

## تحلیل بقای بیماران مبتلا به سرطان پستان با در نظر گرفتن پیشامدهای میانی و پایانی: کاربرد مدل بیماری-مرگ

مأنده رئیسی زاده<sup>۱</sup>، محمد ثقة الاسلامی<sup>۲</sup>، مهران حسین زاده<sup>۳</sup>، امل ساکی مالچی<sup>۳</sup>

<sup>۱</sup> کارشناسی ارشد آمار زیستی، گروه آمار زیستی و اپیدمیولوژی، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز، اهواز، ایران

<sup>۲</sup> فوق تخصص آنکولوژی، مرکز تحقیقات سرطان و آلاینده‌های محیطی و نفتی، دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز، اهواز، ایران

<sup>۳</sup> استادیار آمار زیستی، مرکز تحقیقات سرطان و آلاینده‌های محیطی و نفتی، گروه آمار زیستی و اپیدمیولوژی، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز

نویسنده رابط: امل ساکی مالچی، نشانی: اهواز، دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور، تلفن: ۰۶۱-۳۳۷۳۲۶۹، پست الکترونیک: amalsaki@gmail.com

تاریخ دریافت: ۹۵/۱۲/۱۲؛ پذیرش: ۹۶/۰۶/۰۴

**مقدمه و اهداف:** سرطان پستان نخستین دلیل مرگ‌ومیر ناشی از سرطان در بین زنان است. بقای بیماران در کشورهای در حال توسعه کم‌تر از کشورهای پیشرفته است. متاستاز به عنوان یک پیشامد میانی بر بقای بیماران سرطان پستان تأثیر دارد. این مطالعه با هدف بررسی بقای بیماران پس از جراحی با در نظر گرفتن متاستاز به‌عنوان پیشامد میانی با استفاده از مدل بیماری-مرگ اجرا شد.

**روش کار:** در این مطالعه داده‌های مربوط به ۱۶۵ خانم مبتلا به سرطان پستان که طی سال‌های ۹۳-۱۳۸۵ تحت عمل جراحی قرار گرفته بودند، استفاده شده است. داده‌ها شامل اطلاعات بالینی و وضعیت میانی و نهایی بیماران است. مدل بیماری-مرگ برای تعیین عوامل پیش‌آگهی بر مراحل مختلف بیماری و زمان بقا به کار گرفته شده است.

**یافته‌ها:** خطر بروز متاستاز در بیمارانی که اندازه تومور بزرگ‌تر از ۵ سانتی‌متر داشته‌اند، ۳/۸ برابر بیمارانی است که اندازه تومور کم‌تر از ۲ سانتی‌متر داشته‌اند ( $P=0/009$ ). بیمارانی که بیش‌تر از ۷ گره لنفی آن‌ها درگیر بود، ۳/۱ برابر کسانی که کم‌تر از دو گره لنفی داشتند دچار متاستاز شده‌اند ( $P=0/003$ ). هم‌چنین عامل گیرنده اپیدرمی رشد انسانی (HER2) در بروز متاستاز اثر آماری معنی‌داری نشان داد ( $P=0/04$ ).

**نتیجه‌گیری:** با استفاده از مدل بیماری-مرگ مشخص شد که عواملی چون تعداد گره‌های لنفی درگیر و اندازه ی تومور در رخداد متاستاز معنی‌دار شدند. بنابراین لزوم تشخیص زودهنگام بیماری برای جلوگیری از رخداد متاستاز و مرگ احساس می‌شود.

**واژگان کلیدی:** سرطان پستان، پیشامد میانی، متاستاز، مدل مرگ-بیماری

### مقدمه

می‌شوند (۴). اهمیت تحقیق و بررسی در این زمینه را نشان می‌دهد. میزان بقای کم‌تر بیماران سرطان پستان در کشورهای کم‌تر توسعه یافته را می‌توان به‌طور کلی توسط فقدان برنامه‌های غربالگری و تشخیص زودهنگام توضیح داد. امروزه بسیاری از مطالعه‌های پزشکی به‌منظور کاهش مرگ‌ومیر ناشی از بیماری به محاسبه احتمال بقای بیماران و ارزیابی فاکتورهای پیش‌آگهی مهم سرطان می‌پردازند. با توجه به رشد میزان مرگ‌ومیر ناشی از سرطان پستان در ایران به عنوان کشور در حال توسعه و لزوم تشخیص زود هنگام بیماری، لزوم پژوهش‌های گسترده‌تر با آنالیزهای دقیق‌تر احساس می‌شود.

روش‌های کلاسیک تجزیه و تحلیل داده‌های بقا شامل برآورد احتمالات بقا، بررسی انتقال از مرحله ابتدایی، (معمولاً پس از جراحی، تشخیص یا شروع درمان) به یک نقطه پایانی است. در

سرطان پستان<sup>۱</sup> حدود یک سوم سرطان‌های زنان را تشکیل می‌دهد و پس از سرطان ریه شایع‌ترین سرطان در میان زنان با نزدیک به ۱/۷ میلیون مورد جدید در سال ۲۰۱۲ میلادی است، و بیش‌ترین مرگ ناشی از سرطان را در میان زنان دارد. در ایران، شیوع سرطان پستان در میان زنان در حال افزایش است و رتبه‌ی نخست را در میان سرطان‌های زنان با سالیانه بیش از ۸۰۰۰ مورد جدید با بیش از ۱۳۰۰ مرگ برای هر سال دارد (۲و۱). طبق آمار ثبت سرطان در سال ۲۰۰۸ میلادی، ابتلا به سرطان پستان در بین زنان ایرانی ۳۳/۲۱ از هر ۱۰۰ هزار مورد گزارش شده است (۳). علاوه بر این توجه به این نکته که زنان ایرانی در مقایسه با کشورهای توسعه یافته حداقل یک دهه زودتر به این بیماری مبتلا

<sup>۱</sup> Breast Cancer

با توجه به روش نمونه‌گیری در دسترس ۱۶۵ نمونه جمع‌آوری شد. تمامی بیماران تا شهریورماه ۱۳۹۴ پیگیری شدند و وضع نهایی آن‌ها ثبت شد. متغیرهای سن در زمان تشخیص (کوچک‌تر یا مساوی ۵۰ سال و بزرگ‌تر از ۵۰ سال)، اندازه تومور (کوچک‌تر یا مساوی ۲ سانتی‌متر، ۲-۵ سانتی‌متر و بزرگ‌تر از ۵ سانتی‌متر)، درجه تومور (I, II, III)، تعداد گره‌های لنف درگیر (کم‌تر یا مساوی ۲، ۳-۶ و بزرگ‌تر از ۷)، وضعیت گیرنده استروژن (ER) (مثبت و منفی)، گیرنده اپیدرمی رشد انسانی (HER2) (مثبت و منفی) در مدل وارد شدند. زمان از جراحی تا مرگ یا متاستاز (بر حسب ماه) به‌عنوان متغیرهای پاسخ در نظر گرفته شده است.

### مدل بیماری-مرگ

افراد مبتلا به بیماری سرطان پستان در طی بیماری خود، ممکن است یکی از حالت‌های متاستاز، عود موضعی، ماندن در حالت بدون بیماری یا مرگ را تجربه کند. مدل بیماری-مرگ یکی از مدل‌های مناسب برای توصیف بیماری سرطان پستان است. در این‌جا یک مدل ۳ حالتی با حالت‌های پس از جراحی (۱)، متاستاز (۲)، و مرگ (۳) را در نظر گرفته شد. متاستاز به‌عنوان پیشامد میانی و مرگ به‌عنوان مرحله جاذب در نظر گرفته شد.

در نخستین انتقال فرد ممکن است پس از جراحی به عنوان نقطه شروع (حالت ۱)، متاستاز (حالت ۲) را به‌عنوان نقطه پایانی تجربه کند. در انتقال دوم ممکن است فرد پس از جراحی (حالت ۱)، مرگ (حالت ۳) را تجربه کند. در انتقال سوم نیز ممکن است فرد از متاستاز (حالت ۲) به مرگ (حالت ۳) برسد، در غیر این‌صورت فرد سانسور<sup>۳</sup> می‌شود. هم‌چنین فرض مارکوف مورد بررسی قرار گرفت و نتیجه بیان‌گر عدم برقراری این شرط در داده‌ها است. فرض مارکوف به این اشاره دارد که وضع بیماری فرد در آینده به گذشته وی مرتبط نیست. یعنی گذشته و آینده فرایند به شرط حال از هم مستقل هستند. بنابراین از روش نیمه مارکوفی برای برآورد فاکتورهای پیش‌آگهی استفاده می‌شود. در حالت کلی برای در نظر گرفتن اثر عوامل مختلف روی تابع مخاطره<sup>۴</sup>  $a_{ij}(t, z)$  از مدل نیمه مارکوف کاکس<sup>۴</sup> به صورت زیر استفاده گردید.

حالی که ممکن است بیماران سرطان پستان چندین نقطه پایانی یا رخداد میانی مانند بقای بدون بیماری، عود موضعی، متاستاز دوردست یا مرگ را تجربه کنند. در چنین مواردی، معمولاً تجزیه و تحلیل‌های جداگانه برای هر نقطه پایانی بدون در نظر گرفتن پیشامد میانی استفاده می‌شود که این تحلیل‌های جداگانه به پیشامدهایی که وابسته به زمان هستند و در طی زمان رخ می‌دهند؛ توجه ندارد و رابطه بین پیشامدهای مختلف را مشخص نمی‌کند. در این حالت استفاده از مدل‌های چند حالتی که مدل‌هایی مبتنی بر فرایندهای تصادفی هستند و از مهم‌ترین مدل‌ها برای توصیف روند بیماری‌های مزمن و سرطان‌ها است، توصیه می‌شود (۵،۶).

در علوم بالینی بررسی وضعیت پیشرفت بیماری و عوامل مؤثر بر آن از اهمیت ویژه‌ای برخوردار است (۵). در این مطالعه بر اساس مدل بیماری-مرگ (مدل ناتوانی) به ارزیابی متغیرهای پیش‌آگهی پرداخته شده است. این مدل یکی از انواع مدل‌های چندحالتی است، که امروزه به‌طور گسترده در پژوهش‌های پزشکی برای بررسی بیماری‌های مزمن و پیشامد میانی استفاده می‌شود (۶). در مطالعه‌های علوم پزشکی در نظر گرفتن رخداد میانی نقش مهمی در بررسی فرایند پیشرفت بیماری دارد. زیرا نادیده گرفتن رخداد میانی می‌تواند در محاسبه احتمال خطر و بقا پیشامد نهایی تأثیر جدی داشته باشد. از آنجایی که متاستاز یکی از سبب‌های مرگ ناشی از سرطان پستان است و سبب پایین آمدن کیفیت زندگی بیمار می‌شود (۷)، بنابراین هدف این مطالعه تعیین عوامل پیش‌آگهی دهنده سرطان پستان در زنان با در نظر گرفتن متاستاز به عنوان پیشامد میانی توسط یک مدل سه حالتی است.

### روش کار

در این مطالعه طولی، پرونده تمامی افراد مبتلا به سرطان پستان که طی سال‌های ۹۳-۱۳۸۵ برای درمان به بیمارستان شفا در اهواز واقع در جنوب‌غربی ایران مراجعه نموده‌اند، مورد بررسی قرار گرفت. معیارهای ورود به مطالعه عبارت‌اند از: بیمار زن باشد، بیمار تحت عمل جراحی ماستوکتومی رادیکال (MRM)<sup>۱</sup> یا جراحی حفظ پستان (BCS)<sup>۲</sup> قرار گرفته باشد، بیمار تحت شیمی درمانی قرار گرفته باشد. سپس بر اساس معیارهای ورود و

<sup>۳</sup> Censoring

<sup>۴</sup> Cox Semi-Markov Model

<sup>۱</sup> Modified Radical Mastectomy

<sup>۲</sup> Breast Conserving Surgery

جدول شماره ۲، فراوانی مربوط به بیماران در هر حالت و انتقال بین حالت‌ها را نشان می‌دهد.

یافته‌های مربوط به برازش مدل نیمه مارکوف کاکس در جدول شماره ۳ نشان داده شده است. در حالت بدون بیماری به متاستاز (انتقال ۱) متغیراندازه تومور معنی‌دار به‌دست آمد.

$$(P=0/009, 1/4-10/1 \text{ درصد: } HR=3/8) \text{ (فاصله اطمینان ۹۵ درصد)}$$

خطر بروز متاستاز در بیماران با اندازه تومور بزرگ‌تر از ۵ سانتی‌متر ۳/۸ برابر بیماران با اندازه تومور کم‌تر از ۲ سانتی‌متر است.

کسانی که HER2 مثبت داشته‌اند در مقایسه با کسانی که HER2 منفی (گروه پایه) داشته‌اند، ۱/۹ برابر بیش‌تر دچار متاستاز شده‌اند.

$$(P=0/04, 1/0-3/4 \text{ درصد: } HR=1/85) \text{ (فاصله اطمینان ۹۵ درصد)}$$

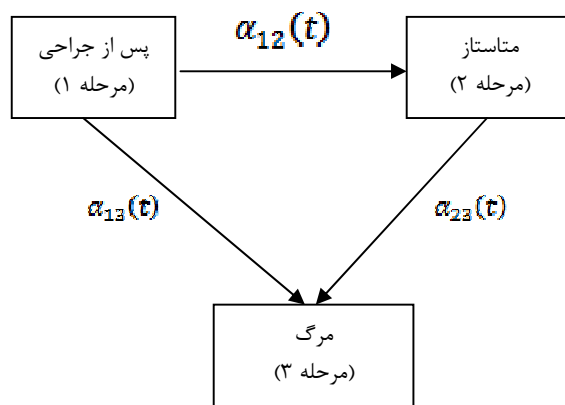
کسانی که بیش از ۷ لنف آن‌ها درگیر بود، ۳/۱ برابر کسانی که کم‌تر از ۲ گره لنفی درگیر داشته‌اند، در معرض خطر بروز متاستاز بودند.

$$(P=0/1, 003/5-6/5 \text{ درصد: } HR=3/1) \text{ (فاصله اطمینان ۹۵ درصد)}$$

در این مطالعه انتقال از حالت ۱ به حالت ۳ به دلیل حجم نمونه کم در این انتقال (۲ نفر) مورد بررسی قرار نگرفته است. نمودار شماره ۲ احتمالات انتقال در هر گذر را نشان می‌دهد. احتمال سالم ماندن در طی زمان کاهش پیدا می‌کند و حدوداً پس از ۴ سال ثابت می‌شود. احتمال مرگ و وقوع متاستاز با شیب‌های متفاوت افزایش پیدا می‌کند و حدوداً پس از ۵ سال ثابت می‌شود. با این وجود احتمال متاستاز در حدود ۳ سال نخست افزایش قابل ملاحظه‌ای دارد و سپس با شیب ملایم‌تری افزایش پیدا می‌کند.

$$\alpha_{ij}(t - t_i, z) = \alpha_{i,j,0}(t - t_j)(t) \exp(\beta_{ij}^T Z)$$

$\alpha_{i,j,0}$  خطر انتقال پایه از حالت  $i$  به  $j$  بردار رگرسیونی ضرایب و  $z$  بردار متغیرهای کمکی است (۸).



نمودار شماره ۱- مدل بیماری مرگ در مبتلایان به سرطان پستان

### یافته‌ها

سن بیماران مورد مطالعه ۲۷-۷۵ سال با میانگین سنی ۴۶/۴ و انحراف معیار ۹/۹۴ سال بود. ۱۰۵ بیمار (۶۳/۶ درصد) کم‌تر از ۵۰ سال داشته‌اند. از ۱۶۵ بیمار تعداد ۱۶ نفر (۹/۷ درصد) فوت کردند و ۵۸ (۳۵/۲ درصد) نفر دچار متاستاز شده بودند. ۵۳/۹ درصد از بیماران (۸۹ نفر) در زمان مراجعه دارای تومور با درجه III بودند. ۸۷/۹ درصد بیماران (۱۴۵ نفر) تحت عمل جراحی رادیکال قرار گرفته‌اند. ۸۰ (۴۸/۵ درصد) بیمار درگیری پستان چپ و ۷۹ (۴۷/۹ درصد) بیمار درگیری پستان راست و ۶ نفر درگیری هر دو پستان را داشته‌اند. ویژگی‌های بیش‌تر در جدول شماره ۱ نشان داده شده است.

جدول شماره ۱- ویژگی‌های توصیفی بیماران (n=۱۶۵)

فاکتور پیش‌آگهی	رده‌بندی	تعداد (درصد)
اندازه تومور	کم‌تر از ۲ سانتی‌متر	۴۷ (۲۷/۳)
	۲-۵ سانتی‌متر	۸۳ (۵۰/۳)
	بیش‌تر از ۵ سانتی‌متر	۲۱ (۱۲/۷)
	داده گمشده	۱۶ (۹/۷)
تعداد لنف‌های درگیر	کم‌تر از ۲	۸۳ (۵۰/۳)
	بین ۳-۶	۳۹ (۲۳/۶)
	بیش‌تر از ۷	۳۵ (۲۱/۲)
	داده گمشده	۸ (۴/۹)
سن	کم‌تر از ۵۰ سال	۱۰۵ (۶۳/۶)

۶۰ (۳۶/۴)	بیشتر از ۵۰ سال	گراید تومور
۱۱ (۶/۷)	I	
۵۰ (۳۰/۳)	II	
۸۹ (۵۲/۹)	III	
۱۵ (۹/۱)	داده گمشده	
۱۱۶ (۷۰/۳)	مثبت	
۴۹ (۲۹/۷)	منفی	
۸۰ (۴۸/۵)	مثبت	HER-2
۸۵ (۵۱/۵)	منفی	
۷ (۴/۲)	Lobular carcinoma	پاتولوژی
۱۵۰ (۹۰/۹)	Ductal carcinoma	
۴ (۲/۴)	Others	
۴ (۲/۴)	داده گمشده	

جدول شماره ۲- تعداد بیماران و رخدادها در هر انتقال

درصد	تعداد	انتقال
۶۳/۶۴	۱۰۵	باقی ماندن در حالت بدون بیماری (حالت ۱)
۳۵/۱۵	۵۸	رفتن از حالت ۱ به حالت ۲
۷۵/۸۶	۴۴	زنده ماندن پس از متاستاز
۲۴/۱۴	۱۴	فوت پس از متاستاز (رفتن از حالت ۲ به حالت ۳)
۱/۲۱	۲	فوت بدون متاستاز (رفتن از حالت ۱ به حالت ۳)

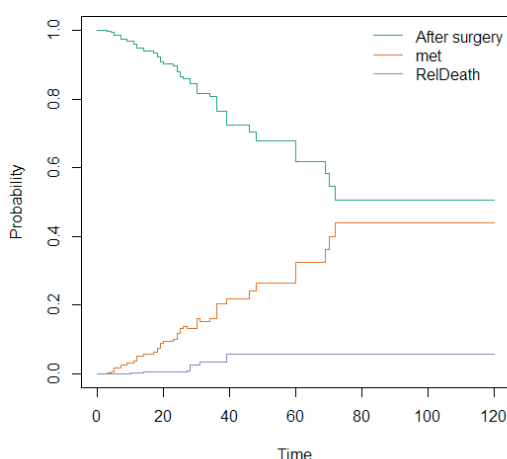
جدول شماره ۳- برآورد پارامترها و خطاهای استاندارد برای متغیرهای کمکی در انتقال از وضعیت‌های مختلف با مدل نیمه مارکوف کاکس (n=۱۶۵)

عوامل پیش آگهی						اندازه تومور:
۲ → ۳			۱ → ۲			
P	HR	Coef (SE)	P	HR	Coef (SE)	
						کمتر از ۲ سانتی‌متر
۰/۳۷	۲/۷	۱/۰۲ (۱/۱۴)	۰/۰۹	۱/۸	۰/۶۲ (۰/۳۷)	بین ۲-۵ سانتی‌متر
۰/۲۶	۴/۵	۱/۵۱ (۱/۱۴)	**۰/۰۰۹	۳/۸	۱/۳۲ (۰/۵۱)	بیش از ۵ سانتی‌متر
						سن:
						≥ ۵۰
۰/۵۸	۱/۶	۰/۴۵ (۰/۸۰)	۰/۷۱	۱/۱	۰/۱۳ (۰/۳۴)	< ۵۰
						تعداد گره‌های لنفی درگیر:
						کمتر از ۲
۰/۱۲	۰/۱۵	-۱/۸۹ (۱/۲۲)	۰/۴۴	۱/۳	۰/۲۹ (۰/۳۹)	بین ۳-۶
۰/۸۵	۰/۸۵	-۰/۱۶ (۰/۹۱)	**۰/۰۰۳	۳/۱	۱/۱۱ (۰/۳۸)	بیشتر از ۷
						گیرنده استروژن (ER):
						منفی
						گروه پایه

HER_2 :						
مثبت	۰/۵۷ (۰/۳۷)	۱/۷	۰/۱۱	۰/۲۲ (۰/۹۲)	۱/۲	۰/۸۱
منفی	۰/۶۳ (۰/۳۱)	۱/۹	*۰/۰۴	۰/۷۲ (۰/۸۱)	۲/۱	۰/۳۶
گروه پایه مثبت						
گروه پایه منفی						
گروه پایه I						
II	-۰/۹۲ (۰/۵۷)	۰/۴	۰/۱۰	۰/۳۸ (۱/۴۲)	۱/۵	۰/۷۹
III	-۱/۰۹ (۰/۵۴)	۰/۳	۰/۴	-۰/۵۴ (۱/۴۴)	۰/۵۴	۰/۶۷

\*معنی داری در سطح ۰/۰۵

\*\*معنی داری در سطح ۰/۰۱



نمودار شماره ۲- احتمالات انتقال برای هر رخداد

## بحث

است، که با پیشامد میانی متاستاز و مدل بیماری-مرگ انجام شده است. میانگین سنی بیماران در زمان تشخیص ۴۶/۴ سال با انحراف معیار ۹/۹۴ بود که با برخی مطالعه‌های انجام شده در ایران مطابقت دارد (۱۱،۱۲). سن بیماران در این مطالعه، مشابه برخی مطالعه‌ها در انتقال‌ها اثر معنی‌داری نشان نداد (۹،۱۳). در حالی که در برخی مطالعه‌ها نشان داد که سن بالا در زمان تشخیص با بقای بیمار رابطه معکوس دارد (۱۱،۱۴). در مطالعه‌های متفاوت متغیرهای اندازه تومور و تعداد گره‌های لنفی درگیر، در بقای بیماران یا انتقال از حالت‌های مختلف معنی‌دار هستند؛ بدین صورت که با افزایش اندازه تومور و تعداد گره‌های لنفی درگیر احتمال بروز متاستاز افزایش و احتمال بقای بیماران کاهش می‌یابد (۵،۱۲،۱۵). در این مطالعه در انتقال ۱ یعنی از حالت پس از جراحی به حالت متاستاز تعداد گره‌های لنفی درگیر معنی‌دار به‌دست آمد و افرادی که بیش از ۷ گره لنفی آن‌ها درگیر بود، ۳/۱ برابر افرادی که کم‌تر از ۲ گره لنفی درگیر داشتند،

در سال‌های اخیر مطالعه‌های زیادی به بررسی میزان بقا و عوامل مؤثر بر آن در بیماران مبتلا به سرطان پستان پرداخته‌اند. در بیش‌تر این مطالعه‌ها از مدل‌های کلاسیک با یک نقطه پایانی برای تجزیه و تحلیل داده‌ها استفاده شده است. از جمله این مطالعه‌ها می‌توان به مطالعه‌های حقیقت و همکاران و خدابخشی و همکاران در بررسی بقای بدون بیماری و تعیین عوامل مؤثر اشاره کرد، که هر دو مطالعه از رگرسیون کاکس با استفاده از پیشامد پایانی مرگ استفاده کردند (۹،۱۰). در علوم پزشکی بیماران معمولاً یک یا چند پیشامد میانی از جمله عود، متاستاز، کاهش علائم بالینی را تجربه می‌کنند. هدف این مطالعه بررسی عوامل مؤثر بر بقای بیماران سرطان پستان با در نظر گرفتن پیشامد میانی بود. مدل‌های چندحالتی مدل‌های مناسبی برای بررسی اثر پیشامد میانی است. این مطالعه از جمله مدل‌های چندحالتی

منفی است، تقریباً ۲ برابر افزایش می‌دهد که با برخی مطالعه‌ها مطابقت دارد. در این مطالعه‌ها نیز احتمال پیشرفت بیماری و رخداد متاستاز در بیماران با HER-2 مثبت بیشتر است (۱۶،۱۹،۲۰).

بر اساس نمودار احتمال انتقال، احتمال وقوع متاستاز در ۳ سال نخست پس از جراحی با شیب بیشتر و سپس با شیب کم‌تر افزایش پیدا می‌کند. این احتمال فزاینده خطر متاستاز، لزوم مراقبت‌های درمانی و پزشکی مناسب پس از جراحی را برای کم کردن این احتمال نشان می‌دهد. از جمله محدودیت‌های این مطالعه می‌توان به ثبت اطلاعات ناقص در پرونده‌ها و همچنین عدم دسترسی به پرونده‌های بیشتر یا استفاده از پرونده‌های چند مرکز به طور هم‌زمان اشاره کرد.

### نتیجه‌گیری

در این مطالعه فاکتورهای اندازه تومور، تعداد گره‌های لنفی درگیر و عامل HER-2 در رخداد متاستاز و کاهش بقای بیماران معنی‌دار به‌دست آمد. از آنجایی که تشخیص زود هنگام بیماری بر وضع برخی از این عوامل مؤثر است همچنین برای بهبود کیفیت زندگی بیماران مبتلا به سرطان پستان و رخداد کم‌تر متاستاز و مرگ و استفاده از درمان مناسب در این بیماران لزوم تشخیص بیماری در مراحل ابتدایی احساس می‌شود. این شناسایی سریع بیماری از طریق غربالگری صورت می‌گیرد. بنابراین آموزش همگانی برای مراجعه‌های منظم به پزشک و غربالگری سرطان پستان برای تمامی زنان به منظور تشخیص سریع تر بیماری پیشنهاد می‌شود.

### تشکر و قدردانی

این مقاله حاصل بخشی از پایان نامه تحت عنوان تحلیل مدل‌های چندحالتی برای بررسی پیشرفت بیماری افراد مبتلا به سرطان پستان در مقطع کارشناسی ارشد است که با حمایت دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز اجرا شده است. همچنین بدین وسیله از پزشکان بخش آنکولوژی بیمارستان شفا اهواز به خاطر حمایت‌هایشان در جمع‌آوری داده‌ها قدردانی می‌گردد.

متاستاز را تجربه کردند. در همین انتقال خطر بروز متاستاز در افرادی که اندازه تومور بزرگ‌تر از ۵ سانتی‌متر داشتند، ۳/۸ برابر دیگران بود، در مطالعه مختاری و همکاران هم نتیجه مشابهی مشاهده شد و بیمارانی که اندازه تومور آن‌ها بیش از ۵ سانتی‌متر بود و بیش از ۱۰ گره لنفی درگیر داشتند؛ به ترتیب ۵/۹۸ و ۵/۴۱ برابر بیشتر دچار متاستاز شدند (۱۶). این می‌تواند نشان دهنده این باشد که معمولاً افراد در مراحل ابتدایی بیماری به دلیل عدم اطلاع از بیماری خود و شروع درمان مناسب و با پیشرفت بیماری دچار متاستاز می‌شوند، در صورتی که اگر بیماران زودتر از بیماری خود مطلع شوند، می‌توانند با درمان‌های لازم از بروز متاستاز پیش‌گیری کنند. همچنین، پژوهش‌ها نشان داده است، که آگاهی زنان درباره علائم هشدار دهنده سرطان پستان که شامل توده بدون درد، ترشح خونی و فرو رفته نوک پستان و روش‌های غربالگری ناکافی است (۱۷،۱۸) این مسأله می‌تواند از جمله سبب‌های تشخیص بیماری در مراحل پیشرفته‌تر باشد.

مطالعه حقیقت و همکاران در بررسی میزان بقا در بیماران مبتلا به سرطان پستان مراجعه کننده به مرکز بیماری سرطان پستان، نشان داد که درگیری گره‌های لنفی و گیرنده استروژن منفی از عوامل کاهش بقای بیماران بوده، و نتیجه گرفت میزان بقا نسبتاً بالا در بیماران مراجعه کننده به کلینیک بیماری‌های پستان می‌تواند تأییدی بر اهمیت ایجاد مراکز جامع تشخیصی-درمانی در بیماری‌های مختلف باشد (۱۰).

همان‌طور که گفته شد در این مطالعه پیشامد میانی متاستاز نیز مورد بررسی قرار گرفت و مدل در ۳ حالت بررسی شد. هیچ‌کدام از متغیرها در انتقال ۳ که شامل انتقال از حالت بیماری به مرگ می‌شود؛ از نظر آماری نتایج معنی‌داری نشان ندادند، با وجود این‌که مخاطره در برخی متغیرها مانند اندازه تومور، درجه تومور، تعداد گره‌های لنفی درگیر و HER-2 بالاتر از گروه پایه بود. از جمله دلایل این رخداد در این مطالعه را می‌توان به تعداد حجم نمونه کم در این انتقال اشاره کرد. برای به‌دست آوردن یافته‌های معتبر، حجم نمونه در هر انتقال باید مناسب باشد.

گیرنده‌های هورمونی از جمله عوامل پیش‌آگهی سرطان است. در این مطالعه گیرنده هورمونی استروژن ER معنی‌دار به‌دست نیامد، اما مثبت بودن عامل HER-2 در رخداد متاستاز معنی‌دار است و خطر بروز متاستاز را در نسبت به بیمارانی که HER-2 آن‌ها

1. Enayatrads M, Amoori N, Salehiniya H. Epidemiology and trends in breast cancer mortality in Iran. *Iranian Journal of Public Health*. 2015; 44: 430-1.
2. Akbari ME, Mozaffar M, Heidari A, Zirakzadeh H, Akbari A, Akbari M, et al. Recurrence and Survival Effect in Breast Conserving Surgery: What are the Predictive and/or Prognostic Factors? *Iranian Journal of Cancer Prevention*. 2011; 4: 49-54.
3. Haghghat S, Akbari M, Ghaffari S, Yavari P. Standardized breast cancer mortality rate compared to the general female population of Iran. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*. 2012; 13: 5525-8.
4. Harirchi I, Karbakhsh M, Kashefi A, Momtahan AJ. Breast cancer in Iran: results of a multi-center study. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*. 2004; 5: 24-7.
5. Putter H, van der Hage J, de Bock GH, Elgalt R, van de Velde CJ. Estimation and Prediction in a Multi-State Model for Breast Cancer. *Biometrical Journal*. 2006; 48: 366-80.
6. Meira-Machado LF, de Uña-Álvarez J, Cadarso-Suárez C, Andersen P. Multi-state models for the analysis of time-to-event data. *Statistical Methods in Medical Research*. 2008 ; 2: 195-222.
7. Bernstein L, Ross RK. Endogenous hormones and breast cancer risk. *Epidemiologic Reviews*. 1992; 15: 48-65.
8. Andersen PK, Esbjerg S, Sørensen TI. Multistate models for bleeding episodes and mortality in liver cirrhosis. *Statistics in Medicine*. 2000; 19: 587-99.
9. Khodabakhshi R, Reza Gohari M, Moghadamifard Z, Foadzi H, Vahabi N. Disease-Free Survival of Breast Cancer Patients and Identification of Related Factors. *Razi Journal of Medical Sciences*. 2011; 18: 27-33.
10. Haghghat 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: 28-36.
11. Faradmali 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. *ZUMS Journal*. 2014; 22: 105-15.
12. Karimi A, Delpisheh A, Sayehmiri K, Saboori H, Rahimi E. Predictive factors of survival time of breast cancer in Kurdistan province of Iran between 2006-2014: a cox regression approach. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*. 2014; 15: 8483-8488.
13. Akbari ME, Khayamzadeh M, Khoshnevis S, Nafisi N, Akbari A. Five and ten years survival in breast cancer patients mastectomies vs. breast conserving surgeries personal experience. *Iranian Journal of Cancer Prevention*. 2012; 1: 53-6.
14. Mousavi SM, Mohagheghi MA, Mousavi-Jerrahi A, Nahvijou A, Seddighi Z. Outcome of breast cancer in Iran: a study of Tehran Cancer Registry data. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2008; 9: 275-8.
15. Hajhosseini M, Faradmali J, Sadighi-Pashaki A. Survival Analysis of Breast Cancer Patients after Surgery with an Intermediate Event: Application of Illness-Death Model. *Iranian Journal of Public Health*. 2015; 44: 1677.
16. Mokhtari HP, Pasha E, Gohari MR. Prognostic factors in different stages of breast cancer using illness-death model. 2013; 6: 35-42.
17. Montazeri A, Vahdaninia M, Harirchi I, Harirchi AM, Sajadian A, Khaleghi F, et al. Breast cancer in Iran: need for greater women awareness of warning signs and effective screening methods. *Asia Pacific Family Medicine*. 2008; 7: 1.
18. Semiglazov V, Moiseenko V, Manikhas A, Protsenko S, Kharikova R, Popova R, et al. Interim results of a prospective randomized study of self-examination for early detection of breast cancer (Russia/St. Petersburg/WHO). *Voprosy Onkologii*. 1998; 45: 265-71.
19. Gohari MR, Abolghasemi J, Mohammadi M. Prognostic factors of metastases in breast cancer patients using the recurrent Andersen-Gill model. *Koomesh*. 2013; 14: 483-9.
20. Ayadi L, Khabir A, Amouri H, Karray S, Dammak A, Guermazi M, et al. Correlation of HER-2 over-expression with clinico-pathological parameters in Tunisian breast carcinoma. *World Journal of Surgical Oncology*. 2008; 6: 1.

# Survival Analysis of Breast Cancer Patients According to Intermediate and Endpoint Events: Applying Illness-Death Model

Raesizadeh M<sup>1</sup>, Seghatoleslami M<sup>2</sup>, Hoseinzade M<sup>2</sup>, Saki Malehi A<sup>3</sup>

1- MSc, Department of Biostatistics and Epidemiology, School of Public Health, Ahvaz Jundishapur University of Medical Sciences, Ahvaz, Iran

2- MD, Cancer, Environmental and Petroleum Pollutants Research Center Ahvaz Jundishapur University of Medical Sciences, Ahvaz, Iran

3- PhD, Cancer, Environmental and Petroleum Pollutants Research Center Ahvaz Jundishapur University of Medical Sciences, Ahvaz, Iran; Department of Biostatistics and Epidemiology, School of Public Health, Ahvaz Jundishapur University of Medical Sciences, Ahvaz, Iran

**Corresponding author:** Saki Malehi A, amalsaki@gmail.com

(Received 26 August 2017; Accepted 25 February 2017)

**Background and Objectives:** Breast cancer is the leading cause of death from cancer among women. In developing countries, the patients' survival is less than developed countries. Metastasis, as an intermediate event, affects the survival of breast cancer patients. This study aimed to evaluate the survival of patients after surgery considering metastasis, as the intermediate event, using the illness-death model.

**Methods:** In this study, 165 cases of Iranian breast cancer patients who underwent surgery during 2006-2014 were investigated. The patients' characteristics and their intermediate and final status were collected from their medical records. The illness-death model was used to assess prognostic factors in all stages of disease.

**Results:** The risk of metastasis in patients with tumor size between 2-5 cm was 3.8 times higher than patients whose tumors were below 2 cm ( $P=0.009$ ). Patients who had 3 to 6 lymph nodes involved were 3.1 times more likely to have metastases than those with less than 2 lymph nodes ( $P=0.003$ ). Also, the grade of tumor and HER-2 had a significant role in metastasis ( $P=0.04$ ).

**Conclusion:** Using the illness-death model that is suitable for the analysis of such data, it was found that lymph node involved and tumor size had a significant role in metastasis. So, early detection of cancer is required to prevent metastasis and death.

**Keywords:** Breast Cancer, Metastasis, Illness-death model