | ۱۶۵ | ۳۵/۸ |
| <۳ | ۱۵۰ | ۳۲/۶ |
| بین ۳ تا ۱۰ | ۱۰۶ | ۲۳ |
| بیشتر از ۱۰ | ۳۹ | ۸/۶ |
| **گرید تومور** | | |
| I | ۵۴ | ۱۱/۶ |
| II | ۲۶۱ | ۵۵/۹ |
| III | ۱۵۲ | ۳۲/۵ |

**جدول ۲: تعداد بیماران و تعداد وقوع رویداد در انتقال‌ها (n=۵۱۸)**

| وضعیت | تعداد | درصد |
|---|---|---|
| باقی ماندن در حالت بدون بیماری (حالت ۱) | ۴۲۱ | ۸۱/۲ |
| دچار متاستاز شدن (۱←۲) | ۸۴ | ۱۶/۲ |
| زنده ماندن پس از متاستاز (سانسور شدن در حالت ۲) | ۴۰ | ۷/۷ |
| فوت بعد از متاستاز (۲←۳) | ۴۴ | ۸/۴ |
| فوت بدون متاستاز (۱←۳) | ۱۳ | ۲/۵ |

جدول۳ نتیجه برازش مدل نیمه مارکف کاکس را به داده‌ها نشان می‌دهد. در انتقال از حالت بدون بیماری به حالت مرگ تنها عامل سن معنی دار بدست آمد (p=۰/۰۱۴). در انتقال از حالت بدون بیماری به متاستاز عامل تعداد گره‌های لنفاوی درگیر بیشتر از ۳ (p=۰/۰۰۰۱)، اندازه تومور (p<۰/۰۵) و شاخص اپیدرمی رشد انسانی (p=۰/۰۳۸) معنی‌دار بدست آمد و در انتقال از حالت متاستاز به مرگ عوامل اندازه تومور (p=۰/۰۴۵)، گرید تومور (p=۰/۰۰۲) و تعداد گره‌های لنفاوی درگیر (p=۰/۰۰۱۷) در پیش‌آگهی مرگ بیماران دارای متاستاز معنی‌دار بود.

در انتقال از حالت بدون بیماری تا متاستاز، نسبت خطر متاستاز در بیماران با اندازه تومور بین ۲ تا ۵ سانتی متر و اندازه تومور بیش از ۵ سانتی متر، ۴/۶۶ و ۵/۹۸ برابر بیماران با اندازه تومور کمتر از ۲ سانتی متر با فواصل اطمینان ۹۵ درصد (۷/۱۷ و ۳/۰۳) و (۱۲/۰۶ و ۲/۹۷) است و بیمارانی که تهاجم به پوست و قفسه سینه داشتند نسبت خطر متاستاز ۶/۱۱ برابر بیماران با اندازه تومور کمتر از ۲ با فاصله اطمینان ۹۵ درصد (۱۳/۸۷ و ۲/۶۹) است. با توجه به نتایج بدست آمده، نسبت خطر متاستاز با افزایش اندازه تومور نسبت مستقیم دارد. میزان بروز متاستاز در بیماران با HER-2 مثبت ۰/۵۲ برابر بیماران با HER-2 منفی (گروه پایه) با فاصله اطمینان ۹۵ درصد (۰/۹۵ و ۰/۲۸) بدست آمد. همچنین در بیمارانی با گره-های لنفی درگیر بیشتر از ۱۰، نسبت خطر ۵/۴۱ برابر بیماران بدون گره لنفی درگیر با فاصله اطمینان ۹۵ درصد (۱۰/۱۷ و ۲/۸۸) است.

در انتقال از حالت متاستاز به مرگ در بیماران تحت مطالعه، میزان مرگ بیماران دارای متاستاز با Grade II، ۱/۲ برابر بیماران با Grade I با فاصله اطمینان ۹۵ درصد (۲/۱۴ و ۱/۰۱) است. همچنین نسبت خطر مرگ در بیماران با تهاجم به پوست و قفسه سینه، ۶/۰۴ برابر بیماران با اندازه تومور کمتر از ۲ سانتی‌متر با فاصله اطمینان ۹۵ درصد (۹/۹۵ و ۳/۳۲) است و در بیماران دارای متاستاز نسبت خطر وقوع مرگ با تعداد گره‌های لنفاوی بیشتر از ۱۰، ۱/۳۶ برابر بیماران بدون گره‌های لنفی درگیر با فاصله اطمینان ۹۵ درصد (۲/۶۸ و ۱/۰۴) است.



[ Downloaded from ijbd.ir on 2026-09-12 ]

[ DOR: 20.1001.1.17359406.1392.6.1.4.5 ]

**جدول۳: برآورد اثرات متغیرهای کمکی بر روی بقای بیماران در انتقال از وضعیت‌های مختلف با مدل کاکس- نیمه مارکوف (n=۵۱۸)**

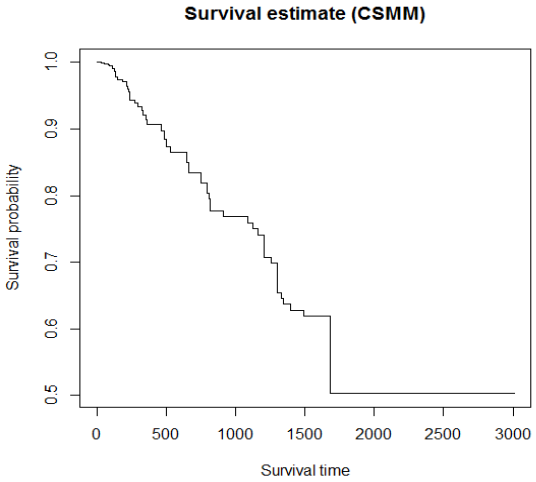
| عوامل پیش‌آگهی | ۱→۲ HR | ۱→۲ خطای معیار | ۱→۲ P | ۲→۳ HR | ۲→۳ خطای معیار | ۲→۳ P | ۱→۳ HR | ۱→۳ خطای معیار | ۱→۳ P |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **سن** | ۰/۹۹ | ۰/۰۱ | ۰/۸۹ | ۹/۷ | ۱/۷ | ۰/۱۲ | ۱/۱ | ۰/۰۰۵ | *۰/۰۱۴ |
| **اندازه تومور** | | | | | | | | | |
| کمتر از ۲ سانتی متر | گروه پایه | | | | | | | | |
| بین ۲ تا ۵ سانتیمتر | ۴/۶۶ | ۰/۲۲ | /۰۰۳ *۰ | ۲/۳۲ | ۰/۴۶ | ۰/۲۶ | ۱/۲ | ۱/۷ | ۰/۸۶ |
| بیشتر از ۵ سانتی متر | ۵/۹۸ | ۰/۳۶ | ۰۰۰ *۰/۶ | ۳/۰۱ | ۰/۴۹ | ۰/۱۶ | ۳/۷۹ | ۱/۴ | ۰/۱ |
| تهاجم به پوست و قفسه سینه | ۶/۱۱ | ۰/۲۴ | ۰۰۰ *۰/۵ | ۶/۰۴ | ۰/۴۱ | *۰/۰۴۵ | - | - | - |
| **گیرنده استروژن** | | | | | | | | | |
| منفی | گروه پایه | | | | | | | | |
| مثبت | ۰/۲۲ | ۲/۶۶ | ۰/۵۷ | ۶/۸ | ۷/۷ | ۰/۶۲ | ۲/۸۵ | ۱/۲ | ۰/۹۷ |
| **گیرنده پروژسترون** | | | | | | | | | |
| منفی | گروه پایه | | | | | | | | |
| مثبت | ۳/۱۷ | ۲/۶۵ | ۰/۶۶ | ۱/۰۱ | ۳/۴ | ۰/۷۹ | ۱/۰۱ | ۱/۲ | ۰/۸۹ |
| **HER2** | | | | | | | | | |
| منفی | گروه پایه | | | | | | | | |
| مثبت | ۰/۵۲ | ۰/۳۱ | /۰۳۸ *۰ | ۶/۷ | ۱/۴ | ۰/۳۳ | ۳/۸۵ | ۳/۰۱ | ۰/۱۵ |
| **تعداد گره‌های لنفاوی درگیر** | | | | | | | | | |
| صفر | گروه پایه | | | | | | | | |
| کمتر از ۳ | ۰/۹۵ | ۰/۳ | ۰/۸۷ | ۰/۹۵ | ۰/۳۱ | ۰/۷۸ | ۲/۲ | ۱/۳ | ۰/۴۷ |
| بین ۳ تا ۱۰ | ۱/۶۳ | ۰/۲۹ | ۰/۱ | ۱/۶ | ۰/۲۹ | ۰/۱ | ۱/۴۲ | ۱/۱ | ۰/۵۸ |
| بیشتر از ۱۰ | ۵/۴۱ | ۰/۳۲ | ۰۰۰ *۰/۱ | ۱/۳۶ | ۰/۲۱ | *۰/۰۰۱۷ | - | - | - |
| **گرید تومور** | | | | | | | | | |
| I | گروه پایه | | | | | | | | |
| II | ۱/۱ | ۱/۰۵ | ۰/۹۲ | ۱/۲ | ۰/۲۶ | *۰/۰۰۲ | ۲/۱۸ | ۱/۳۹ | ۰/۵۷ |
| III | ۲/۲ | ۱/۱ | ۰/۴۷ | - | - | - | ۹/۷ | ۱/۶۶ | ۰/۱۷ |

* معنی دار در سطح ۵ درصد

[ Downloaded from ijbd.ir on 2026-09-12 ]

DOR: 20.1001.1.17359406.1392.6.1.4.5 ]

مواردی که در جدول ۳ با خط تیره نمایش داده شده به این معنی است که در آن انتقال پیامدی (مرگ یا متاستاز) مشاهده نشده است. نمودار ۲ برآورد بقای بیماران سرطان پستان را با استفاده از مدل نیمه مارکف کاکس نشان می‌دهد. باتوجه به شکل، منحنی بقا سیر نزولی یکنواختی را در طول مطالعه برای بیماران نشان می‌دهد و این طبیعی است که با گذشت زمان، بقا بیماران کم می‌شود.




**نمودار۲: برآورد بقای بیماران سرطان پستان با استفاده از مدل نیمه مارکف کاکس**

## بحث و نتیجه‌گیری

مطالعه حاضر به بررسی عوامل موثر بر مرگ و متاستاز در گروهی از زنان مبتلا به سرطان پستان که طی سال‌های ۱۳۸۸-۱۳۸۵ به بیمارستان‌های فیاض بخش و پارس مراجعه کردند، پرداخته و اثر این عوامل را در بین حالت‌های مختلف سرطان پستان پیش بینی کرده است. میانگین سن بیماران در این مطالعه در زمان جراحی برابر ۴۸/۸ سال بود و ۵۲ درصد بیماران در زمان جراحی بالای ۵۰ سال سن داشتند. در برخی مطالعات، میانگین سن در زمان تشخیص و جراحی را در زنان ایرانی از ۴۶ تا ۵۰ سال برآورد کردند که یافته این مطالعه نیز در این محدوده می باشد(۱۳-۱۶). همچنین سن تشخیص سرطان پستان در زنان ایرانی در مقایسه با زنان کشورهای اروپای غربی و آمریکای شمالی ۱۰ سال دیرتر است(۱۷و ۱۸). در این مطالعه متغیر سن به عنوان یک عامل پیش‌آگهی دهنده در بروز مرگ بیماران سرطان پستان شناخته شد که مطابق با برخی یافته‌ها است (۱۹و ۲۰). مطالعاتی نیز به عدم رابطه معنی داری دست یافتند(۲۱و ۲۲).

گرید تومور به عنوان یک عامل مهم در پیش آگهی بروز مرگ بیماران دارای متاستاز معنی دار به دست آمد که این یافته توسط مطالعه گوهری و همکاران تائید شده است (۱۸). در این مطالعه میزان مرگ در بیماران دارای متاستاز با Grade II، بیست درصد بیشتر از بیماران با Grade I (گروه پایه) است که این یافته اهمیت تشخیص به موقع بیماری را بازگو می‌کند.

در این مطالعه مانند برخی مطالعات دیگر تعداد گره‌های لنفی درگیر به عنوان یکی از عوامل پیش‌آگهی در انتقال بیماران از حالت متاستاز به مرگ و در انتقال از حالت غیر بیمار به مرگ بدست آمد(۲۳-۲۵). این عامل هم در بروز متاستاز و هم مرگ نقش داشته و با افزایش تعداد گره‌های لنفی درگیر میزان خطر مرگ و بروز متاستاز افزایش می‌یابد به عبارتی نسبت خطر مرگ و متاستاز در افرادی با تعداد گره‌های لنفی درگیر بیشتر از ۱۰، بیشتر از افراد با تعداد گره‌های لنفی درگیر کمتر از ۱۰ است.

متغیر اندازه تومور در این مطالعه نیز مانند دیگر مطالعات به عنوان یک عامل پیش‌آگهی دهنده تاثیر گذار در بروز مرگ یا متاستاز بیماران سرطان پستان شناخته شد و با افزایش اندازه تومور نسبت خطر مرگ در بیماران نیز افزایش می‌یابد(۲۳، ۲۴، ۲۶و ۲۷). در این مطالعه میزان مرگ در بیماران با افزایش اندازه تومور رابطه مستقیم دارد.

از جمله مهم‌ترین فاکتورهای قابل قبول برای پیش‌بینی مقاومت به درمان، گیرنده‌های هورمونی HER2, ER, PR سرطان پستان است(۱۱). در این مطالعه عوامل ER و PR به عنوان عوامل پیش اگهی دهنده مرگ در انتقال از حالت متاستاز به مرگ معنی دار به دست نیامد که طبق یافته برخی مطالعات است(۲۸-۳۲). مثبت بودن عامل HER2 یک عامل معنی‌دار در بروز متاستاز به دست آمد که این یافته مورد تائید برخی مطالعات انجام گرفته در این زمینه است(۳۳).

در این مطالعه از دلایل معنی‌دار نبودن عوامل خطر مهمی چون تعداد گره‌های لنفی درگیر، اندازه تومور، گرید تومور و سایر عوامل در انتقال از حالت بدون بیماری به مرگ می‌توان به حجم کم نمونه در این انتقال اشاره کرد. برای



[ Downloaded from ijbd.ir on 2026-09-12 ]
[ DOR: 20.1001.1.17359406.1392.6.1.4.5 ]

بررسی اثر عوامل پیش آگهی دهنده در تمامی انتقال‌ها نمونه باید در هر انتقال به تعداد قابل قبولی برسد.
این مطالعه نشان داد که عامل تعداد گره‌های لنفاوی درگیر بر متاستاز و مرگ، گرید تومور، اندازه تومور و HER-2 در بروز متاستاز و مرگ و عامل سن در بروز مرگ اثر معنی‌داری داشته است و این عوامل بر بقای بیماران تاثیر گذار بودند. لذا برای جلوگیری از اثرات نامطلوب این بیماری بر زندگی افراد و بهبود کیفیت زندگی و افزایش طول عمر بیماران، تشخیص زود هنگام (که توسط بیمار بهتر صورت می‌پذیرد) و اتخاذ روش‌های درمانی مناسب توسط پزشکان نقش قابل توجهی دارد.

## تشکر و قدردانی

این مقاله حاصل بخشی از پایان نامه تحت عنوان برآورد احتمالات انتقال و تابع خطر در فرآیندهای غیر مارکوف چند حالتی بقا در بیماران سرطان پستان در مقطع کارشناسی ارشد در سال۱۳۹۰ و کد ۱۷۲ است که با حمایت دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی تهران اجرا شده است. همچنین بدینوسیله از پزشکان بخش آنکولوژی بیمارستان فیاض بخش و پارس تهران به خاطر حمایت‌ها و تلاش‌ها در جهت گردآوری داده‌ها و انجام این مطالعه سپاسگزاری می‌شود.

## References

1. Brunicardi FC, K. Andersen D, R. Billiar T, L. Dunn D, G. Hunter J, B. Matthews J, et al. Schwartzs principles of surgery. 8 ed. new york: McGraw-Hill 2005.
2. Haghighat S, Akbari M, Ghaffari S, Yavari P. Standareized breast cancer mortality rate compared to the general female population of iran. Asian Pacific J Cancer Prev 2012; 13(11): 5525-8.
3. Akabari M, Khayamzade M, Khoshnevis S, Nafisi N, Akbari A. five and ten years survival in breast cancer patients mastectomies v.s.breast conserving surgeries personal experience. Iranian Journal of Cancer Prevention 2008; 1(2):53-6.
4. Stokes M, Thompson D, Montoya E, Weinstein M, Winer E, Earle C. Ten-year survival and cost following breast cancer recurrence: estimates from SEER-medicare data. Value Health 2008; 11(2): 213-20.
5. Saphner T, Tormey D, Gray R. Annual hazard rates of recurrence for breast cancer after primery therapy. J Clin Oncol 1996; 14(10): 2738-46.
6. Putter H, Van der Hage J, de Bock G, Van de Velde C. Estimation and prediction in a multi-state model for breast cancer. International Biometric society 2006; 48(3): 366-80.
7. Hougaard P. Multi-state models: A review. Lifetime Data Anal 1999; 5(3): 239-64.
8. Commenges D. Multi-state models in epdemiology. Lifetime Data Anal 1999; 5: 315-27.
9. Andersen PK, Abildstrom S, Rosthqj S. Compiting risks as a multi-state model. Statistical Methods in Medical Research 2002; 11: 203-15.
10. Stenman U-H, Alfthan H, Hotakainen K. Human choronicganadotropin in cancer. clinical Biochemistry 2004; 37: 549-61.
11. Ayadil L, Khabir A, Amouri H, Karrays S, Dammaka A, Guermazi M. Correlation of HER-2 over- expression with clinico-pathological parameters in Tunisian breast carcinoma. World J Sur Oncol 2008; 6:112-23.
12. Andersen PK, Esbjerg S, Sorensen TIA. Multi-State models for bleeding episodes and mortality in liver cirrhosis. Statistics in Medicine 2000; 19: 587-99.
13. Zafarghandi A, Harirchi I, Ebrahimi M, Zamani N, Jarvandi S, Kazemnezhad A. Breast cancer in Iran: A reviw of 3085 pathological records. The journal of Tehran faculty of medicine 1998; 56: 42-7.
14. Vahdaninia M, Montazeri A. Breast cancer in Iran: a survival analysis. Asian Pac J Cancer Prev 2004; 5(2): 223-5.

[ Downloaded from ijbd.ir on 2026-09-12 ]

DOR: 20.1001.1.17359406.1392.6.1.4.5 ]

15. Bakhtiari A, Hah-Ahmadi M. 5 year assessment of breast cancer at Rajai hospital- baboolsar (1991-1996). The Iranian J ournal of obstetrics, Gynecology and Infrtility 2006; 9:47-52.

16. Akbari M, Mirzaei H, Soori H. 5 years survival of breast cancer in shohad-e-tajrish and jorjani hospitals. Hakim 2006; 9: 39-44.

17. Vahdaninia M, Harirchi A, Montazeri A. Five years survival in Iranian breast cancer patients: Aprospective study. Payesh 2003; 2: 141-8.

18. Gohari MR, Mahmoudi M, Mohammed K, Pasha E, Reza K. Recurrence in breast cancer analysis with frailty model. Saudi Med J 2006; 27(8): 1187-93.

19. Yildirim E. Locoregional recurrence in breast carcinoma patients. European Journal of Surgical Oncology 2009; 35(3): 258-63.

20. Mersin H, Gulben K, Berberoglu U, Yazi M, Acun G, Kinas V. Prognostic factors affecting postmastectomy locoregional recurrence in patients with early breast cancer: are intrinsic subtypes effective?. World J Surg 2011; 35(10): 2196-202.

21. Heydari S, Mehrabani D, Tabei S, Azarpira N, Vakili M. survival of breast cancer in southern Iran. Iranian Journal of Cancer Prevention 2009; 1: 51-4.

22. Akbari M, Khayamzadeh M, Khoshnevis S, Nafisi N, Akbari A. Five and ten years survival in breast cancer patients mastectomies vs. breast conserving surgeries personal experience. IJBC 2008; 1(2): 53-6.

23. Yoshida M, Shimizu C, Fukutomi T, Tsuda H, Kinoshita T, Akashi- Tanaka S, et al. prognostic factors in young japanese woman with breast cancer: prognostic value of age at diagnosis. Jpn Jclin Oncol 2011; 41(2): 180-89

24. Yashin A, L, Iachine Ivan A, Begun Alexander Z, Vaupel James W. Hidden frailty: myths and reality Research report 2001; 34: 34-48.

25. Vaupel J, Manton K, Stallard E. The impact of heterogeneity in individual frailty on the dynamics of mortality. Demography 1979; 16: 439-54.

26. Wienke A. Frailty Models in survival models. Boca raton: chapman & hall 2011.

27. Vaupel J, Manton K, Stallard E. The impact of heterogeneity in individual frailty on the dynamics of mortality. Demography 1979; 16: 439-54.

28. Kurt-Omurlu I, Ozdamar K, Ture M. Comparison of Baysian Survival Analysis and Cox regression analysis in simulated and Breast Cancer data sets. Expert systems with applications 2009; 36: 11341-46.

29. Kreike B, Hart G, Bartelink H, J.M Vijver V. Analysis of breast cancer related gene using natural splines and the cox proportional hazard model to identify prognostic association Breast Cancer Res Treat 2010; 122 :711-20.

30. Gulliksen SM, Jor E, Lie KI, Laken T, Akerstedt J, Qsteras O. Respiratory infections in Norwegian dairy calves. American dairy science association 2009; 92(10): 5139-46.

31. Faber A, Fournier A, Mesrine S. progestagensbefor menopause and breast cancer risk. biritish journal of cancer 2007; 96: 841-4.

32. Dawood S, Brglio K, Esteva F. Defining prognosis for women with breast cancer and CNS metastases by HER2 status. Ann Ancol 2008; 19:1242-48.

33. Gohari MR, MohghadamiFard Z, Abolghasemi J, Mehdi M, Mokhtarihesari P. Prognostic factors of metastases in breast cancer patients using the recurrent Andersen- Gill model. Koomesh 2013; 14(4): 483-9.



[ Downloaded from ijbd.ir on 2026-09-12 ]

[ DOR: 20.1001.1.17359406.1392.6.1.4.5 ]