



دانشکده مهندسی

گروه مهندسی صنایع

پایان نامه کارشناسی ارشد

تحلیل بقا و مقایسه رویکردهای درمانی بیماران مبتلا به سرطان پستان مراجعه
کننده به بیمارستان امید شهرستان مشهد در فاصله سالهای ۱۳۹۰ الی ۱۳۹۲

نگارنده

ساناز حقیقی

استاد راهنما

دکتر علیرضا شادمان

دکتر حامد تابش

استاد مشاور

دکتر سودابه شهید ثالث

شهریور ۹۹



صور تجلسه دفاع از پایان نامه کارشناسی ارشد

جلسه دفاع از پایان نامه سئو حقیقی دانشجوی دوره کارشناسی ارشد رشته صنایع گرایش صنایع - صنایع در ساعت 10 روز پنجشنبه مورخ 1399/06/27 در دانشکده مهندسی با حضور اعضا کنندگان ذیل تشکیل گردید. پس از بررسی های لازم، هیأت داوران پایان نامه نامبرده را با نمره به عدد 15/0 به حروف پانزده و با درجه متوسط مورد تأیید قرار داد / نداد.

عنوان رساله

تحلیل بقا و مقایسه رویکردهای درمانی بیماران مبتلا به سرطان پستان مراجعه کننده به

بیمارستان امید شهرستان مشهد در فاصله سال های 1390 الی 1392

امضا

هیئت داوران

• داور: دکتر بابک رضایی خیوشان

دانشگاه فردوسی مشهد

استادیار گروه مهندسی صنایع

• داور و نماینده تحصیلات تکمیلی: دکتر سید محمود حسینی

دانشگاه فردوسی مشهد

استاد گروه مهندسی صنایع

• استاد مشاور: دکتر سودابه شهید ثالث

دانشیار دانشگاه علوم پزشکی مشهد دانشگاه علوم پزشکی مشهد

• استاد راهنمای اول: دکتر علیرضا شادمان

استادیار گروه مهندسی صنایع دانشگاه فردوسی مشهد

• استاد راهنمای دوم: دکتر حامد تابش

استادیار دانشگاه علوم پزشکی مشهد دانشگاه علوم پزشکی مشهد

• مدیر گروه: دکتر محمدعلی پیرایش

دانشگاه فردوسی مشهد

گروه مهندسی صنایع



اصالت نامه رساله / پایان نامه های دانشگاه فردوسی مشهد

نظر به اتمام تدوین □ رساله □ پایان نامه با عنوان تحلیل بقا و مقایسه رویکردهای درمانی بیماران مبتلا به سرطان پستان مراجعه کننده به بیمارستان امید شهرستان مشهد در فاصله سال های ۱۳۹۰ الی ۱۳۹۲ و کد ۲۶۴۹۰۵۶ موارد ذیل را متعهد می شویم:

- این رساله/ پایان نامه و دستاوردهای آن حاصل پژوهش انجام شده اینجانبان بوده و از صحت و اصالت برخوردار است.
 - در استفاده از نتایج سایر پژوهش ها به مرجع مورد استفاده استناد شده است.
 - کلیه حقوق مترتب از این اثر شامل مستندات، مقاله، اختراع، دانش فنی، کتاب، نرم افزار، تجهیزات ساخته شده و ... متعلق به دانشگاه فردوسی مشهد می باشد؛ دانشگاه می تواند نسبت به ثبت و نشر آن در هر قالبی، بدون نیاز به کسب اجازه از استادان راهنما و دانشجو و یا پرداخت حق الزحمه، اقدام نماید.
 - هر نوع بهره برداری و انتشار دستاوردهای این اثر، واگذاری اطلاعات به دیگران یا چاپ و تکثیر، نسخه برداری، ترجمه و اقتباس از این اثر بدون مجوز معاونت پژوهش و فناوری دانشگاه ممنوع است.
 - حقوق مادی و معنوی تمام افرادی که در به دست آمدن نتایج اثر تأثیرگذار بوده اند در بهره برداری و انتشار دستاوردهای آن رعایت می شود.
 - در کلیه مراحل انجام این رساله/ پایان نامه، مفاد "منشور و موازین اخلاق پژوهش" رعایت شده و هیچ یک از مصادیق تخلفات پژوهشی مندرج در دستورالعمل "نحوه بررسی تخلفات پژوهشی" و قانون "پیشگیری و مقابله با تقلب در زمینه آثار علمی" رخ نداده است.
- اینجانب با آگاهی از اینکه گزارش نهایی رساله/ پایان نامه در مرکز اطلاع رسانی و کتابخانه مرکزی دانشگاه به عنوان سند رسمی بایگانی می گردد و مطابق ضوابط در دسترس مراجعان قرار می گیرد، متعهد می شوم که این گزارش نسخه نهایی بوده و پس از ارسال امکان هیچ گونه تغییری وجود نخواهد داشت.

دانشجو: ساناز حقیقی

شماره دانشجویی: ۹۶۱۳۰۶۶۰۱۷

گروه: مهندسی صنایع

تاریخ و امضا: ۱۳۹۹/۰۹/۱۵

رساله/ پایان نامه انجام شده توسط دانشجو مطابق آیین نامه ها و قوانین

مصوب فوق الذکر با استفاده از ابزارهای موجود نظیر همانندجویی و سایر جستجوهای عمومی اینترنتی بررسی شد و مورد تایید اینجانبان می باشد.

استاد راهنمای دوم: دکتر حامد تابش

مرتبه علمی: استادیار

دانشکده/ دانشگاه: دانشگاه علوم پزشکی مشهد

تاریخ و امضا: ۱۳۹۹/۰۹/۱۵

استاد راهنمای اول: آقای دکتر علیرضا شادمان

مرتبه علمی: استادیار

دانشکده/ دانشگاه: دانشکده مهندسی دانشگاه فردوسی مشهد

تاریخ و امضا: ۱۳۹۹/۰۹/۱۵



اظهارنامه

اینجانب ساناز حقیقی دانشجوی دوره کارشناسی ارشد رشته مهندسی صنایع دانشکده مهندسی دانشگاه فردوسی مشهد نویسنده رساله « تحلیل بقا و مقایسه انواع رویکردهای درمانی بیماران مبتلا به سرطان پستان مراجعه کننده به بیمارستان امید شهرستان مشهد در فاصله سال‌های ۱۳۹۲ - ۱۳۹۰ » تحت راهنمایی جناب آقای دکتر علیرضا شادمان و دکتر حامد تابش و مشاوره دکتر سودابه شهید ثالث متعهد می‌شوم:

- تحقیقات در این رساله توسط اینجانب انجام شده است و از صحت و اصالت برخوردار است.
- در استفاده از نتایج پژوهش‌های محققان دیگر به مرجع مورد استفاده استناد کرده‌ام.
- مطالب مندرج در رساله تاکنون توسط خود یا فرد دیگری برای دریافت هیچ نوع مدرک یا امتیازی در هیچ جا ارائه نگردیده است.
- کلیه حقوق معنوی این اثر متعلق به دانشگاه فردوسی مشهد است. مقالات مستخرج با نام «دانشگاه فردوسی مشهد» و یا «Ferdowsi University of Mashhad» به چاپ خواهد رسید.
- حقوق معنوی تمام افرادی که در به دست آمدن نتایج اصلی رساله تاثیرگذار بوده اند را در مقالات مستخرج از رساله رعایت کنم و در تمامی آن‌ها نام استاد(ان) راهنما به عنوان نویسنده مسئول و نیز نام استاد(ان) مشاور و نشانی الکترونیکی دانشگاهی آنان را قید نمایم.
- در کلیه مراحل انجام این رساله، در مواردی که به حوزه اطلاعات شخصی افراد دسترسی داشته یا از آن‌ها استفاده کرده‌ام، اصل رازداری، ضوابط و اصول اخلاق پژوهشی را رعایت نموده‌ام.

تاریخ: ۱۳۹۹/۰۹/۱۵

امضای دانشجو



مالکیت نتایج و حق نشر

- کلیه حقوق معنوی این اثر و محصولات آن (مقالات مستخرج، کتاب، برنامه‌های رایانه‌ای، نرم‌افزارها و تجهیزات ساخته شده) متعلق به دانشگاه فردوسی مشهد می‌باشد. این مطلب باید به نحو مقتضی در تولیدات علمی مربوط ذکر شود.
- استفاده از اطلاعات و نتایج موجود در رساله/پایان نامه بدون ذکر مرجع مجاز نیست.

با تشکر فراوان از اساتید راهنمای دلسوز و پر تلاش، جناب
آقای دکتر علیرضا شادمان و دکتر حامد تابش و هم‌چنین با
تشکر از سرکار خانم سودابه شهید ثالث که با همکاری بی
دریغ خود، مسیر پیش روی این پژوهش را هموار نمودند.

تقدیم به:

مادر و پدر عزیزم که در مسیر رسیدن به این نقطه پایان، با
من صبوری‌ها کردند ...

و هم‌چنین تقدیم به تمام خدمت‌گزاران مسیر سلامتی در
سرتاسر پهنه گیتی ...

با آرزوی شفای تمام بیماران ...

چکیده

بر طبق اعلام رسمی سازمان جهانی بهداشت، سرطان پستان در سال‌های اخیر دومین سرطان شایع در جهان می‌باشد و هم‌چنین جایگاه پنجم در میان انواع سرطان‌ها را از نظر تعداد فوتی به خود اختصاص داده است. با توجه به این موارد و آمارهای فزاینده مرتبط با نرخ ابتلا به سرطان پستان و پایین آمدن سن ابتلا، تحقیقات گسترده در این حوزه هم‌چنان ادامه دارد [۱].

یکی از برجسته‌ترین مدل‌های حوزه مطالعات تحلیل بقا، مدل نیمه‌پارامتری مخاطرات نسبی کاکس می‌باشد. با بهره‌گیری از این مدل پژوهشگر در نهایت می‌تواند عوامل اثرگذار بر روی مدت بقای بیماری را شناسایی کرده و هم‌چنین به بررسی منحنی‌های بقای بیماران در شرایط مختلف با کمک روش کاپلان مایر بپردازد. در پژوهش پیش رو تحلیل‌های گسترده‌ای بر روی ۲۳۵ زن مبتلا به سرطان پستان که در فاصله سال‌های ۱۳۹۰ الی ۱۳۹۲ به بیمارستان امید مشهد مراجعه نموده‌اند، انجام گرفته است. بر اساس این مطالعه متغیرهای معنادار بر روی مدت بقای بیماری متغیرهای سن، اقدام به جراحی پستان، شرایط اولیه مراجعه بیمار، پستان درگیر، متاستاز و وضعیت گیرنده هورمونی پروژسترون می‌باشند. هم‌چنین از بین این تعداد بیمار، ۲۴ نفر به نوع سگانه منفی سرطان پستان مبتلا بوده‌اند. بر اساس نتایج این مطالعه نرخ بقای ۵ ساله این بیماری حدود ۷۸ درصد می‌باشد.

بنا بر بررسی‌های انجام شده تاکنون هیچ تحقیقی با این تعداد متغیر و صورت مساله در بیمارستان امید شهرستان مشهد انجام نگرفته است. در نهایت نتایج این پژوهش می‌تواند پزشکان را در انتخاب بهترین روش‌های درمانی با توجه به شرایط هر بیمار یاری کند.

کلمات کلیدی

تحلیل بقا، سرطان پستان، مدل مخاطرات نسبی کاکس، روش کاپلان مایر، سرطان سگانه منفی پستان

فهرست مطالب

۱	فصل اول: مقدمه و ضرورت تحقیق
۲	۱-۱- مقدمه
۲	۲-۱- بیان مساله
۳	۳-۱- رویکرد کلی پژوهش
۴	۴-۱- ضرورت و اهمیت مساله
۵	۵-۱- اهداف مطالعه
۵	۶-۱- ساختار کلی پژوهش
۷	فصل دوم: مبانی نظری و پیشینه پژوهش
۸	۱-۲- مبانی نظری
۸	۱-۱-۲- سرطان
۸	۲-۱-۲- سرطان پستان
۹	۳-۱-۲- انواع سلول‌های سرطانی
۱۰	۴-۱-۲- سرطان پستان التهابی
۱۰	۵-۱-۲- غدد لنفاوی
۱۰	۶-۱-۲- گیرنده‌های هورمونی
۱۱	۷-۱-۲- فاکتور رشد انسانی ۲
۱۱	۸-۱-۲- سرطان سگانه منفی پستان
۱۱	۹-۱-۲- آنتی‌ژن KI67
۱۲	۱۰-۱-۲- ژن P53
۱۲	۱۱-۱-۲- درجه بدخیمی تومور
۱۳	۱۲-۱-۲- روش‌های درمان سرطان پستان
۱۷	۱۳-۱-۲- حاشیه پستان
۱۷	۱۴-۱-۲- آزمایش‌ها
۲۰	۱۵-۱-۲- جراحی غیر ضروری غدد لنفاوی
۲۰	۱۶-۱-۲- تحلیل بقا
۲۱	۱۷-۱-۲- داده سانسور شده
۲۱	۲-۲- پیشینه پژوهش
۲۲	۱-۲-۲- مطالعات خارجی
۲۹	۲-۲-۲- مطالعات داخلی
۳۵	۳-۲-۲- شکاف تحقیقاتی
۳۶	فصل سوم: رویکرد تحقیقاتی و مدل‌سازی مساله
۳۷	۱-۳- رویکرد انتخاب متغیرها
۴۰	۲-۳- داده‌های پژوهش

۴۱	۳-۳- رویکرد انتخاب مدل‌ها و آزمون‌ها
۴۶	۴-۳- تابع بقا
۴۶	۵-۳- مدل مخاطرات نسبی کاکس
۴۷	۱-۵-۳- مزایای مدل کاکس
۴۷	۲-۵-۳- روابط ریاضی مدل کاکس
۵۰	۳-۵-۳- فرض مدل نیمه پارامتریک کاکس
۵۳	۶-۳- روش ناپارامتریک کاپلان مایر
۵۵	۷-۳- آزمون لگاریتم رتبه‌ای یا کاکس- منتل
۵۷	فصل چهار: نتایج پژوهش و بحث
۵۸	۱-۴- محاسبه میزان بقای بیماری
۶۰	۲-۴- آمار توصیفی متغیرها از نظر کمیت و تعیین زیرگروه‌ها بر حسب درصد
۶۲	۳-۴- بکارگیری روش ناپارامتری کاپلان مایر به منظور مقایسه منحنی‌های بقا
۶۳	۱-۳-۴- مقایسه دو روش جراحی غدد لنفاوی
۶۴	۲-۳-۴- مقایسه درجات بدخیمی تومور
۶۵	۳-۳-۴- مقایسه دو روش شیمی‌درمانی (نئوآدجوانت، ادرجوانت)
۶۶	۴-۳-۴- مقایسه اقدام به عمل جراحی پستان
۶۷	۵-۳-۴- مقایسه مثبت یا منفی بودن فاکتور رشد انسانی ۲
۶۸	۶-۳-۴- مقایسه وجود یا عدم وجود متاستاز
۶۹	۷-۳-۴- مقایسه مثبت یا منفی بودن گیرنده استروژن
۷۰	۸-۳-۴- مقایسه مثبت یا منفی بودن گیرنده پروژسترون
۷۱	۹-۳-۴- مقایسه مثبت یا منفی بودن نوع سگانه منفی سرطان پستان
۷۲	۱۰-۳-۴- مقایسه درگیری یا عدم درگیری غدد لنفاوی
۷۳	۱۱-۳-۴- مقایسه گروه‌های سنی زیر ۴۰ سال و بالای ۴۰ سال
۷۴	۱۲-۳-۴- مقایسه مثبت یا منفی بودن شاخص KI67
۷۴	۱۳-۳-۴- مقایسه مثبت یا منفی بودن شاخص P53
۷۵	۱۴-۳-۴- مقایسه تعدد روش‌های درمانی (درمان‌های ترکیبی)
۷۶	۱۵-۳-۴- مقایسه ابعاد تومور
۷۸	۱۶-۳-۴- مقایسه صورت مسائل جدید با روش کاپلان مایر
۸۷	۴-۴- برازش مدل مخاطرات نسبی کاکس
۹۱	۵-۴- برازش مدل با اثرات متقابل با متغیرهای معنادار مدل کاکس بدون اثرات متقابل
۹۳	۶-۴- بررسی نوع خاصی از سرطان پستان بنام سرطان سگانه منفی
۱۰۰	فصل پنجم: نتیجه‌گیری و جمع‌بندی
۱۰۱	۱-۵- جمع‌بندی پژوهش
۱۰۳	۲-۵- پیشنهادها و آتی
۱۰۴	منابع و مراجع

- پیوست ۱: خروجی نرم افزار حاصل از برازش مدل با اثرات متقابل کاکس
پیوست ۲: نماد شاخص های آزمایشگاهی
پیوست ۳: نحوه کدبندی متغیرهای معنادار در نرم افزار

فهرست جداول

۲۲	جدول ۱-۲: تعداد مقالات بر حسب سال در پایگاه دانش PUBMED
۲۳	جدول ۲-۲: تعداد مطالعات صورت گرفته در هر دسته از پژوهش‌های تحلیل بقا در پایگاه دانش PUBMED
۲۶	جدول ۳-۲: مطالعات ثبت شده در یک دهه گذشته مربوط به پایگاه دانش PUBMED
۳۲	جدول ۴-۲: مطالعات ثبت شده در دو دهه گذشته در داخل ایران
۳۷	جدول ۱-۳: تعداد تکرار هر متغیر در مطالعات گذشته داخلی و خارجی
۳۹	جدول ۲-۳: متغیرهای گردآوری شده از پرونده بیماران
۴۳	جدول ۳-۳: مزایا و معایب رویکردهای آماری
۴۴	جدول ۴-۳: تعدد تکرار انواع مدل‌های تحلیل بقا در مطالعات پیشین
۴۸	جدول ۵-۳: پارامترهای مدل مخاطرات نسبی کاکس
۵۵	جدول ۶-۳: پارامترهای آزمون فرض لگاریتم رتبه‌ای
۵۹	جدول ۱-۴: درصد بقا بر حسب سال و مقایسه با مطالعه سیستماتیک داخلی
۶۱	جدول ۲-۴: اطلاعات متغیرها
۸۶	جدول ۳-۴: چینش زیرگروه‌های متغیرهای معنادار بر حسب بالاترین میزان بقا
۸۸	جدول ۴-۴: نتایج حاصل از برازش مدل مخاطرات نسبی کاکس
۹۱	جدول ۵-۴: نتایج حاصل از برازش مدل با اثرات متقابل مخاطرات نسبی کاکس
۷۸	جدول ۶-۴: آمار رابطه بین سن و اقدام به عمل جراحی
۹۸	جدول ۷-۴: نتایج حاصل از برازش مدل کاکس برای ۲۴ بیمار مبتلا به سرطان سگانه منفی

فهرست اشکال

- شکل ۱-۲: نمایی از پستان ۹
- شکل ۲-۲: روند تغییرات محتوای مطالعات در دهه گذشته در پایگاه دانش PUBMED ۲۸
- شکل ۱-۳: نمایی از منحنی Log-Log بقا ۵۲
- شکل ۱-۴: نمودار بقای کلی داده‌ها ۵۹
- شکل ۲-۴: بررسی تعداد زیر گروه‌های هر متغیر بصورت منفرد ۶۰
- شکل ۳-۴: مقایسه نتیجه منحنی کاپلان مایر برای مقایسه دو روش جراحی غدد لنفاوی با مطالعه [۶۳] ۶۳
- شکل ۴-۴: نتایج منحنی کاپلان مایر برای مقایسه درجات بدخیمی تومور با مطالعه [۳۴] ۶۴
- شکل ۵-۴: نتایج منحنی کاپلان مایر برای مقایسه دو روش شیمی‌درمانی با مطالعه [۶۴] ۶۵
- شکل ۶-۴: مقایسه منحنی کاپلان مایر برای مقایسه اقدام به انجام عمل جراحی پستان با مطالعه [۶۵] ۶۶
- شکل ۷-۴: مقایسه منحنی کاپلان مایر برای مقایسه درگیری فاکتور رشد انسانی ۲ با مطالعه [۲۷] ۶۷
- شکل ۸-۴: مقایسه منحنی کاپلان مایر برای مقایسه وجود یا عدم وجود متاستاز با مطالعه [۴۶] ۶۸
- شکل ۹-۴: مقایسه منحنی کاپلان مایر برای مقایسه درگیری گیرنده استروژن با مطالعه [۲۷] ۶۹
- شکل ۱۰-۴: مقایسه منحنی کاپلان مایر برای مقایسه درگیری گیرنده پروژسترون با مطالعه [۲۷] ۷۰
- شکل ۱۱-۴: مقایسه منحنی کاپلان مایر برای مقایسه نوع سگانه سرطان پستان با مطالعه [۶۶] ۷۱
- شکل ۱۲-۴: مقایسه منحنی کاپلان مایر برای مقایسه درگیری غدد لنفاوی با مطالعه [۵۶] ۷۲
- شکل ۱۳-۴: مقایسه منحنی کاپلان مایر برای مقایسه گروه‌های سنی با مطالعه [۵۶] ۷۳
- شکل ۱۴-۴: مقایسه منحنی کاپلان مایر برای مقایسه درگیری شاخص KI67 با مطالعه [۵۶] ۷۴
- شکل ۱۵-۴: مقایسه منحنی کاپلان مایر برای مقایسه درگیری شاخص P53 با مطالعه [۲۷] ۷۵
- شکل ۱۶-۴: مقایسه منحنی کاپلان مایر برای مقایسه تعدد روش‌های درمانی با مطالعه [۱۳] ۷۶
- شکل ۱۷-۴: مقایسه منحنی کاپلان مایر برای مقایسه ابعاد تومور با مطالعه [۶۷] ۷۷
- شکل ۱۸-۴: نتایج حاصل از مدل کاپلان مایر برای متغیرها ۷۸
- شکل ۱۹-۴: بررسی فرض مخاطرات با منحنی Log-Log برای متغیر وضعیت گیرنده پروژسترون ۸۸
- شکل ۲۰-۴: نمودار کاپلان مایر برای مقایسه مدت بقای مثبت یا منفی بودن نوع سرطان سگانه منفی ۹۴
- شکل ۲۱-۴: منحنی‌های کاپلان مایر برای روش‌های درمانی سرطان سگانه منفی ۹۴
- شکل ۲۲-۴: منحنی‌های بقا برای ترکیب‌های دوتایی درمانی سرطان سگانه منفی پستان ۹۶
- شکل ۲۳-۴: مقایسه منحنی بقا در دو حالت مختلف درگیری غدد لنفاوی (تفاوت معنادار) ۹۷
- شکل ۲۴-۴: مقایسه منحنی بقا در دو حالت مفید بودن یا نبودن جراحی غدد لنفاوی (تفاوت معنادار) ۹۸

فصل اول

مقدمه و ضرورت تحقیق

در این فصل، پس از بیان مقدمه‌ای در رابطه با بیماری سرطان و نوع بخصوص آن سرطان پستان^۱، به بیان ضرورت تحقیق پرداخته می‌شود. سپس هدف از اجرای پروژه و صورت مسائل مورد بررسی بطور کلی بیان شده و در آخر این بخش، چارچوب کلی روند اجرای پژوهش ذکر خواهد شد.

۱-۱- مقدمه

سرطان اصطلاحی برای اطلاق به گروهی از بیماری‌هاست که در آن سلول‌های غیر طبیعی بدون کنترل تقسیم می‌شوند و می‌توانند به سایر بافت‌ها حمله کنند. سرطان پستان، رشد مهار نشده سلول‌های غیر طبیعی است که در نواحی مختلف پستان ایجاد می‌شوند. برای انواع مختلف این بیماری، روش‌های درمان بخصوصی بکار گرفته می‌شود که هیچ کدام از آن‌ها اثربخشی صد در صد ندارند[۲]. این بیماری همچنان در صدر بیماری‌های مهم از منظر رشد فزاینده آمار ابتلا، درمان نامشخص و غیر قطعی، هزینه‌های بالای درمان و نرخ فوتی بالا، قرار دارد. با گسترش مطالعات صورت گرفته در این حوزه، دسته‌بندی‌های جزئی‌تر و کامل‌تری برای انواع این بیماری انجام گرفته است که می‌تواند پزشکان را در ارائه روش درمانی مناسب با توجه به شرایط بیمار یاری کند. عمده این دستاوردها در قالب مطالعات تحلیل بقا کسب شده‌اند.

۱-۲- بیان مساله

سرطان نیز مانند هر بیماری دیگری که بشر از ابتدای آفرینش با آن مواجه شده است نیاز به درمان دارد. کشف درمان بیماری‌ها عموماً با آزمون و خطاهای زیادی همراه بوده است. با نگاهی همه‌جانبه به پژوهش‌های انجام گرفته در این حوزه، می‌توان دریافت که مطالعات دورتر به بررسی عوامل موثر بر بروز این بیماری و مدت بقای بیماران پرداخته‌اند. هرچند در مسیر راه کشف موثرترین روش‌های درمانی برای این بیماری هنوز نقاط تیره و مبهم بسیاری وجود دارد که یا مطالعات اندکی به آن‌ها توجه نشان داده‌اند و یا به طور کل هنوز مورد بررسی دقیقی قرار نگرفته‌اند. در پژوهش پیش رو پس از شناسایی متغیرهای

¹ Breast Cancer

معنادار بر روی مدت بقای بیماری، به بررسی اثر روش‌های مختلف درمان پرداخته شده است. همچنین نوع خاصی از سرطان پستان، بنام سرطان سگانه منفی مورد بررسی قرار گرفته تا موثرترین روش درمانی برای شناسایی شود. از آنجا که تعداد داده‌های این مورد سرطان کم بوده، بنابراین حتما توصیه میشود که در ادامه این مسیر با تعداد داده بیشتر تحلیل‌ها تکرار شوند.

۱-۳- رویکرد کلی پژوهش

در پژوهش پیش رو، اطلاعات مرتبط با ۲۳۵ زن مبتلا به سرطان پستان که در فاصله سال‌های ۱۳۹۰ الی ۱۳۹۲ برای درمان، به بیمارستان امید شهرستان مشهد مراجعه نموده‌اند، در یک بازه زمانی سه ماهه از داخل پرونده بیماران گردآوری و ثبت شد. در مرحله بعدی وضعیت حیات بیماران، از طریق برقراری تماس تلفنی با فرد، مورد پرسش قرار گرفت. متأسفانه در این مرحله از پژوهش، دسترسی به ۲۷ بیمار از طریق شماره‌های موجود در پرونده‌شان ممکن نبود. مرحله بعد، گامی مهم در تمامی مطالعاتی است که با داده‌های خام و واقعی سروکار دارند. بعضی از داده‌ها به خودی خود هیچ ارزشی نداشته و اطلاعاتی را به دست نمی‌دهند. بنابراین به منظور اعتمادسازی هرچه بیشتر به نتایج حاصل، نیاز است که در ابتدا از صحت فرم داده‌ها اطمینان کسب شود. از همین رو اطلاعات ثبت شده از بیماران در گام نخست، مورد تجزیه و تحلیل‌های فراوانی قرار گرفت تا در نهایت تبدیل به یک پایگاه دانش مناسب به منظور تحلیل‌های آماری هرچه بهتر شود.

بعنوان مثال متغیری مانند فشار خون بیمار در هنگام اولین مراجعه به پزشک در پرونده او ثبت شده بود. عدد فشار خون بیمار به خودی خود نمی‌تواند کمکی به فرآیند تحلیل داده بکند. بنابراین نیاز است تا این عدد با دامنه طبیعی فشار خون هر فرد با توجه به سنش مورد مقایسه قرار گیرد و در نهایت تعیین شود که آیا این بیمار دارای فشار خون طبیعی در زمان تشخیص بیماری بوده است یا خیر؟ لازم به توضیح است که برای تحلیل‌های آماری از نرم افزار IBM SPSS Statistics 22 استفاده شده است.

۱-۴- ضرورت و اهمیت مساله

از آنجایی که تاکنون علم پزشکی موفق به کشف درمانی قطعی برای بیماری سرطان نشده است، تحقیقات در این حوزه همچنان ادامه دارد. بر اساس آمارها روند ابتلا به این بیماری به علت‌های متفاوتی رو به افزایش است. با این حال از نظر درمان و کنترل بیماری، شرایط در سال‌های اخیر بهبود یافته است. هرچند وضعیت بیماری سرطان در تمام نقاط جهان یکسان نمی‌باشد و شدت و ضعف آمارها در برخی انواع سرطان‌ها می‌تواند بسته به جغرافیای منطقه متغیر باشد. از نقطه نظر دیگر درمان سرطان سالانه هزینه‌های هنگفتی را بر روی سیستم بهداشت و درمان جوامع و همچنین خود بیمار وارد می‌کند. بنابراین، از بعد نظام اقتصادی نیز افزایش نرخ ابتلا به این بیماری برای هر جامعه‌ای می‌تواند مخرب باشد. بعلاوه بررسی‌های انجام گرفته در بیمارستان امید مشهد نشان داد که از میان همه انواع سرطان، سرطان پستان با ۳۰ درصد و روده بزرگ با حدود ۲۱ درصد بیش‌ترین نرخ مراجعه‌کننده‌ها را شامل می‌شوند. این آمارها با اطلاعات مندرج در سایت سازمان بهداشت جهانی همخوانی دارد [۱].

در بیمارستان امید شهرستان مشهد ۶ مطالعه انجام شده است [۳] [۶۵] [۶۹] [۷۵] [۸۲] [۱۰۷]. از این تعداد ۲ مطالعه، صورت مسائلی مشابه با مطالعه فعلی دارند. در یکی از آن‌ها متغیرهای محدودتری مورد بررسی بودند [۳]. در مطالعه‌ای دیگر موارد مبتلا به سرطان پستان در دهه ۸۰ مورد بررسی بوده است [۱۰۷]. در مطالعات تحلیل بقا سرطان پستان، جدید بودن موارد ابتلا حائز اهمیت می‌باشد و ترجیح چنین است که موارد ابتلا در دهه گذشته گردآوری شده باشند. بنابراین در یک قالب کلی می‌توان ضرورت تحقیق پیش رو را چنین بیان نمود:

- پایین آمدن سن ابتلا به سرطان پستان در ایران طی ده سال اخیر
- افزایش میزان ابتلا به این بیماری در جهان و از جمله در ایران
- بررسی وضعیت این بیماری در بیمارستان امید مشهد در دهه ۹۰ خورشیدی

۱-۵- اهداف مطالعه

هدف اصلی در تمام مطالعات تحلیل بقا شناسایی عوامل اثرگذار بر روی مدت بقا بیماری می‌باشد. غالباً در این دسته از مطالعات پس از بررسی اثر تک به تک هر متغیر بر روی مدت بقا، با استفاده از روش‌های متفاوت موجود، اقدام به بررسی همزمان اثر عوامل مختلف بر روی مدت بقا، می‌شود [۲]. در این مطالعه موارد زیر بررسی و مورد بحث قرار خواهند گرفت:

- شناسایی متغیرهای معنادار بر روی مدت بقا بیماری
- بررسی اثربخشی روش‌های مختلف درمانی بطور منفرد و سپس بصورت همزمان بر روی مدت بقا
- تعیین مدت بقای کلی بیماری برای بازه‌های زمانی یک، دو، سه، چهار و پنج ساله
- بررسی اثربخشی روش‌های درمان نوع خاصی از سرطان پستان بنام سرطان پستان سگانه منفی
- بررسی لزوم اهمیت برداشتن غدد لنفاوی حتی در حالتیکه هیچ غده‌ای آلوده به سلول سرطانی نمی‌باشد و مقایسه منحنی‌های بقا برای آن‌ها با روش کاپلان مایر¹
- بررسی اثر شاخص‌های آزمایشگاهی بر روی مدت بقای بیماری با روش کاپلان مایر

لازم به ذکر است که تشخیص زودرس و درمان مناسب‌تر با بکار بردن پروتکل‌های درمانی معتبر در بهبود مدت بقا بیماران مبتلا به سرطان پستان در ایران موثر خواهد بود و این حوزه همچنان نیازمند توجه محققین می‌باشد.

۱-۶- ساختار کلی پژوهش

در ادامه این گزارش و در فصل دوم ابتدا مروری بر ادبیات بکار رفته در این حوزه پژوهشی انجام گرفته است. سپس پیشینه مطالعات صورت گرفته، بررسی شده و شکاف تحقیقاتی روشن شده است. در ادامه و

¹ Kaplan Meier Method

در فصل سوم، رویکرد کلی مدل سازی این مطالعه و همچنین ابزارهای بکار رفته برای تحلیل های آماری معرفی شده اند. سپس در فصل چهارم نتایج کسب شده از تحلیل اطلاعات موجود از ۲۳۵ بیمار ارائه شده و در نهایت در فصل پنجم این مطالعه، جمع بندی و نتیجه گیری نهایی آورده شده است و همچنین پیشنهادات آتی برای ادامه کار در این حوزه پژوهشی مطرح شده اند.

فصل دوم

مبانی نظری و پیشینه پژوهش

پیش از هرگونه فعالیتی جهت مشارکت در توسعه علمی این حوزه پژوهشی، نیاز است با ادبیات و کارهای انجام شده در این زمینه در داخل و خارج از کشور آشنا شده و از این رهگذر، اهمیت مساله تحقیقی بیان شود. در مرحله اول ادبیات این پژوهش آورده شده است.

۲-۱- مبانی نظری

۲-۱-۱- سرطان

در یک تعریف علمی میتوان گفت سرطان به دلیل جهش‌ها (تغییراتی) رخ می‌دهد که بطور غیرقابل کنترل در DNA^۱ فرد، طرح ژنتیکی خاصی را شکل می‌دهد[۴].

۲-۱-۲- سرطان پستان

سرطان‌ها بر اساس بافتی که در آنجا بروز پیدا می‌کنند نام‌گذاری می‌شوند. بر این اساس سرطان پستان در بافت پستان شکل می‌گیرد و تغییر ماهیت سلولی پستان به سلول‌های بدخیم می‌باشد. در شکل (۲-۱) نمایی از پستان و غدد لنفاوی^۲ و مجراهای شیری آورده شده است. با اینکه بیش از ۹۹ درصد مواقع سرطان پستان در زنان بروز پیدا می‌کند، اما مردان نیز از ابتلای به این بیماری مصون نیستند. (لازم به توضیح است که در بین پرونده‌های مورد بررسی از بین ۲۳۸ مورد، ۳ مرد مبتلا به سرطان پستان وجود داشت که از مطالعه کنار گذاشته شدند).

سرطان پستان نیز در دو گروه کلی زیر جای می‌گیرد:

- **داکتال کارسینوما^۳:** در مجراهای شیری^۴ آغاز می‌شود و شایع‌ترین نوع سرطان پستان است.
- **لوبولار کارسینوما^۵:** پیدایش آن در لوبول‌ها^۶ می‌باشد و از شیوع کمتری برخوردار است[۴].

^۱ Deoxyribonucleic Acid

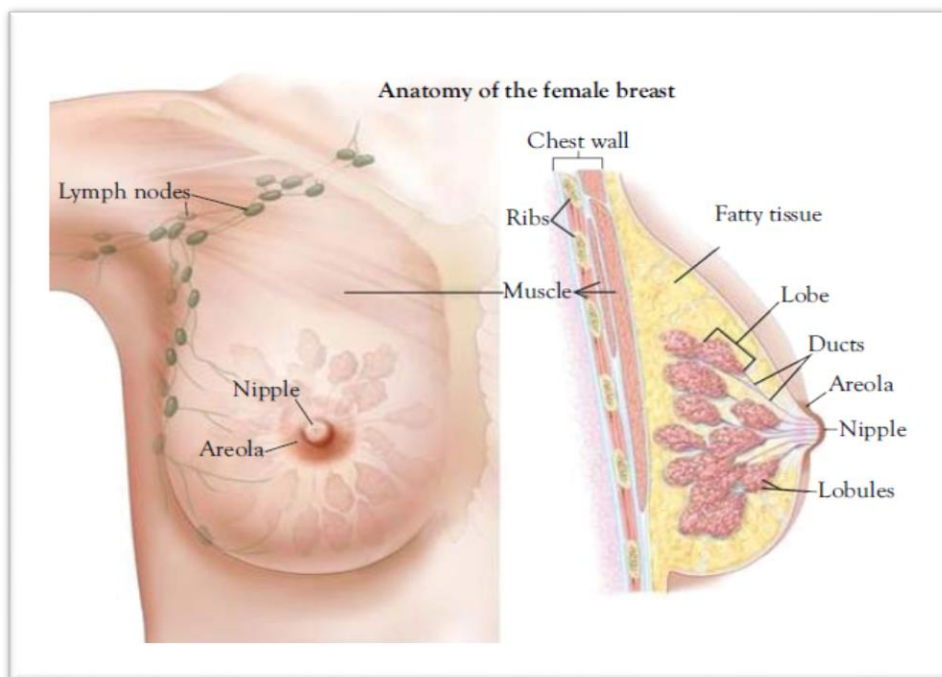
^۲ Lymph Nodes

^۳ Ductal carcinoma

^۴ Milky Duct

^۵ Lobular carcinoma

^۶ Lobul



شکل ۱-۲: نمایی از پستان

۲-۱-۳- انواع سلول‌های سرطانی

سلول‌های سرطان پستان ممکن است یکی از سه نوع غیرتهاجمی، تهاجمی و یا متاستاز باشند.

- **سلول‌های غیر تهاجمی^۱:** در صورتی که سلول‌های غیر طبیعی که در پوشش مجرای شیر مادر یا لوبول‌ها رشد می‌کنند، به بافت‌های اطراف پستان گسترش نیافته باشند.
- **سلول‌های تهاجمی^۲:** اگر سلول‌های سرطانی که در مجاری شیری شروع به رشد می‌کنند، فراتر از مجاری گسترش یافته و به بافت‌های چربی پستان و احتمالاً به غدد لنفاوی مجاور در زیر بغل نفوذ کنند، اما به اندام‌های دور دست حمله نکنند.
- **متاستاز^۳:** آلودگی غدد لنفاوی به سلول‌های بدخیم سرطانی و پخش شدن سرطان در سایر بافت‌های بدن، عموماً ریه، استخوان و مغز را متاستاز گویند [۴].

^۱Noninvasive

^۲ Invasive

^۳ Metastatic

۲-۱-۴- سرطان پستان التهابی^۱

یک نوع بالینی نادر از سرطان پستان می‌باشد که با شروع سریع باعث ایجاد تغییرات پوستی مانند سرخی پوست و یا کهیر می‌شود. بنا بر داده‌های گذشته مشخص شده است که غالب این بیماران درگیری غدد لنفاوی به سلول‌های سرطانی را دارا می‌باشند [۴].

۲-۱-۵- غدد لنفاوی

لنف‌ها، غدد لنفاوی، رگ‌های لنفاوی و بافت‌های لنف سیستم لنفاوی را تشکیل می‌دهند. این سیستم مایع لنف را در بین غدد و رگ‌های لنفی جابجا می‌کند و در نهایت آن را به سیستم گردش خون وارد می‌کند. بنابراین غدد لنفاوی بدخیم پستان می‌توانند سلول‌های بدخیم سرطانی را از طریق سیستم گردش خون یا سیستم لنفاوی به سایر نقاط بدن منتقل کنند. صدها غدد لنفاوی در بسیاری از نقاط بدن یافت می‌شوند. غدد لنفاوی حاوی انواع مختلف گلبول سفید هستند که با حمله و از بین بردن میکروب‌هایی که از طریق لنف حمل می‌شوند با عفونت مبارزه کرده و مواد مضر را فیلتر می‌کنند [۴].

۲-۱-۶- گیرنده‌های هورمونی

آزمایش گیرنده‌های هورمونی در موارد سرطان تهاجمی پستان، انجام می‌شود. هدف آن تعیین این مساله است که آیا سرطان پستان پذیرنده هورمون می‌باشد یا خیر؟ دریافت‌کننده‌های هورمونی پروتئین‌های بخصوصی هستند که در سطح سلول واقع شده‌اند. بسیاری از تومورهای مربوط با سرطان پستان احتمالاً شامل تعداد زیادی دریافت‌کننده هورمونی استروژن و پروژسترون می‌باشند. گیرنده‌های هورمونی که شامل هورمون‌ها می‌باشند به سلول‌ها سیگنال می‌دهند تا رشد و تکثیر خود را آغاز کنند. اگر سلولی سرطانی بتواند ارسال چنین سیگنال‌هایی را آغاز کند، گیرنده‌های هورمونی باعث تکثیر هرچه بیشتر سلول‌های سرطانی می‌شوند. از این رو ضروریست سرطان شناسان از اتصال گیرنده‌های هورمون به هورمون‌ها (استروژن و پروژسترون) جلوگیری نموده و مانع از رشد سرطان شوند [۴].

¹ Inflammatory Breast Cancer

۲-۱-۷- فاکتور رشد انسانی^{۱۲}

هورمون رشد انسانی همانطور که از نامش پیداست پروتئین هایی ترشح میکند که اثر چندگانه بر روی رشد، متابولیسم و تمایز سلولی دارند. سطح بالای غیر طبیعی بودن فاکتور رشد انسانی می تواند سرعت رشد سرطان را افزایش بدهد. به این معنا که اگر این هورمون ها به سلول های سرطانی آلوده شوند، سرعت تکثیر سلول های سرطانی افزایش میابد. داروهایی مانند هرسپتین^۲ بطور خاص با مانع شدن رشد این هورمون مانع از رشد سلول های سرطانی میشوند[۴].

۲-۱-۸- سرطان سگانه منفی پستان^۳

تومورهایی که هیچ یک از سه نشانگر پیش بینی کننده مورد استفاده در مدیریت معمول بالینی را بیان نمی کنند: (گیرنده استروژن، گیرنده پروژسترون، و فاکتور رشد انسانی ۲) سرطان سگانه منفی هستند. این نوع بخصوص سرطان که حدود ۲۰٪ از انواع سرطان پستان را شامل می شود، از مدت بقای کمتری نسبت به سایر انواع این بیماری برخوردار می باشد و متأسفانه نرخ ابتلا به این نوع خاص از سرطان پستان با سرعت رو به افزایش است. این در حالیست که هنوز درمان هدفمندی برایش کشف نشده است. با این حال سرطان پستان منفی سگانه پاسخ بهتری به شیمی درمانی نسبت به انواع دیگر سرطان پستان می دهد[۲].

۲-۱-۹- آنتی ژن KI67

این شاخص یک آنتی ژن سرطان است که در سلول های رو به رشد و در حال تکثیر سرطانی یافت می شود و یک تعیین کننده خوب برای نرخ تکثیر تومور می باشد. در مورد سرطان پستان، اگر این شاخص کمتر از ۱۰٪ باشد، وضعیت مطلوب است. تخمین مقدار بالای ۲۰٪ تومورهای درجه بالا در نظر گرفته می شود و نیاز به درمان شدیدتر مانند شیمی درمانی دارند. شواهد امروزه شاخص KI67 را به عنوان یک ارزیاب مناسب وضعیت تومور در بیماران مبتلا به سرطان پستان تشخیص داده است [۴].

¹ Human Epidermal Growth Factor Receptor 2

² Trastuzumab

³ Triple Negative Breast Cancer

۲-۱-۱۰-ژن P53

پروتئینی است که در ارتباط با DNA بوده و بنام سرکوبگر تومور نامیده می‌شود. وجود این پروتئین در ارگان‌های پر سلولی حیاتی بوده و تنظیم‌کننده سیکل سلولی است و عملکرد آن به عنوان سرکوبگر تومور به معنای جلوگیری‌کننده از بروز سرطان می‌باشد. از این ژن به عنوان محافظ ژنوم یا نوک پیکان حفاظت از ژن یا رئیس دیده‌بان‌های ژنوم نامبرده می‌شود که همگی آن‌ها بیانگر نقش حفاظتی آن در جلوگیری از جهش‌های ژنوم می‌باشد [۲].

۲-۱-۱۱-درجه بدخیمی تومور

- **درجه یک:** سلول‌های درجه یک سلول‌های پستان طبیعی به نظر می‌رسند و رشدشان آهسته است. این سرطان‌ها تمایل دارند که به آرامی رشد کرده و گسترش یابند و به راحتی قابل تشخیص هستند.

- **درجه دو:** سلول‌های درجه متوسط از سلول‌های طبیعی پستان کاملاً متفاوت به نظر می‌رسند. این بدان معنی است که ویژگی‌ها و تشخیص آن‌ها در جایی بین خوب و ضعیف قرار گرفته است.

- **درجه سه:** سلول‌های درجه بالا (درجه ۳) از سلول‌های طبیعی پستان بسیار متفاوت به نظر می‌رسند و سریع‌تر رشد می‌کنند. همچنین با دشواری بیشتری تشخیص داده می‌شوند.

بطور کلی می‌توان چنین استنباط نمود که سرطان‌های درجه پایین آهسته‌تر از درجات بالا رشد می‌کنند و سرطان‌های درجه بالا احتمالاً بعد از اولین بار درمان، دوباره بر خواهند گشت. اما درجه تومور فقط می‌تواند راهنمایی برای نوع سرطان هر فرد باشد و لزوماً تعیین‌کننده اصلی نیست [۵].

۲-۱-۱۲-روش‌های درمان سرطان پستان

روش‌های مختلفی برای درمان بیماری سرطان پستان وجود دارد و پزشک با توجه به شرایط خاص هر بیمار برنامه درمانی او را مشخص می‌کند. در حالت کلی ۴ نوع روش درمانی برای این بیماری وجود دارد که برخی نیز این روش‌ها را در قالب ۲ گروه کلی درمان سیستمی و موضعی تقسیم می‌کنند. در درمان

موضعی که شامل جراحی و پرتودرمانی می‌باشد، تنها تومورهای سرطانی هدف حمله قرار می‌گیرند، اما در درمان‌های سیستمی شامل شیمی‌درمانی و هورمون‌درمانی داروها در سرتاسر بدن وارد می‌شوند. این روش‌ها به منظور کنترل بیماری و از بین بردن سلول‌های سرطانی در کل بدن می‌باشند.

• جراحی

نوع عمل جراحی بستگی زیادی به ابعاد تومور دارد. بیمار باید تصمیم بگیرد که آیا می‌خواهد کل پستان برداشته شود و یا آن را حفظ کند. در هر دو حالت، غدد لنفاوی زیر بغل باید برداشته شود تا میزان شیوع سلول‌های سرطانی بررسی شود. انواع روش‌های جراحی در زیر بیان شده است:

- **ماستکتومی رادیکال اصلاح شده^۱ (MRM):** در این روش جراحی، کل پستان به همراه چربی

زیر پوست و غدد لنفاوی زیر بغل برداشته می‌شود. طبق توصیه‌های استاندارد گذشته، حداقل ۱۰ غده باید برداشته شود تا شواهدی از سرطان بررسی شود. بعد از عمل، آسیب‌شناس اندازه دقیق تومور و تعداد غدد مبتلا به سرطان را گزارش می‌کند و اینگونه مرحله^۲ دقیق سرطان مشخص می‌شود.

- **جراحی حفظ پستان^۳ (BCS):** این روش با عناوین ماستکتومی بخشی یا جراحی حفظ پستان

نیز شناخته می‌شود. معمولاً تومورهایی با قطر کمتر یا مساوی ۲ سانتی‌متر با این روش جراحی می‌شوند. اما اگر چندین تومور کوچکتر از ۲ سانتی‌متر وجود داشته باشد، در این صورت ماستکتومی توصیه می‌شود، در این روش نیز غدد موجود در زیر بغل برای بررسی شیوع آن برداشته می‌شوند.

- **جراحی برداشتن غده لنفاوی نگهبان:** روش خارج کردن غده لنفاوی نگهبان^۴ (SLNB) غالباً

در مواردی که غده متورم قابل لمسی وجود نداشته باشد، انجام می‌گیرد و در این روش تنها غده

¹ Modified Radical Mastectomy

² Stage

³ Breast Conservation Surgery

⁴ Sentinel Lymph Node Biopsy

لنفاوی نگهبان بررسی می‌شود و اگر غده برای سرطان منفی باشد، سایر غدد زیر بغل هنگام عمل جراحی برداشته نخواهند شد [۴].

• پرتودرمانی

استفاده از شتاب دهنده‌های خطی مدرن یک روش درمانی مناسب در اکثر بیماران مبتلا به سرطان پستان می‌باشد. همچنین ممکن است در شرایط بروز متاستاز بعد از جراحی با هدف کنترل بیماری انجام شود. پرتودرمانی بعد از برداشتن کامل تومور یا پستان بسیار ضروری است، زیرا ممکن است برخی از سلول‌های سرطانی در بافت‌های عمیق‌تر یا گره‌ها در قفسه سینه دقیقاً در پشت استخوان سینه (استرنوم^۱) یا گره‌هایی در قسمت تحتانی گردن (سوپراکلویولیک^۲) باقی بمانند [۴].

• شیمی‌درمانی

سرطان پستان یک بیماری سیستمیک می‌باشد، به این معنی که سلول‌های سرطانی بدون در نظر گرفتن مرحله بیماری، در خون یا قسمت‌های دورتر بدن یافت می‌شوند. شیمی‌درمانی یک درمان سیستمیک است که معمولاً به صورت داخل وریدی با فاصله زمانی دوره‌ای (هفتگی، هر ۱۵ روز یا هر ۳ هفته یکبار) با هدف حمله به سلول‌های سرطانی در خون یا هر قسمت دیگر بدن (کبد، خون) انجام می‌شود. شیمی‌درمانی غالباً بر اساس ابعاد تومور، تعداد غدد لنفاوی درگیر، مرحله بیماری، وجود یا عدم وجود متاستاز و وضعیت گیرنده‌های هورمونی تعیین می‌شود. در بیشتر موارد، این درمان به صورت داخل وریدی تجویز می‌شود، اما بعضی از آن‌ها نیز به صورت خوراکی داده می‌شوند. بیشتر داروهای شیمی‌درمانی بر روی DNA سلول‌های تقسیم‌کننده اثر می‌گذارند و سلول‌ها را می‌کشند. این داروها همچنین DNA سلول‌های تقسیم طبیعی بدن که در مغز استخوان، پوست، مو، مخاط دستگاه گوارش و غیره وجود دارد را از بین می‌برد.

¹ Sternum

² Supraclavicular

قبل از هرگونه تجویز شیمی‌درمانی، آزمایش‌هایی مانند هموگلوبین، شمارش گلبول‌های سفید، تعداد پلاکت‌ها، آزمایش عملکرد کبد و آزمایش عملکرد کلیه (کراتینین، اوره خون) انجام می‌شود. علاوه بر این، اکوکاردیوگرافی^۱ دو بعدی قبل از شیمی‌درمانی برای دیدن وضعیت قلب انجام می‌شود زیرا برخی داروهای شیمی‌درمانی برای قلب سمی هستند.

- **شیمی‌درمانی نئوادجوانت^۲:** قبل از هرگونه عمل جراحی، شیمی‌درمانی نئوادجوانت به منظور کاهش اندازه تومور و از بین بردن سلول‌های سرطانی که ممکن است در گردش خون باشند و یا ممکن است در قسمت‌های دور بدن گسترش یافته باشند، انجام می‌شود. این داروها هر سه هفته یکبار به مدت سه چرخه یا بعضی اوقات هفتگی به مدت دو تا سه ماه تجویز می‌شوند. بعد از این، بسته به انقباض تومور، معمولاً عمل جراحی ماستکتومی انجام می‌شود. مزیت عمده این روش شیمی‌درمانی شناسایی داروهای موثر بر روی تومور بیمار می‌باشد. به این ترتیب که کوچک شدن تومور نشان می‌دهد که نسبت به ترکیب خاصی از داروهای شیمی‌درمانی حساس است. اگر تومور ابتدا برداشته شود و بعد از آن شیمی‌درمانی انجام شود، دشوار می‌شود فهمید که نسبت به چه ترکیب داروهایی حساس است و این امر ممکن است به بقای ضعیف‌تر یا بازگشت زودهنگام بیماری منجر شود. همچنین، اکنون شواهد و مدارکی قوی وجود دارد که نشان می‌دهد اگر تومور کاملاً پس از این روش شیمی‌درمانی برداشته شود، بیماران از بقای طولانی‌تری برخوردارند[۲].

- **شیمی‌درمانی ادجوانت^۳:** شیمی‌درمانی که پس از عمل جراحی اولیه انجام می‌شود، شیمی‌درمانی ادجوانت نامیده می‌شود و معمولاً دو تا سه هفته پس از عمل جراحی تجویز می‌شود که زخم جراحی بهبود یابد و گزارش‌های آسیب شناسی گزارش شود. مجدداً، این رژیم بستگی به عوامل مختلفی از جمله سن، مرحله پاتولوژیک تومور، وضعیت گیرنده‌های هورمونی و سایر شرایط پزشکی

¹ Eco cardiography

² Neoadjuvant Chemotherapy

³ Adjuvant Chemotherapy

مانند دیابت قندی و بیماری‌های قلبی و همچنین وضعیت مالی بیمار دارد. شیمی‌درمانی ادجوانت برای ۶ تا ۸ چرخه در فواصل ۳ هفته انجام می‌شود. رژیم‌های شیمی‌درمانی ادجوانت ممکن است شامل داروهای هدفمند مانند هرسپتین نیز باشد. بسیاری اوقات، این روش با پرتودرمانی همراه می‌شود [۴].

• هورمون‌درمانی

هورمون‌درمانی به خوبی به سرطان‌های پستانی که در آن‌ها گیرنده‌های هورمونی استروژن و یا پروژسترون آلوده به سلول سرطانی هستند، پاسخ می‌دهد. بنابراین آگاهی از وضعیت گیرنده‌های هورمونی باعث بهبود تصمیم‌گیری در مورد برنامه درمانی می‌شود. سرطان پستان در زنان دقیقاً مانند سرطان پروستات در مردان، تا حد زیادی وابسته به هورمون است. هورمون‌های زنانه و استروژن‌ها، رشد سلول‌های سرطانی پستان را تحریک می‌کنند. به همین خاطر در بیوپسی، تومورها از نظر هورمون‌های استروژن، پروژسترون و فاکتور رشد انسانی ۲ مورد تجزیه و تحلیل قرار می‌گیرند. مثبت بودن به هر میزانی که توسط آسیب‌شناس گزارش شود، در نهایت مثبت تلقی شده و با داروهای ضد استروژن مانند تاموکسیفن^۱، آناستازول^۲، لتروزول^۳ یا اگزستان^۴ درمان می‌شود. همه این‌ها داروهای خوراکی هستند و یکبار در روز ناشتا تجویز می‌شوند. معمولاً تاموکسیفن حداقل به مدت ۵ سال به بیماران تا قبل از یائسگی داده می‌شود. اما بر اساس تحقیقات اخیر توصیه می‌شود این بازه زمانی به ۱۰ سال افزایش یابد، زیرا در این شرایط احتمال عود بیماری تا ۲۰٪ کاهش پیدا می‌کند [۴].

¹ Tamoxifen

² Anastrozole

³ Letrozole

⁴ Exemestane

۲-۱-۱۳- حاشیه^۱ پستان

هنگامی که جراح تومور و حاشیه بافتی را که اطراف آن است برمی دارد، یک آسیب شناس بافت را بررسی می کند تا تعیین کند آیا تمام سلول های سرطانی در آن منطقه از بین رفته اند یا به درمان بیشتری برای کنترل بیماری نیاز است [۲].

۲-۱-۱۴- آزمایش ها

امروزه لزوم توجه به نتایج آزمایشگاهی بر کسی پوشیده نمی باشد. محققین در تلاشند تا با بررسی نتایج آزمایش خون بتوانند احتمال بروز انواع سرطان ها، از جمله سرطان پستان را پیش بینی کنند. همچنین آگاهی پزشک از برخی از فاکتورها به او کمک می کند تا بتواند نوع داروهای مفید برای بیمار را تعیین نموده و اثربخشی درمان را بالا ببرد.

• گلبول های سفید خون

گلبول های سفید خون در مغز استخوان تولید می شوند. کارکرد اولیه آن ها دفاع از بدن در برابر عفونت ها می باشد. انواع مختلفی گلبول سفید وجود دارد که دارای شکل و کارکرد متفاوت هستند. کاهش تعداد این گلبول ها در بدن، Leukopenia نامیده می شود. افزایش گلبول های سفید خون Leukocytosis نامیده می شود. حد طبیعی این شاخص در آزمایش های خون عددی بین ۴۵۰۰ تا ۱۰۰۰۰ cells/mcL می باشد [۶].

• هموگلوبین

هموگلوبین ترکیبی حاوی آهن، پروتئین اصلی در سلول های قرمز خون هستند که اکسیژن و کربن دی اکسید را قادر می سازند تا با اتصال به این سلول ها امکان جابجایی در سراسر بدن را داشته باشند. حد طبیعی این شاخص در آزمایش برای زنان عددی بین ۱۲ تا ۱۵ g/dL و برای مردان عددی بین ۱۳.۵ تا ۱۶.۵ g/dL می باشد [۶].

¹ Margin

• پلاکت‌ها

پلاکت‌ها در انعقاد خون، هموستاز یا قطع خونریزی و تشکیل لخته خونی نقش دارند. پلاکت‌ها کوچکترین سلول‌های خونی هستند و رگ‌های آسیب دیده سیگنال‌هایی را ارسال می‌کنند که منجر به انتقال پلاکت به ناحیه مورد نظر می‌شود. حد طبیعی این شاخص عددی بین ۱۰۰۰۰۰ تا ۴۵۰۰۰۰ cells/mcL می‌باشد [۶].

• نیتروژن اوره خون

نیتروژن اوره خون، مقدار اوره داخل خون را اندازه‌گیری می‌کند. هنگامی که پروتئین‌ها تجزیه می‌شوند، آمونیاک شکل می‌گیرد و سپس آمونیاک به اوره در کبد تبدیل شده و در نهایت از طریق کلیه‌ها دفع می‌شود. حد طبیعی این شاخص عددی بین ۷ تا ۲۰ mg/dL می‌باشد [۶].

• کراتین

کراتین، محصول جانبی متابولیسم کراتینی می‌باشد و از طریق کلیه‌ها دفع می‌شود. کراتین به نسبت توده عضلانی ایجاد می‌شود و معمولاً ثابت می‌ماند. حد طبیعی این شاخص عددی بین ۰.۷ تا ۱.۴ mg/dL می‌باشد [۶].

• آلانین آمینوترانسفراز

آلانین آمینوترانسفراز، آنزیمی است که در کبد ساخته می‌شود، در حقیقت این آنزیم با غلظت زیادی در کبد، غلظت کمتری در قلب، اسکلت بدن، ماهیچه‌ها و کلیه موجود است. آسیب به کبد، باعث افزایش معناداری در غلظت این آنزیم می‌شود. حد طبیعی این شاخص عددی بین ۱۳ تا ۶۹ U/L می‌باشد [۶].

• آسپاراتات ترانس آمیناز

آسپاراتات ترانس آمیناز، آنزیمی است که در درجه اول در سلول‌های کبد و قلب موجود می‌باشد و به مقداری کمتر می‌تواند در پانکراس، کلیه‌ها، ماهیچه اسکلتی و مغز نیز یافت شود. افزایش غلظت این آنزیم

ناشی از نکروز یا مرگ سلولی می‌باشد. زیرا، این آنزیم به خون منتشر می‌شود. حد طبیعی این شاخص عددی بین ۱۲ تا ۳۷ U/L می‌باشد [۶].

• لاکتات دهیدروژناز

لاکتات دهیدروژناز، ایزوآنزیمی است که در تمام دیواره‌های سلولی حتی دیواره‌های سلول باکتریایی یافت می‌شود. هنگامی که آسیب یا بیماری برای سلول‌ها رخ می‌دهد، غشای سلولی از بین می‌رود یا به عبارتی سلول‌ها lyse می‌شوند و لاکتات دهیدروژناز به جریان خون نشت می‌یابد. حد طبیعی این شاخص عددی بین ۱۰۰ تا ۱۹۰ units/L می‌باشد [۶].

• آلکالین فسفاتاز

آلکالین فسفاتاز، آنزیمی است که در چندین جای بدن مانند کبد، مجاری صفراوی، استخوان و روده یافت می‌شود. هر کدام از این بخش‌ها حاوی ایزوآنزیم متفاوتی هستند. این ایزوآنزیم‌ها به منظور بررسی بیماری‌های استخوان، کبد، کیسه صفرا و مجرای صفراوی و همچنین برای بررسی مشکلات تراکم استخوان در زنان یائسه کاربرد پزشکی دارند. حد طبیعی این آنزیم عددی بین ۴۰ تا ۱۳۰ U/L می‌باشد [۶].

• فاکتور X

در بیشتر موارد، میزان افزایش ALT نسبت به افزایش AST بیشتر بوده و در نتیجه، نسبت AST/ALT غالباً کاهش می‌یابد. اگر شرایط عکس این باشد می‌تواند هشدار باشد برای سرطان کبد، سیروز کبدی و سایر بیماری‌هایی که ذکر آن‌ها اینجا لزومی ندارد. به طور کل ALT ویژگی بیشتری برای کبد دارد. در بیماری‌های غیر کبدی کمتر تحت تاثیر قرار می‌گیرد و در طی دوره درمان بیماری‌های کبد، مقدار این آنزیم می‌تواند اثربخشی روش درمانی را نشان دهد. در این مطالعه فاکتوری تحت عنوان X مطرح شده است که در حقیقت بیشتر بودن مقدار آنزیم ALT را نسبت به AST بررسی می‌نماید [۷].

۱-۱۵- جراحی غیر ضروری غدد لنفاوی

منظور از این فاکتور این است که اگر پزشک اقدام به عمل جراحی برداشتن غدد لنفاوی کرده باشد، اما هیچ یک از غدد لنفاوی خارج شده از بدن بیمار، آلوده به سلول سرطانی نباشند، این فاکتور تحت عنوان جراحی غیر ضروری در نظر گرفته شده است. اما اگر حتی یک غده لنفاوی آلوده به سلول سرطانی باشد، جراحی غدد لنفاوی ضروری بود است. لازم به توضیح است که این فاکتور به منظور بررسی دقیق تر عمل جراحی برداشتن غدد لنفاوی در همین پژوهش تعریف شده است.

۱-۱۶- تحلیل بقا^۱

بطور کلی تحلیل بقا به مجموعه‌ای از روش‌های آماری گفته می‌شود که برای تحلیل داده‌هایی کاربرد دارند که متغیر مورد بررسی در آن، زمان تا وقوع یک رویداد می‌باشد. منظور از زمان در اینجا، سال، ماه، هفته و یا روز از زمان آغاز مطالعه و دنبال کردن داده‌ها، تا زمان وقوع رویداد می‌باشد. همچنین زمان می‌تواند اشاره به سن یک فرد در هنگام وقوع رویداد داشته باشد. منظور از رویداد، مرگ، وقوع بیماری، عود پس از بهبودی، بهبودی و یا هر تجربه مورد نظری که بتواند برای یک فرد اتفاق بیفتد، می‌باشد. در تجزیه و تحلیل بقا، معمولاً به متغیر زمان به عنوان زمان بقا اشاره می‌شود، زیرا این زمانی است که یک فرد در طی دوره پیگیری "زنده مانده" باشد [۶].

۱-۱۷- داده سانسور شده^۲

بیشتر مطالعات بقا با مفهومی به نام داده‌های سانسور شده روبرو هستند. به بیانی ساده سانسور شدن زمانی اتفاق می‌افتد که اطلاعاتی درباره زمان بقا فرد در دست باشد اما، زمان دقیق بقا نامشخص است. داده‌های سانسور شده در ۳ دسته جای می‌گیرند:

¹ Survival Analysis

² Censoring Data

- سانسور از راست: مدت زمان بقای واقعی فرد برابر یا طولانی‌تر از مدت زمان بقای ثبت شده می‌باشد.

- سانسور از چپ: مدت زمان بقای واقعی فرد برابر یا کوتاه‌تر از مدت زمان بقای ثبت شده می‌باشد.

- سانسور فاصله‌ای: زمان واقعی بقا در یک بازه زمانی مشخص در طی دوره مطالعه است. بیشتر داده‌های بقا، سانسور از راست هستند. در این مطالعه نیز ۳ نوع داده سانسور شده‌اند که همگی آن‌ها از نوع سانسور از راست می‌باشند.

سه دسته داده سانسور شده زیر در این مطالعه وجود دارد:

۱. فرد در طول مدت مطالعه رویداد را تجربه نمی‌کند.

۲. امکان دنبال کردن بیمار در طی دوره مطالعه وجود ندارد و بیمار از دسترس خارج است.

۳. فرد بدلیلی دیگر فوت کند و یا از مطالعه خارج شود.

سوال مهمی که در اینجا مطرح می‌شود این است که با داده‌های سانسور شده چطور باید برخورد شود؟ باید از مدت زمان تا قبل از سانسور شدن استفاده شود و نباید داده مربوطه از مطالعه کنار گذاشته شود [۲]. به این معنا که اگر بیماری تا ۸ ماه پس از زمان اولین مراجعه به پزشک (زمان تشخیص) پرونده دارد اما، در ادامه پیگیری‌های لازم برای اطلاع از وضعیت حیاتی بیمار موفقیت آمیز نباشد، مدت بقای این بیمار ۸ ماه در نظر گرفته خواهد شد. در نرم افزار این داده تحت عنوان داده سانسور شده، معرفی می‌شود [۶].

۲-۲- پیشینه پژوهش

پس از معرفی مبانی نظری پژوهش، لازم است تا به بررسی سایر مطالعات انجام شده در این حوزه پرداخته شود. به این منظور ابتدا مطالعات خارج از کشور و سپس پژوهش‌های داخلی ذکر خواهند شد.

۲-۱-۲- مطالعات خارجی

در پایگاه دانش PUBMED که در حوزه مطالعات پزشکی از اعتبار بالایی برخوردار می‌باشد، تعداد ۱۷۰۱۵۰ مقاله در زمینه سرطان پستان موجود است و این تعداد مطالعه با جستجوی کلید واژه "Breast Cancer" یافت شدند. از این تعداد، ۱۱۲ مطالعه بطور خاص مربوط به تحلیل بقا بیماران مبتلا به سرطان پستان می‌باشند و با جستجوی همزمان دو کلیدواژه "Breast Cancer" و "Survival analysis" یافت شده‌اند.

در ادامه این بخش تنها به بررسی و طبقه‌بندی مطالعات دهه گذشته (فاصله سال‌های ۲۰۱۰ تا ۲۰۲۰) پرداخته خواهد شد. در جدول (۲-۱) تعداد مقالات منتشر شده در هر سال میلادی، ذکر شده است. از این جدول مشخص می‌شود که مطالعات تحلیل بقا همچنان با نرخ گذشته در حال انجام است.

جدول ۲-۱: تعداد مقالات بر حسب سال در پایگاه دانش PUBMED

سال	۲۰۱۰	۲۰۱۱	۲۰۱۲	۲۰۱۳	۲۰۱۴	۲۰۱۵	۲۰۱۶	۲۰۱۷	۲۰۱۸	۲۰۱۹	۲۰۲۰
تعداد	۵	۶	۶	۵	۱۰	۳	۲	۵	۳	۸	۵

اولین مطالعه موجود در پایگاه دانش PUBMED که در زمینه تحلیل بقا بیماران مبتلا به سرطان پستان می‌باشد، با عنوان "تحلیل بقا بلند مدت: درمان‌پذیری سرطان پستان" [۸] در سال ۱۹۸۲ ثبت شده است. مجموعه داده این مطالعه تعداد ۳۸۷۸ نفر از بیماران مبتلا به سرطان پستان در کشور اسکاتلند می‌باشند. این بیماران در فاصله سال‌های ۱۹۵۴ تا ۱۹۶۴ به مراکز درمانی مراجعه کرده‌اند و از زمان دریافت اولین درمان تا ۲۰ سال بعد تحت نظر قرار گرفته شده‌اند. در این مطالعه نرخ مرگ و میر در بازه‌های زمانی پنج ساله و در سه وضعیت قبل از یائسگی، یائسگی و پنج سال پس از یائسگی بررسی شده و مشخص گردید که میزان بقا در حالت قبل از یائسگی بیشتر می‌باشد.

می‌توان مطالعات تحلیل بقا صورت گرفته از گذشته تا به امروز را در یک دید جزئی‌تر و بر اساس نوع مساله‌ای که به بررسی آن پرداخته می‌شود، در سه دسته جای داد. دسته اول مطالعاتی هستند که به

بررسی متغیرهای اثرگذار بر روی بروز بیماری و یا مدت بقای بیماری و همچنین محاسبه میزان بقا کلی بیماری در بازه زمانی خاص می‌پردازند. در مطالعات دسته دوم، سرطان پستان به انواع مختلفی تقسیم می‌شود و معمولاً مطالعه یا به بررسی یکی از انواع خاص سرطان پستان می‌پردازد و یا همه گروه‌ها را از نظر مدت بقا با یکدیگر مقایسه می‌کند. دسته سوم مطالعات اما اندکی متفاوت‌تر هستند و به بررسی اثربخشی روش‌های مختلف درمان این بیماری می‌پردازند. بر همین اساس جدول (۲-۲) تمام مقالات منتشر شده در پایگاه دانش مورد بررسی را در این سه گروه، طبقه‌بندی نموده است.

جدول ۲-۲: تعداد مطالعات صورت گرفته در هر دسته از مطالعات تحلیل بقا در پایگاه دانش PUBMED

نوع مطالعه	تعداد مقالات
تحلیل بقا و بررسی عوامل موثر بر بروز بیماری (نوع اول)	۳۰
بررسی بقا در شرایط مختلف بیماری (نوع دوم)	۱۲
بررسی اثربخشی روش‌های مختلف درمان (نوع سوم)	۱۶

پراکندگی این سه دسته مطالعه در فاصله دهه گذشته جالب توجه می‌باشد. در سال‌های دورتر عموماً به مطالعه درباره شناسایی عوامل مختلف بر روی بروز بیماری یا بروز متاستاز و یا عودهای مکرر و همچنین کشف مدت بقا یک بیمار مبتلا به سرطان پستان در بازه‌های زمانی متفاوت (عموماً پنج یا ده ساله) پرداخته می‌شده است. اما هرچه به زمان حال نزدیک‌تر می‌شویم، نوع مطالعات تحلیل بقا نیز دستخوش تغییراتی می‌شوند و تمرکز محققین عموماً بر روی یافتن بهترین روش درمانی با توجه به شرایط خاص هر بیمار می‌باشد. البته این مساله به این معنا نیست که یک مطالعه تحلیل بقا بر روی بیماران مبتلا به سرطان پستان که امروزه انجام می‌شود از بررسی مدت بقا و یا بررسی عوامل موثر بر بیماری چشم‌پوشی می‌کند. هرچند می‌توان مطالعه‌ای در باب بررسی روش‌های درمان در گذشته و همچنین مقاله‌ای که تنها به بررسی مدت بقا بیماران پرداخته است را در سال‌های اخیر نیز یافت، اما در حقیقت مطالعات با گذر زمان پربارتر و گسترده‌تر و همه‌جانبه‌تر شده‌اند.

در ادامه ابتدا به بررسی تعدادی از مطالعات صورت گرفته در طول دهه گذشته پرداخته خواهد شد و سپس تمامی مطالعات ثبت شده و اطلاعات مفید مستخرج از آن‌ها در قالب جدول (۲-۳) آورده شده‌اند. در مطالعه‌ای که در فاصله سال‌های ۱۹۹۷ تا ۲۰۰۸ در یکی از شهرهای کشور چین انجام گرفته است، ویژگی‌های بالینی و آنالیز بقا از انواع ۸۹ بیمار مبتلا به متاستازهای مغزی سرطان پستان، انجام گرفته است و هدف از این مطالعه تحلیل ویژگی‌های بالینی و بقای بیماران مبتلا به متاستاز مغزی در انواع مختلف سرطان پستان، به منظور شناسایی فاکتورهای پیش‌آگهی‌دهنده^۱، می‌باشد. این مقاله در سال ۲۰۱۰ میلادی به چاپ رسیده است. بر اساس این مطالعه میانگین مدت بقا با متاستاز مغزی ۸ ماه بوده است و میزان بقای ۵ ساله تنها در حدود ۴٪ می‌باشد [۹].

از سری مطالعات به ثبت رسیده در سال ۲۰۱۵ میلادی در پایگاه دانش مورد بررسی، می‌توان به مقاله با عنوان "اثر متغیر زمان و تحلیل بقا بلندمدت در بیماران مبتلا به سرطان پستان تحت درمان با روش شیمی‌درمانی نئوادجوانت" اشاره نمود. در این مطالعه که در شهر پاریس انجام شده است، تعداد ۹۵۶ بیمار مورد بررسی قرار گرفته‌اند. هدف از انجام این تحقیق، شناسایی متغیرهای اثرگذار بر روی بروز بیماری و مدت بقا بر روی بیمارانی که تحت درمان به روش شیمی‌درمانی نئوادجوانت می‌باشند، بوده است. نتایج این مطالعه نشان داده که وضعیت مثبت بودن گیرنده‌های هورمونی از ۲۶٪ در ۶ ماهه نخست پس از تشخیص به ۲۰٪ در ماه ۱۲۰ کاهش می‌یابد. به این معنا که خطر بازگشت بیماری در بیماران دارای گیرنده هورمونی مثبت در بازه زمانی ۶ ماهه پس از تشخیص در مقایسه با گروه دارای گیرنده هورمونی منفی، ۷۴٪ کمتر می‌باشد [۱۰].

در سال ۲۰۱۶ میلادی یک مطالعه مربوط به بررسی سرطان پستان در کشور هند به ثبت رسیده است. بر اساس این پژوهش مشخص شد که در کشور هند چیزی در حدود ۲۰ درصد از کل سرطان‌های پستان را سرطان سگانه منفی تشکیل می‌دهد و میانگین سنی افراد مبتلا به این نوع خاص از سرطان، تفاوتی با

¹ Prognostic Factors

انواع دیگر ندارد. حدود ۱۱ درصد از این بیماران دچار عود مجدد بیماری شده‌اند و هم‌چنین ۳۵ درصد از مرگ‌ها قبل از ۳ سال رخ داده است. این در حالیست که نرخ بقای سه ساله بیماران مبتلا به این نوع از سرطان پستان ۸۶ درصد برآورد شده است [۱۱].

مطالعه‌ای تحت عنوان "مقایسه اثربخشی و تحلیل بقا بیماران مبتلا به سرطان پستان با فاکتور رشد انسانی مثبت تحت درمان شیمی‌درمانی نئوآدجوانت" در سال ۲۰۱۸ به ثبت رسیده است. هدف اصلی این مقاله بررسی چهار گروه رژیم شیمی‌درمانی نئوآدجوانت می‌باشد. داده‌های این مقاله ۱۳۹ بیمار مبتلا در کشور چین بوده‌اند. نتایج این مطالعه بیان میکند که کدام نوع رژیم مدت بقای بیشتری را در پی دارد [۱۲]. در سال ۲۰۱۹، سایما شکیل ملک و همکاران مطالعه‌ای درباره سرطان پستان انجام داده‌اند که هدف آن رسیدن به درکی بهتر از ویژگی‌های بالینی بیماران و هم‌چنین تحلیل نرخ بقا در میان گروه‌های مختلف درمانی بوده است. این تحقیق در کشور پاکستان انجام گرفته است و سه روش متفاوت درمانی معیار گروه‌بندی بیماران بوده است. شیمی‌درمانی، شیمی‌درمانی به همراه جراحی و گروه سوم شیمی‌درمانی، پرتودرمانی و جراحی میباشد. در نهایت با کمک منحنی‌های بقا کاپلان مایر مشخص شد که هرچه تعداد روش درمانی بیشتری بر روی بیماران اعمال شود مدت بقا افزایش میابد و بر همین اساس مدت بقا بیماران گروه سه بیشتر از سایرین بود. سپس گروهی که تحت درمان شیمی‌درمانی و جراحی بوده‌اند بقای بالاتری داشتند و در نهایت هم گروه شیمی‌درمانی از کمترین مدت بقا بین این ۳ گروه برخوردار بود [۱۳].

پس از بررسی چندین مطالعه به شکلی کلی و ارائه یک دید اولیه درباره مطالعات صورت گرفته در این حوزه، در گام بعد و در جدول (۲-۳) به‌طور خلاصه و طبقه‌بندی شده به معرفی تحقیقات صورت گرفته طی دهه گذشته پرداخته شده است. در این جدول، نوع مقاله همان دسته‌بندی نوع مقالات است که پیش از این بیان شد و تعداد نمونه‌های هر مطالعه به منظور دستیابی به عددی منطقی برای تعداد نمونه‌های پژوهش فعلی آورده شده است. (لازم به توضیح است که در جدول اگر داده‌ای نامشخص باشد از علامت * استفاده شده است)

جدول ۲-۳: مطالعات ثبت شده در یک دهه گذشته مربوط به پایگاه دانش PUBMED

مطالعه	هدف مطالعه	تعداد نمونه	تعداد متغیر مورد بررسی	بازه زمانی گردآوری داده (سال)
[۱۴]	شناسایی اثر ژنتیک افراد بر سرطان پستان	*	۹	*
[۱۵]	بررسی اثر فاکتور رشد انسانی ۲ بر مدت بقای بیماری	*	۱۳	۳
[۱۶]	شناسایی اثر ژنتیک افراد بر سرطان پستان	۱۸۰۹	۹	*
[۱۷]	تحلیل مدت بقا	۸۳۸	۴	۶
[۱۸]	تحلیل مدت بقا	۳۹۹	۹	۵
[۱۹]	شناسایی موثرترین روش درمان در سرطان پستان فاکتور رشد مثبت	۳۱	۷	*
[۲۰]	بررسی اثر درمان‌های کمکی بروی مدت بقای بیماری	*	۹	*
[۲۱]	بررسی دو داروی لتروزل و لاپاتنیب بروی مدت بقای بیماری در شرایط بروز متاستاز	*	*	*
[۲۲]	تحلیل بقا مردان مبتلا به سرطان پستان	*	۱۱	*
[۲۳]	بررسی روش‌های مقابله با داده‌های گمشده	۱۱۲۱۲	۸	*
[۲۴]	مقایسه نتایج دو مدل در شناسایی متغیرهای معنادار بر روی مدت بقا	۱۴۸۲۶	۶	۱۰
[۲۵]	شناسایی متغیرهای معنادار بر روی مدت بقا	*	*	*
[۲۶]	تحلیل بقا در حالیکه پس از جراحی لنفودم رخ می‌دهد	۲۳۰	۸	۱
[۲۷]	تحلیل مدت بقا	۴۴۸۷	۱۰	*
[۲۸]	شناسایی متغیرهای معنادار بر روی مدت بقا با توزیع گاما	۳۶۹	۵	۱۰
[۲۹]	بررسی وضعیت سرطان پستان در بروز متاستاز کبد	۱۰۴	۹	۱۰
[۳۰]	شناسایی متغیرهای معنادار بر روی مدت بقا با توزیع گاما	*	۴	۲۰
[۳۱]	تحلیل بقا زنان یائسه مبتلا به سرطان پستان با گیرنده هورمونی مثبت	۷۲۴	۶	۲
[۳۲]	بررسی متغیرهای معنادار بر روی مدت بقای بیماری	۲۹۵	۷	۵
[۳۳]	بررسی نوع خاص سرطان پستان بنام سگانه منفی	۲۰۸	۷	۵
[۳۴]	بررسی متغیرهای معنادار بر روی مدت بقای بیماری	۲۷۱	۸	۱۰
[۳۵]	بررسی متغیرهای معنادار بر روی مدت بقای بیماری (زیر ۳۵ سال)	۱۴۹۸	۱۱	۲

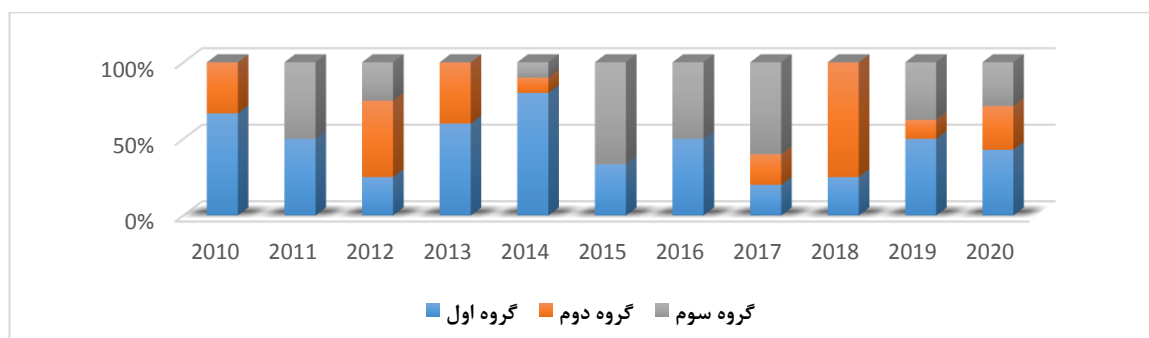
جدول ۲-۳: مطالعات ثبت شده در یک دهه گذشته مربوط به پایگاه دانش PUBMED (ادامه)

مطالعه	هدف مطالعه	تعداد نمونه	تعداد متغیر مورد بررسی	بازه زمانی گردآوری داده (سال)
[۳۶]	بررسی متغیرهای معنادار بر روی مدت بقای بیماری	۱۵۸۳۰	۶	۱۰
[۳۷]	تحلیل مدت بقا	۲۰۰۰	۷	۲۵
[۳۸]	تحلیل مدت بقا	۱۸۸۹	۱۰	۴
[۳۹]	بررسی متغیرهای معنادار بر روی مدت بقای بیماری	۳۹۲	۴	۱۶
[۴۰]	ساخت مدل برای شناسایی متغیرهای معنادار بر روی مدت بقا	۱۳۴۰	۷	۱۰
[۴۱]	تحلیل بقا بیماران مبتلا به متاستاز نخاعی	۱۵۱	۶	۲۰
[۴۲]	دسته‌بندی انواع سرطان	۹۸۲	۱۱	۲
[۴۳]	بررسی اثر پرتودرمانی بر درمان سرطان پستان	۲۲۴	۳	۵
[۴۴]	بررسی اثر داروی Fulvestrant ۵۰۰ میلی گرم در مقابل آناستروزول ۱ میلی گرم بر درمان سرطان پستان	۲۰۵	۴	*
[۴۵]	مقایسه مدت بقا دو روش درمان وینوربلین و لاپاتینیب در زنان مبتلا به سرطان پستان متاستاتیک	۱۱۲	*	۳
[۴۶]	تحلیل مدت بقا	۵۲۹	۶	۸
[۴۷]	تحلیل مدت بقا در حالت درگیری غدد لنفاوی	۱۴۹۳	۶	۴
[۴۸]	تحلیل مدت بقا	۱۲۶۲	۵	۵
[۴۹]	تحلیل مدت بقا	۴۶۳۹۵۸	۶	۲۵
[۵۰]	بررسی اثربخشی شیمی درمانی نئوادجوانت برای سرطان پستان بروی مدت بقا	۱۱۹	۸	۶
[۵۱]	بررسی اثر جراحی ماستکتومی رادیکال اصلاح شده بروی مدت بقا	۱۸۰	۷	۵
[۵۲]	تحلیل مدت بقا	۹۶۷۱	۸	۱۵
[۵۳]	تحلیل مدت بقا در مردان مبتلا به سرطان پستان	۱۹۴۳	۷	۴
[۵۴]	تحلیل بقا بیماران تحت عمل جراحی غدد لنفاوی	۶۲۱۸۴	۵	۱
[۵۵]	بررسی نقش میکرو RNA ها	*	۶	۵
[۵۶]	بررسی معناداری شاخص توده بدنی بر روی مدت بقا	۹۹۲	۸	۵
[۵۷]	تحلیل بقا بیماران مبتلا به سرطان پستان با متاستاز کبد	۲۱	۸	۵

جدول ۲-۳: مطالعات ثبت شده در یک دهه گذشته مربوط به پایگاه دانش PUBMED (ادامه)

مطالعه	هدف مطالعه	تعداد نمونه	تعداد متغیر مورد بررسی	بازه زمانی گردآوری داده (سال)
[۵۸]	بررسی اثر شیمی درمانی کمکی بر روی مدت بقا در سرطان با فاکتور رشد انسانی مثبت	۵۸۷	۶	*
[۵۹]	بررسی اثر شیمی درمانی ادجوانت بر روی مدت بقا	۲۳۱	۴	۲
[۶۰]	تحلیل مدت بقا با شبکه عصبی مصنوعی	۵۲۱	۴	۳
[۶۱]	تحلیل مدت بقا	۳۵۵۴	۳	*
[۶۲]	تحلیل مدت بقا	۳۵۰۰	۵	۵
[۶۳]	بررسی نقش میکرو RNA ها	۵۶۰	۷	*
[۶۴]	بررسی نقش میکرو RNA ها	۱۰۹۸	۳	۲

به منظور درک بهتر روند تغییرات مطالعات صورت گرفته در دهه گذشته به نمودار (۲-۲) توجه کنید:



شکل ۲-۲: روند تغییرات محتوای مطالعات در دهه گذشته در پایگاه دانش PUBMED

همانطور که از شکل (۲-۲) پیداست، مطالعات در سال‌های اخیر از نظر دامنه تحقیقاتی و موضوعات

مورد بررسی وضعیت بهتری پیدا کرده‌اند. همچنین تمرکز محققین بر روی بررسی اثربخشی روش‌های

مختلف درمان در حالات مختلف بیماری افزایش داشته است.

۲-۲-۲- مطالعات داخلی

از آنجایی که متأسفانه در داخل کشور پایگاه دانش جامع و مناسبی در حوزه مطالعات صورت گرفته در زمینه تحلیل بقا بیماران مبتلا به سرطان پستان وجود ندارد، بنابراین مقالات بحث شده در این بخش بصورت پراکنده گردآوری شده‌اند و منبع نگهداری آن‌ها یک پایگاه دانش واحد نمی‌باشد. در ادامه به بررسی اجمالی برخی از مطالعات داخلی پرداخته می‌شود.

در مطالعه‌ای که توسط مریم وحدانی نیا و همکاران در سال ۱۳۸۲ به ثبت رسیده است، به بررسی میزان بقای پنج ساله بیماران مبتلا به سرطان پستان پرداخته شده است. تعداد داده‌های این مطالعه ۱۲۸ بیمار مراجعه‌کننده به مرکز درمانی امام خمینی می‌باشند. نتایج این مطالعه نشان داد که میزان بقای ۵ ساله، ۶۲٪ می‌باشد. همچنین با کمک مدل رگرسیونی کاکس^۱، متغیرهای سن، درمان اولیه و مرحله بیماری اگرچه از نظر آماری معنادار نبودند اما با افزایش سن و بالاتر بودن مرحله بیماری میزان بقا کاهش داشته است و همچنین مشخص شد بیمارانی که درمان کمکی دریافت کرده‌اند، از میزان بقای کمتری برخوردار بوده و بیشتر در معرض خطر فوت قرار دارند. به طور کلی می‌توان از این مطالعه چنین استنباط نمود که میزان بقا در بیماران مبتلا به سرطان پستان در ایران نیاز به بهبود دارد و همچنین بنظر میرسد که تشخیص زودرس و درمان مناسب‌تر با بکار بردن پروتکل‌های درمانی معتبر در بهبود مدت بقا بیماران مبتلا به سرطان پستان در ایران موثر خواهد بود [۶۴].

در سال ۱۳۸۷ مقاله تحت عنوان "ارتباط ژن‌های Her-2/neu و P53 و گیرنده‌های استروژن و پروژسترون با میزان بقا در زنان ایرانی مبتلا به سرطان پستان" در فصل‌نامه بیماری‌های پستان ایران به ثبت رسید. در این مطالعه ارتباط ژن‌های P53، استروژن، پروژسترون و فاکتور رشد انسانی ۲ با میزان بقا، در مبتلایان به بیماری سرطان پستان در شهر مشهد مورد بررسی قرار گرفت. در نهایت مشخص شد که درصد قابل توجهی از بیماران دارای ژن‌های مثبت می‌باشند و همچنین ارتباط معناداری میان همراهی

¹ Cox Regresion Model

استروژن و پروژسترون و هم‌چنین همراهی P53 و فاکتور رشد انسانی ۲ وجود دارد. بر اساس این مطالعه مدت بقا پنج ساله بیماری ۵۸.۹ بوده است. البته نکته قابل توجه دیگر اینکه هیچ ارتباط معنی‌داری بین مدت بقا در دو حالتی که هر چهار بیومارکرها مثبت یا منفی بوده‌اند، مشاهده نشده است [۶۵].

در دهه‌های اخیر کیفیت زندگی بعنوان پیامدی در درمان بیماران مبتلا به سرطان مورد توجه متخصصان بالینی و محققین علوم بهداشتی بوده است. در حقیقت اندازه‌گیری کیفیت زندگی، بکارگیری درمان را از نظر ارزش افزایش طول عمر بیمار با توجه به جنبه‌های اجتماعی و روانی در کنار جنبه‌های فیزیکی مورد ارزشیابی قرار می‌دهد. در مطالعه‌ای که در سال ۱۳۸۳ در فصل‌نامه پژوهشکده علوم بهداشتی جهاد دانشگاهی ثبت شده است، به صورت مقطعی با رویکردی آینده‌نگر به منظور تعیین ارزش پیشگویی امتیاز کیفیت زندگی بر بقای ۵ ساله در بیماران مبتلا به سرطان پستان مراجعه کننده به بیمارستان امام خمینی تهران طی یکسال انجام شد. در مجموع کیفیت زندگی ۱۶۷ بیمار در دو مقطع پیش از تشخیص نهایی و ۳ ماه پس از تشخیص (انجام مراحل درمانی) اندازه گرفته شد و بیماران از نظر میزان بقای ۵ ساله مورد بررسی قرار گرفتند. لازم به توضیح است که ابزار اندازه‌گیری کیفیت زندگی پرسشنامه‌ای بوده است که در داخل مرجع آمده است. در نهایت نتایج نشان دادند که بکارگیری دستورالعمل‌های درمانی معتبر و نیز ارتقای کیفیت زندگی بر بهبود بقا بیماران مبتلا به سرطان پستان اثرگذار می‌باشند [۷۱].

در مطالعه‌ای که در سال ۱۳۹۲ توسط شهپر حقیقت و همکاران انجام شده است، به بررسی و تحلیل بقا ۲ و ۵ ساله بیماران مبتلا به سرطان پستان و تعیین عوامل موثر بر بروز این بیماری پرداخته شده است. در این مطالعه ۶۲۳ بیمار مبتلا به سرطان پستان شرکت داشتند. میزان بقای ۲ ساله این بیماری، ۹۶٪ و میزان بقا ۵ ساله این بیماری ۸۷٪ می‌باشد. هم‌چنین بر اساس نتایج بدست آمده از مدل کاکس مشخص شد که متغیرهای منفی بودن گیرنده استروژن، سطح تحصیلات پایین‌تر از دیپلم و درگیر شدن غدد لنفاوی به سلول‌های سرطانی از جمله مهم‌ترین عوامل تاثیرگذار بر روی مدت بقا بیماری می‌باشند. نویسندگان این مقاله در انتها به این نتیجه رسیدند که ایجاد مراکز جامع تشخیصی- درمانی سبب افزایش مدت بقا

می‌شوند. عدم درگیر شدن غدد لنفاوی با سلول‌های سرطانی مستلزم تشخیص هرچه سریع‌تر بیماری است [۶۷].

در سال ۱۳۹۶ مطالعه‌ای دیگر در باب تحلیل بقا بیماران مبتلا به سرطان پستان ثبت شده است. این مطالعه با تحلیل ۷۹ بیمار بیان می‌کند که احتمالات بقا در سال اول، دوم و پنجم پس از تشخیص بیماری به ترتیب برابر با ۹۸٪، ۸۸٪ و ۸۲٪ می‌باشد. همچنین مشخص می‌کند که بیماران بالای چهل سال نسبت به افرادی که کمتر از چهل سال سن دارند از مدت بقای بیشتری برخوردار هستند. در نهایت محققین این پژوهش دریافتند که نسبت بقا در بیماران مبتلا به سرطان پستان در آذربایجان شرقی تقریباً با سایر مناطق کشور همخوانی دارد [۶۸].

در اینجا به مطالعه‌ای پرداخته می‌شود که اندکی با سایر مطالعات متفاوت است. در سال ۱۳۹۷ در شهرستان مشهد به بررسی ارتباط سطح ویتامین D با مدت بقا دو ساله پرداخته شده است. نتایج حاصل از تحلیل ۳۶۰ بیمار مبتلا به سرطان پستان نشان داد که احتمال بقای ۲ ساله ۹۱.۳٪ می‌باشد. از طرفی هرچند مدت زمان بقای افرادی که سطح ویتامین D در آن‌ها بالاتر بود، بیشتر بود اما این میزان اختلاف از منظر آمار معنی‌دار تشخیص داده نشد [۶۹].

پس از بررسی چندین مطالعه داخلی با جزئیات، در مرحله بعد به بررسی کلی‌تر پژوهش‌های صورت گرفته در داخل کشور پرداخته شده و اطلاعات کسب شده در جدول (۵-۲) ارائه شده است. (لازم به توضیح است که در جدول اگر داده‌ای نامشخص باشد از علامت * استفاده شده است)

جدول ۲-۴: مطالعات ثبت شده در دو دهه گذشته در داخل ایران

ردیف	عنوان	سال چاپ	نوع مقاله	تعداد نمونه	میانگین سن
۱	بررسی تاثیر روش های مختلف درمانی و جراحی بر میزان بقای بیماران مبتلا به سرطان پستان [۷۰]	۱۳۸۱	۳	۱۹۴	*
۲	ارزش پیشگویی کیفیت زندگی بر میزان بقای ۵ ساله در بانوان مبتلا به سرطان پستان: یک مطالعه مقطعی [۷۱]	۱۳۸۳	۱	۱۶۷	۴۷.۲
۳	مدل های تحلیل بقا برای بیماران مبتلا به سرطان پستان در شهر شیراز، ۸۰-۱۳۷۱ [۷۲]	۱۳۸۴	۱	۳۱۰	۴۷.۰۸
۴	میزان بقا ۵ ساله در سرطان پستان در بیماران مراجعه کننده به بیمارستان شهداء تجریش و جرجانی [۷۳]	۱۳۸۵	۱	۱۵۴	۴۸
۵	میزان بقای ۵ ساله فراغت از بیماری در بیماران مبتلا به سرطان پستان مراجعه کننده به بیمارستان شهید رجایی بابلسر [۷۴]	۱۳۸۶	۱	۴۰۳	*
۶	برآورد بقای نسبی بیماران مبتلا به سرطان پستان مراجعه کننده به انستیتو کانسر بیمارستان امام خمینی طی سال های ۷۴-۱۳۶۹ [۶۶]	۱۳۸۸	۱	۶۶۲	*
۷	مقایسه عود ناحیه ای، متاستاز و میزان بقا بین دو روش جراحی در درمان مرحله های I و II بالینی سرطان پستان [۷۵]	۱۳۸۸	۳	۱۰۹	۴۷.۲
۸	بررسی عوامل مؤثر بر بقای بیماران مبتلا به سرطان پستان در زنان مراجعه کننده به بیمارستان سیدالشهدای (ع) اصفهان طی سال های ۱۳۷۸ تا ۱۳۸۹ [۷۶]	۱۳۸۹	۱	۱۰۷۷	۴۷.۹
۹	مقایسه مدل شبکه عصبی مصنوعی و رگرسیون کاکس در پیشبینی بقای بیماران مبتلا به سرطان پستان [۷۷]	۱۳۹۲	۱	۳۴۴	۴۹.۹
۱۰	عوامل پیش آگهی دهنده بروز متاستاز و مرگ سرطان پستان با استفاده از مدل بیماری - مرگ [۷۸]	۱۳۹۲	۱	۵۱۸	۴۸.۸
۱۱	تحلیل بقای بیماران مبتلا به سرطان پستان با استفاده از مدل های شبکه عصبی مصنوعی و رگرسیون کاکس [۷۹]	۱۳۹۲	۳	۱۶۱	*
۱۲	مروری بر ۷ الگوریتم برتر داده کاوی در پیشبینی بقا، تشخیص و عود بیماران مبتلا به سرطان پستان [۸۰]	۱۳۹۲	۱	*	*

جدول ۲-۴: مطالعات ثبت شده در دو دهه گذشته در داخل ایران (ادامه)

ردیف	عنوان	سال چاپ	نوع مقاله	تعداد نمونه	میانگین سن
۱۳	بررسی میزان بقای بیماران مبتلا به سرطان پستان بر اساس داده‌های سامانه ثبت سرطان و ثبت مرگ استان بوشهر، ۱۳۹۲ - ۱۳۸۰ [۸۱]	۱۳۹۲	۱	۳۰۰	۵۱.۲۶
۱۴	بررسی میزان بقا و عوامل مرتبط با آن در بیماران سرطان پستان مراجعه کننده به مرکز بیماری‌های پستان [۸۲]	۱۳۹۲	۳	۶۲۳	۴۶.۵
۱۵	تحلیل داده‌های بقای بیماران سرطان پستان، با مدل خطرهای متناسب کاکس برای سانسور وابسته بر اساس تابع مفصل [۸۲]	۱۳۹۲	۱	*	*
۱۶	بقای بیماران سرطان پستان و عوامل موثر بر آن با استفاده از مدل خطرات جمعی آلن [۸۳]	۱۳۹۳	۱	۱۳۳	۵۱.۳
۱۷	تعیین عوامل مرتبط بر میزان بقای بیماران مبتلا به سرطان پستان مراجعه کننده به مرکز درمانی خیریه دارالایتام مهدیه همدان [۸۴]	۱۳۹۳	۱	۵۴۲	۴۶.۰۶
۱۸	بررسی نقش عوامل پیش آگهی روی بقای زنان مبتلا به سرطان پستان پس از عمل جراحی توسط مدل بیز [۸۵]	۱۳۹۴	۳	۱۱۹۲	۴۷
۱۹	تحلیل بقای بیماران مبتلا به سرطان پستان با مدل غیر یکنواخت چندحالتی [۸۶]	۱۳۹۵	۱	۵۷۳	۴۷.۲
۲۰	بررسی میزان بقاء ۱ تا ۱۰ ساله سرطان پستان در زنان ایرانی: یک مطالعه مرور سیستماتیک و فراتحلیل [۸۷]	۱۳۹۵	۱	*	*
۲۱	میزان بقا و میانگین سنی بیماران درگیر سرطان پستان در ایران: مرور سیستماتیک و متاآنالیز [۸۸]	۱۳۹۵	۱	*	*
۲۲	کاربرد مدل پارامتری لوگ - نرمال در ساختار ناتوانی برای پیش‌بینی متاستاز و مرگ به علت سرطان پستان [۸۹]	۱۳۹۵	۱	۵۶۴	*
۲۳	تحلیل بقای بیماران مبتلا به سرطان پستان تحت رژیم های آنتراسیکلین به تنهایی و آنتراسیکلین همراه با تاکسان ها در بازه زمانی ۱۳۸۳ تا ۱۳۹۱ [۹۰]	۱۳۹۵	۳	۱۶۰	۴۷.۴۱

جدول ۲-۴: مطالعات ثبت شده در دو دهه گذشته در داخل ایران (ادامه)

ردیف	عنوان	سال چاپ	نوع مقاله	تعداد نمونه	میانگین سن
۲۴	تحلیل بقای بیماران مبتلا به سرطان پستان با استفاده از مدل رگرسیون کاکس [۹۱]	۱۳۹۵	۳	۴۹۹	۵۰.۳
۲۵	تحلیل بقای بیماران مبتلا به سرطان پستان با در نظر گرفتن پیشامدهای میانی و پایانی: کاربرد مدل بیماری-مرگ [۹۲]	۱۳۹۶	۱	۱۶۵	۴۶.۴
۲۶	بررسی ارتباط بین عوامل پیش آگهی در مبتلایان به سرطان پستان [۹۳]	۱۳۹۶	۳	۱۸۲۲	۵۰.۴
۲۷	برتری روش بیزی در تحلیل بقای ۸ ساله سرطان پستان و تعیین عوامل موثر بر آن در شهر یزد [۹۴]	۱۳۹۷	۳	۵۳۸	۴۸.۳
۲۸	میزان بقا در زنان مبتلا به سرطان پستان همراه با بقای شفایافتگی در استان‌های آذربایجان غربی و شرقی [۹۵]	۱۳۹۷	۱	۱۷۱	۵۵.۹
۲۹	بررسی ارتباط سطح سرمی ویتامین D با میزان بقای دو ساله عاری از بیماری سرطان پستان [۹۶]	۱۳۹۷	۳	۳۶۰	۵۰.۱۱

با توجه به اطلاعات مندرج در جدول (۲-۴)، میانگین سنی مبتلایان به سرطان پستان در داخل ایران ۴۸.۷۱ سال می‌باشد. این رقم در بخش نتایج با میانگین سنی پژوهش مقایسه خواهد شد. همانطور که پیداست، عمده مطالعات انجام شده در حوزه تحلیل بقا بیماران مبتلا به سرطان پستان در داخل کشور طی بیست سال گذشته، تنها به بررسی مدت بقا و همچنین شناسایی عوامل موثر بر بروز بیماری یا مدت بقا پرداخته‌اند. در این بین تنها در دهه گذشته تعدادی از مطالعات شامل بررسی روش‌های مختلف درمانی و یا انواع متفاوت سرطان بوده‌اند.

۲-۳- شکاف تحقیقاتی

در حوزه مطالعات تحلیل بقا بیماران مبتلا به سرطان پستان، مطالعات گسترده‌ای از دیرباز انجام گرفته است. به منظور دستیابی به دیدی بازتر در خصوص مواردی که در این مطالعه تازگی دارند و پیش از این مورد توجه نبوده‌اند، موارد زیر آورده شده است:

- بررسی روش‌های مختلف درمانی و ترکیب آن‌ها در سرطان سگانه منفی که کمتر مورد بررسی بوده است.
- بررسی مدت بقا در حالتیکه جراحی غدد لنفاوی هیچ گره مثبتی را گزارش نمی‌کند نسبت به حالتیکه حداقل یک گره درگیر می‌باشد و تاکید بر لزوم اهمیت این نوع جراحی
- بررسی اثرات متقابل متغیرهای معنادار مدل کاکس، که پیش از این کمتر به این مورد پرداخته شده است.

فصل سوم

رویکرد تحقیقاتی و مدل سازی

مساله

در این فصل قبل از هر چیز علت انتخاب متغیرهای مورد بررسی و همچنین مدل‌های مورد استفاده در پژوهش ارائه خواهد شد و سپس ساختار و مبنای متغیرهای گردآوری شده و همچنین، سه مدل بکار رفته شرح داده می‌شوند. در گام بعد آزمون آماری لگاریتم رتبه‌ای که در پژوهش استفاده شده، بطور اجمالی توضیح داده شده است.

۳-۱- رویکرد انتخاب متغیرها

به منظور انتخاب متغیرهای مناسب برای این پژوهش ابتدا انواع متغیرها و تعداد تکرار هر کدام از آنها در مطالعات داخلی و خارجی به ثبت رسید. در جدول (۳-۱) متغیرهایی که در حدود صد تحقیق در حوزه سرطان پستان در داخل و خارج از ایران انجام گرفته است، آورده شده و در جدول (۳-۲) متغیرهایی که در پرونده بیماران مراجعه‌کننده به بیمارستان امید وجود داشت، ذکر شده است. لازم به توضیح است که اطلاعات تمام این متغیرها برای همه بیماران متأسفانه بطور کامل موجود نبود. (بعنوان مثال برای یک بیمار، وضعیت درگیری گیرنده هورمون پروژسترون در پرونده ثبت شده بود، اما وضعیت شاخص KI67 درج نشده بود).

جدول ۳-۱: تعداد تکرار هر متغیر در مطالعات گذشته داخلی و خارجی

متغیر	تکرار در ۳۱ مطالعه داخلی	تکرار در ۵۱ مطالعه خارجی
سن در زمان تشخیص	۳۱	۵۱
پستان درگیر	۲	۰
محل سکونت	۴	۵
روش درمان	۱۴	۱۱
نوع عمل جراحی	۸	۱۹
نوع عمل جراحی غدد لنفاوی	۱	۲۰
وضعیت تاهل	۲	۱
میزان تحصیلات	۵	۱

جدول ۳-۱: تعداد تکرار هر متغیر در مطالعات گذشته داخلی و خارجی (ادامه)

متغیر	تکرار در مطالعات داخلی	تکرار در مطالعات خارجی
مرحله بیماری	۱۳	۳۱
درجه بدخیمی تومور	۹	۳۰
سابقه خانوادگی	۶	۴
اندازه تومور	۲۲	۲۲
تعداد گره لنفاوی درگیر	۲۲	۲۷
وضعیت گیرنده استروژن	۱۴	۵۰
وضعیت گیرنده پروژسترون	۱۲	۳۹
وضعیت فاکتور رشد انسانی	۱۴	۴۳
وضعیت شاخص KI67	۱	۳
وضعیت شاخص P53	۳	۳
متاستاز	۱۱	۸
نوع پاتولوژی تومور	۳	۸
وضعیت قاعدگی/یائسگی	۳	۱۷
مصرف الکل	۱	۰
استعمال سیگار	۱	۰
درگیری پستان مقابل	۲	۰
عود موضعی	۳	۳
دوز رادیوتراپی	۱	۲
شاخص توده بدنی	۱	۳
وضع اقتصادی	۱	۱
تعداد فرزندان	۱	۰
تعداد سقط جنین	۱	۰
سن آغاز قاعدگی	۲	۰
نژاد	۰	۵
حاشیه	۰	۳
علائم پوستی	۰	۱
وضعیت بیمه بیمار	۰	۲

جدول ۳-۲: متغیرهای گردآوری شده از پرونده بیماران مراجعه کننده به بیمارستان امید در بازه سال‌های ۱۳۹۰-۱۳۹۲

متغیرهای مربوط به شرایط بیماری	متغیرهای مربوط به اطلاعات بالینی و فردی
۱. درگیری حاشیه ۲. پستان درگیر ۳. درگیری نوک پستان یا پوست پستان ۴. وضعیت گیرنده استروژن ۵. وضعیت گیرنده پروژسترون ۶. علائم اولیه بیماری ۷. وضعیت فاکتور رشد انسانی ۲ ۸. متاستاز ۹. وضعیت مارکر KI67 ۱۰. وضعیت مارکر P53 ۱۱. بزرگترین اندازه تومور ۱۲. تعداد غده لنفاوی درگیر ۱۳. درجه حرارت بدن هنگام اولین مراجعه ۱۴. فشار خون هنگام اولین مراجعه ۱۵. درجه بدخیمی تومور ۱۶. شرایط مراجعه اولیه بیمار ۱۷. بازه زمانی از مشاهده علائم تا اقدام درمانی	۱. سن بیمار هنگام تشخیص ۲. سابقه تعداد ابتلا به انواع سرطان در بستگان و نوع سرطان ۳. استفاده از قرص ضد بارداری ۴. سابقه اعتیاد ۵. قد ۶. وزن ۷. شاخص توده بدنی ۸. وضعیت تاهل ۹. نژاد ۱۰. شهر محل سکونت ۱۱. وضعیت اشتغال
متغیرهای مربوط به روش‌های درمانی	متغیرهای مربوط به نتایج آزمایش‌ها در زمان تشخیص
۱. شیمی‌درمانی ۲. نوع شیمی‌درمانی ۳. هورمون‌درمانی ۴. نوع هورمون‌درمانی ۵. جراحی پستان و نوع آن ۶. پرتودرمانی ۷. پرتودرمانی بافت درگیر متاستاز ۸. جراحی غدد لنفاوی و نوع آن ۹. تعداد جلسات شیمی‌درمانی ۱۰. بازه زمانی جلسات شیمی‌درمانی ۱۱. تعداد جلسات مراجعه به پزشک ۱۲. بازه زمانی جلسات مراجعه به پزشک ۱۳. تعداد جلسات پرتودرمانی ۱۴. بازه جلسات پرتودرمانی ۱۵. تعداد بافت مورد تابش پرتو ۱۶. تعداد غده لنفاوی برداشته شده	۱. گلبول‌های سفید خون ۲. هموگلوبین ۳. شمارش پلاکت‌ها ۴. نیتروژن اوره خون ۵. کراتین ۶. آلانین آمینوترانسفراز ۷. آسپارات ترانس آمیناز ۸. لاکتات دهیدروژناز ۹. آلکالین فسفاتاز

بعضی از متغیرهای به ثبت رسیده دارای تعداد زیادی مقادیر گم شده بودند. از جمله تعداد محدود این متغیرها می‌توان به درگیری پوست و یا وضعیت حاشیه پستان، اشاره نمود. نکته دیگری که در خصوص متغیرهای ثبت شده وجود دارد، این که با تمرکز بر برخی متغیرها، متغیرهای دیگری بدست آمده است. مانند شاخص توده بدنی هر بیمار که از روی قد و وزن فرد محاسبه شده است.

قبل از آنکه به بررسی تحلیل‌های آماری پرداخته شود، اطلاعات و آمارهایی که مربوط به همه این متغیرها در ۲۳۵ بیمار می‌باشد، ارائه می‌شود.

۲-۳- داده‌های پژوهش

پیش از ارائه هر نوع توضیحی در خصوص داده‌ها باید مطمئن شد که تعداد داده‌ها به مقداری هست که بتوان به نتایج بدست آمده از مطالعه اطمینان کرد. با توجه به تعداد نمونه‌های مقالات خارجی که در جدول (۲-۳) آورده شده بود، میانگین تعداد نمونه مقالاتی که از چندین مرکز داده جمع کرده‌اند، ۲۶۹۵ بیمار و مطالعاتی که تنها از یک مرکز داده جمع کرده‌اند، ۲۱۰ بیمار است.

تعداد ۲۳۵ نفر از زنان مبتلا به سرطان پستان که در فاصله سال‌های ۱۳۹۰ الی ۱۳۹۲ برای درمان به بیمارستان امید شهرستان مشهد مراجعه نموده‌اند و در آنجا پرونده تشکیل داده‌اند، وارد این مطالعه شدند. اطلاعات دموگرافیک و بالینی و همچنین برخی اطلاعات درباره روش‌های درمان و سایر متغیرها که در ادامه معرفی خواهند شد با حساسیت و دقت بالایی از پرونده بیماران استخراج گردید و سپس در صورت مشخص نبودن وضعیت حیات بیمار پس از ۵ سال از زمان اولین مراجعه و تشخیص، با فرد تماس برقرار شد و از وضعیت حیات بیمار آگاهی لازم بدست آمد.

از بین ۲۳۵ بیماری که وارد این مطالعه شدند، متأسفانه ۶۰ نفر جان خودشان را از دست داده‌اند. این در حالی است که تعداد ۳ بیمار مبتلا به سرطان پستان به دلایلی غیر از ابتلا به این بیماری فوت کرده‌اند و به همین دلیل جز داده‌های سانسور شده^۱ محسوب شدند. تعداد ۸ بیمار با اینکه جان خود را از دست

¹ Censor

داده‌اند، اما از آنجاییکه در بازه زمانی مطالعه که ۵ سال پس از زمان اولین تشخیص می‌باشد، فوت نکرده‌اند بنابراین، این افراد نیز داده سانسور شده می‌باشند.

تعداد ۲۷ نفر از بیمارانی که به منظور بررسی وضعیت حیاتی اقدام به برقراری تماس با آن‌ها شد، داده گمشده محسوب می‌شوند. به این خاطر که هیچگونه راه ارتباطی با بیمار موجود نبود و عموماً خط تلفن فرد تعویض شده بود، که البته این موضوع با احتمال بالایی می‌تواند بیانگر فوت بیمار و واگذاری خط او باشد، اما از آنجاییکه تمام داده‌ها با دقت بالایی جمع‌آوری و وارد مطالعه شده‌اند، به منظور دستیابی به نتایج معتبر این ۲۷ نفر نیز جز داده‌های سانسور شده، از نوع خارج از دسترس^۱ لحاظ شدند.

با احتساب توضیحات پاراگراف قبلی، از بین ۲۳۵ بیماری که وارد این پژوهش شدند، تعداد ۶۰ بیمار متأسفانه جان خود را از دست داده‌اند و ۱۴۸ نفر همچنان در قید حیات می‌باشند. از طرف دیگر به دلیل عدم دسترسی به بعضی از بیماران از وضعیت سلامتی ۲۷ نفر هیچگونه اطلاعاتی در دست نمی‌باشد. اطلاعات به دست آمده از طریق برقراری تماس تلفنی با خانواده بیماران نشان داد که از بین ۶۰ نفر فوتی، ۵۷ نفر به دلیل ابتلا به سرطان پستان جان باخته‌اند و همانطور که پیش از این نیز بیان شد ۳ نفر به دلایل دیگری به غیر از ابتلای به سرطان پستان جان خود را از دست داده‌اند. همچنین ۸ نفر از بیماران بعد از طول مدت مطالعه فوت کرده‌اند که از این تعداد ۲ نفرشان جز دسته افرادی هستند که بدلیلی غیر از سرطان فوت کرده‌اند. یعنی تعداد ۲ بیمار در هر دو گروه داده‌های سانسور شده، مشترک هستند. این هم‌پوشانی داده‌ها رقم ۱۸۴ داده سانسور شده را توجیه می‌نماید.

۳-۳- رویکرد انتخاب مدل‌ها و آزمون‌ها

در این بخش قبل از هرچیز بهتر است تفاوت‌های اساسی میان مدل‌های پارامتریک، نیمه پارامتریک و ناپارامتریک بیان شود. اینگونه می‌توان به درک بهتری نسبت به علت انتخاب مدل‌ها با توجه به ساختار مساله مورد بررسی و همچنین ماهیت داده‌ها دست یافت.

¹ Lost To Follow Up

از تقسیم‌بندی‌های رایج آمار، تقسیم‌بندی آن به آمار پارامتریک و ناپارامتریک می‌باشد. به زبان ساده‌تر می‌توان گفت که برای سنجش فرضیه‌هایی که متغیر آن‌ها از نوع کمی می‌باشد، از آمار پارامتریک استفاده می‌شود. معمولاً برای استفاده از آزمون‌های پارامتریک، پیش فرض‌هایی مانند، نرمال بودن توزیع جامعه لازم است. زیرا در حالتی که توزیع جامعه نرمال نباشد، میانگین و انحراف معیار، نمایی واقعی از داده‌ها را به تصویر نمی‌کشند. از طرف دیگر برای آزمون متغیرهای کیفی و رتبه‌ای از آمار ناپارامتریک استفاده می‌شود. این آزمون‌ها که از آن‌ها با عنوان آزمون‌های بدون پیش‌فرض نیز یاد می‌شود به هیچ پیش‌فرض خاصی نیاز ندارند. آزمون‌های ناپارامتریک مشروط به مفروضات آمار کلاسیک نیستند و کاربرد اصلی آن‌ها در بررسی جوامع آماری غیر نرمال، جوامع با داده‌های کیفی و نمونه‌های کوچک آماری می‌باشد. با این تفاسیر اگر با مجموعه داده‌ای روبرو باشیم که ترکیبی از متغیرهای کمی و کیفی را در خود جای داده باشد، می‌توان از روش‌های نیمه پارامتریک بهره برد. در جدول (۳-۳) مثال‌هایی از انواع روش‌های هر دسته از آمار آورده شده است [۶۰].

در صورتیکه شرایط استفاده از مدل‌های پارامتریک فراهم باشد، این مدل‌ها نتایج بهتری را ارائه خواهند کرد. در جدول (۳-۳) مزایا و معایب هر یک از این گروه مدل‌ها ارائه شده است، که توجه به آن می‌تواند دید بهتری را در شناخت هرچه بیشتر انواع مدل‌های آماری دست دهد:

لازم به توضیح است که در دنیای واقعی وجود مقادیر نامشخص و حذف شده اجتناب ناپذیر می‌باشد. بنابراین استفاده از مدل‌های پارامتریک با وجود ارائه پاسخ‌های بهتر و نزدیک‌تر به جواب‌های بهینه واقعی، در محدودیت قرار می‌گیرند. همچنین از دیگر مشکلاتی که مشخص نبودن برخی از داده‌ها ایجاد می‌کند عدم امکان دسترسی به توزیع مناسب داده‌ها می‌باشد [۶۰].

جدول ۳-۳: مزایا و معایب رویکردهای آماری [۶۰]

رویکردها	مزایا	محدودیت‌ها
ناپارامتری	• پرداختن به ارزیابی داده‌ها بدون نیاز به آگاهی از نوع رابطه بین متغیر پاسخ و سایر متغیرهای کمکی • انعطاف‌پذیری کافی برای ورود متغیرهای اثر متغیرهای کمکی وابسته به زمان	• تنها به وقوع پیشامدها در بازه‌هایی از زمان توجه می‌شود، به تفاوت زمان‌های بقاء در داخل این فواصل زمانی توجه نشده و نادیده گرفته می‌شوند و لذا بخشی از اطلاعات نادیده گرفته می‌شوند. • قدرت کمتری برای تشخیص اثرات قابل توجه چندمتغیر بطور همزمان نسبت به مدل‌های دیگر دارند.
نیمه پارامتری	• هیچ فرض خاصی بر روی توزیع زمان شکست ندارد. • قابلیت استفاده از داده‌های حذف شده را دارد. • به شکل توزیع داده‌ها وابسته نیست. • علاوه بر رخداد پیشامد، زمان وقوع آن را نیز در نظر می‌گیرد. • توسط بیشتر نرم‌افزارهای آماری پشتیبانی می‌شود.	• دارای فرض متناسب بودن خطرات در طول زمان است که در بسیاری از مطالعات این فرض برقرار نیست.
پارامتری	• چنانچه پیش فرض‌های مدل‌های پارامتری برقرار باشند، تجزیه و تحلیل قوی‌تری نسبت به روش‌های نیمه پارامتری قابل انجام است. • در روش‌های پارامتری معمولاً از روش حداکثر درست نمایی برای برآورد پارامترهای مجهول استفاده می‌شود که این تکنیک و تفاسیر آن برای پژوهشگران آشنا تر می‌باشد. • تحت مدل‌های پارامتری می‌توان به بررسی اثر مستقیم متغیرهای مورد بررسی بر روی بقاء و نه احتمال‌های شرطی پرداخت. • در وضعیت‌های سانسور از چپ و سانسور فاصله‌ای بهتر عمل می‌کنند.	• نیازمند تعیین تابع چگالی احتمال برای برآورد توابع بقاء و مخاطره هستند. • قابلیت در نظر گرفتن داده‌های حذف شده را ندارد. • نیاز به پیش فرض‌های بیشتری نسبت به روش‌های نیمه پارامتری است. • در وضعیت‌های سانسور از راست لزوماً بهتر عمل نمی‌کنند.

بررسی‌های انجام شده در مطالعه جامعی که در سال ۱۳۹۵ به ثبت رسیده [۶۰]، نشان می‌دهد که رویکرد نیمه پارامتری کاکس در مطالعات تحلیل بقا بیشتر از سایر روش‌ها مورد توجه بوده است. برای اثبات این موضوع و قبل از آنکه به طور دقیق‌تر به مدلی خاص پرداخته شود، نتایج حاصل از مطالعات گذشته در خارج و داخل از کشور در جدول (۳-۴) ارائه شده است، تا بتوان با دیدی وسیع‌تر و همه‌جانبه‌تر علل انتخاب مدل‌های مناسب با توجه به ساختار مساله و ماهیت داده‌ها را درک نمود.

جدول ۳-۴: تعدد تکرار انواع مدل‌های تحلیل بقا در مطالعات پیشین

روش بکار رفته	تعداد تکرار در مطالعات خارجی	درصد تکرار	تعداد تکرار در مطالعات داخلی	درصد تکرار
مدل مخاطرات نسبی کاکس ^۱	۴۳	۶۵٪	۲۲	۴۷٪
روش کاپلان مایر ^۲	۴۵	۶۸٪	۱۳	۲۸٪
آزمون لگاریتم رتبه‌ای	۲۶	۴۰٪	۸	۱۷٪
روش جدول طول عمر	۱	۱.۵٪	۳	۶٪
آزمون تی	۲	۳٪	۲	۴٪
مدل شبکه عصبی مصنوعی	۱	۱.۵٪	۱	۲٪
مدل لگاریتم لجستیک	۵	۷٪	۴	۸٪
آزمون آنالیز واریانس	۱	۱.۵٪	۱	۲٪
آزمون فیشر ^۳	۵	۷٪	۰	۰
آزمون من ویتنی ^۴	۲	۳٪	۰	۰
آزمون مربع کای	۳	۴.۵٪	۲	۴٪
مدل مخاطرات جمعی آلن ^۵	۱	۱.۵٪	۱	۲٪

^۱ Cox proportional hazard model

^۲ Kaplan Meier method

^۳ Fisher's Exact

^۴ Mann –Whitney

^۵ Allen Collective Risk Model

جدول ۳-۴: تعدد تکرار انواع مدل‌های تحلیل بقا در مطالعات پیشین (ادامه)

روش بکار رفته	تعداد تکرار در مطالعات خارجی	درصد تکرار	تعداد تکرار در مطالعات داخلی	درصد تکرار
آزمون ویلکاکسون ^۱	۴	۶٪	۱	۲٪
آزمون کروسکال والیس ^۲	۱	۱.۵٪	۰	۰
مدل بیماری - مرگ ^۳	۲	۳٪	۳	۶٪
آزمون والد ^۴	۰	۰	۱	۲٪
آزمون برسلو ^۵	۰	۰	۱	۲٪
آزمون باقیمانده شوئفلد ^۶	۰	۰	۱	۲٪
آزمون اندرسون - گیل ^۷	۰	۰	۱	۲٪

با نگاهی به دسته‌بندی‌های صورت گرفته می‌توان دریافت که مدل مخاطرات نسبی کاکس همانطور که پیش از این نیز ادعا شده بود، در مطالعات داخل و هم در مطالعات خارج از کشور از محبوبیت زیادی برخوردار می‌باشد. پس از آن و در رتبه دوم روش ناپارامتری کاپلان مایر قرار دارد که در ادامه به بررسی عمیق‌تر این دو روش، مزایا و معایب و کارکردشان پرداخته خواهد شد. همچنین برای آزمودن معناداری تفاوت بین منحنی‌های بقا در روش کاپلان مایر، از آزمون لگاریتم رتبه‌ای استفاده شده است. که رویکرد این آزمون نیز توضیح داده شده است. در ادامه و در بخش توضیح مدل‌ها، دلایل پرکاربرد بودن مدل کاکس نیز بیان شده است.

¹ Wilcoxon

² Kruskal-wallis

³ Death – Illness Model

⁴ Wald test

⁵ Breslow Test

⁶ schoenfeld residuals test

⁷ Andersen gill Test

۳-۴- تابع بقا^۱

تابع بقا احتمال اینکه فرد مورد نظر حداقل تا زمان t بقا داشته باشد (رویداد را تجربه نکند)، را محاسبه می‌کند. این تابع یک تابع غیر افزایشی می‌باشد (یا ثابت میماند و یا کاهش دارد) و در ابتدا مقدار یک و در بینهایت به سمت صفر میل می‌کند. اگر T معرف بقای فرد تعریف شود، $S(t)$ یک تابع کاهشی و پیوسته خواهد بود [۲].

$$S(t) = Pr(T > t) = \int_t^{\infty} f(t)dt \quad (۱-۳)$$

$$f(t) = -\frac{dS(t)}{dt} \quad (۲-۳)$$

تابع $f(t)$ به ازای هر واحد زمان t ، احتمال رخدادن رویداد در زمان t را تعیین می‌کند.

۳-۵- مدل مخاطرات نسبی کاکس

مدل مخاطرات نسبی در سال ۱۹۷۲ توسط کاکس ابداع شد. امروزه این مدل به مهم‌ترین مدل در مطالعات تحلیل بقا، قابلیت اطمینان، تحقیقات مرتبط با کیفیت زندگی، علم بیماری‌های واگیردار، آزمایش‌های پزشکی و همچنین مطالعات زیست پزشکی تبدیل شده است. بعلاوه کاربردهای فوق العاده‌ای از آن در جمعیت‌شناسی، اقتصادسنجی، دارایی، داروسازی، زیست‌شناسی، زمین‌شناسی، بیمه و غیره وجود دارد [۹۹].

ثابت شده است که مدت بقای یک بیمار به سن، جنسیت، فرسودگی، آسیب‌های ژنتیکی یا فیزیولوژیکی، دمای بدن، شاخص توده بدنی، برخی از شاخص‌های فیزیولوژیکی یا بیوشیمیایی و همچنین شدت وخامت بیماری بستگی دارد. بر همین اساس تصور می‌شود که طول عمر فرد بر اساس این متغیرها تعیین می‌شود. مدل کاکس نمونه‌ای است که با مدل‌سازی میزان خطر، توزیع مدل‌های مربوط به طول عمر را به مجموعه‌ای از این قبیل متغیرها، مرتبط می‌کند [۶۱].

¹ Survival Function

۳-۵-۱- مزایای مدل کاکس

کلید اصلی محبوبیت مدل کاکس این است که با اینکه تابع خطر پایه^۱ (برآوردی مناسب از ضرایب رگرسیون) در آن نامشخص می‌باشد، اما منحنی بقا تنظیم شده، می‌تواند برای دامنه گسترده‌ای از متغیرها به کار گرفته شود. بعبارت دیگر، مدل مخاطرات نسبی کاکس یک مدل قدرتمند می‌باشد. بنابراین نتایج حاصل از بکارگیری این مدل، به نتایج حاصل از اعمال مدل‌های پارامتریک بسیار نزدیک خواهد بود. به عنوان مثال، اگر مدل مناسب پارامتری وایبول باشد، استفاده از مدل کاکس به‌طور معمول نتایج قابل مقایسه با نتایج به دست آمده با استفاده از یک مدل وایبول را ارائه خواهد کرد [۹۹].

لازم به توضیح است که اگر از صحت یک مدل پارامتریک اطمینان کافی وجود داشت، ترجیح این است که از همان مدل برای بررسی متغیرها استفاده شود. اما غالباً چنین اطمینانی وجود ندارد. بنابراین در مواقع بحث برانگیز این چینی، مدل کاکس به جهت ارائه نتایج قابل اعتماد، انتخاب مناسبی می‌باشد [۹۹].

از بین انواع متنوع مدل کاکس، فرم کلاسیک آن همچنان از محبوبیت بیشتری برخوردار می‌باشد. بخش نمایی این فرم از این منظر جذاب است که تضمین می‌کند، مدل برازش داده شده، همواره نرخ‌های خطر را غیر منفی تخمین می‌زند. بر طبق تعریف ارزش هر تابع خطر باید در دامنه اعداد صفر تا مثبت بینهایت قرار داشته باشد. به این معنا که خطر هرگز منفی نیست [۶۱].

۳-۵-۲- روابط ریاضی مدل کاکس

فرمول مدل مخاطرات نسبی کاکس بیان می‌کند که خطر در زمان t ، محصول دو مقدار می‌باشد. اولین آن‌ها $h_0(t)$ یا تابع خطر پایه می‌باشد. مقدار دوم، بخش نمایی فرمول می‌باشد. به بیانی ساده‌تر بخش اول فرمول تنها شامل اثر زمان است، در حالیکه بخش دوم تحت تاثیر متغیرها و به نوعی مستقل از زمان است. این موضوع یکی از مشخصات مهم این فرمول می‌باشد. هرچند ممکن است گاهی متغیرهای وابسته به

¹ Baseline Hazard Ratio

زمان نیز در مدل وجود داشته باشد که در این حالت، اگرچه همچنان مدل کاکس لحاظ می‌شود، اما از آنجا که این مدل فرضیات اولیه را نقض می‌کند بنابراین تحت عنوان مدل کاکس توسعه یافته شناخته می‌شود. در جدول (۳-۵) پارامترهای مدل مخاطرات نسبی کاکس به همراه نماد آورده شده است.

$$h(t, X) = h_0(t) e^{\sum_{i=1}^p \beta_i x_i} \quad (۷-۳)$$

$$X = (x_1, x_2, \dots, x_p) \quad (۸-۳)$$

جدول ۳-۵: پارامترهای مدل مخاطرات نسبی کاکس

پارامتر	تعریف
$h_0(t)$	تابع خطر پایه
β_i	ضریب متغیر i ام
x_i	متغیر i ام

علت اینکه $h_0(t)$ تابع خطر پایه نامیده می‌شود این است که اگر مقدار متغیرها صفر باشد یا به نوعی متغیری وارد مدل نشود تنها همین بخش از مدل باقی می‌ماند. زیرا مقدار e به توان صفر برابر با یک خواهد بود. یکی دیگر از ویژگی‌های این مدل این است که تابع خطر پایه نامشخص می‌باشد و همین ویژگی از مدل کاکس یک مدل نیمه پارامتریک می‌سازد.

در اینجا ارائه این توضیح لازم است که یک متغیر مستقل از زمان مانند جنسیت و وضعیت سیگاری بودن یا نبودن فرد، به متغیری اطلاق می‌شود که در طی زمان دچار تغییر نشود. هرچند متغیرهایی مانند سن و وزن در طی زمان تغییر می‌کنند اما از آنجاییکه اثر چنین متغیرهایی بر روی میزان بقا تنها متاثر از مقدار اندازه‌گیری شده در ابتدای مطالعه می‌باشد، بنابراین این متغیرها نیز مستقل از زمان تلقی می‌شوند.

• ضرایب متغیرها

پس از ساخت مدل در مرحله بعد، پارامتر β یا همان ضرایب متغیرهای مدل توسط روش ماکسیسم درست‌نمایی برآورد می‌شود. این عدد بیانگر نوع رابطه متغیر با مدت زمان بقا می‌باشد. به این معنا که اگر

ضریب مثبت باشد، با افزایش مقدار متغیر، مدت بقا افزایش یافته (به عبارتی خطر تجربه رویداد کاهش میابد) و با کاهش در مقدار متغیر، این خطر نیز افزایش می‌یابد. بلعکس، اگر ضریب منفی باشد با افزایش مقدار متغیر، خطر تجربه رویداد افزایش می‌یابد و با کاهش در مقدار متغیر، احتمال خطر کم خواهد شد.

• سطح معناداری¹

سطح معناداری متغیر، برای همه مدل‌ها و آزمون‌ها در پژوهش، اگر عددی کمتر یا مساوی با ۰/۰۵ باشد، به این معناست که اثر متغیر بر روی مدت بقا معنادار می‌باشد.

• نسبت خطر برای هر متغیر

بطور کلی نسبت خطر، به معنی احتمال خطر یک فرد تقسیم بر احتمال خطر سایر افراد می‌باشد. همچنین می‌توان آن را تخمین $h(t, X^*)$ تقسیم بر تخمین $h(t, X)$ تعریف کرد. بطوریکه X^* مجموعه برآوردها برای یک متغیر و X مجموعه برآوردها برای متغیر دیگری می‌باشد.

تفسیر نسبت خطری که بیشتر از یک باشد، از تفسیر نسبت خطری که کمتر از یک باشد، آسان‌تر است. بنابراین، X ها غالباً، کدگذاری می‌شوند، و از این رو گروه با نسبت خطر بالاتر، با X^* مطابقت خواهد داشت و گروه با نسبت خطر کمتر، با X مطابقت خواهد داشت. (یک متغیر برای دو فرد متفاوت)

$$\widehat{HR} = \frac{\widehat{h}(t, x^*)}{\widehat{h}(t, x)} = \frac{\widehat{h}_0(t) e^{\sum_{i=1}^p \widehat{\beta}_i x_i^*}}{\widehat{h}_0(t) e^{\sum_{i=1}^p \widehat{\beta}_i x_i}} = e^{\sum_{i=1}^p \widehat{\beta}_i (x_i^* - x_i)} \quad (9-3)$$

$$X^* = (x_1^*, x_2^*, \dots, x_p^*) \quad (10-3)$$

$$X = (x_1, x_2, \dots, x_p) \quad (11-3)$$

بر اساس این رابطه، مقدار بدست آمده، نسبت خطر برای متغیر مورد نظر نام دارد. این مقدار بیان میکند که با افزایش هر یک واحد از متغیر مورد نظر، احتمال خطر تجربه رویداد برای فرد چه میزان تغییر میکند؟

¹ P-value

۳-۵-۳- فرض مدل نیمه پارامتریک کاکس

با اینکه خطر برای هر فرد متفاوت است اما نسبت خطر برای هر متغیر در طول زمان ثابت است. (بدلیل حذف شدن تابع خطر اولیه از صورت و مخرج کسر، اثر زمان حذف می‌شود) این فرض بعد از برازش مدل باید آزمون شود.

• بررسی فرض مدل مخاطرات نسبی کاکس

سه روش ارزیابی فرض خطر نسبی مدل کاکس وجود دارد، اما در این مطالعه تنها به ارائه روش پر طرفدار گرافیکی استفاده از منحنی Log-Log بقا بسنده خواهد شد.

منحنی Log-Log بقا، یک تبدیل ساده از منحنی بقای برآورد شده است که با لگاریتم گرفتن از احتمالات بقای برآورد شده بدست می‌آید. یادآوری می‌شود که بین تابع خطر و بقا یک رابطه ریاضی وجود دارد. $S_0(t)$ نشان‌دهنده تابع بقای اولیه است و متناظر با تابع خطر اولیه $h_0(t)$ می‌باشد. برای بدست آوردن فرمول Log-Log کافیهست، از تابع بقا لگاریتم گرفته شود.

$$h(t, \mathbf{X}) = h_0(t) e^{\sum_{j=1}^p \beta_j x_j} \quad (12-3)$$

می‌توان نشان داد که رابطه متناظر با رابطه (۱۲-۳) بر حسب تابع بقا به شکل رابطه (۱۳-۳) است.

$$\begin{aligned} \ln S(t, \mathbf{X}) &= e^{\sum_{j=1}^p \beta_j x_j} \times \ln S_0(t) \\ 0 \leq S(t, \mathbf{X}) &\leq 1 \end{aligned} \quad (13-3)$$

$S(t, \mathbf{X})$ نشان‌دهنده احتمال بقا است و مقدار آن برای هر t و هر بردار مشخصی از $\mathbf{X}$ ، عددی بین صفر و یک خواهد شد. واضح است که اگر از اعداد بین صفر و یک لگاریتم طبیعی گرفته شود، حاصل آن یک عدد منفی می‌شود. بنابراین لگاریتم $S(t, \mathbf{X})$ و $S_0(t)$ هر دو اعدادی منفی خواهند شد. به همین خاطر قبل از آنکه لگاریتم گرفته شود، دو طرف تساوی در یک منفی ضرب خواهند شد. نهایتاً لگاریتم از قرار زیر خواهد شد:

$$\begin{aligned} \ln(-\ln S(t, \mathbf{X})) &= \ln(e^{\sum_{j=1}^p \beta_j x_j} \times \ln S_0(t)) = \ln(e^{\sum_{j=1}^p \beta_j x_j}) + \ln(-\ln S_0(t)) = \\ &= \sum_{j=1}^p \beta_j x_j + \ln(-\ln S_0(t)) \end{aligned} \quad (۱۴-۳)$$

لگاریتم ممکن است پاسخی مثبت یا منفی تولید کند، و از آنجا که قرار نیست برای بار بعدی لگاریتم گرفته شود، عملاً نیازی به دومین علامت منفی نیست. با این حال به منظور سازگاری بیشتر معمولاً علامت منفی را بعد از لگاریتم قرار می‌دهند، که در این صورت فرمول نهایی Log-Log بقا بصورت زیر خواهد شد:

$$-\ln(-\ln S(t, \mathbf{X})) = -\sum_{i=1}^P \beta_i x_i - \ln(-\ln S_0(t)) \quad (۱۵-۳)$$

البته بعضی از نرم‌افزارها از دومین علامت منفی استفاده نمی‌کنند.

حال فرض کنید دو بردار $\mathbf{X}$ که متناظر با دو فرد متفاوت می‌باشد، در اختیار است.

$$\mathbf{X}_1 = (X_{11}, X_{12}, \dots, X_{1P}) \quad (۱۶-۳)$$

$$\mathbf{X}_2 = (X_{21}, X_{22}, \dots, X_{2P}) \quad (۱۷-۳)$$

منحنی‌های Log-Log متناظر این دو بردار به صورت زیر می‌باشند.

$$-\ln(-\ln S(t, \mathbf{X}_1)) = -\sum_{i=1}^P \beta_i x_{1i} - \ln(-\ln S_0(t)) \quad (۱۸-۳)$$

$$-\ln(-\ln S(t, \mathbf{X}_2)) = -\sum_{i=1}^P \beta_i x_{2i} - \ln(-\ln S_0(t)) \quad (۱۹-۳)$$

در مرحله بعد تفاضل منحنی‌های بقا Log-Log برای دو فرد $\mathbf{X}_1$ و $\mathbf{X}_2$ به شکل زیر محاسبه می‌شود:

$$-\ln(-\ln S(t, \mathbf{X}_1)) - (-\ln(-\ln S(t, \mathbf{X}_2))) = -\sum_{i=1}^P \beta_i (X_{2i} - X_{1i}) \quad (۲۰-۳)$$

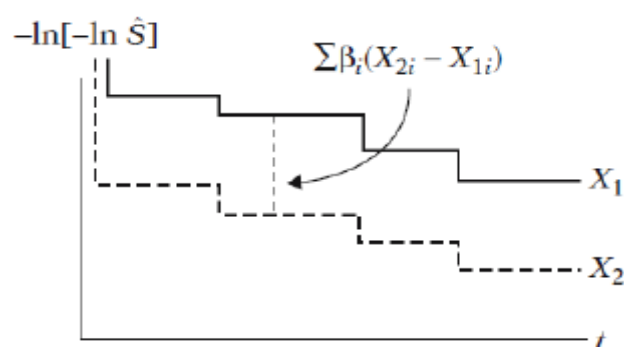
بنابراین تفاضل این منحنی‌ها تنها تابعی از متغیرهای پیشگو خواهد بود و وابسته به t نیست. به عبارت

دیگر می‌توان منحنی Log-Log بقا برای $\mathbf{X}_1$ را بصورت منحنی Log-Log بقای $\mathbf{X}_2$ به اضافه مجموع

خطی از متغیرهای X_i که مستقل از t هستند، نوشت.

$$-Ln(-Ln S(t, X_1)) = -Ln(-Ln S(t, X_2)) - \sum_{i=1}^P \beta_i (X_{2i} - X_{1i}) \quad (۲۱-۳)$$

این فرمول بیان می‌کند که اگر از مدل مخاطرات نسبی کاکس استفاده شود و منحنی Log-Log بقای برآورد شده، برای افراد دو گروه بر روی یک گراف رسم شود، دو منحنی باید تقریباً موازی باشند. فاصله بین دو منحنی یک عبارت خطی است که تفاوت مقادیر پیشگوی ۲ فرد را نشان می‌دهد. توجه شود که این عبارت شامل متغیر زمان نمی‌باشد.



شکل ۳-۱: نمایی از منحنی Log-Log بقا

در حالت کلی اگر فاصله قائم بین دو منحنی ثابت باشد منحنی‌ها موازی هستند. بنابراین اگر فرضیه و مدل مخاطرات نسبی کاکس مناسب باشد، انتظار می‌رود که این منحنی‌ها برای افراد مختلف، تقریباً موازی باشند. در اینجا ذکر این مساله اهمیت دارد که این منحنی‌ها با روش کاپلان مایر بدست می‌آیند. شکل (۳-۱) نمونه‌ای از متغیری می‌باشد که فرض مخاطرات را رعایت می‌کند. برای اجرایی کردن این روش بر روی مدل، یک استراتژی این است که هر بار یک متغیر وارد مدل شود. اگر منحنی‌ها موازی بودند نتیجه گرفته می‌شود که فرضیه مخاطرات برای متغیر مورد بررسی برقرار می‌باشد. اگر دو منحنی یکدیگر را قطع نموده و یا موازی نبودند، این فرض رد می‌شود.

در اینجا چندین نکته مهم مطرح می‌شود. اول اینکه، چگونه از موازی بودن منحنی‌های بقا اطمینان حاصل شود؟ باید گفت که این تصمیم ممکن است بسیار مشاهده‌ای باشد. دوم اینکه چطور می‌شود فرضیه ثابت بودن مخاطرات را بطور همزمان برای چندین متغیر بررسی نمود؟ به منظور تحقق این هدف ابتدا تمام متغیرها به خوبی دسته‌بندی می‌شوند و داده‌های کمی به زیرگروه‌های کیفی مناسب تبدیل می‌شوند.

سپس ترکیبات مختلف دسته‌ها را تشکیل داده و منحنی‌های Log-Log تمام ترکیبات را بر روی یک محور مختصات رسم کرده و با یکدیگر مقایسه می‌شوند.

روش بررسی هم‌زمان بیش از یک متغیر با منحنی Log-Log اشکالاتی به همراه دارد. ممکن است تعداد داده‌ها در هر ترکیب، کم باشد. حتی اگر تعداد داده‌ها در هر ترکیب مناسب باشد، اغلب تعیین اینکه کدام متغیر باعث غیر موازی شدن منحنی‌ها شده است، مشکل خواهد بود. بنابراین بررسی تک به تک متغیرها در عین زمان بر بودن، توصیه می‌شود [۲].

۳-۶- روش ناپارامتریک کاپلان مایر

در سال ۱۹۵۸ دو نفر به نام‌های کاپلان و مایر^۱ مطلبی را تحت عنوان "تخمین غیر پارامتری بقا از مشاهدات ناقص" مبنی بر ارائه یک روش آماری ابداعی به منظور تخمین نرخ‌های بقا، زمانی که داده‌های مشاهده شده در پایگاه دانش کامل نباشند، ارائه کردند. مدت بقای بیماران در بیماری‌هایی مانند سرطان بعنوان یک فاکتور کلیدی همیشه مورد توجه بوده است. عموماً برای بیان اثربخشی روش‌های درمانی سرطان به توضیح مدت زمان بقای ۱ ساله، ۵ ساله و ۱۰ ساله این بیماری پرداخته می‌شود. در ۴ دهه گذشته مدت بقا بر اساس منحنی‌های کاپلان مایر تعریف شده است. قبل از بکارگیری این روش، مدت بقای ۵ ساله بیماری، تنها با پیگیری وضعیت فرد به فرد بیماران برای مدت ۵ سال بطور کامل و با کمک جدول عمر انجام می‌گرفته است. نکته‌ای که در مورد مطالعات تحلیل بقا حائز اهمیت می‌باشد، این است که به دلیل وجود داده‌های سانسور شده غالباً این قبیل مطالعات از داده‌های کامل برخوردار نیستند. در حالیکه در تعیین تابع بقا باید به این دسته از داده‌ها نیز پرداخته شود. در مطالعات گذشته این دسته داده‌ها از تحلیل‌ها کنار گذاشته می‌شده‌اند. اما امروزه اهمیت پرداختن به این داده‌ها نیز مشخص می‌باشد. بنابراین کاپلان و مایر بر آن شدند تا بر این مشکل فائق آیند. در مطالعه اولیه‌ای که در سال ۱۹۵۸ از این دو منتشر

¹ Edward L Kaplan and Paul Meier

شد، آن‌ها با تقسیم منحنی بقا به فواصل زمانی گسسته تعریف شده توسط زمان مرگ (رویداد) هر بیمار متعاقباً، مشکل بیماران سانسور شده را حل کردند. در گام بعدی، نرخ مرگ‌ومیر در داخل هر کدام از این فواصل زمانی تحت عنوان نسبت تعداد مرگ‌ومیر در آن فاصله، تقسیم بر تعداد بیماران زنده در آغاز آن فاصله، محاسبه می‌گردد. در نهایت، زنجیره‌ای از نرخ‌های بقا، با پیوند خطرهای فوت متوالی توسط برآوردگر حد حاصل‌ضربی^۱ محاسبه می‌شود.

برخلاف جدول طول عمر، در روش کاپلان مایر از فواصل زمانی از قبل تعیین شده‌ای نظیر ۱ ماه یا ۱ سال استفاده نمی‌شود. در عوض، زمان دقیقی که هر مرگ رخ داده است شناسایی می‌شود. به گونه‌ای که هر مرگ، پایان بخش فاصله زمانی قبلی است و بعد از آن یک فاصله زمانی جدید (و یک ردیف جدید در جدول کاپلان مایر) شروع می‌شود. تعداد افرادی که در آن زمان مرده‌اند در صورت کسر، و تعدادی که تا آن زمان زنده مانده‌اند (شامل تعدادی که در آن لحظه از زمان مرده‌اند) در مخرج کسر لحاظ می‌شوند. البته ابتدا باید تعداد افرادی که قبل از این زمان از مطالعه خارج شده‌اند از این مقدار کم شود [۶۱].

روابط این روش ناپارامتری در ادامه آورده شده است:

$$\hat{S}(t_{(f)}) = \hat{S}(t_{(f-1)}) \times \hat{pr}(T > t_{(f)} | T \geq t_{(f)}) \quad (22-3)$$

در این رابطه $t_{(f)}$ زمان شکست می‌باشد. این فرمول احتمال بقا پس از شکست قبلی ضرب در احتمال شرطی بقا بعد از زمان $t_{(f)}$ ، در صورتیکه از بقا تا زمان $t_{(f)}$ اطمینان موجود است، می‌باشد.

$$\hat{S}(t_{(f-1)}) = \prod_1^{f-1} \hat{pr}(T > t_{(i)} | T \geq t_{(i)}) \quad (23-3)$$

¹ Product-Limit

۳-۷- آزمون لگاریتم رتبه‌ای یا کاکس-منتل^۱

لگاریتم رتبه‌ای نوعی آزمون فرض به منظور مقایسه توابع بقا دو نمونه متفاوت می‌باشد. بعلاوه آزمون قابل تعمیم بوده و برای مقایسه بین چندین گروه نیز بکار می‌رود. این آزمون ناپارامتری برای مواقعی که داده‌ها از راست سانسور شده‌اند، مناسب می‌باشد و رویکرد آن از این قرار می‌باشد:

فرض صفر برابری توابع خطر برای هر دو (یا چند) گروه می‌باشد. برای درک بهتر چگونگی این آزمون به توضیحاتی که در ادامه آورده شده است، دقت کنید [۶۱].

برای دو گروه $Z=0,1$ با در نظر گرفتن زمان‌های وقوع رویداد $t_1 < t_2 < \dots < t_k$ پارامترهای زیر را در نظر بگیرید:

جدول ۳-۶: پارامترهای آزمون فرض لگاریتم رتبه‌ای

پارامتر	توضیح
d_{0i}	تعداد فوتی‌ها در زمان t_i برای گروه شماره $z = 0$
d_{1i}	تعداد فوتی‌ها در زمان t_i برای گروه شماره $z = 1$
d_i	کل فوتی‌ها
y_{0i}	کل افراد در زمان t_i برای گروه شماره $z = 0$
y_{1i}	کل افراد در زمان t_i برای گروه شماره $z = 1$
y_i	کل افراد
$y_{0i} - d_{0i}$	تعداد زنده‌ها در زمان t_i برای گروه شماره $z = 0$
$y_{1i} - d_{1i}$	تعداد زنده‌ها در زمان t_i برای گروه شماره $z = 1$
$y_i - d_i$	کل زنده‌ها

$$E(d_{1i}) = d_i \frac{y_{1i}}{y_i} \quad (۳-۲۴)$$

$$Var(d_{1i}) = d_i \frac{y_{1i}y_{0i}(y_i - d_i)}{y_i^2(y_i - 1)} \quad (۳-۲۵)$$

¹ LogRank Test/Cox-Mantel Test

بر اساس میانگین و انحراف معیار محاسبه شده، حال میتوان تابع آزمون فرض میانگین را تشکیل داد:

$$\chi^2 = \frac{\{\sum_{i=1}^k (d_{1i} - E(d_{1i}))\}^2}{\sum_{i=1}^k Var(d_{1i})} \quad (26-3)$$

$$\chi^2 = \frac{\{\sum_{i=1}^k (d_{1i} - \overline{d_{1i}})\}^2}{\sum_{i=1}^k \overline{d_{1i}}(1 - \overline{d_{1i}})} \quad (27-3)$$

پس از یافتن آماره، مقدار آن با جداول توزیع مربع کای بر حسب درجه آزادی مقایسه می شود و معنادار بودن یا نبودن آزمون مشخص خواهد شد. (درجه آزادی برابر با تعداد زیرگروه های مورد مقایسه منهای عدد ۱ می باشد)

فصل چهارم

نتایج پژوهش و بحث

در این فصل از پایان نامه، نتایج بدست آمده از تحلیل های آماری داده ها ارائه خواهند شد. لازم به یادآوری است که برای تحلیل های آماری از نرم افزار SPSS نسخه ۲۲ استفاده شده است. همچنین پس از بیان نتایج، به بحث درباره آن ها پرداخته شده و در نهایت تمام دست آوردهای این پژوهش به شکلی یکپارچه جمع بندی می شوند. به منظور درک بهتر اقدامات صورت گرفته در این پژوهش شمای کلی نتایج بدست آمده به صورت مجزا ارائه خواهند شد:

۱. محاسبه میزان بقای کلی ۱ساله، ۲ساله، ۳ساله، ۴ساله و ۵ساله بیماری و ترسیم منحنی بقا برای تمام داده ها

۲. آمار توصیفی برخی متغیرها از نظر کمیت و تعیین زیرگروه ها برحسب تعداد و درصد

۳. بکارگیری روش ناپارامتری کاپلان مایر به منظور مقایسه منحنی های بقا برای زیرگروه های تعریف شده در داخل هر متغیر و بهره گیری از آزمون لگاریتم رتبه ای جهت سنجش معناداری تفاوت ها

۴. برازش مدل مخاطرات نسبی کاکس و شناسایی متغیرهای معنادار بر روی مدت بقای بیماری و بررسی کفایت مدل از نظر برقراری فرض مخاطرات با کمک منحنی های Log-Log

۵. برازش مدل با اثرات متقابل با متغیرهای معنادار برازش داده شده کاکس بدون اثرات متقابل

۶. بررسی اجمالی نوعی خاص از سرطان پستان، بنام سرطان سگانه منفی

۴-۱- محاسبه میزان بقا بیماری

از مهم ترین اقداماتی که در هر مطالعه تحلیل بقا انجام می شود، محاسبه نرخ بقای کلی بیماری (از زمان تشخیص بیماری) به ازای هر سال می باشد. از آنجا که تعداد ۵۱ بیمار در داخل بازه زمانی ۵ ساله مطالعه و به علت سرطان پستان فوت کرده اند، بنابراین باقی افراد تقسیم بر تعداد کل بیماران یعنی حاصل تقسیم عدد ۱۸۴ بر ۲۳۵، نرخ بقای ۵ ساله را بدست خواهد داد. بر همین اساس نرخ بقای یکساله از طریق تقسیم تعداد افرادی که در بازه یکساله اول از زمان تشخیص بیماری به علت سرطان پستان، فوت نکرده اند (۲۱۹)

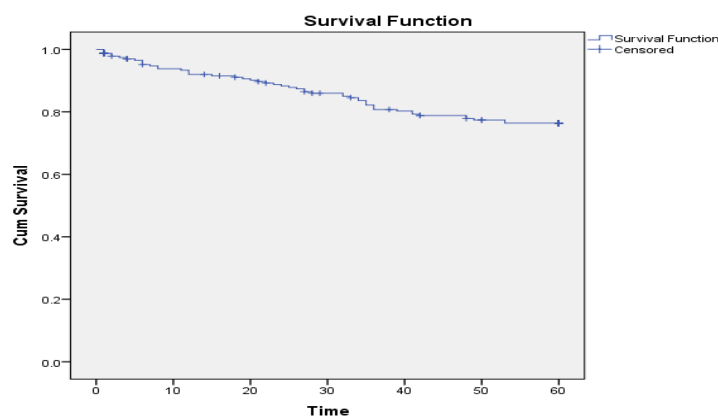
، تقسیم بر کل بیماران (۲۳۵) بدست می‌آید و به همین ترتیب سایر نرخ‌های بقا محاسبه می‌شوند. در سایر مطالعات صورت گرفته در داخل کشور نیز غالباً به ارائه درصد‌های بقا بر حسب سال، پرداخته شده است و اعداد بدست آمده با وجود تفاوت، تقریباً در یک دامنه می‌باشند. به منظور مقایسه هرچه بهتر، نتایج یک مطالعه سیستماتیک با نتایج مطالعه در جدول (۴-۱) مقایسه شده است.

توجه به کاهش نرخ بقا در طی زمان لزوم توجه هرچه بیشتر به جلسات معاینه و کنترل بیماری را در سال‌های دورتر، بیان میکند. در حالیکه در واقعیت متأسفانه با گذر زمان توجه بیمار به جلسات معاینه دوره‌ای کمتر میشود.

جدول ۴-۱: درصد بقا بر حسب سال و مقایسه با مطالعه سیستماتیک داخلی [۶۲]

سال	تعداد افرادی که تا آخر بازه زمانی، رویداد را تجربه کرده‌اند	درصد (پژوهش فعلی)	درصد (مطالعه سیستماتیک)
یک ساله	۱۶	۹۳.۲	۹۴
دو ساله	۲۶	۸۸.۹	۸۳
سه ساله	۴۲	۸۲.۱	۷۹
چهار ساله	۴۸	۷۹.۵	۷۱
پنج ساله	۵۱	۷۸.۲	۷۱

پس از محاسبه عددی نرخ‌های بقا بر حسب سال، در شکل (۴-۱) منحنی بقای کلی داده‌ها که توسط نرم افزار رسم شده، آورده شده است.



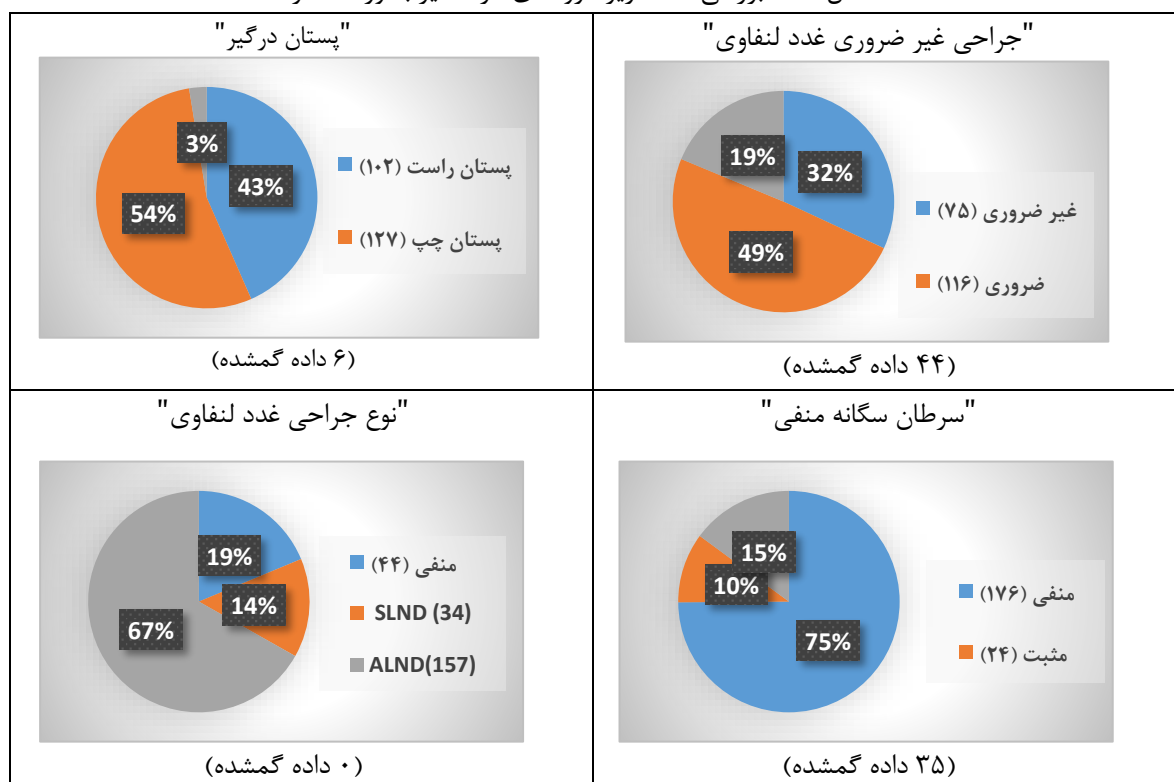
شکل ۴-۱: نمودار بقای کلی داده‌ها (زمان بر حسب ماه)

مفهوم نمودار بقا این است که در هر واحد زمانی چه درصدی از افراد داخل مطالعه، شکست را تجربه نکرده‌اند.

۴-۲- آمار توصیفی تمام متغیرها از نظر کمیت و تعیین زیرگروه‌ها بر حسب درصد

در این بخش از مطالعه، به بررسی نسبت زیرگروه‌های برخی متغیرهای مهم‌تر در شکل (۲-۴) پرداخته شده است. (رنگ خاکستری نسبت داده‌های گمشده را نمایش می‌دهد)

شکل ۲-۴: بررسی تعداد زیر گروه‌های هر متغیر بصورت منفرد



در این مطالعه، وضعیت برخی متغیرها از نظر تعداد داده گمشده در حد قابل قبول، صفر و یا کمتر از ۵ درصد می‌باشد. این متغیرها عبارتند از: پستان درگیر، اقدام به شیمی‌درمانی، اقدام به پرتودرمانی، اقدام به جراحی پستان، نوع جراحی پستان، نوع جراحی غدد لنفاوی، نوع هورمون‌درمانی، وضعیت اشتغال، وضعیت اعتیاد، نژاد، پرتودرمانی شدن بافت درگیر متاستاز، درجه حرارت بدن، متاستاز، وضعیت تاهل، وضعیت گیرنده فاکتور رشد انسانی ۲ و سابقه خانوادگی ابتلا به سرطان.

از طرف دیگر وضعیت بعضی از متغیرها از نظر تعدد داده گمشده در پرونده بیمار مطلوب نیست. از جمله این داده‌ها می‌توان به وضعیت درگیری پوست با ۱۹۵، وضعیت مارکر P53 با ۱۹۱ و وضعیت مارکر KI67 با ۱۷۹ داده گمشده، اشاره نمود. (علامت * به معنای بدون علامت میباشد)

جدول ۴-۲: اطلاعات متغیرها

متغیر	میانگین	بیشترین	کمترین	واحد
بزرگترین اندازه تومور	۳.۸۴	۱۴	۰.۲	سانتی‌متر
سن	۵۰	۸۹	۲۵	سال
تعداد جلسات شیمی‌درمانی	۱۰	۸۳	۰	*
تعداد جلسات پرتودرمانی	۱۳.۷۱	۲۸	۰	*
تعداد جلسات مراجعه به پزشک	۲۵.۳۲	۱۲۳	۱	*
شاخص توده بدنی	۲۸.۱۷	۵۱.۰۲	۱۶.۲۲	Kg/m2
فشار خون	۱۱۹.۷۲	۱۸۰.۹	۸۰.۵	میلی‌مترجیوه
زمان از مشاهده علائم تا اقدام درمانی	۸.۹۶ ماه	۹۶	۰	ماه
تعداد غده لنفاوی برداشته شده	۸.۶۵	۲۴	۰	*
تعداد غده لنفاوی درگیر	۳.۱۶	۱۸	۰	*
گلبول‌های سفید خون	۵.۱۳۷۸	۱۶.۶	۰	cells/mcL
هموگلوبین	۱۲.۲۲۹	۱۵.۷	۷	g/dL
شمارش پلاکت‌ها	۲۸۴۶۳۴	۶۴۰۰۰۰	۱۷۱۰۰۰	cells/mcL
نیترोजن اوره خون	۱۵.۵۷۳	۶۱	۵	mg/dL
کراتین	۰.۸۵	۲	۰.۵	mg/dL
آلاتین آمینوترانسفراز	۲۹.۵۸۳۳	۱۸۹	۱	U/L
آسپاراتات ترانس آمیناز	۳۱.۱۴۱۶۶۷	۱۷۱	۹	U/L
لاکتات دهیدروژناز	۳۹۸.۴۴۹	۱۸۹۴	۱۳۷	units/L
آلکالین فسفاتاز	۲۴۸.۷۳۰۲	۹۹۰	۵۷	U/L

لازم به یادآوری می‌باشد که میانگین سنی ابتلا به سرطان پستان در همه مطالعات داخلی عدد ۴۸.۷۱ سال می‌باشد [۲]. این رقم با میانگین سن بیماران حاضر در این پژوهش (۵۰ سال) هم‌خوانی دارد. اگر تفاوت زیادی بین نرخ بقا این مطالعه با سایر مطالعات وجود می‌داشت، حاکی از تفاوت بارز در روند پیگیری درمان، رویکردهای درمانی و همچنین تفاوت الگوی مراجعین می‌بود.

در جدول (۲-۴) اطلاعات همه متغیرهای کمی، ارائه شده است. نتایج شاخص‌های آزمایشگاهی نشان می‌دهد که بجز وضعیت گلبول‌های سفید خون، لاکتات دهیدروژناز و آلکالین فسفاتاز که تا حد زیادی خارج از محدوده طبیعی قرار دارند. میانگین باقی شاخص‌ها در محدوده طبیعی می‌باشد.

۴-۳- بکارگیری روش ناپارامتری کاپلان مایر به منظور مقایسه‌های منحنی‌های بقا

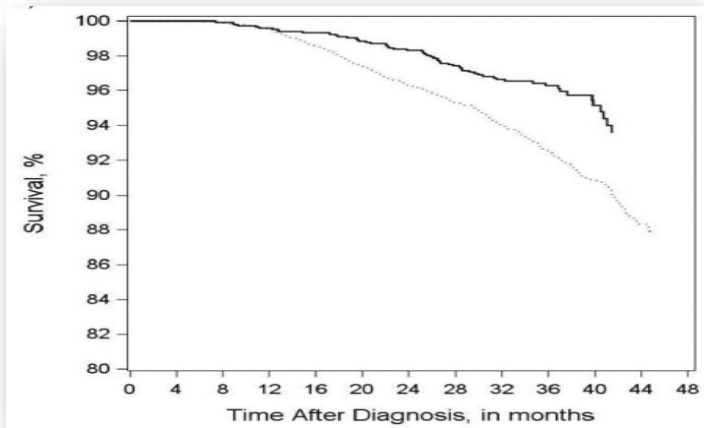
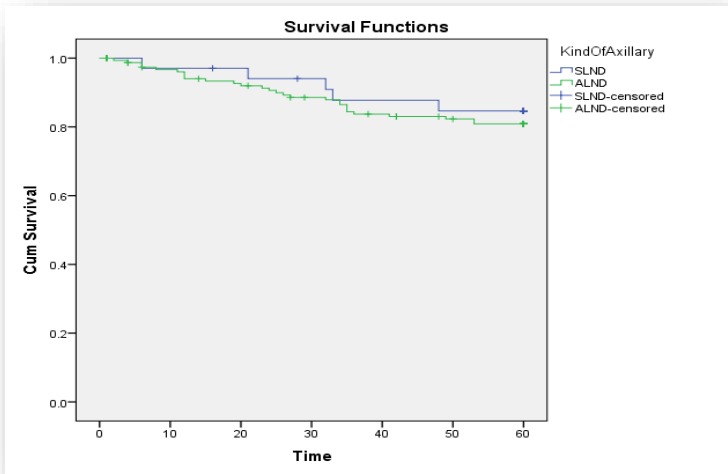
در این مرحله از پژوهش، روش کاپلان مایر به عنوان یک برآورد ناپارامتری از توزیع زمان تا رویداد مورد نظر برای تعیین میزان بقا استفاده خواهد شد. در این روش ناپارامتری تنها به بررسی هم‌زمان زیرگروه‌های یک متغیر پرداخته می‌شود و توجهی به اثر سایر متغیرها بر روی مدت بقا نمی‌شود. با کمک آزمون لگاریتم رتبه‌ای نیز معناداری تفاوت منحنی‌های بقا برای زیرگروه‌ها بررسی شده است.

اگر اطلاعات مربوط به زمان دقیق مرگ موجود باشد، مسلماً روش کاپلان مایر بیشترین فایده را از این اطلاعات خواهد برد، چون از این داده‌ها در تعیین دقیق فواصل زمانی استفاده می‌شود.

در ابتدا مسائلی که پیش از این در مطالعات داخل و خارج به آن‌ها پرداخته شده است، ارائه می‌شوند و منحنی حاصل از پژوهش پیش رو با منحنی‌های بقا سایر مطالعات مقایسه خواهد شد. لازم به توضیح است که محور افقی منحنی بقا کاپلان مایر بیانگر مدت مطالعه با واحد مخصوص همان مطالعه می‌باشد (در این پژوهش ۶۰ ماه) و محور عمودی درصد بقا می‌باشد و بیان می‌کند در هر واحد زمانی چه درصدی از بیماران رویداد را تجربه نکرده‌اند.

۴-۳-۱- مقایسه دو روش جراحی غدد لنفاوی

شکل ۴-۳: مقایسه نتیجه منحنی کاپلان مایر برای مقایسه دو روش جراحی غدد لنفاوی با مطالعه [۶۳]

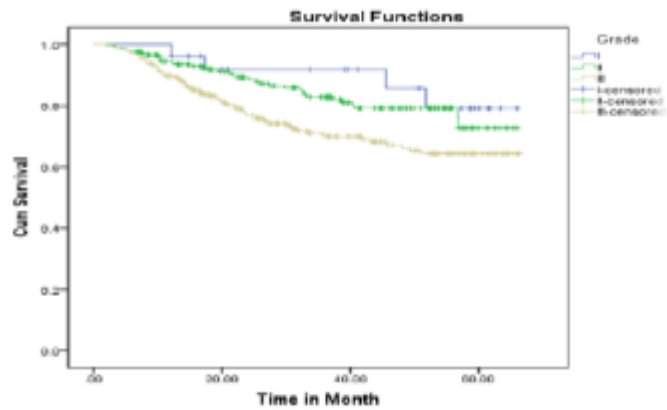
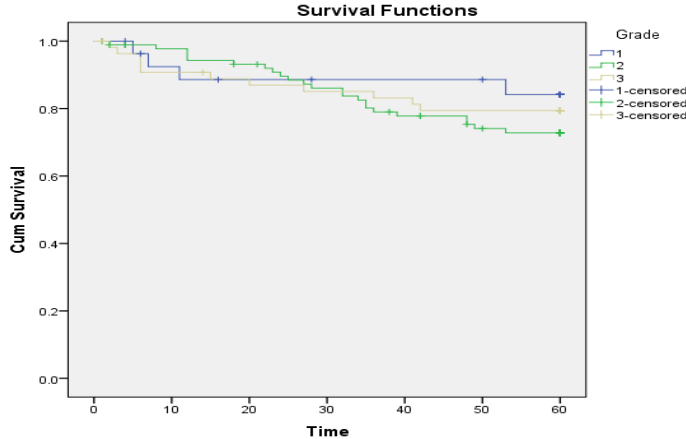
مطالعه	نمودار کاپلان مایر
[۶۳] (نمودار پرنکتر مربوط به روش جراحی برداشتن غدد لنفاوی میباشد)	
پژوهش فعلی	

روش جراحی برداشتن غده لنفاوی نگهبان (SLND) در هر دو مطالعه از مدت بقای بیشتری نسبت به روش جراحی حذف تمام غدد لنفاوی (ALND) برخوردار می‌باشد. با این حال آماره آزمون لگاریتم رتبه‌ای با عدد ۰.۲۸ و سطح معناداری ۰.۵۹۷ تفاوتی را بیان نمی‌کنند. میتوان نتیجه گرفت که با وجود

عدم تفاوت معنادار در مدت بقا بین دو روش جراحی غدد لنفاوی، روش برداشتن تنها یک غده لنفاوی نگهبان به لحاظ داشتن عوارض کمتر نسبت به برداشتن بیشتر و یا همه غدد لنفاوی پیشنهاد میشود.

۴-۳-۲- مقایسه درجات بدخیمی تومور

شکل ۴-۴: مقایسه نتیجه منحنی کاپلان مایر برای مقایسه درجات بدخیمی تومور با مطالعه [۳۴]

مطالعه	نمودار کاپلان مایر
[۳۴]	 The plot titled 'Survival Functions' shows cumulative survival on the y-axis (0.0 to 1.0) against time in months on the x-axis (0.00 to 60.00). Three curves represent different tumor grades: Grade 1 (blue line with '+' markers), Grade 2 (green line with '+' markers), and Grade 3 (yellow line with '+' markers). Grade 1 maintains the highest survival rate, ending near 0.8 at 60 months. Grade 2 ends near 0.7, and Grade 3 shows the lowest survival, ending near 0.65. Censored data points are indicated by small crosses on the curves.
پژوهش فعلی	 The plot titled 'Survival Functions' shows cumulative survival on the y-axis (0.0 to 1.0) against time on the x-axis (0 to 60). Three curves represent different tumor grades: Grade 1 (blue line with '+' markers), Grade 2 (green line with '+' markers), and Grade 3 (yellow line with '+' markers). Grade 1 shows the highest survival, ending near 0.85 at 60 months. Grade 2 ends near 0.75, and Grade 3 shows the lowest survival, ending near 0.7. Censored data points are indicated by small crosses on the curves.

در خصوص درجه بدخیمی تومور الگوی یکپارچه‌ای وجود ندارد و تنها می‌توان چنین استنباط کرد که بیماران با درجه بدخیمی ۱ از مدت بقای بیشتری برخوردار هستند. اما درباره درجات بدخیمی ۲ و ۳ تومور سرطانی نمیتوان حکم کلی صادر کرد و در هر مطالعه‌ای این دو منحنی الگوی متفاوتی دارند که این

موضوع می‌تواند ناشی از معنادار نبودن تفاوت این دو نوع منحنی بقا باشد. آماره آزمون لگاریتم رتبه‌ای با عدد ۱.۲۸۹ و سطح معناداری ۰.۵۲۵ تفاوتی را در مدت بقای بیماری بر حسب درجه‌های بدخیمی مختلف، بیان نمی‌کند.

۴-۳-۳- مقایسه دو روش شیمی‌درمانی (نئوآدجوانت، آدجوانت)

شکل ۴-۵: مقایسه نتیجه منحنی کاپلان مایر برای مقایسه دو روش شیمی‌درمانی با مطالعه [۶۴]

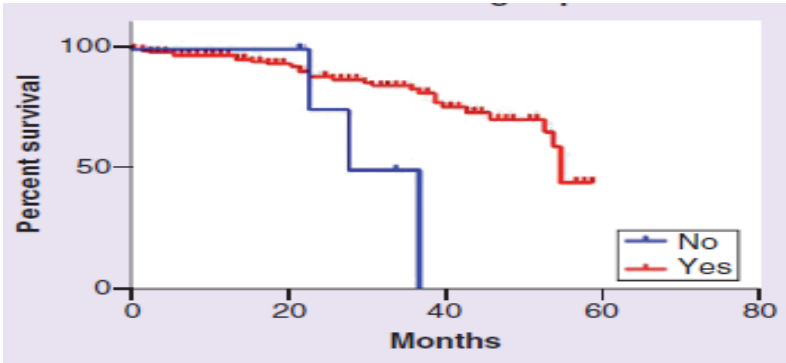
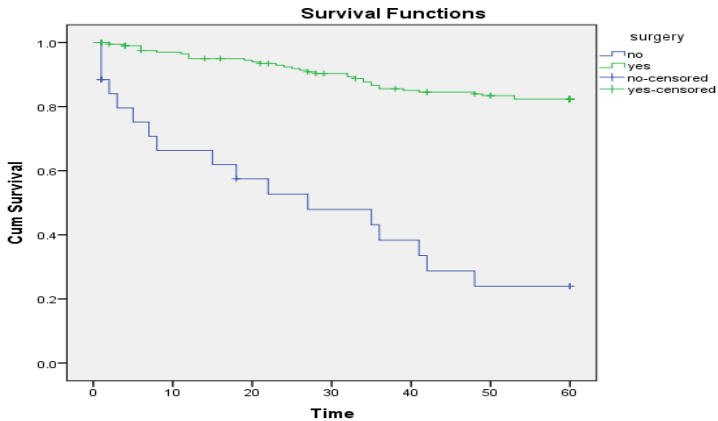
مطالعه	نمودار کاپلان مایر
[۶۴]	
پژوهش فعلی	

همانطور که از هر دو نمودار مشخص می‌باشد، روش شیمی‌درمانی آدجوانت با اختلاف ناچیزی مدت بقای بیشتری را نشان می‌دهد. در نمودار مربوط به مطالعه کشور هند [۱۰۲] تا ماه بیستم تقریباً مدت

بقای دو گروه برابر می‌باشد. اما در نمودار مطالعه فعلی، هرچند در برخی ماه‌ها و فواصل زمانی مدت بقای مربوط به گروه نئوآدجوانت بالاتر است، اما بطور کلی در بیشتر فواصل بخصوص از ماه سی به بعد روش آدجوانت اثربخشی بالاتری را نمایش می‌دهد. این در حالیست که تفاوت دو گروه درمانی از نظر آماری معنادار نمی‌باشد و مقدار آماره آزمون لگاریتم رتبه‌ای عدد ۲.۲۷۴ و سطح معناداری ۰.۱۳۲ می‌باشد.

۴-۳-۴- مقایسه اقدام به انجام عمل جراحی پستان

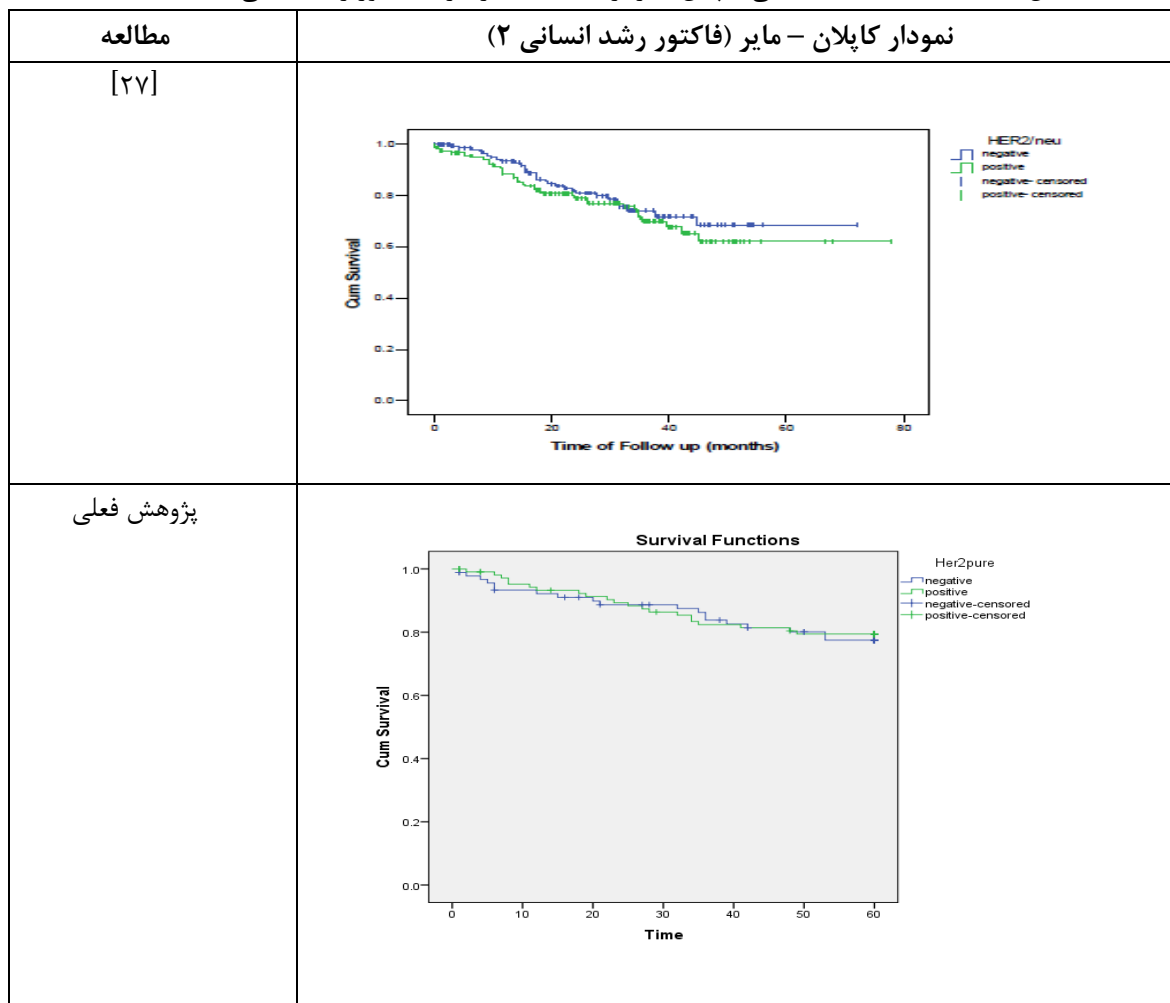
شکل ۴-۶: مقایسه نتیجه منحنی کاپلان مایر برای مقایسه اقدام به انجام عمل جراحی پستان با مطالعه [۶۵]

مطالعه	نمودار کاپلان مایر
[۶۵]	
پژوهش فعلی	

منحنی مربوط به اقدام به عمل جراحی پستان با اختلاف معناداری بالاتر از حالتی است که بیمار تحت عمل جراحی قرار نمی‌گیرد. نتایج حاصل از اعمال آزمون مقایسه‌ای لگاریتم رتبه‌ای با عدد ۶۲.۱۱۸ برای آماره آزمون و عدد ۰ برای سطح معناداری، این موضوع را تأیید می‌کند.

۴-۳-۵- مقایسه مثبت یا منفی بودن فاکتور رشد انسانی ۲

شکل ۴-۷: مقایسه نتیجه منحنی کاپلان مایر برای مقایسه درگیری فاکتور رشد انسانی ۲ با مطالعه [۲۷]



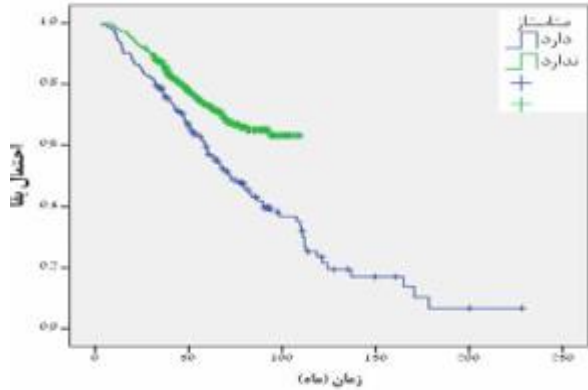
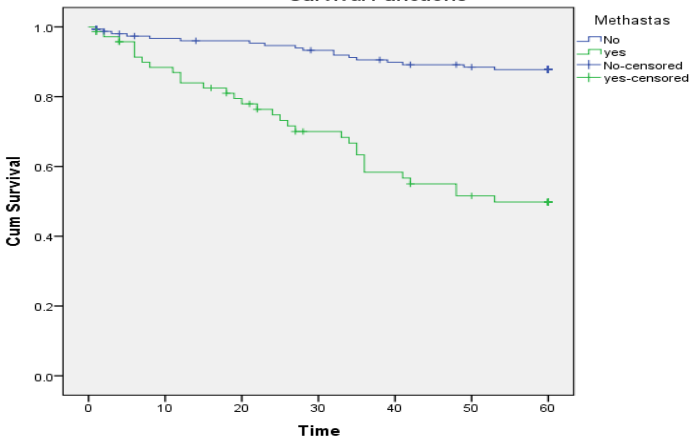
در بیشتر پژوهش‌ها، منحنی‌های بقا برای دو حالت مثبت یا منفی بودن وضعیت فاکتور رشد انسانی ۲ بسیار در هم تنیده و نزدیک به یکدیگر می‌باشند و تفاوت بین دو منحنی معنادار نیست. در این پژوهش آزمون لگاریتم رتبه‌ای با آماره ۰.۰۸۱ و سطح معناداری ۰.۷۷۵ بیان می‌کند که درگیری این فاکتور با سلول‌های سرطانی اثر معناداری بر مدت بقا بیماری ندارد.

۴-۳-۶- مقایسه وجود یا عدم وجود متاستاز

وضعیت منحنی بقا در دو حالت رخدادن متاستاز و عدم بروز آن در پژوهش فعلی از الگویی مشابه با تحقیق انجام گرفته در سال ۱۳۹۳ در همدان پیروی می‌کند و تفاوت برجسته دو منحنی بقا بر معنادار بودن اثر بروز متاستاز به روی کاهش مدت بقای بیماری صحه می‌گذارد. آماره آزمون لگاریتم رتبه‌ای در اینجا عدد ۳۸.۴۵ و سطح معناداری ۰.۰۰ می‌باشد.

بروز متاستاز از جمله مهم‌ترین عوامل شناخته شده در کاهش مدت بقای بیماری در بسیاری از مطالعات می‌باشد.

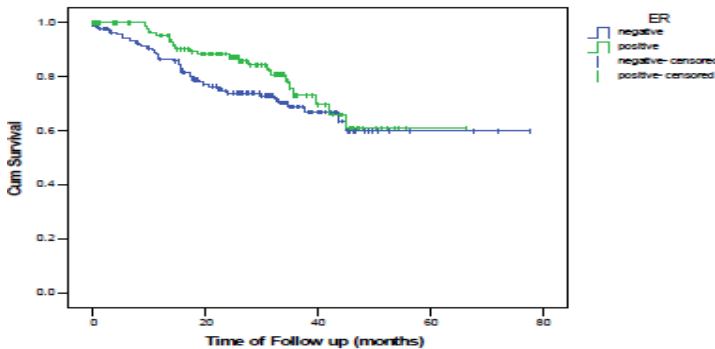
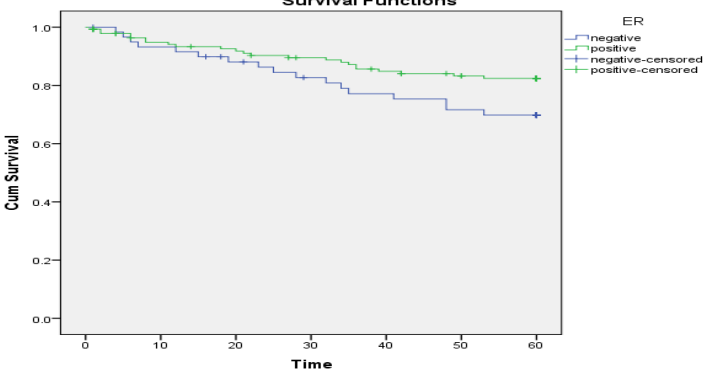
شکل ۴-۸: مقایسه نتیجه منحنی کاپلان مایر برای مقایسه وجود یا عدم وجود متاستاز با مطالعه [۴۶]

مطالعه	نمودار کاپلان - مایر
[۴۶]	
پژوهش فعلی	

۴-۳-۷- مقایسه مثبت یا منفی بودن گیرنده استروژن

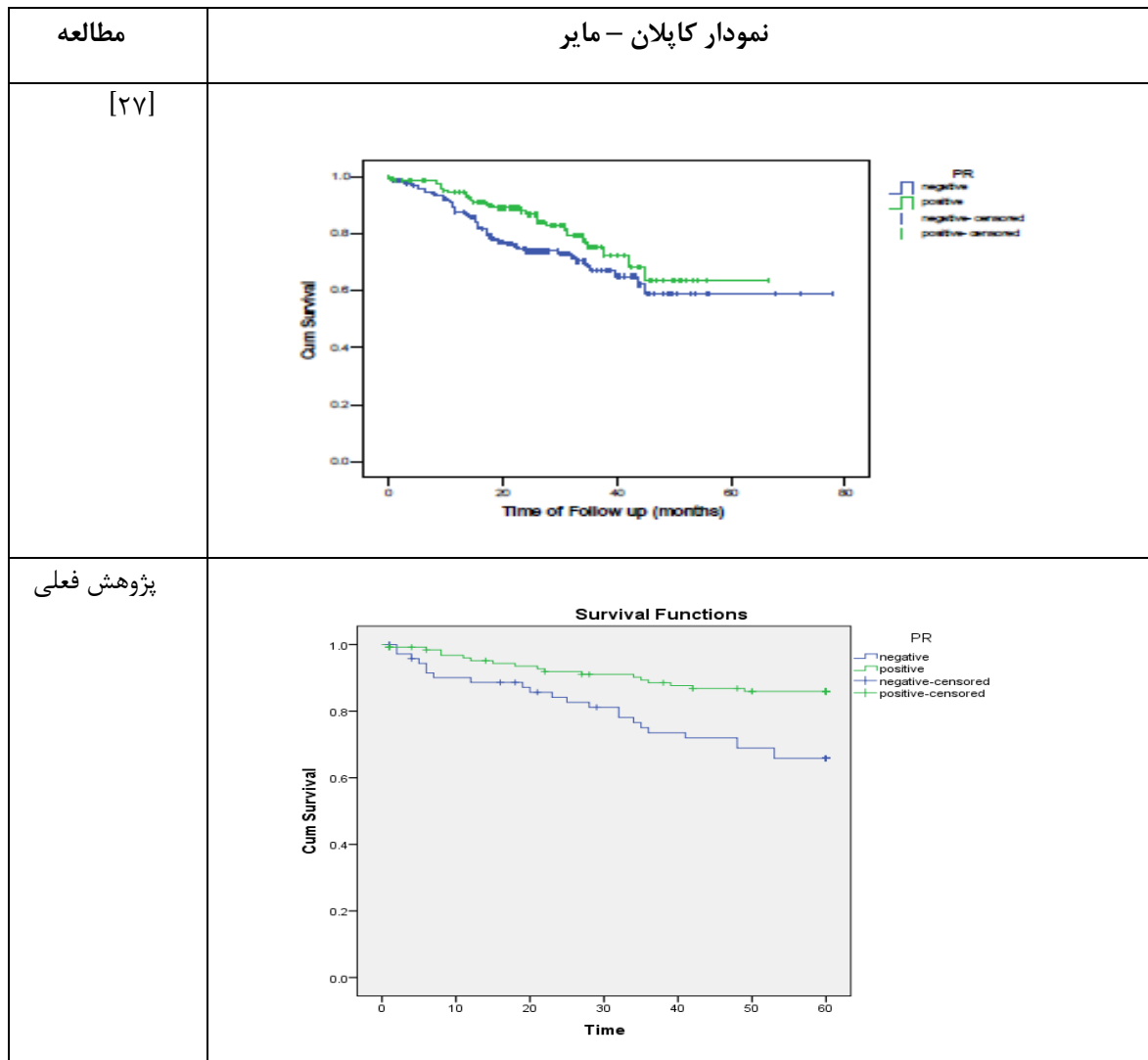
در مطالعات زیادی به بررسی اثر وضعیت گیرنده استروژن بر مدت بقای بیماری سرطان پستان پرداخته شده است و این متغیر در بیش از نیمی از موارد معنی‌دار شناخته شده است. در این مطالعه نیز، عدد ۳.۵۲۷ برای آماره آزمون لگاریتم رتبه‌ای و عدد ۰.۰۶ برای سطح معناداری، بیان می‌کند که وضعیت گیرنده هورمونی استروژن تا حدی معنادار می‌باشد. هورمونی بودن نوع سرطان پستان، درمان آن را تا حدی اثربخش‌تر نموده و مدت بقای بیماری را نسب به انواعی از سرطان مانند سرطان سگانه منفی که هیچ گیرنده هورمونی مثبتی ندارد، افزایش می‌دهد.

شکل ۴-۹: مقایسه نتیجه منحنی کاپلان مایر برای مقایسه درگیری گیرنده استروژن با مطالعه [۲۷]

مطالعه	نمودار کاپلان - مایر
[۲۷]	
پژوهش فعلی	

۴-۳-۸- مقایسه مثبت یا منفی بودن گیرنده پروژسترون

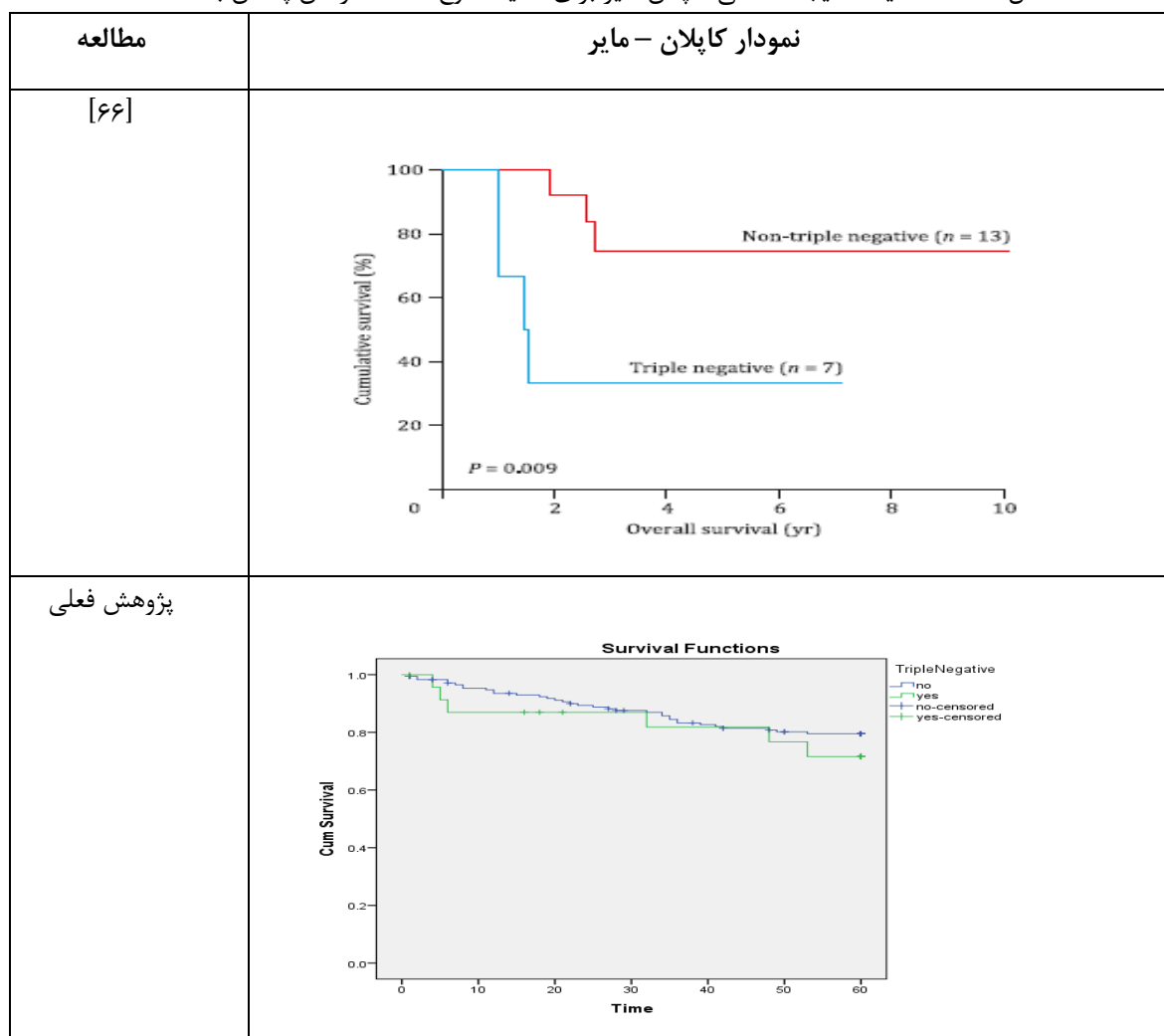
شکل ۴-۱۰: مقایسه نتیجه منحنی کاپلان مایر برای مقایسه درگیری گیرنده پروژسترون با مطالعه [۲۷]



وضعیت گیرنده پروژسترون در حالت مثبت بودن از بقای بیشتری برخوردار است. این مساله را شاید بتوان مانند حالت قبل، با توجه به اثربخشی بالاتر روش‌های درمانی در این حالت خاص از سرطان پستان بهتر درک نمود. مقدار آماره آزمون ۱۰.۳۳۳ و سطح معناداری ۰.۰۰۱ تفاوت منحنی‌های بقا را اثبات می‌نماید.

۴-۳-۹- مقایسه مثبت یا منفی بودن نوع سه گانه منفی سرطان پستان

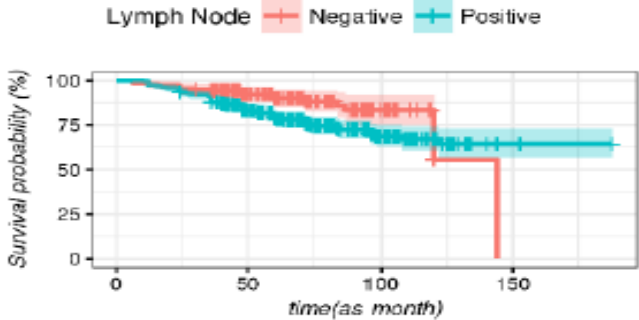
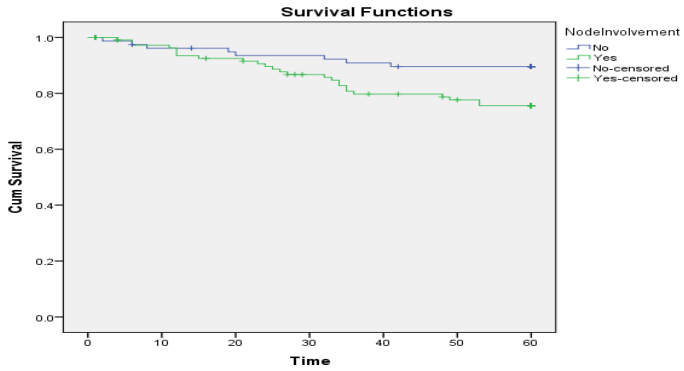
شکل ۴-۱۱: مقایسه نتیجه منحنی کاپلان مایر برای مقایسه نوع سگانه سرطان پستان با مطالعه [۶۶]



سرطان سه گانه منفی نوع نسبتاً ناشناخته و خطرناکی از این سرطان می باشد که از مدت بقای کمتری نیز برخوردار می باشد. اما با توجه به کم بودن تعداد افراد درگیر با این نوع از سرطان (۲۴ نفر) در این مطالعه، آماره آزمون لگاریتم رتبه ای و سطح معناداری به ترتین با اعداد ۰.۷۳۳ و ۰.۳۹۲ تفاوت معناداری بین دو گروه گزارش نمی کنند.

۴-۳-۱۰- مقایسه درگیری یا عدم درگیری غدد لنفاوی

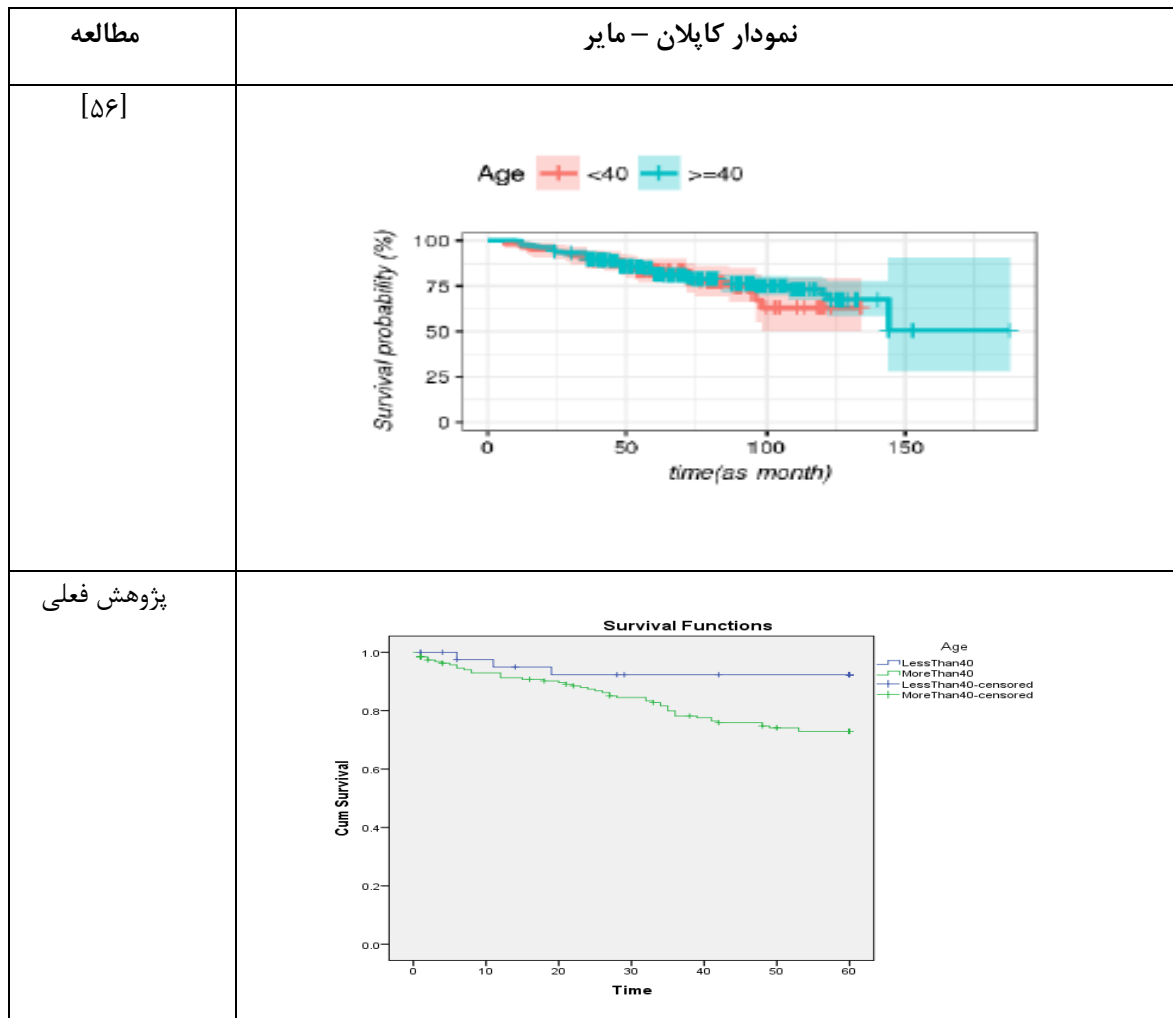
شکل ۴-۱۲: مقایسه نتیجه منحنی کاپلان مایر برای مقایسه درگیری غدد لنفاوی با مطالعه [۵۶]

مطالعه	نمودار کاپلان - مایر
[۵۶]	
پژوهش فعلی	

تقریباً همه مطالعات نشان می‌دهند که عدم درگیری غدد لنفاوی به سلول‌های سرطانی، بطور معناداری بیمار را در وضعیت بهتری قرار می‌دهد و این مساله با توجه به در جریان بودن مایع لنف در سرتاسر بدن و امکان جابجایی سلول‌های سرطانی، کاملاً قابل درک می‌باشد. آماره آزمون لگاریتم رتبه‌ای ۵.۲۳۳ و سطح معناداری ۰.۰۲۲ می‌باشد.

۴-۳-۱۱- مقایسه گروه‌های سنی زیر ۴۰ سال و بالای ۴۰ سال

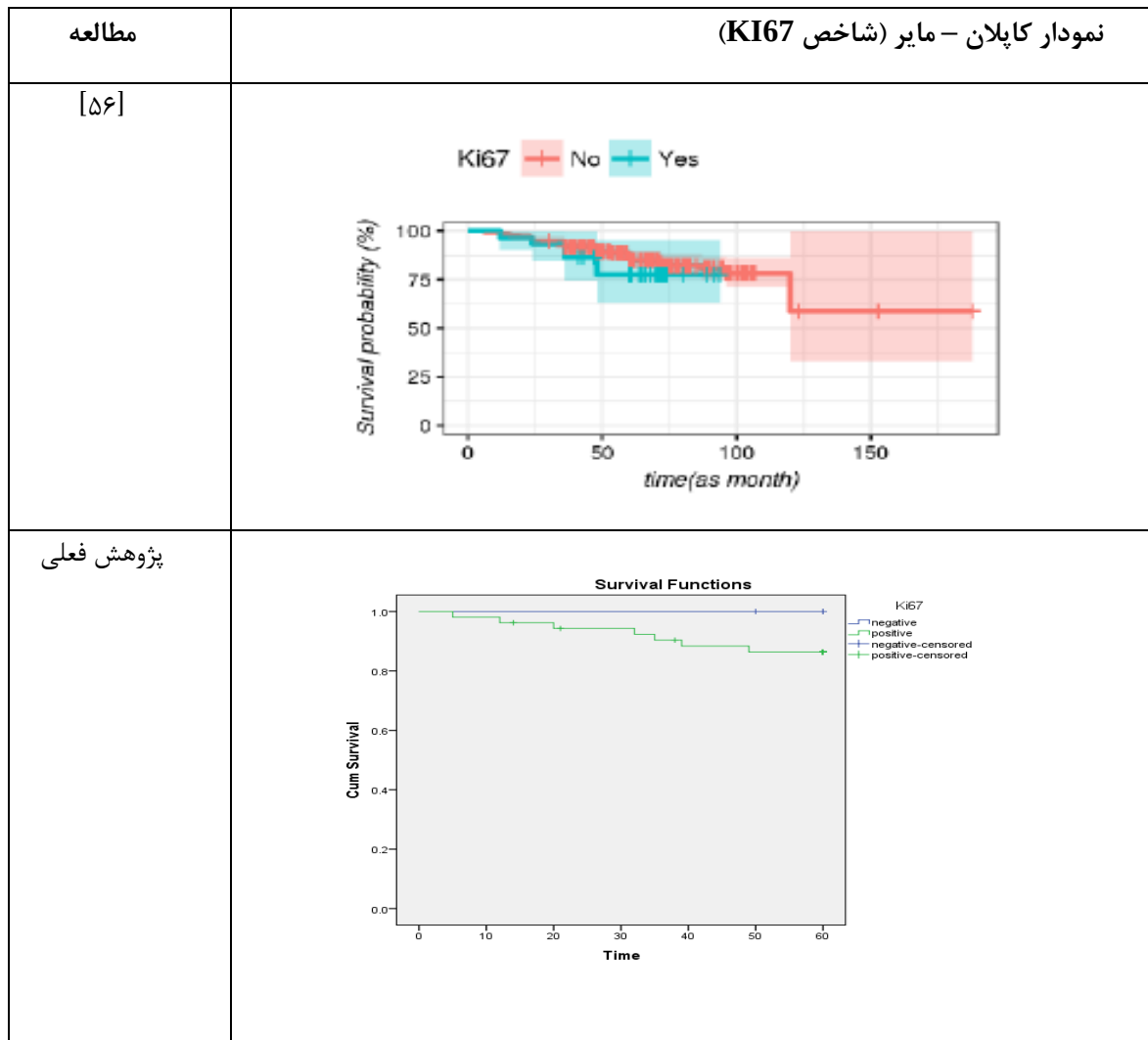
شکل ۴-۱۳: مقایسه نتیجه منحنی کاپلان مایر برای مقایسه گروه‌های سنی با مطالعه [۵۶]



در هر دو مطالعه، گروه بیمارانی که سن آن‌ها در زمان تشخیص سرطان پستان کمتر از ۴۰ سال بوده است، از مدت بقای بالاتری برخوردار هستند و این تفاوت معنادار می‌باشد. آماره آزمون لگاریتم رتبه‌ای ۵.۵۷۶ و سطح معناداری ۰.۰۱۸ می‌باشد.

۱۲-۳-۴- مقایسه مثبت یا منفی بودن شاخص KI67

شکل ۴-۱۴: مقایسه نتیجه منحنی کاپلان مایر برای مقایسه درگیری شاخص KI67 با مطالعه [۵۶]



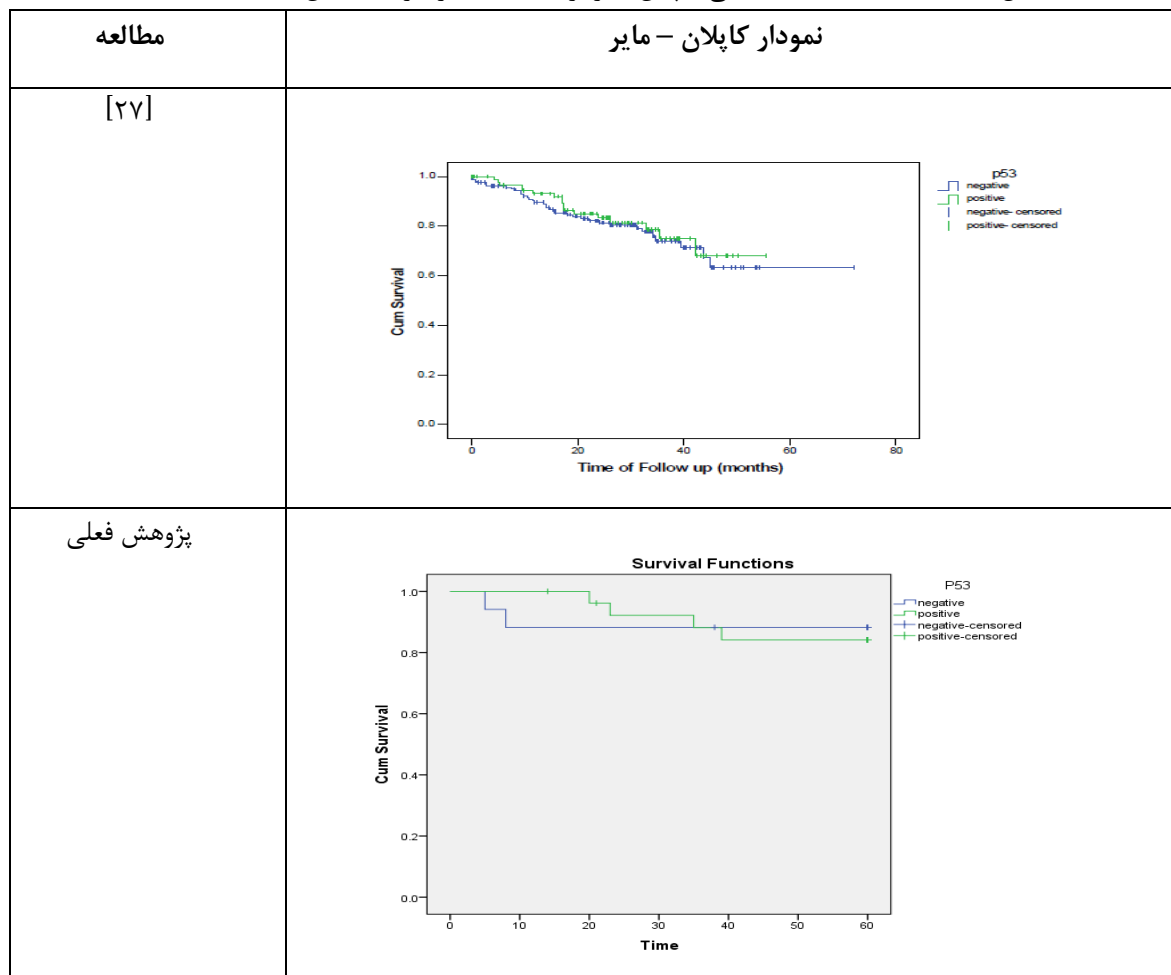
منفی بودن شاخص KI67 در هر دو مطالعه بطور نموداری، مدت بقای بیشتری را در پی دارد. اما آماره آزمون لگاریتم رتبه‌ای و سطح معناداری به ترتیب با اعداد ۰.۴۳۵ و ۰.۵۰۹ هیچگونه تفاوتی قائل نمی‌شود.

۱۳-۳-۴- مقایسه مثبت یا منفی بودن شاخص P53

شاخص P53 نه تنها اثر معناداری بر روی مدت بقای بیماری ندارد، بلکه حتی منحنی بقا در دو حالت مثبت و منفی بودن این شاخص در هم تنیده می‌باشند (درست مانند مطالعه‌ای که پیش از این نیز در

شهرستان مشهد انجام گرفته بود [۲۷]. آماره آزمون لگاریتم رتبه‌ای و سطح معناداری به ترتیب ۰.۰۶، ۰.۸۰۶ می‌باشد.

شکل ۴-۱۵: مقایسه نتیجه منحنی کاپلان مایر برای مقایسه درگیری شاخص P53 با مطالعه [۲۷]

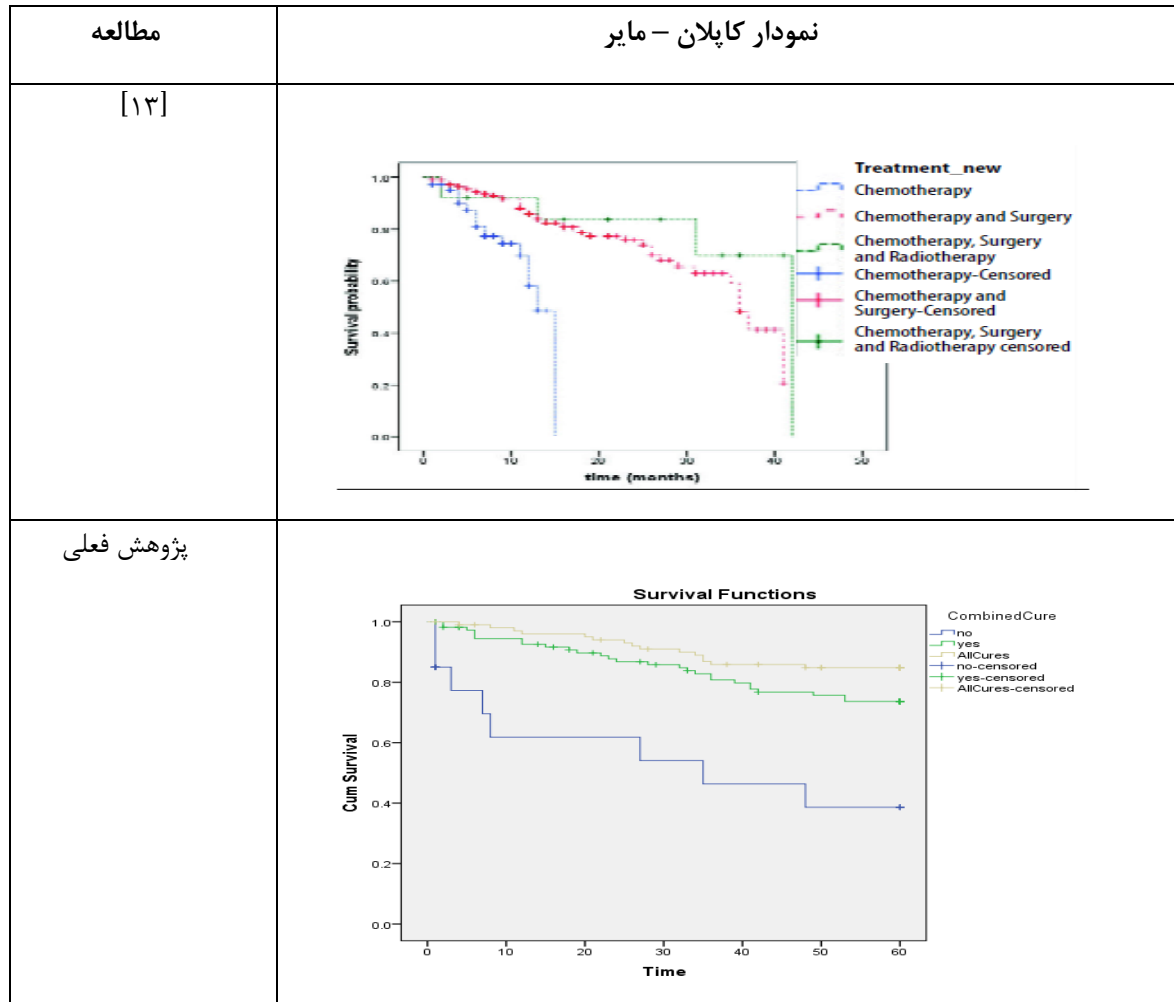


۴-۳-۱۴- مقایسه تعدد روش‌های درمانی (درمان‌های ترکیبی)

با گذشت زمان، روش‌های درمانی بیشتری نیز برای درمان و کنترل بیماری سرطان مشف شده و بر تعداد روش‌های درمانی بکار رفته افزوده شده است. بر اساس نتایج منحنی‌های بعد از آنه شده، می‌توان چنین استنباط نمود که روش‌های درمانی سرطان پستان هرچه همه‌جانبه‌تر استفاده شود، اثربخشی بیشتری بر روی کنترل بیماری و در نتیجه افزایش مدت بقای بیمار دارد. همچنین این تفاوت در تعداد

روش‌های درمانی متغیری معنادار می‌باشد. آماره آزمون لگاریتم رتبه‌ای و سطح معناداری به ترتیب ۲۵.۴۱۳ و ۰ می‌باشد و بیشترین میزان بقا مربوط به گروهی می‌باشد که همه روش‌های درمان را دریافت کرده است.

شکل ۴-۱۶: مقایسه نتیجه منحنی کاپلان مایر برای مقایسه تعدد روش‌های درمانی با مطالعه [۱۳]

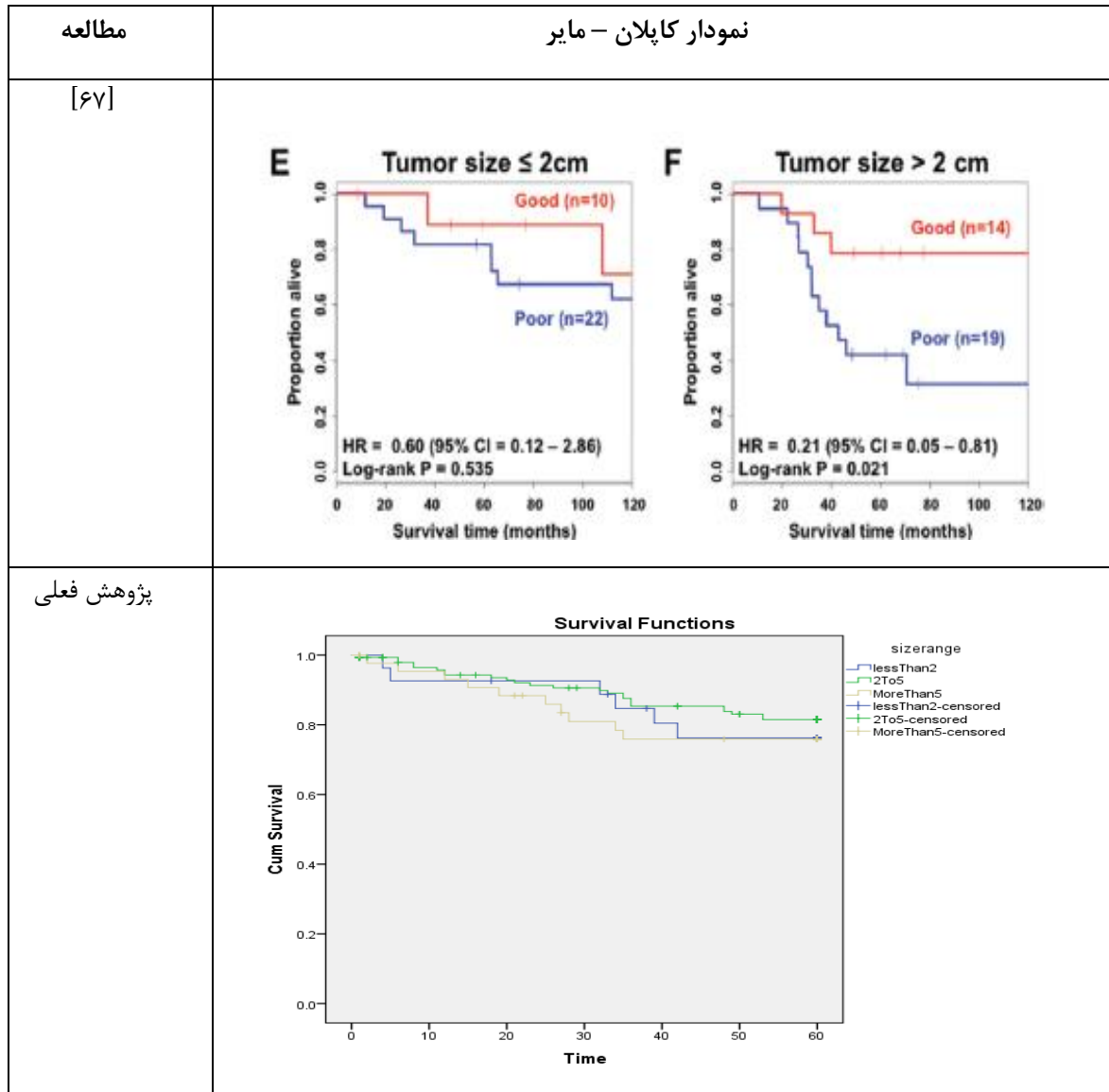


۴-۳-۱۵- مقایسه ابعاد تومور

منحنی بقا برای گروه‌های بیماران با ابعاد متفاوت در هم تنیده و متغیر می‌باشد. با این حال می‌توان به توجه به نمودار بقا گفت که گروه بیمارانی با دارا بودن توموری بزرگتر از ۵ سانتی‌متر از کمترین مدت بقا برخوردار هستند. اما آماره آزمون لگاریتم رتبه‌ای و سطح معناداری به ترتیب ۰.۹۹۹ و ۰.۶۰۷ هیچگونه

تفاوتی را برای گروه‌های مختلف بیماران بر حسب بزرگ‌ترین سائز تومور، قائل نمی‌شود. (اعداد ۲ و ۵ سانتی‌متر به لحاظ پزشکی گروه‌بندی شده‌اند و در مطالعات لحاظ میشوند)

شکل ۴-۱۷: مقایسه نتیجه منحنی کاپلان مایر برای مقایسه ابعاد تومور با مطالعه [۶۷]

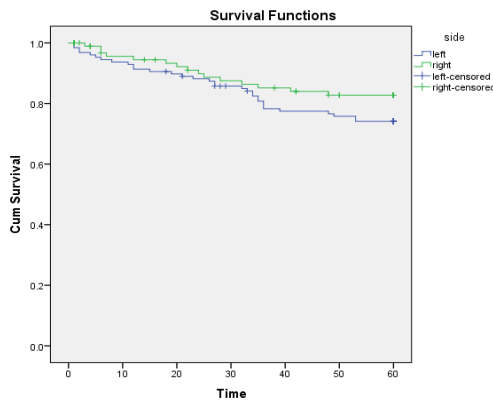
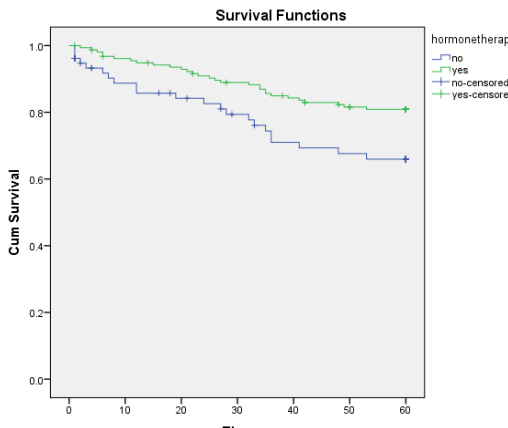


در این مرحله از پژوهش، بعد از بررسی ۱۵ متغیری که پیش از این در سایر مطالعات داخلی و خارجی به آن‌ها پرداخته شده بود، به بررسی متغیرهایی پرداخته می‌شود که تا به امروز، کمتر مورد توجه بوده‌اند.

۴-۳-۱۶- مقایسه صورت مسائل جدید با روش کاپلان مایر

در شکل (۴-۱۸) نتایج حاصل از ترسیم منحنی‌های بقا با روش کاپلان مایر و آزمون کردن معناداری تفاوت بین منحنی‌های بقا با کمک آزمون لگاریتم رتبه‌ای آورده شده است. (در ستون سوم این جدول ابتدا آماره آزمون و در خط بعد سطح معناداری آورده شده است).

شکل ۴-۱۸: نتایج حاصل از مدل کاپلان مایر برای متغیرها

نمودار	توضیحات	مقدار آماره/سطح معناداری
پستان درگیر با سرطان 	(تفاوت معنادار نمی‌باشد)	۲.۰۵۵ ۰.۱۵۲
اقدام نمودن یا ننمودن به هورمون درمانی 	اقدام به درمان هورمونی مدت بقای بیشتری را برای بیمار در پی دارد. البته نوع سرطان پستان نیز در اقدام به این روش درمانی موثر است.	۶.۳۰۵ ۰.۰۱۲

شکل ۴- ۱۸: نتایج حاصل از مدل کاپلان مایر برای متغیرها (ادامه)

نمودار	توضیحات	مقدار آماره/سطح معناداری
اقدام نمودن یا ننمودن به شیمی درمانی	در هم تنیدگی نمودارها (تفاوت معنادار نمی- باشد)	۰.۲۷۶ ۰.۵۹۳
اقدام نمودن یا ننمودن به پرتودرمانی	(تفاوت معنادار نمی باشد) اگرچه با توجه به کم بودن سطح معناداری، احتمالا با تعداد داده بیشتر این متغیر معنادار شناخته شود.	۳.۵۵۲ ۰.۰۵۹
نوع هورمون درمانی (تاموکسفن، هرستین، هر دو)	(تفاوت معنادار نمی باشد)	۳.۱۴۴ ۰.۲۰۸

شکل ۴-۱۸: نتایج حاصل از مدل کاپلان مایر برای متغیرها (ادامه)

نمودار	توضیحات	مقدار آماره/سطح معناداری
وضعیت اشتغال	(تفاوت معنادار نمی باشد)	۰.۹۰۵ ۰.۳۴۱
سابقه اعتیاد	(تفاوت معنادار نمی باشد)	۲.۲۷۵ ۰.۱۳۱
انجام شدن یا نشدن پرتودرمانی بافت درگیر متاستاز	(تفاوت معنادار نمی باشد)	۰.۵۷۷ ۰.۴۴۸

شکل ۴-۱۸: نتایج حاصل از مدل کاپلان مایر برای متغیرها (ادامه)

نمودار	توضیحات	مقدار آماره/سطح معناداری
شاخص توده بدنی	در هم تنیدگی نمودارها (تفاوت معنادار نمی- باشد)	۱.۸۶۹ ۰.۸۶۷
نوع عمل جراحی پستان (لامپکتومی، ماستکتومی، هر دو)	(تفاوت معنادار نمی باشد)	۰.۲۵۱ ۰.۸۸۲
شرایط مراجعه اولیه	افراد با بیماری اولیه با اختلاف معناداری از مدت بقای بیشتری نسبت به بیماران درگیر با متاستاز و عود مجدد بیماری، برخوردار هستند.	۴۷.۲۷۳ ۰

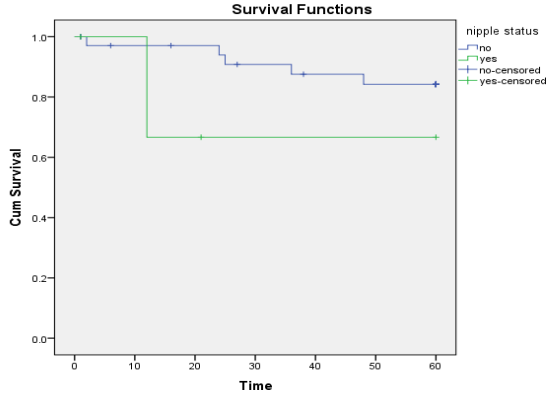
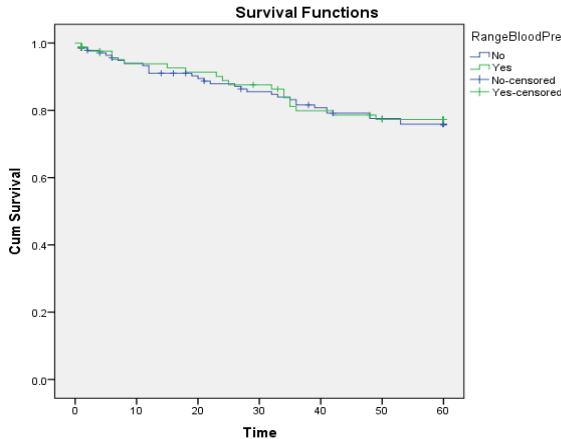
شکل ۴- ۱۸: نتایج حاصل از مدل کاپلان مایر برای متغیرها (ادامه)

مقدار آماره/سطح معناداری	توضیحات	نمودار
۴.۰۶۸ ۰.۰۴۸	حالتیکه عمل جراحی برداشتن غدد لنفاوی انجام می‌گیرد اما هیچ گره‌ای درگیر با سرطان نیست، از مدت بقای بیشتری نسبت به حالتیکه حداقل یک گره درگیر است، برخوردار می‌باشد.	غیر ضروری بودن یا نبودن جراحی غدد لنفاوی
۱۳.۷۸۱ ۰.۰۰۳	از بین همه علائم اولیه سرطان پستان، وجود توده به طور معناداری، بیمار را در شرایط بهتری قرار می- دهد.	علائم اولیه
۰.۶۹۸ ۰.۷۰۵	(تفاوت معنادار نمی‌باشد)	وضعیت تاهل

شکل ۴-۱۸: نتایج حاصل از مدل کاپلان مایر برای متغیرها (ادامه)

نمودار	توضیحات	مقدار آماره/سطح معناداری
سابقه خانوادگی ابتلا به سرطان پستان	اگر در خانواده بیمار فردی مبتلا به سرطان پستان بوده باشد، این بیمار بطور معناداری، از مدت بقای بیشتری برخوردار است.	۴.۶۰۱ ۰.۰۳۲
تعداد نود درگیر با سلول‌های سرطانی	(تفاوت معنادار می‌باشد)	۱۱.۶۶۵ ۰.۰۰۹
درگیری حاشیه پستان با سرطان	عدم درگیری حاشیه پستان با سرطان تفاوت معناداری را از نظر افزایش مدت بقای بیماری در پی دارد.	۴.۸۲۳ ۰.۰۲۸

شکل ۴-۱۸: نتایج حاصل از مدل کاپلان مایر برای متغیرها (ادامه)

نمودار	توضیحات	مقدار آماره/سطح معناداری
درگیری پوست با سرطان 	(تفاوت معنادار نمی‌باشد)	۱.۷۲ ۰.۱۹
فشار خون 	(تفاوت معنادار نمی‌باشد)	۰.۰۴۷ ۰.۸۲۸

از ارائه منحنی‌های بقای مقایسه نتایج آزمایش‌ها به علت عدم معناداری این متغیرها صرف نظر شده است. تنها دو متغیر X با مقدار آماره و سطح معناداری ۱۰.۱۳۴ و ۰.۰۰۱ و همچنین، متغیر آلکالین فسفاتاز با مقدار آماره ۹.۶۱۱ و سطح معناداری ۰.۰۰۸ از تفاوت معناداری در داخل زیر گروه‌های خود برخوردار می‌باشند.

در مجموع از بین ۴۶ متغیر بررسی شده با روش ناپارامتری کاپلان مایر تعداد ۱۹ متغیر معنادار تشخیص داده شدند. این متغیرها شامل: اقدام به جراحی پستان، وجود متاستاز، وضعیت گیرنده پروژسترون، درگیری غدد لنفاوی، سن، درمان ترکیبی، اقدام به هورمون درمانی، شرایط اولیه مراجعه بیمار، جراحی غیر ضروری غدد لنفاوی، علائم اولیه بیمار، اقدام به جراحی غدد لنفاوی، تعداد نقاطی از بدن که مورد تابش پرتو بودند، سابقه خانوادگی ابتلا به سرطان، متغیر X ، آلكالین فسفاتاز، تعداد غده لنفاوی درگیر با سرطان، درگیری حاشیه پستان و درگیری پوست پستان، می باشند. این مجموعه متغیرها را می توان در دسته های مختلفی قرار داد.

۱. متغیرهای مربوط به ویژگی های مجزا از بیماری: سن، سابقه خانوادگی ابتلا به انواع سرطان
 ۲. متغیرهای مربوط به روش های درمانی: اقدام به جراحی پستان، اقدام به هورمون درمانی، درمان ترکیبی، جراحی غیر ضروری غدد لنفاوی، اقدام به جراحی غدد لنفاوی، تعداد نقاطی از بدن که مورد تابش پرتو بودند
 ۳. متغیرهای مربوط به شرایط بیماری: وجود متاستاز، وضعیت گیرنده پروژسترون، درگیری غدد لنفاوی، شرایط اولیه مراجعه بیمار، علائم اولیه بیماری، تعداد غده لنفاوی درگیر با سرطان، درگیری حاشیه پستان، درگیری پوست و نوک پستان
 ۴. متغیرهای مربوط به نتایج آزمایش ها: متغیر X ، آلكالین فسفاتاز
- این دسته بندی بیان می کند که از بین همه متغیرهای موجود، مجموعه متغیرهایی که مرتبط با شرایط بیماری هستند از اهمیت بالاتری برخوردار می باشند و اثر بیشتری بر روی مدت بقای بیماری دارند.
- پس از مشخص شدن وضعیت معناداری هر متغیر بصورت منفرد، ابتدا وضعیت زیرگروه ها از نظر ترتیب مدت بقا در جدول (۳-۴) بررسی خواهد شد. (با اینکه متغیر وضعیت گیرنده استروژن معنادار شناخته نشد، اما از آنجا که سطح معناداری آن نزدیک به عدد ۰.۰۵ می باشد و این متغیر در مطالعات گسترده ای مورد بررسی قرار گرفته و گاهی معنادار شناخته شده است، در تحلیل های بعدی وارد شده است.)

جدول ۴-۳: چینش زیرگروه‌های هر متغیر بر حسب بالاترین میزان بقا

ردیف	فاکتور مورد مقایسه	چینش زیرگروه‌ها به ترتیب از بیشترین میزان بقا به کمترین مدت بقا
۱	اقدام به جراحی پستان	بله، خیر
۲	وجود متاستاز	خیر، بله
۳	وضعیت گیرنده پروژسترون	مثبت، منفی
۴	وضعیت گیرنده پروژسترون	مثبت، منفی
۵	درگیری غدد لنفاوی	خیر، بله
۶	سن	زیر ۴۰ سال، بالای ۴۰ سال
۷	درمان ترکیبی	همه درمان‌ها، بیش از یک درمان، تک درمان
۸	اقدام به هورمون درمانی	بله، خیر
۹	شرایط اولیه مراجعه بیمار	بیماری اولیه، متاستاز، عود مجدد
۱۰	جراحی غیر ضروری غدد لنفاوی	بله، خیر
۱۱	اقدام به جراحی غدد لنفاوی	بله، خیر
۱۲	سابقه خانوادگی ابتلا به سرطان	بله، خیر
۱۳	متغیر X	خیر، بله
۱۴	علائم اولیه بیماری	توده، درد، سایر
۱۵	آلکالین فسفاتاز	خارج از محدوده طبیعی، در محدوده طبیعی
۱۶	تعداد نود درگیر با سلول‌های سرطانی	صفر، در هم تنیدگی منحنی بقا برای دو گروه ۱ تا ۵ و ۶ تا ۱۰، بیشتر از ۱۰
۱۷	درگیری حاشیه پستان	منفی، مثبت
۱۸	درگیری پوست پستان	منفی، مثبت
۱۹	تعداد نقاطی از بدن که مورد تابش پرتو بودند	بیشتر از ۴ محل، کمتر از ۴ محل

۴-۴- برازش مدل مخاطرات نسبی کاکس

به منظور بررسی معناداری اثر متغیرها بر روی مدت بقا، باید مدلی با کفایت برازش داده شود. برای دستیابی به چنین مدلی نیاز به آزمودن فرض مخاطرات مدل کاکس می‌باشد. در مرحله قبل روش کاپلان مایر به عنوان یک برآورد ناپارامتری از توزیع زمان تا رخداد برای تعیین میزان بقا برای زیرگروه‌های داخل هر متغیر استفاده شد و متغیرهای معنادار بصورت منفرد شناسایی شدند. در این گام از بین این مجموعه متغیر، آن‌هایی که تعداد داده گمشده قابل قبولی داشتند و همچنین از مجموعه متغیرهای با تعداد کم داده گمشده نیز برخی متغیرها مانند، نژاد، وضعیت اشتغال، وضعیت تاهل وارد مدل مخاطرات نسبی کاکس شدند.

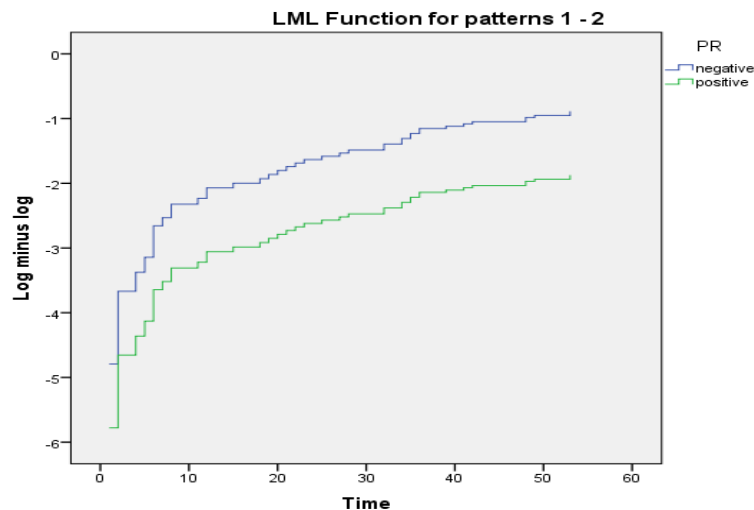
• متغیرهای واجد شرایط ورود به مدل مخاطرات نسبی کاکس

این دسته متغیرها از این قرار هستند: سن، اقدام به جراحی پستان، متاستاز، اقدام به جراحی غدد لنفاوی، اقدام به هورمون‌درمانی، شرایط مراجعه اولیه بیماری، سابقه خانوادگی ابتلا به انواع سرطان، پستان درگیر، وضعیت تاهل، سابقه اعتیاد، وضعیت اشتغال، نژاد، تعداد نقاطی از بدن که مورد تابش پرتو واقع می‌شوند، وضعیت گیرنده استروژن و پروژسترون.

توجه شود که بعضی از متغیرها از یک خانواده هستند و باید از ورود هم‌زمان آن‌ها به مدل جلوگیری کرد. (مانند متغیر اقدام نمودن به جراحی غدد لنفاوی و متغیر غیر ضروری بودن یا نبودن جراحی غدد لنفاوی)

قبل از اینکه مدل برازش داده شود باید فرض مخاطرات با روش منحنی‌های Log-Log برای تک تک متغیرها بررسی شوند. نتیجه بدست آمده حاکی از برقراری فرض برای همه متغیرها می‌باشد. در شکل (۴-۱۹) نمونه‌ای از منحنی Log-Log برای یکی از متغیرها آورده شده است. با توجه به اینکه وضعیت متغیر

پروژسترون در دو منحنی بقا موازی می‌باشد، بنابراین این متغیر، فرض مخاطرات را رعایت می‌کند.
(توضیحات بیشتر در این خصوص در فصل ۳ ارائه شده است)



شکل (۱۹-۴): بررسی فرض مخاطرات با منحنی Log-Log برای متغیر وضعیت گیرنده پروژسترون

پس از اطمینان از برقراری فرض مخاطرات برای همه متغیرها، مدل با مجموعه ۱۴ متغیر واجد شرایط (از نظر معناداری با روش کاپلان مایر و مقبولی تعداد داده گمشده)، برازش داده شد (متغیرهای X و آلکالین فسفاتاز به علت دارا بودن داده گمشده زیاد نسبت به سایر متغیرها وارد مدل نشدند). نتایج حاصل از برازش این مدل در جدول (۴-۴) آورده شده است. از بین ۲۳۵ بیمار حاضر در مطالعه، اطلاعات مربوط به ۱۸۹ نفر (۸۰ درصد از کل نمونه‌ها) وارد مدل شد. کاهش ۲۰ درصدی تعداد نمونه‌ها بدلیل وجود اجتناب ناپذیر داده‌های گمشده در هر ردیف متغیر می‌باشد. (توجه شود که در جدول متغیرهای معنادار با رنگ قرمز مشخص شده‌اند).

جدول ۴-۴: نتایج حاصل از برازش مدل مخاطرات نسبی کاکس

متغیر	ضریب	میزان مخاطره	فاصله اطمینان ۹۵ درصدی مخاطره	سطح معناداری
سن	۰.۰۳۷	۱.۰۳۸	(۱.۰۰۸، ۱.۰۶۹)	۰.۰۱۳
اقدام به جراحی پستان	۲.۶۴۶	۱۴.۰۹۶	(۲.۵۴۵، ۷۸.۰۸۵)	۰.۰۰۲
متاستاز	-۱.۲۳۹	۰.۲۹	(۰.۱۱۹، ۰.۷۰۷)	۰.۰۰۶

جدول ۴-۴: نتایج حاصل از برازش مدل مخاطرات نسبی کاکس (ادامه)

متغیر	ضریب	میزان مخاطره	فاصله اطمینان ۹۵ درصدی مخاطره	سطح معناداری
اقدام به جراحی غدد لنفاوی	-۰.۷۲۴	۰.۴۸۵	(۰.۱۲۱، ۱.۹۴۵)	۰.۳۰۷
اقدام به هورمون-درمانی	۰.۲۰۸	۱.۲۳۱	(۰.۵۲۴، ۲.۸۹۳)	۰.۶۳۴
شرایط اولیه مراجعه				۰.۰۶۷
متاستاز	-۱.۳۸۳	۰.۲۵۱	(۰.۰۷۸، ۰.۸۱۱)	۰.۰۲۱
عود مجدد	-۱.۲۲۷	۰.۲۹۳	(۰.۰۷۶، ۱.۱۲۵)	۰.۰۷۴
سابقه خانوادگی ابتلا به انواع سرطان	۰.۶۰۷	۱.۸۳۵	(۰.۸۲۸، ۴.۰۶۸)	۰.۱۳۵
پستان درگیر	۰.۸۱۶	۲.۲۶۱	(۰.۹۵۲، ۵.۳۷۱)	۰.۰۶۴
وضعیت تاهل				۰.۵۳۳
متاهل	۰.۱۰۸	۱.۱۱۴	(۰.۳۰۵، ۴.۰۷۳)	۰.۸۷۰
مجرد	۱.۰۳۷	۲.۸۲۲	(۰.۳۸۳، ۲۰.۸۱۵)	۰.۳۰۹
سابقه اعتیاد	-۰.۱۱۹	۰.۸۸۸	(۰.۳۵۳، ۲.۲۳۶)	۰.۸۰۱
وضعیت اشتغال	۰.۴۹۶	۱.۶۴۲	(۰.۳۴، ۷.۹۲۵)	۰.۵۳۷
نژاد				۰.۷۰۴
فارس	-۱.۱۱۹	۰.۳۲۷	(۰.۰۷، ۱.۵۳۲)	۰.۱۵۶
ترک	-۰.۴۴۳	۰.۶۴۲	(۰.۱۰۲، ۴.۰۲۶)	۰.۶۳۶
ترکمن	-۱۱.۷۰۱	.	.	۰.۹۸۸
عرب	-۱۲.۸۳۹	.	.	۰.۹۷۶
کرد	-۱۲.۳۳۷	.	.	۰.۹۹۱
وضعیت گیرنده استروژن	-۱.۱۶۹	۰.۳۱۱	(۰.۱۱۶، ۰.۸۳۴)	۰.۳۱۷
وضعیت گیرنده پروژسترون	۰.۹۳۱	۲.۵۳۸	(۰.۹۳۱، ۶.۹۱۹)	۰.۰۶۹

بر اساس نتایج بدست آمده از برازش مدل نیمه پارامتریک کاکس، از بین ۱۴ متغیر مورد بررسی، ۶ متغیر سن (در اینجا ذکر این نکته لازم است که متغیر سن در بررسی ناپارامتریک با روش کاپلان مایر به دو زیر گروه بیماران زیر ۴۰ سال و بالای ۴۰ سال تبدیل شده بود. اما در بررسی این متغیر با روش کاکس،

نوع کمی این متغیر وارد مدل شده است.)، اقدام به جراحی پستان، شرایط اولیه مراجعه بیمار، بروز متاستاز، پستان درگیر و وضعیت گیرنده هورمون پروژسترون متغیرهای معنادار شناخته شده‌اند.

با توجه به ضرایب متغیرها مشخص می‌شود که بروز متاستاز، شرایط مراجعه اولیه بیمار با متاستاز و عود مجدد و هم‌چنین، وضعیت گیرنده پروژسترون دارای ارتباط معکوس با مدت بقای بیماری می‌باشند. از طرف دیگر، متغیرهای سن، اقدام به جراحی پستان، وضعیت گیرنده استروژن و پستان درگیر دارای رابطه مستقیم با مدت بقای بیماری هستند. به این معنا که اگر فردی اقدام به عمل جراحی پستان بکند، از میزان بقای بیشتری برخوردار خواهد شد.

نکته مهم اینکه با مقایسه‌های زیرگروه‌های هر متغیر به کمک روش کاپلان مایر نیز همین نتایج بدست آمده بود.

با توجه به توضیحات ارائه شده در فصل قبل، میزان مخاطره بیان می‌کند که با افزایش هر یک واحد از متغیر مورد نظر، احتمال خطر برای فرد چه میزان تغییر می‌کند؟ بعنوان مثال میزان مخاطره برای متغیر سن در این مدل، عدد ۱.۰۳۵ می‌باشد. مفهوم این مقدار این است که با افزایش هر یک سال بر طول عمر بیمار احتمال اینکه فرد، رویداد مورد نظر را تجربه نکند، افزایش می‌یابد. میزان مخاطره برای متغیرهای دارای ضریب مثبت، عددی بزرگ‌تر از یک، و برای متغیرهای دارای ضریب منفی، عددی کمتر از یک می‌باشد. بعنوان یک نمونه دیگر، میزان مخاطره بروز متاستاز عدد ۰.۲۹ می‌باشد. به این معنا که اگر بیماری درگیر با متاستاز شود، احتمال سالم سپری کردن دوره مطالعه و یا به عبارتی احتمال عدم تجربه رویداد مورد نظر (فوت) برای فرد به عدد ۰.۲۹ کاهش پیدا خواهد کرد.

بر اساس این توضیحات و در یک دید کلی با کمک میزان مخاطره، می‌توان متغیرهای معنادار را از نظر درجه اهمیت بررسی نمود. به این ترتیب از بین متغیرهای با اثر مثبت بر روی مدت بقا، اقدام به جراحی پستان در رتبه نخست اهمیت بر روی مدت بقای بیماری قرار می‌گیرد. پس از آن به ترتیب اهمیت، وضعیت

گیرنده هورمون پروژسترون، پستان درگیر و سن در جایگاه دوم، سوم و چهارم قرار می‌گیرند. در بین متغیرهای با اثر معکوس بر روی مدت بقای بیماری، متاستاز و شرایط اولیه بیمار به ترتیب حائز اهمیت می‌باشند.

متغیرهای معنادار بر روی بروز سرطان و همچنین مدت بقای بیماری تاکنون بارها مورد بررسی و تجزیه و تحلیل قرار گرفته‌اند و هر کدام از آن‌ها بر حسب تعداد دفعات مورد بررسی، چندین مرتبه معنادار شناخته شده‌اند. از بین متغیرهایی که در این مدل معنادار تشخیص داده شده‌اند، متغیر سن، جراحی، عود مجدد، وضعیت گیرنده پروژسترون و بروز متاستاز بارها معنادار شناخته شده‌اند. متغیر پستان درگیر به نسبت کمتری مورد بررسی قرار گرفته است و باز به همان نسبت کمتر معنادار شناخته شده است.

پس از شناسایی متغیرهای معنادار بر روی مدت بیماری، در گام بعد به منظور بررسی اثر همزمان متغیرهای معنادار بر روی مدت بقا، مدل کاکس با افزوده شدن اثرات متقابل برازش داده شده است.

۴-۵- برازش مدل با اثرات متقابل با متغیرهای معنادار برازش داده شده کاکس

به علت کثرت تعداد متغیرهای حاضر در مطالعه، ابتدا مدل کاکس بدون اثرات متقابل، برازش داده شد و سپس با متغیرهای معنادار مدل با اثرات متقابل این کار صورت گرفت. اثرات معنادار حاصل از برازش این مدل در جدول (۴-۵) آورده شده است. همچنین تمام نتایج در پیوست ۱ در قالب خروجی نرم‌افزار موجود می‌باشد. در این مدل، از تعداد ۲۳۵ نمونه داده، ۱۹۶ بیمار بدون داده گمشده برازش داده شدند.

جدول (۴-۵): خلاصه نتایج حاصل از برازش مدل با اثرات متقابل مخاطرات نسبی کاکس

متغیرهای معنادار	ضریب	سطح معناداری
سن	۰.۰۳۵	۰.۲
پستان درگیر	۰.۴۷۱	۰.۸۱۶
اقدام به جراحی پستان	-۲.۶۳۶	۰.۳۰۱
پستان درگیر * اقدام به جراحی	۲.۲۴۹	۰.۰۵۳
سن * اقدام به جراحی	۰.۰۹۹	۰.۰۳۳

با توجه به نتایج ثبت شده در جدول (۵-۴)، مشخص می‌شود که اثرات متقابل پستان درگیر و اقدام به جراحی و همچنین اثرات متقابل سن و اقدام به جراحی بر روی مدت بقای بیماری معنادار می‌باشند. (با اینکه سطح معناداری عمدتاً با ۰.۰۵ مقایسه می‌شود، اما به منظور در نظر گرفتن خطا، سطح معناداری کمتر از ۰.۱ نیز تحت عنوان تا حدی معنی‌دار قابل چشم‌پوشی نمی‌باشد)

• اثر متقابل سن و عمل جراحی بر روی مدت بقا

اثرات همزمان این دو متغیر بر روی یکدیگر می‌تواند مدت بقا بیمار را دستخوش تغییر کند. ضریب مثبت این متغیر به این معناست که هرچه سن بیمار بیشتر باشد، اقدام به عمل جراحی نتیجه مطلوب‌تری از نظر افزایش مدت بقا را در پی دارد. با این حال نتایج حاصل از بررسی داده‌ها که در جدول (۶-۴) آمده، نشان می‌دهد که در سنین زیر ۴۰ سال اقدام به عمل جراحی درصد بالاتری را شامل می‌شود و میانگین سنی افرادی که در گروه بالای ۴۰ سال قرار داشتند اما تحت عمل جراحی پستان قرار نگرفته‌اند، ۵۵.۲۴ می‌باشد. از جمله دلایل پزشکی این مورد، می‌توان به واکنش‌های منفی به عوارض بیهوشی و عوارض عمل جراحی در سنین بالاتر اشاره نمود. از منظر پزشکی متغیر سن متأثر از عوامل زیادی می‌باشد و به همین خاطر قابل استناد نیست. بعنوان مثال یک خانم ۲۵ ساله نسبت به یک خانم ۶۵ ساله با مشاهده علائم بیماری، به احتمال کمتری به پزشک مراجعه می‌کند. این مساله باعث می‌شود که خانم ۲۵ ساله در حالی برای درمان اقدام کند که بیماری پیشرفت داشته است. در حالیکه از نظر قوای بدنی در صورت دریافت همزمان درمان در مراحل اولیه بیماری به احتمال بسیار زیاد خانم ۲۵ ساله در شرایط بهتری قرار می‌داشت.

جدول (۴-۶): آمار رابطه بین سن و اقدام جراحی

وضعیت متقابل سن بر اقدام به جراحی	تعداد	درصد
افراد بالای ۴۰ سال	۱۹۱	
اقدام به جراحی	۱۶۶	۸۶
عدم اقدام به جراحی	۲۵	۱۴
افراد زیر ۴۰ سال	۴۳	
اقدام به جراحی	۴۲	۹۷
عدم اقدام به جراحی	۱	۳

• بررسی اثر متقابل پستان درگیر و عمل جراحی بر روی مدت بقا

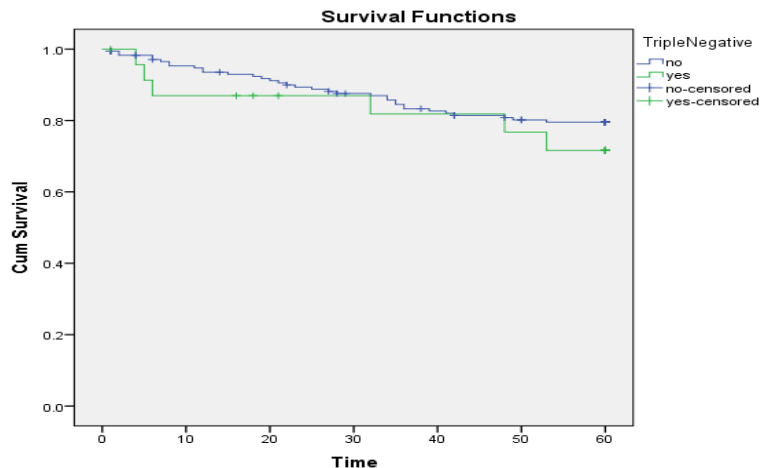
ضریب مثبت این متغیر بیان می‌کند که جراحی بر روی پستان راست از مدت بقای بیشتری برخوردار می‌باشد (کد ۰ مربوط به پستان چپ و کد ۱ مربوط به پستان راست است). آگاهی از این موضوع می‌تواند منجر به تصمیماتی در خصوص کنترل هرچه بهتر شرایط بیمار شود. بعنوان مثال در صورت درگیری پستان چپ، جلسه‌های معاینه دوره‌ای با فواصل زمانی کوتاه‌تر و دقت بالاتری انجام شود.

تا این مرحله از مطالعه، روش کاپلان مایر به عنوان یک برآورد ناپارامتری از توزیع زمان تا رخداد برای تعیین میزان بقا استفاده شد. سپس اثر متغیرهای مستقل بر بقا، با مدل رگرسیون مخاطرات متناسب کاکس تعیین شد. قبل از بکارگیری مدل رگرسیون مخاطرات متناسب کاکس، فرض مخاطرات با آزمون log-log بررسی شد و برقراری آن برای همه متغیرهای ورودی به مدل، در طول زمان تایید گردید. سپس مدل با اثرات متقابل برای بررسی اثرات متقابل متغیرهای معنادار برازش داده شد. در گام بعدی نوع خاصی از سرطان پستان، بنام سرطان پستان سگانه منفی بصورت مجزا بررسی و تحلیل خواهد شد.

۴-۶- بررسی نوع خاصی از سرطان پستان بنام سرطان سگانه منفی

قبل از هر توضیحی، لازم است این نکته بیان شود که تحلیل‌های این قسمت تنها بر روی ۲۴ بیمار مبتلا به سرطان پستان سگانه منفی انجام شده است. همانطور که در قسمت ادبیات پژوهش توضیح داده شد، سرطان سگانه منفی به حالتی خاص از سرطان گفته می‌شود که در آن تومورها هیچ یک از سه نشانگر پیش‌آگهی و پیش‌بینی‌کننده مورد استفاده در مدیریت معمول بالینی را بیان نمی‌کنند. یعنی گیرنده‌های هورمونی استروژن، پروژسترون و فاکتور رشد انسانی ۲ همگی منفی هستند. این نوع از سرطان میزان بقای کمتری را به همراه دارد و هنوز روش درمانی مناسبی برای کشف نشده است. در این مطالعه تقریباً ۱۰٪ از کل ۲۳۵ بیمار، مبتلا به این نوع از سرطان پستان می‌باشند. نمودار بقا با روش کاپلان مایر مربوط به این نوع خاص بیماری در شکل ۲۰-۴ آورده شده است. (تفاوت غیر معنادار دو منحنی بقا را در حالتیکه بیمار مبتلا به سرطان سگانه منفی باشد یا خیر را می‌توان در قالب تعداد کم داده برای این متغیر توجیه نمود).

از آنجا که تا به امروز تحلیل بقا روش‌های درمانی این نوع سرطان پستان مورد توجه کافی نبوده است، بنابراین در این بخش تنها متغیرهای مربوط به نوع درمانی به منظور بررسی معناداری، وارد مدل مخاطرات نسبی کاکس شده‌اند.



شکل ۴-۲۰: نمودار کاپلان مایر برای مقایسه مدت بقای مثبت یا منفی بودن نوع سرطان سگانه منفی

• بررسی متغیرهای درمانی بصورت منفرد با روش ناپارامتری کاپلان مایر

به منظور بررسی اثر انواع روش‌های درمانی و تعدد روش‌ها، برای بیمارانی که درگیر این نوع خاص از سرطان بودند، ابتدا منحنی‌های کاپلان مایر بصورت مجزا ترسیم شد و نتایج شکل (۴-۲۱) بدست آمد.

شکل ۴-۲۱: منحنی‌های کاپلان مایر برای روش‌های درمانی سرطان سگانه منفی

نوع روش درمانی	نمودار کاپلان مایر	توضیحات/آماره/سطح معناداری
شیمی درمانی	The figure is a Kaplan-Meier survival plot titled 'Survival Functions'. The y-axis is labeled 'Cum Survival' and ranges from 0.0 to 1.0. The x-axis is labeled 'Time' and ranges from 0 to 60. There are four data series: 'chemotherapy no' (blue line with '+' markers), 'chemotherapy yes' (green line with '+' markers), 'no-censored' (blue line with '+' markers), and 'yes-censored' (green line with '+' markers). The 'no' group shows a higher survival rate than the 'yes' group, with both groups showing a slight decline over time.	(تفاوت دو منحنی بقا معنادار نمی‌باشد) ۰.۰۱۳ ۰.۹۰۸

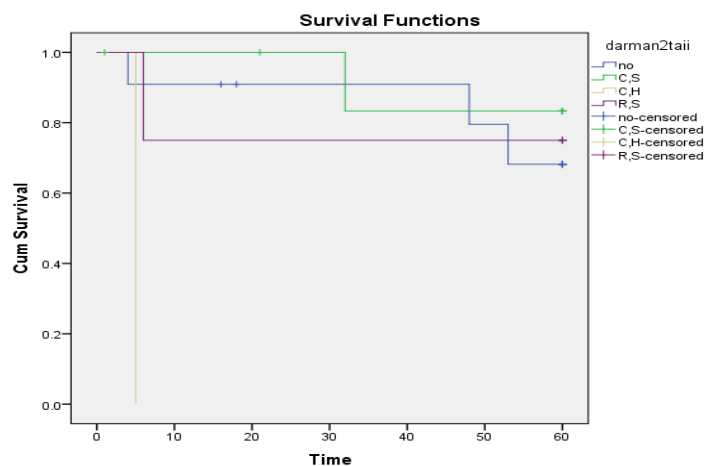
شکل ۴- ۲۱: منحنی‌های کاپلان مایر برای روش‌های درمانی سرطان سگانه منفی (ادامه)

نوع روش درمانی	نمودار کاپلان مایر	توضیحات/آماره/سطح معناداری
هورمون-درمانی		اقدام به هورمون‌درمانی در این نوع سرطان به طور معناداری، نتیجه عکس بر روی مدت بقا بیماری دارد. ۳.۹۹ ۰.۰۴۶
پرتودرمانی		(تفاوت دو منحنی بقا معنادار نمی‌باشد) ۱.۰۳۲ ۰.۳۱
جراحی		اقدام به جراحی برای این نوع خاص از سرطان نیز بسیار توصیه می‌شود و تفاوت معناداری در مدت بقای بیماری ایجاد می‌کند. ۵.۳۳۳ ۰.۰۲۱

شکل (۴-۲۱) نشان داد که تنها دو روش درمانی هورمونی و جراحی در این نوع سرطان معنادار می-باشند. به این ترتیب که اقدام به جراحی و عدم اقدام به پرتودرمانی باعث افزایش مدت بقای بیماران می‌شود.

از آنجاییکه امروزه غالباً بیش از یک روش درمانی برای کنترل بیماری سرطان پستان بکار گرفته می‌شود، بهتر است که اثر دو به دوی روش‌های درمانی بر روی مدت بقای بیماری نیز ارزیابی شود. نتایج حاصل از بکارگیری روش کاپلان مایر در شکل (۴-۲۲) نشان داد که بدترین ترکیب درمان دوتایی برای این نوع خاص از سرطان پستان، شیمی‌درمانی همراه با هورمون‌درمانی می‌باشد. سطح معناداری آزمون لگاریتم رتبه‌ای برای این مقایسه به کمک روش کاپلان مایر، عدد ۰.۰۱۸ می‌باشد. بنابراین تفاوت بین برخی گروه‌ها معنادار است.

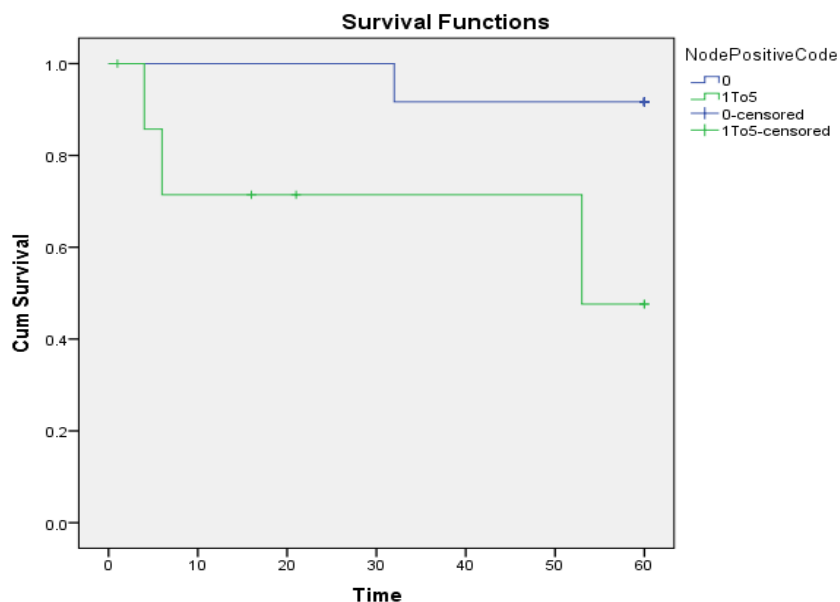
همانطور که پیش از این گفته شد، اقدام به شیمی‌درمانی سنتی یکی از موثرترین روش‌های درمان این نوع سرطان شناخته شده می‌باشد [۲]. بنابراین نکته جالب توجه این است که هورمون‌درمانی برای این نوع خاص از سرطان پستان نه تنها در حالت تک منظوره بلکه حتی اگر در کنار سایر درمان‌ها بکار رود، باعث کاهش معنادار مدت بقا خواهد شد و اثر روش درمانی دیگر را نیز خنثی می‌کند.



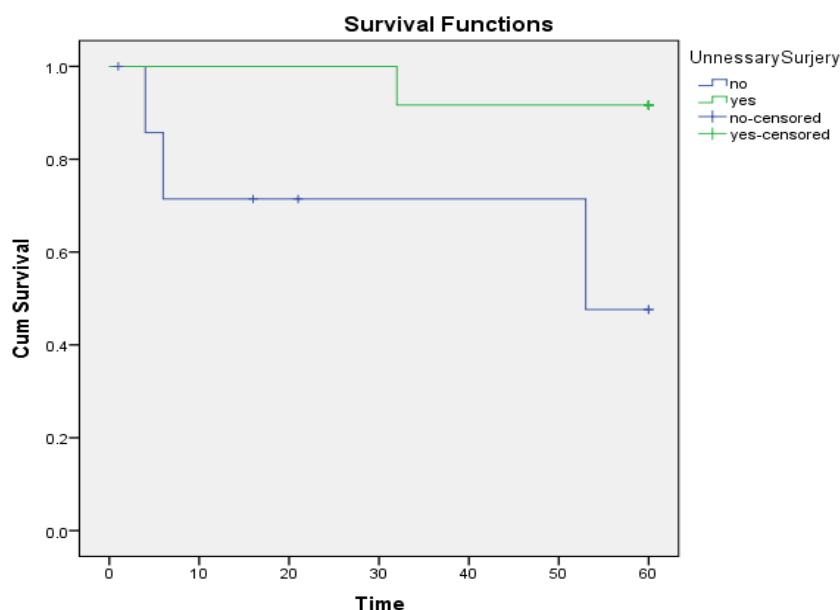
شکل ۴-۲۲: منحنی‌های بقا برای ترکیب‌های دوتایی درمانی سرطان سگانه منفی پستان

با رسم منحنی‌های بقا برای دو متغیر نوع شیمی‌درمانی و وجود متاستاز، مشخص شد که این دو متغیر اثر معناداری بر روی مدت بقا در این نوع از سرطان پستان ندارند و بنابراین از نمایش این منحنی‌ها صرف نظر شده است.

با توجه به آمارهای موجود در این مطالعه می‌توان دریافت که در ۵۰ درصد مواقع (۱۲ بیمار از ۲۴ بیمار مبتلا به این نوع سرطان پستان)، سرطان سگانه منفی به غدد لنفاوی سرایت نکرده است. با این حال همانطور که در شکل‌های (۴-۲۳) و (۴-۲۴) پیداست، با توجه به معناداری اثر جراحی غیر ضروری غدد لنفاوی بر روی این نوع خاص از سرطان، و همچنین با توجه به این نکته که منحنی بقا برای گروه افرادی که جراحی غدد لنفاوی در آن‌ها نشان داده بود که هیچ غده لنفاوی آلوده به سرطان در بیمار وجود ندارد، به طرز معناداری بالاتر از گروهی است که حداقل یک غده درگیر داشته‌اند، توصیه می‌شود که در سرطان سگانه منفی پستان، جراحی غدد لنفاوی تحت هر شرایطی صورت گیرد. سطح معنی‌داری برای هر دو آزمون تعداد غده درگیر و آزمون غیر ضروری بودن یا نبودن جراحی غدد لنفاوی عدد ۰.۰۳۳ می‌باشد. بر این اساس هر دو آزمون معنی‌دار می‌باشند.



شکل ۴-۲۳: مقایسه منحنی بقا در دو حالت مختلف درگیری غدد لنفاوی (تفاوت معنادار)



شکل ۴-۲۴: مقایسه منحنی بقا در دو حالت مفید بودن یا نبودن جراحی غدد لنفاوی (تفاوت معنادار)

• برازش مدل کاکس در حالت سرطان سگانه منفی پستان

در این گام مدل کاکس با ۴ متغیر اقدام به شیمی درمانی، هورمون درمانی، پرتو درمانی و جراحی برازش داده شد. (پیش از برازش مدل، فرض تناسب مخاطرات برای هر چهار روش درمانی ارزیابی شد و مشخص شد که همه متغیرها فرض مخاطرات را رعایت می کنند).

در جدول (۴-۷) نتایج حاصل از برازش مدل مخاطرات نسبی کاکس به منظور بررسی اثرات روش های درمانی بر روی این نوع سرطان پستان، آورده شده است.

جدول ۴-۷: نتایج حاصل از برازش مدل کاکس برای ۲۴ بیمار مبتلا به سرطان سگانه منفی

متغیر	ضریب	میزان مخاطره	سطح معناداری
شیمی درمانی	۱.۸۳۳	۶.۲۵۴	۰.۲۵۷
هورمون درمانی	-۲.۰۶۷	۰.۱۲۷	۰.۰۳۶
پرتو درمانی	۱.۱۰۳	۳.۰۱۴	۰.۳۷۵
جراحی	۱.۸۲۷	۶.۲۱۴	۰.۱۱۴

ضریب منفی برای هورمون درمانی بیانگر این نکته است که استفاده از این روش درمانی در این نوع خاص از سرطان پستان اثر سویی بر روی مدت بقا بیماری دارد. همانطور که پیداست تنها متغیر معنادار

در مدل نیز همین متغیر می‌باشد. نتایجی که پیش از این توسط روش کاپلان مایر ارائه می‌شود نیز این مورد را تصدیق می‌نماید. اینکه سایر روش‌های درمانی بر روی مدت بقای بیماری اثر معناداری نداشتند، عدم کشف روش درمانی تضمین‌شده و مناسبی برای این نوع از سرطان پستان را شفاف‌تر می‌نماید.

از طرف دیگر میزان مخاطره ۰.۱۲۷ برای متغیر اقدام به هورمون‌درمانی بیان می‌کند که با تغییر این متغیر از کد صفر (عدم هورمون‌درمانی) به کد یک (اعمال هورمون‌درمانی)، احتمال سالم سپری کردن دوره مطالعه به عدد ۰.۱۲۷ کاهش پیدا می‌کند. عبارتی می‌توان گفت که با تغییر متغیر از کد یک به صفر، یعنی با تغییر وضعیت از اعمال درمان هورمونی به عدم استفاده از این درمان احتمال سالم عدم فوت در دوره مطالعه (در این مطالعه ۶۰ ماه) به عدد، ۷.۸۷۴ افزایش می‌یابد (تقسیم عدد ۱ بر عدد ۰.۱۲۷). با این حال متأسفانه، از بین ۲۴ بیمار مبتلا به این نوع خاص از سرطان، ۵ نفر یا به عبارتی ۲۰٪ از افراد تحت درمان هورمونی قرار گرفته‌اند.

با توجه به میزان مخاطره ۴ روش درمانی می‌توان چنین استنباط نمود که پرتودرمانی در سرطان سگانه منفی پستان از کمترین میزان و جراحی به همراه شیمی‌درمانی از بیشترین میزان اثربخشی برخوردار می‌باشند.

از آنجاییکه تنها یکی از متغیرها معنادار شناخته شد، برازش مدل با اثرات متقابل انجام نگرفته است.

فصل پنجم

نتیجه گیری و جمع بندی

۵-۱- جمع‌بندی پژوهش

میزان بقا در سرطان پستان شاخصی مهم می‌باشد که می‌تواند محققین را در تبیین سیاست‌های درمانی مناسب یاری کند. در این مطالعه، میزان بقای یک ساله بیماری ۹۳.۲٪ می‌باشد. میزان بقای دو ساله بیماری ۸۸.۹٪ می‌باشد و میزان بقای پنج ساله بیماری ۷۸.۲٪ است. بر اساس اعلام رسمی سازمان بهداشت جهانی میزان بقای سرطان پستان در سراسر جهان، از ۸۰٪ یا بیشتر در آمریکای شمالی، سوئد و ژاپن تا حدود ۶۰٪ در کشورهای با درآمد متوسط و حتی زیر ۴۰٪ در کشورهای کم درآمد بسیار متفاوت است [۱]. یافته‌های این تحقیق نشان داد که اثرگذارترین متغیرها بر روی مدت بقای بیماری، سن، اقدام به جراحی پستان، شرایط اولیه مراجعه بیمار، بروز متاستاز، پستان درگیر و وضعیت گیرنده هورمونی پروژسترون می‌باشند. این متغیرها در مطالعات گذشته نیز به عنوان عوامل پیش‌آگهی‌دهنده معرفی شده بودند. یکی از اهداف اصلی در انجام این پژوهش بررسی وضعیت بیمارستان امید شهرستان مشهد در رابطه با بیماری سرطان پستان بوده است. از مهم‌ترین نتایج بدست آمده در این پژوهش می‌توان به موارد زیر اشاره نمود:

- بالاتر بودن معنادار منحنی بقا برای حالتی که جراحی غدد لنفاوی حاوی هیچ غده درگیری نبوده است، نسبت به حالتی که حداقل یک گره درگیر بوده و لزوم تاکید بر جراحی غدد لنفاوی
- بالاتر بودن معنادار منحنی بقا در حالتی که حداقل یک نفر از اعضا خانواده بیمار، مبتلا به سرطان بوده‌اند، نسبت به حالتی که هیچ یک از افراد خانواده درگیر سرطان نبوده‌اند (این مورد به دلیل حساسیت بیشتر بیمار بر روی علائم اولیه و رسیدگی سریع‌تر به بیماری و دریافت به موقع درمان قابل توجه می‌باشد).
- از بین علائم زیاد هشداردهنده این بیماری، وجود توده می‌تواند به عنوان ایمن‌ترین علامت شناخته شود، چون بیمار با این علامت از مدت بقای بسیار بالاتری برخوردار می‌باشد.

- هرچه تعداد روش درمانی بیشتری بر روی بیمار پیاده شود، اثربخشی آن بالاتر بوده و باعث افزایش مدت بقا و کنترل هرچه بهتر بیماری می‌شود.
- بررسی نتایج آزمایش‌ها مانند تعداد گلبول‌های سفید خون و ... نشان داد که این شاخص‌ها در زمان تشخیص بیماری اثر چندانی بر روی مطالعه تحلیل بقا بیماری ندارند.
- در بین تمام شاخص‌ها تنها میانگین وضعیت گلبول‌های سفید خون، لاکتات دهیدروژناز و آلکالین فسفاتاز خارج از محدوده طبیعی قرار داشت.
- از بین چهار روش درمانی، به ترتیب جراحی در رتبه اول، سپس پرتودرمانی، هورمون‌درمانی و در آخر نیز شیمی‌درمانی از اثربخشی بالایی برخوردار هستند.
- هرچه تعداد روش‌های درمانی بیشتر باشد میزان بقا بیشتر خواهد بود.
- از بین سه حالتی که بیمار در ابتدا برای درمان مراجعه می‌کند، سرطان اولیه با اختلاف معناداری از مدت بقای بیشتری نسبت به حالت عود مجدد یا متاستاز برخوردار می‌باشد.
- اقدام به هورمون‌درمانی به هیچ وجه گزینه مناسبی برای درمان سرطان سگانه پستان نمی‌باشد.
- در نوع سگانه سرطان پستان احتمال بالاتری در خصوص درگیری غدد لنفاوی وجود دارد، بنابراین اقدام به عمل جراحی غدد لنفاوی اکیدا توصیه می‌شود.
- وجود ارتباط معنادار بین پستان درگیر و اقدام به عمل جراحی، به‌طوریکه جراحی‌های پستان راست از مدت بقای بیشتری برخوردار بوده‌اند.
- وجود ارتباط معنادار بین متغیر سن و اقدام به جراحی پستان، با اینکه بیان می‌کند هرچه سن بیمار بیشتر باشد، اقدام به عمل جراحی نتیجه مطلوب‌تری از نظر افزایش مدت بقای بیمار را در پی دارد، اما به دلایل پزشکی ذکر شده قابل استناد نمی‌باشد.

در مجموع یافته‌های این مطالعه، اهمیت تشخیص زودهنگام سرطان پستان در شهرستان مشهد را بیش از پیش پررنگ می‌کند. همچنین وجود برنامه‌های غربال‌گری با فواصل زمانی مناسب و تاکید بر لزوم معاینه‌های دوره‌ای در زنان می‌تواند به کنترل هرچه بیشتر این بیماری کمک کند.

در هنگام مراجعه بیمار به پزشک کنترل همه‌جانبه فاکتورهای بیماری، توسط پزشک به منظور درک بهتر شرایط بیمار و ارائه بهترین روش درمانی، از اهمیت بالایی برخوردار می‌باشد. به عبارت دیگر لزوم تشخیص صحیح شرایط بیمار، پزشک را در انتخاب مناسب‌ترین پروتکل‌های درمانی یاری خواهد کرد. بنابراین، یکی از مهم‌ترین پروسه‌های درمانی سرطان پستان، رسیدن به درکی درست از شرایط بیمار و نوع سرطانی است که با فرد با آن درگیر می‌باشد.

۵-۲- پیشنهادهای آتی

برای مطالعات آینده در این حوزه می‌توان موارد زیر را پیاده‌سازی نمود:

۱. افزایش تعداد نمونه‌ها
۲. چند مرکز بودن نمونه‌ها و جمع‌آوری داده از چندین بیمارستان در سطح شهرستان مشهد
۳. استفاده از سایر مدل‌ها و مقایسه نتایج
۴. استفاده از روش‌هایی مانند شبکه عصبی مصنوعی به منظور پیشبینی تعداد غده لنفاوی درگیر با توجه به فاکتورهای بیماری
۵. بهره‌گیری از روش‌های مواجهه با داده‌های گمشده به منظور ورود تعداد متغیرهای بیشتر برای به مدل مخاطرات نسبی کاکس، مانند روش مستندات متعدد¹

¹ Multiple Imputation

- [١] Global_Cancer_Profile_2020.pdf. <https://www.who.int/cancer/countryprofiles/>
- [٢] Daniel.F.Roses, *Breast Cancer*, Second ed., 2005.
- [٤] J. Haws and S. Haws" ,Lab Values: 63 Must Know Labs for Nurses " p. 100.
- [٦] D. G.Kleibbaum and M. klein, "Survival Analysis," p. 717, 2012.
- [٧] S. J. Pocock, S. M. Gore, and G. R. Kerr, "Long term survival analysis: the curability of breast cancer," *Statistics in medicine*, vol. 1, pp. 93-104, 1982 Apr-Jun 1982.
- [٨] B. Bai, Z. Y. Yuan, D. G. Liu, X. Y. Teng, and S. S. Wang, "Clinical features and survival analysis of different subtypes of patients with breast cancer brain metastases," *Chin J Cancer*, vol. 29, pp. 413-9, Apr 2010.
- [٩] L. Belin, P. Mallon, C. Senechal, J. Y. Pierga, P. Cottu, M. P. Sablin, *et al.*, "Time-varying effect and long-term survival analysis in breast cancer patients treated with neoadjuvant chemotherapy," *Br J Cancer*, vol. 113, pp. 30-36, Jun 30 2015.
- [١٠] R. Sarin, L. Khandrika, R. Hanitha, A. Avula, M. Batra, S. Kaul, *et al.*, "Epidemiological and survival analysis of triple-negative breast cancer cases in a retrospective multicenter study," *Indian J Cancer*, vol. 53, pp. 353-359, Jul-Sep 2016.
- [١١] S. Li, W. Wei, Y. Jiang, Q. Li, Q. Huang, H. Yang, *et al.*, "Comparison of the efficacy and survival analysis of neoadjuvant chemotherapy for Her-2-positive breast cancer," *Drug Des Devel Ther*, vol. 12, pp. 3085-3093, 2018.
- [١٢] S. S. Malik, M. Baig, M. B. Khan, and N. Masood, "Survival analysis of breast cancer patients with different treatments: a multicentric clinicopathological study," *J Pak Med Assoc*, vol. 69, pp. 976-980, Jul 2019.
- [١٣] J. C. Miecznikowski, D. Wang, S. Liu, L. Sucheston, and D. Gold, "Comparative survival analysis of breast cancer microarray studies identifies important prognostic genetic pathways," *BMC Cancer*, vol. 10, p. 573, Oct 21 2010.
- [١٤] D. Cameron, M. Casey, C. Oliva, B. Newstat, B. Imwalle, and C. E. Geyer, "Lapatinib plus capecitabine in women with HER-2-positive advanced breast cancer: final survival analysis of a phase III randomized trial," *Oncologist*, vol. 15, pp. 924-34, 2010.
- [١٥] B. Györfy, A. Lanczky ,A. C. Eklund, C. Denkert, J. Budczies, Q. Li, *et al.*, "An online survival analysis tool to rapidly assess the effect of 22227 genes on breast cancer prognosis using microarray data of 1809 patients," *Breast Cancer Res Treat*, vol. 123, pp. 725-31, Oct 2010.
- [١٦] K. Arkoob, M. Al-Nsour, O. Al-Nemry, and B. Al-Hajawi, "Epidemiology of breast cancer in women in Jordan: patient characteristics and survival analysis," *East Mediterr Health J*, vol. 16, pp. 1032-8, Oct 2010.

- [۱۷] D. C. Zaha, E. Lazăr, and C. Lăzureanu, "Clinicopathologic features and five years survival analysis in molecular subtypes of breast cancer," *Rom J Morphol Embryol*, vol. 51, pp. 85-9, 2010.
- [۱۸] G. von Minckwitz, K. Schwedler, M. Schmidt, J. Barinoff, C. Mundhenke, T. Cufer, *et al* "Trastuzumab beyond progression: overall survival analysis of the GBG 26/BIG 3-0.5 phase III study in HER-2-positive breast cancer," *Eur J Cancer*, vol. 47, pp. 2273-81, Oct 2011.
- [۱۹] P. Venkatesan, T. T. Raman, and C. Ponnuraja, "Survival analysis of women with breast cancer under adjuvant therapy in South India," *Asian Pac J Cancer Prev*, vol. 12, pp. 1533-5, 2011.
- [۲۰] B. Sherrill, B. Sherif, M. M. Amonkar, J. Maltzman, L. O'Rourke, and S. Johnston, "Quality-adjusted survival analysis of first-line treatment of hormone-receptor-positive HER2+ metastatic breast cancer with letrozole alone or in combination with lapatinib," *Curr Med Res Opin*, vol. 27, pp. 2245-52, Dec 2011.
- [۲۱] T. Liu, Z. Tong, L. He, and L. Zhang, "Clinicopathological Characteristics and Survival Analysis of 87 Male Breast Cancer Cases," *Breast Care (Basel)*, vol. 6, pp. 446-451, Dec 2011.
- [۲۲] A. M. Ali, S. J. Dawson, F. M. Blows, E. Provenzano, I. O. Ellis, L. Baglietto, *et al.*, "Comparison of methods for handling missing data on immunohistochemical markers in survival analysis of breast cancer," *Br J Cancer*, vol. 104, pp. 693-9, Feb 15 2011.
- [۲۳] A. Abadi, S. Saadat, P. Yavari, C. Bajdik, and P. Jalili, "Comparison of Aalen's additive and Cox proportional hazards models for breast cancer survival: analysis of population- based data from British Columbia, Canada," *Asian Pac J Cancer Prev*, vol. 12, pp. 31113-6, 2011.
- [۲۴] M. A. Tabatabai, W. M. Eby, N. Nimeh, H. Li, and K. P. Singh, "Clinical and multiple gene expression variables in survival analysis of breast cancer: analysis with the hypertabastic survival model," *BMC Med Genomics*, vol. 5, p. 63, Dec 14 2012.
- [۲۵] H. Huang, J. Zhou, and Q. Zeng, "Secondary lymphoedema after breast cancer surgery: a survival analysis," *Int J Nurs Pract*, vol. 18, pp. 589-94, Dec 2012.
- [۲۶] J. Li, X. Liu, and Z. Tong, "Clinical features and survival analysis of T1mic, a, bN0M0 breast cancer," *Jpn J Clin Oncol*, vol. 42, pp. 471-6, Jun 2012.
- [۲۷] P. Yavari, A. Abadi, F. Amanpour, and C. Bajdik, "Applying conventional and saturated generalized gamma distributions in parametric survival analysis of breast cancer," *Asian Pac J Cancer Prev*, vol. 13, pp. 1829-311, 2012.
- [۲۸] Q. D. Ge, N. Lv, Y. N. Kong, X. H. Xie, N. He, X. M. Xie, *et al.*, "Clinical characteristics and survival analysis of breast cancer molecular subtypes with hepatic metastases," *Asian Pac J Cancer Prev*, vol. 13, pp. 5081-6, 2012.
- [۲۹] A. Abadi, F. Amanpour, C. Bajdik, and P. Yavari, "Breast Cancer Survival Analysis: Applying the Generalized Gamma Distribution under Different Conditions of the

- Proportional Hazards and Accelerated Failure Time Assumptions," *International journal of preventive medicine*, vol. 3, pp. 644-51, Sep 2012.
- [۳۰] D. A. Yardley, S. Noguchi, K. I. Pritchard, H. A. Burris, 3rd, J. Baselga, M. Gnant, *et al.*, "Everolimus plus exemestane in postmenopausal patients with HR(+) breast cancer: BOLERO-2 final progression-free survival analysis," *Adv Ther*, vol. 30, pp. 870-84, Oct 2013.
- [۳۱] E. Bilal, J. Dutkowski, J. Guinney, I. S. Jang, B. A. Logsdon, G. Pandey, *et al.*, "Improving breast cancer survival analysis through competition-based multidimensional modeling," *PLoS Comput Biol*, vol. 9, p. e1003047, 2013.
- [۳۲] B. Sharma, A. Kalwar, N. Sharma, A. Kapoor, and N. Kumar, "Five year retrospective survival analysis of triple negative breast cancer in North-West India," *Indian J Cancer*, vol. 50, pp. 330-2, Oct-Dec 2013.
- [۳۳] J. E. Ziaei, Z. Sanaat, I. Asvadi, S. Dastgiri, A. Pourzand, and J. Vaez, "Survival analysis of breast cancer patients in northwest Iran," *Asian Pac J Cancer Prev*, vol. 14, pp. 39-42, 2013.
- [۳۴] X. Q. Wei, X. Li, X. J. Xin, Z. S. Tong, and S. Zhang, "Clinical features and survival analysis of very young (age<35) breast cancer patients," *Asian Pac J Cancer Prev*, vol. 14, pp. 5942-59, 2013.
- [۳۵] A. Abadi, P. Yavari, M. Dehghani-Arani, H. Alavi-Majd, E. Ghasemi, F. Amanpour, *et al.*, "Cox models survival analysis based on breast cancer treatments," *Iran J Cancer Prev*, vol. ۷, pp. 124-9, Summer 2014.
- [۳۶] H. M. Khan, A. Saxena, K. Gabbidon, T. S. Stewart, and C. Bhatt, "Survival analysis for white non-Hispanic female breast cancer patients," *Asian Pac J Cancer Prev*, vol. 15, pp. 4049-54, 2014.
- [۳۷] S. G. Ahn, H. M. Lee, S. A. Lee, J. Jeong, and H. D. Lee, "Long-term survival analysis of korean breast cancer patients at a single center: improving outcome over time," *Yonsei Med J*, vol. 55, pp. 1187-95, Sep 2014.
- [۳۸] F. Santoro, F. Podo, and F. Sardanelli, "MRI screening of women with hereditary predisposition to breast cancer: diagnostic performance and survival analysis," *Breast Cancer Res Treat*, vol. 147, pp. 685-7, Oct 2014.
- [۳۹] C. M. Chao, Y. W. Yu, B. W. Cheng, and Y. L. Kuo, "Construction the model on the breast cancer survival analysis use support vector machine, logistic regression and decision tree," *J Med Syst*, vol. 38, p. 106, Oct 2014.
- [۴۰] M. Wang, A. B. Jensen, S. S. Morgen, C. S. Wu, M. Sun, H. Li, *et al.*, "Survival analysis of breast cancer subtypes in patients with spinal metastases," *Spine (Phila Pa 1976)*, vol. 39, pp. 1620-7, Sep 1 2014.
- [۴۱] Y. Sun, G. Nie, Z. Wei, Z. Lv, X. Liu, and H. Wang, "Luminal breast cancer classification according to proliferative indices: clinicopathological characteristics and short-term survival analysis," *Med Oncol*, vol. 31, p. 55, Jul 2014.

- [٤٢] S. B. Makanjuola, A. O. Popoola, and M. A. Oludara, "Radiation therapy: a major factor in the five-year survival analysis of women with breast cancer in Lagos, Nigeria," *Radiother Oncol*, vol. 111, pp. 321-6, May 2014.
- [٤٣] M. J. Ellis, A. Llombart-Cussac, D. Feltl, J. A. Dewar, M. Jasiówka, N. Hewson, *et al.*, "Fulvestrant 500 mg Versus Anastrozole 1 mg for the First-Line Treatment of Advanced Breast Cancer: Overall Survival Analysis From the Phase II FIRST Study," *J Clin Oncol*, vol. 33, pp. 3781-7, Nov 10 2015.
- [٤٤] W. Janni, T. Sarosiek, B. Karaszewska, J. Pikiel, E. Staroslawska, P. Potemski, *et al.*, "Final overall survival analysis of a phase II trial evaluating vinorelbine and lapatinib in women with ErbB2 overexpressing metastatic breast cancer," *Breast*, vol. 24, pp. 769-73, Dec 2015.
- [٤٥] M. Hajihosseini, J. Faradmal, and A. Sadighi-Pashaki, "Survival Analysis of Breast Cancer Patients after Surgery with an Intermediate Event: Application of Illness-Death Model," *Iran J Public Health*, vol. 44, pp. 1677-84, Dec 2015.
- [٤٦] W. Janni, N. Harbeck, B. Rack, D. Augustin, J. Jueckstock, A. Wischnik, *et al.*, "Randomised phase III trial of FEC120 vs EC-docetaxel in patients with high-risk node-positive primary breast cancer: final survival analysis of the ADEBAR study," *Br J Cancer*, vol. 114, pp. 863-71, Apr 12 2016.
- [٤٧] I. Belaid, L. B. Fatma, F. Ezzairi, M. Hochlaf, I. Chabchoub, O. Gharbi, *et al.*, "Trends and current challenges of breast cancer in Tunisia: a retrospective study of 1262 cases with survival analysis," *Breast J*, vol. 24, pp. 846-848, Sep 2018.
- [٤٨] Y. Ru, J. Liu, J. L. Fantacone-Campbell, K. Zhu, A. J. Kovatich, J. A. Hooke, *et al.*, "Comparative Survival Analysis of Invasive Breast Cancer Patients Treated by a U.S. Military Medical Center and Matched Patients From the U.S. General Population," *Mil Med*, vol. 182, pp. e1851-e1858, Nov 2017.
- [٤٩] W. Zhang, H. Tian, and S. H. Yang, "The Efficacy of Neoadjuvant Chemotherapy for HER-2-Positive Locally Advanced Breast Cancer and Survival Analysis," vol. 2017, p. 1350618, 2017.
- [٥٠] M. K. Karmakar, W. Samy, A. Lee, J. W. Li, W. C. Chan, P. P. Chen, *et al.*, "Survival Analysis of Patients with Breast Cancer Undergoing a Modified Radical Mastectomy With or Without a Thoracic Paravertebral Block: a 5-Year Follow-up of a Randomized Controlled Trial," *Anticancer Res*, vol. 37, pp. 5813-5820, Oct 2017.
- [٥١] S. B. Lee, G. Sohn, J. Kim, I. Y. Chung, J. W. Lee, H. J. Kim, *et al.*, "Survival analysis according to period and analysis of the factors influencing changes in survival in patients with recurrent breast cancer: a large-scale, single-center study," *Breast Cancer*, vol. 25, pp. 639-649, Nov 2018.
- [٥٢] J. Wang, Y. Sun, J. Qu, H. Zuo, X. Zhao, L. Liu, *et al.*, "Survival analysis for male ductal and lobular breast cancer patients with different stages," *Future Oncol*, vol. 15, pp. 167-180, Jan 2019.
- [٥٣] A. Nayyar, P. D. Strassle, M. R. Shen, J. A. Black, K. K. Gallagher, and K. P. McGuire, "Survival analysis of early-stage breast cancer patients undergoing axillary

- lymph node dissection and sentinel lymph node dissection," *Am J Surg*, vol. 216, pp. 706-712, Oct 2018.
- [١٥٤] M. Denkiewicz, I. Saha, S. Rakshit, J. P. Sarkar, and D. Plewczynski, "Corrigendum: Identification of Breast Cancer Subtype Specific MicroRNAs Using Survival Analysis to Find Their Role in Transcriptomic Regulation," *Front Genet*, vol. 10, p. 1382, 2019.
- [١٥٥] G. Vernaci, M. V. Dieci, S. Manfrin, M. Mantiero, C. Falci, G. Faggioni, *et al.*, "BMI is an independent prognostic factor for late outcome in patients diagnosed with early breast cancer: A landmark survival analysis," *Breast*, vol. 47, pp. 77-84, Oct 2019.
- [١٥٦] T. T. Cheung, K. S. Chok, A. C. Chan, S. H. Tsang, W. C. Dai, T. C. Yau, *et al.*, "Survival analysis of breast cancer liver metastasis treated by hepatectomy: A propensity score analysis for Chinese women in Hong Kong," *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*, vol. 18, pp. 452-457, Oct 2019.
- [١٥٧] X. He, J. Ji, M. Tian, F. J. Esteva, and G. N. Hortobagyi, "Long-Term Survival Analysis of Adjuvant Chemotherapy with or without Trastuzumab in Patients with T1, Node-Negative HER-2-Positive Breast Cancer," vol. 25, pp. 7378-7395, Dec 15 2019.
- [١٥٨] M. Reinisch, O. Gluz, B. Ataseven, J. U. Blohmer, M. Budner, C. Dittmer-Grabowski, *et al.*, "Updated Survival Analysis after a Median Follow-up of 12 Years of an Anthracycline-Containing Adjuvant Prospective Multicentre, Randomised Phase III Trial on Dose-Dense Chemotherapy in Primary Node-Positive, High-Risk Breast Cancer Patients " *Breast Care (Basel)*, vol. 14, pp. 159-164, Jun 2019.
- [١٥٩] Z. Huang, X. Zhan, S. Xiang, T. S. Johnson, B. Helm, C. Y. Yu, *et al.*, "SALMON: Survival Analysis Learning With Multi-Omics Neural Networks on Breast Cancer," *Front Genet*, vol. 10, p. 166, 2019.
- [١٦٠] X. Mu, O. Huang, M. Jiang, Z. Xie, D. Chen, and X. Zhang, "Prognostic value of ephrin B receptors in breast cancer: An online survival analysis using the microarray data of 3554 patients," *Oncol Lett*, vol. 18, pp. 742-750, Jul 2019.
- [١٦١] O. M. Fayanju ,Y. Ren, R. A. Greenup, J. K. Plichta, L. H. Rosenberger, J. Force, *et al.*, "Extent of axillary surgery in inflammatory breast cancer: a survival analysis of 3500 patients," *Breast Cancer Res Treat*, vol. 180, pp. 207-2177, Feb 2020.
- [١٦٢] F. Andrade, A. Nakata, N. Gotoh, and A. Fujita, "Large miRNA survival analysis reveals a prognostic four-biomarker signature for triple negative breast cancer," vol. 43, p. e20180269, 2020.
- [١٦٣] M. Shao, H. Ma, and X. Wan, "Survival analysis for long noncoding RNAs identifies TP53TG1 as an antioncogenic target for the breast cancer," vol. 235, pp. 6574-6581 Oct 2020.
- [١٦٤] f. osmani, e. hajizadeh, A. Rasekhi, and M. E. Akbari, "Determination of Effective Factors on Recurrences in Patients with Breast Cancer by Joint Modeling of Recurrences and Death," *Pejouhesh dar Pezeshki (Research in Medicine)*, vol. 44, pp. 276-281, 2020..

- [۹۷] R. Najafi, F. Amiri, G. Roshanaei, M. Abbasi, and M. Razi, "Factors Affecting Survival in Patients with Breast Cancer in Hamedan Province from 2011 to 2018," *Iranian Quarterly Journal of Breast Diseases*, vol. 12, pp. 31-38, 2019.
- [۹۹] M. Nikulin and H.-D. I. Wu, "The Cox Model And Its Applicants," p. 131, 2016.
- [۱۰۰] L. Gordis, "Epidemiology," p. 416, 2014.
- [۱۰۲] P. Venkatesan, R. t.t, and C. Ponnuraja, "Survival Analysis of Women with Breast Cancer under Adjuvant Therapy in South India," *Asian Pacific journal of cancer prevention : APJCP*, vol. 12, pp. 1533-5, 01/01 2011.
- [۱۰۸] P. Adusumilli, M. L. Konatam, S. Gundeti, S. Bala, and L. S. Maddali, "Treatment Challenges and Survival Analysis of Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-positive Breast Cancer in Real World," *Indian J Med Paediatr Oncol*, vol. 38, pp. 22-27, Jan-Mar 2017.
- [۱۰۹] M. H. YektaKooshali, M. Esmaeilpour-Bandboni, S. Sharemi, and Z. Alipour, "Survival Rate and Average Age of the Patients with Breast Cancer in Iran: Systematic Review and Meta-Analysis," *Journal of Babol University Of Medical Sciences*, vol. 18, pp. 29-40, 2016.
- [۱۱۰] D. G.Kleibaum and M. klein, "Survival Analysis," p. 717, 2012.
- [۳] س. ح. زاده، س. شهید ثالث، و ع. ا. بخشی، (۱۳۹۸) "بررسی عوامل موثر بر متاستاز سرطان پستان با مقادیر گمشده با استفاده از مدل لجستیک با درستیابی تاوانیده نیمرخ." *مجله دانشکده علوم پزشکی نیشابور*، شماره ۶، صفحه ۹۴-۱۰۴
- [۵] ح. سعادت، (۱۳۹۱). "راهنمای جامع تفسیر تست‌های آزمایشگاهی"، ص ۶۶۴.
- [۶۴] م. س. وحدانی نیا، ا. حریرچی، و ع. منتظری، (۱۳۸۲) "بررسی میزان بقای ۵ ساله در بانوان مبتلا به سرطان پستان مراجعه کننده به بیمارستان امام خمینی: یک مطالعه آینده نگر"، شماره ۳، صفحه ۲۸-۳۶
- [۶۵] م. مرادی مرجانه، ف. همایی شانددیز، س. ا. شمسیان، ا. افتخارزاده مشهدی، م. هدایتی مقدم، ح. بیدخوری، (۱۳۸۷)، "ارتباط ژن های HER2/neu و P53 و گیرنده های استروژن و پروژسترون با میزان بقا در زنان ایرانی مبتلا به سرطان پستان"، *بیماریهای پستان ایران*، شماره ۲، صفحه ۷-۱۷
- [۶۶] ا. کسایان، ع. ابدی، ی. محرابی، و ع. موسوی جراحی، (۱۳۸۸)، "برآورد بقای نسبی بیماران مبتلا به سرطان پستان مراجعه کننده به انستیتو کانسر بیمارستان امام خمینی طی سال های ۷۴-۱۳۶۹"، *مجله دانش و تندرستی*، شماره ۳، صفحه ۱-۷
- [۶۷] ش. حقیقت، آ. الفت بخش، ا. ا. سجادیان، ن. مهرداد، م. انصاری، م. ابراهیمی، و همکاران، (۱۳۹۲). "بررسی میزان بقا و عوامل مرتبط با آن در بیماران سرطان پستان مراجعه کننده به مرکز بیماری های پستان"، *بیماریهای پستان ایران*، شماره ۳، صفحه ۲۸-۳۶
- [۶۸] م. ع. ح. پ. فیضی، ن. دستمالچی، ن. پولادی، ر. ص. علیزاده، و پ. آذرغام، (۱۳۹۶)، "بررسی میزان بقای پنج ساله در بیماران مبتلا به سرطان پستان استان آذربایجان شرقی"، *مجله علمی علمی پزشکی دانشگاه علوم پزشکی زنجان*، شماره ۱۱۲، صفحه ۳۰-۳۹
- [۶۹] ف. همایی شانددیز، س. کدخدایان، ف. جعفریان، و ا. رضایی، (۱۳۸۴)، "بررسی ارتباط سطح سرمی ویتامین D با میزان بقای دو ساله عاری از بیماری سرطان پستان"، *مجله زنان مامایی و نازایی ایران*، شماره ۲، صفحه ۸-۱

- [۷۰] غ. بابایی روچی، آ. فیضی، و م. کشاورز، "بررسی تاثیر روش های مختلف درمانی و جراحی بر میزان بقای بیماران مبتلا به سرطان سینه"، دانشور پزشکی، شماره ۵۹، صفحه ۱۹-۲۸
- [۷۱] م. س. وحدانی نیا، ژ. صدیقی، و ع. منتظری، (۱۳۸۳)، "ارزش پیشگویی کیفیت زندگی بر میزان بقای ۵ ساله در بانوان مبتلا به سرطان پستان: یک مطالعه مقطعی"، پایش، شماره ۱، صفحه ۳۹-۴۵
- [۷۲] ع. رجایی فرد، ع. طالعی، و م. بانسی، (۱۳۸۴)، "مدل های تحلیل بقا برای بیماران مبتلا به سرطان پستان در شهر شیراز، ۸۰-۱۳۷۱"، مجله تحقیقات پزشکی، شماره ۴، صفحه ۴۱-۵۰
- [۷۳] م. اکبری، ح. میرزایی، و ح. سوری، (۱۳۸۵)، "میزان بقاء ۵ ساله در سرطان پستان در بیماران مراجعه کننده به بیمارستان شهداء تجریش و جرجانی"، حکیم، شماره ۲، صفحه ۳۹-۴۵
- [۷۴] ا. بختیاری و ک. ا. حاجیان، (۱۳۸۶)، "میزان بقای ۵ ساله فراغت از بیماری در بیماران مبتلا به سرطان پستان مراجعه کننده به بیمارستان شهید رجایی بابلسر"، مجله دانشکده بهداشت و انستیتو تحقیقات بهداشتی. شماره ۲، صفحه ۵۳-۵۹
- [۷۵] س. موسوی نایینی، ب. مفید، ح. محبی، م. مهمان نواز، و س. خوشینی، (۱۳۸۸)، "مقایسه عود ناحیه ای، متاستاز و میزان بقا بین دو روش جراحی در درمان مرحله های I و II بالینی سرطان پستان"، مجله پزشکی کوثر، شماره ۲، صفحه ۸۹-۹۴
- [۷۶] م. تذهیبی، ف. سعیدی، و ف. مکاریان، (۱۳۹۷)، "بررسی عوامل موثر بر بقای بیماران مبتلا به سرطان پستان در زنان مراجعه کننده به بیمارستان سیدالشهدای (ع) اصفهان طی سال های ۱۳۷۸ تا ۱۳۸۹"، مجله تحقیقات نظام سلامت، شماره ۳، صفحه ۴۷-۵۱
- [۷۷] م. صالحی، م. گوهری، ن. وهابی، ف. زایری، س. یحیی زاده، و م. کفاشیان، (۱۳۹۲)، "مقایسه مدل شبکه عصبی مصنوعی و رگرسیون کاکس در پیش بینی بقای بیماران مبتلا به سرطان پستان"، مجله علمی دانشگاه علوم پزشکی ایلام، شماره ۳، صفحه ۲۱۵-۲۲۰
- [۷۸] پ. مختاری حصاری، ع. ا. پاشا، و م. گوهری، (۱۳۹۲)، "عوامل پیش آگهی دهنده بروز متاستاز و مرگ سرطان پستان با استفاده از مدل بیماری - مرگ"، بیماریهای پستان ایران، شماره ۱، صفحه ۳۵-۴۲
- [۷۹] م. سدهی، ف. امانی، و ف. مومنی دهقی، (۱۳۹۲)، "تحلیل بقای بیماران مبتلا به سرطان پستان با استفاده از مدل های شبکه عصبی مصنوعی و رگرسیون کاکس"، دانشگاه علوم پزشکی زابل (رستمینه)، شماره ۴، صفحه ۲۴-۳۲
- [۸۰] ل. قاسم احمد، (۱۳۹۲)، "مروری بر ۷ الگوریتم برتر داده کاوی در پیش بینی بقا، تشخیص و عود بیماران مبتلا به سرطان پستان"، بیماریهای پستان ایران، شماره ۱، صفحه ۵۲-۶۱
- [۸۱] ز. رام پیشه، ن. معتمد، م. امیری، ا. استوار، ا. آذرنوش، ف. بهرامیان، (۱۳۹۴)، "بررسی میزان بقای بیماران مبتلا به سرطان پستان بر اساس داده های سامانه ثبت سرطان و ثبت مرگ استان بوشهر، ۱۳۸۰-۹۲"، طب جنوب، شماره ۴، صفحه ۷۲۹-۷۳۷
- [۸۲] م. شاکری، و. قوامی قنبرآبادی، ح. ا. اسماعیلی، ه. جباری نوقابی، ف. همایی شاندیز، و ح. باغیثنی، (۱۳۹۰)، "تحلیل داده های بقای بیماران سرطان پستان، با مدل خطرهای متناسب کاکس برای سانسور وابسته بر اساس تابع مفصل"، مجله دانشگاه علوم پزشکی خراسان شمالی، شماره ۳، صفحه ۵۳-۶۴
- [۸۳] ز. مقدمی فرد، ج. ابوالقاسمی، ع. عسگری داریان، و م. گوهری، (۱۳۹۰)، "بقای بیماران سرطان پستان و عوامل موثر بر آن با استفاده از مدل خطرات جمعی آلن"، مجله دانشگاه علوم پزشکی خراسان شمالی، شماره ۳، صفحه ۱۷۱-۱۷۹

- [۸۴] ج. فردمال، م. مافی، ع. صدیقی پاشاکی، م. کرمی، و ق. ا. روشنایی. (۱۳۹۳)، "تعیین عوامل مرتبط بر میزان بقای بیماران مبتلا به سرطان پستان مراجعه کننده به مرکز درمانی خیریه دارالایتام مهدیه همدان"، مجله علمی دانشگاه علوم پزشکی زنجان. شماره ۴، صفحه ۳۱-۳۸
- [۸۵] ن. زارع، س. خداحمی، و ع. رضاییان زاده. (۱۳۹۴)، "بررسی نقش عوامل پیش آگهی روی بقای زنان مبتلا به سرطان پستان پس از عمل جراحی توسط مدل بیز"، مجله اپیدمیولوژی ایران، شماره ۳، صفحه ۲۳-۳۳
- [۸۶] ح. رشیدی، م. رهگذر، ف. مکاریان، ا. معظم، و ا. بیگلریان. (۱۳۹۵)، "تحلیل بقای بیماران مبتلا به سرطان پستان با مدل غیر یکنواخت چندحالتی"، مدیریت ارتقای سلامت، شماره ۴، صفحه ۱-۵
- [۸۷] آ. کریمی، ز. مرادی، ک. سایه میری، ع. دل پیشه، و ف. سایه میری. (۱۳۹۵)، "بررسی میزان بقا ۱ تا ۱۰ ساله سرطان پستان در زنان ایرانی: یک مطالعه مرور سیستماتیک و فراتحلیل"، مجله زنان مامایی و نازایی ایران. شماره ۲۲، صفحه ۱۷-۲۵
- [۸۸] م. یکتای کوشالی، م. اسماعیل پوربندنی، س. ه. شرمی، و ز. علی پور. (۱۳۹۵)، "میزان بقا و میانگین سنی بیماران درگیر سرطان پستان در ایران: مرور سیستماتیک و متاآنالیز"، مجله علمی پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی بابل. شماره ۸، صفحه ۲۹-۴۰
- [۸۹] م. حاجی حسینی، پ. امینی، م. شهدوست، ج. فردمال، م. صادقی فر، و ع. صدیقی پاشاکی. (۱۳۹۵)، "کاربرد مدل پارامتری لوگ - نرمال در ساختار ناتوانی برای پیش بینی متاستاز و مرگ به علت سرطان پستان"، کومش. شماره ۱، صفحه ۹۵-۱۰۱
- [۹۰] م. احسانی، ف. عطوف، و ن. نصری. (۱۳۹۵)، "تحلیل بقای بیماران مبتلا به سرطان پستان تحت رژیم های آنتراسیکلین به تنهایی و آنتراسیکلین همراه با تاکسان ها در بازه زمانی ۱۳۸۳ تا ۱۳۹۱"، فیض، شماره ۲، صفحه ۱۸۷-۱۸۰
- [۹۱] ک. آتشگر، س. مولانا، ا. بیگلریان، و آ. شیخ علیان. (۱۳۹۵)، "تحلیل بقای بیماران مبتلا به سرطان پستان با استفاده از مدل رگرسیون کاکس"، نشریه جراحی ایران، شماره ۱، صفحه ۶۲-۷۶
- [۹۲] م. ربیسی زاده، م. ثقه الاسلامی، م. حسین زاده، و ا. ساکی مالچی. (۱۳۹۶)، "تحلیل بقای بیماران مبتلا به سرطان پستان با در نظر گرفتن پیشامدهای میانی و پایانی: کاربرد مدل بیماری-مرگ"، مجله اپیدمیولوژی ایران. شماره ۴، صفحه ۲۹۱-۲۹۸
- [۹۳] آ. شیخ علیان، ک. آتشگر، م. تجویدی، و ز. حسینی. (۱۳۹۶)، "بررسی ارتباط بین عوامل پیش آگهی در مبتلایان به سرطان پستان"، بیماریهای پستان ایران، شماره ۱، صفحه ۲۱-۲۸
- [۹۴] م. محمدزاده، ح. فلاح زاده، ن. پهلوانی، و و. پهلوانی. (۱۳۹۷)، "برتری روش بیزی در تحلیل بقای ۸ ساله سرطان پستان و تعیین عوامل موثر بر آن در شهر یزد"، طلوع بهداشت، شماره ۴، صفحه ۷۱-۸۰
- [۹۵] م. محمدپور، م. یاسری، م. محمودی، و ر. انتظارمهدی. (۱۳۹۷)، "میزان بقا در زنان مبتلا به سرطان پستان همراه با بقای شفا یافتگی در استان های آذربایجان غربی و شرقی"، مجله دانشکده بهداشت و انستیتو تحقیقات بهداشتی. شماره ۱، صفحه ۶۳-۷۴
- [۹۸] ک. آتشگر، آ. شیخ علیان، و ا. بیگلریان. (۱۳۹۵)، "بررسی و تجزیه و تحلیل مدل های بقا در سرطان پستان"، نشریه جراحی ایران، شماره ۳، صفحه ۱-۱۶
- [۱۰۱] د. خ. میرزایی. (۱۳۹۰)، "پژوهش، پژوهشگری و پژوهشنامه نویسی"، ص ۸۸.
- [۱۰۳] ر. خدابخشی، م. گوهری، ز. مقدمی فرد، ح. فوادزی، و ن. وهابی. (۱۳۹۰)، "بقای بدون بیماری در بیماران سرطان پستان و تعیین عوامل موثر"، علوم پزشکی رازی (مجله دانشگاه علوم پزشکی ایران)، شماره ۸۹، صفحه ۲۶-۳۳

- [۱۰۵] ن.قربانی. ج.یزدانی چرانی. ک.انوری. ن.قربانی،(۱۳۹۴). "بررسی عوامل موثر بر مدت زمان عود سرطان پستان با استفاده از مدل کاکس"، مجله دانشگاه علوم پزشکی مازندران، شماره ۱۳۱، صفحه ۳۲-۳۹
- [۱۰۶] ب.مقیم. ع. رجائی فرد. ح.طباطبائی. ب. ضیغمی،(۱۳۸۷). "بررسی عوامل موثر بر پیش آگهی بقا در بیماران مبتلا به سرطان مری در مرکز ثبت تومور استان فارس" علوم پزشکی رازی (مجله دانشگاه علوم پزشکی ایران)، شماره ۲، صفحه ۱۷۷-۱۸۲
- [۱۰۷] س. حسین زاده. س. شهید ثالث. ع. بخشی،(۱۳۹۷). "بررسی عوامل موثر بر متاستاز سرطان پستان با مقادیر گمشده با استفاده از مدل لجستیک با درستنمایی توانیده نیمرخ"، مجله دانشگاه علوم پزشکی نیشابور. شماره ۲۱، صفحه ۹۴-۱۰۴

پیوست ۱: خروجی نرم افزار حاصل از برازش مدل با اثرات متقابل کاکس

Variables in the Equation

	B	SE	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95.0% CI for Exp(B)	
							Lower	Upper
side	.471	2.026	.054	1	.816	1.601	.030	84.981
age	.035	.027	1.643	1	.200	1.036	.982	1.092
surgery	-2.636	2.547	1.072	1	.301	.072	.000	10.542
TermsOfReference			2.760	2	.252			
TermsOfReference(1)	-2.668	1.828	2.130	1	.144	.069	.002	2.497
TermsOfReference(2)	.080	1.381	.003	1	.954	1.084	.072	16.221
PR	2.805	2.822	.988	1	.320	16.527	.066	4169.725
Methastas	-3.834	3.014	1.618	1	.203	.022	.000	7.956
side*surgery	2.249	1.163	3.739	1	.053	9.480	.970	92.645
Methastas*side	.653	1.548	.178	1	.673	1.922	.092	39.953
TermsOfReference*side			.123	2	.940			
TermsOfReference(1)*side	.883	2.633	.113	1	.737	2.419	.014	421.151
TermsOfReference(2)*side	.453	2.329	.038	1	.846	1.572	.016	151.028
PR*side	-1.436	1.139	1.590	1	.207	.238	.026	2.217
age*surgery	.099	.046	4.590	1	.032	1.104	1.009	1.210
Methastas*age	.037	.032	1.331	1	.249	1.038	.975	1.105
PR*age	.003	.031	.010	1	.921	1.003	.944	1.066
Methastas*surgery	-3.213	2.121	2.295	1	.130	.040	.001	2.569
TermsOfReference*surgery			1.313	2	.519			
TermsOfReference(1)*surgery	-2.201	1.998	1.214	1	.271	.111	.002	5.556
TermsOfReference(2)*surgery	-2.225	2.053	1.174	1	.279	.108	.002	6.048
PR*surgery	1.342	1.310	1.049	1	.306	3.825	.293	49.852
Methastas*TermsOfReference			.015	2	.992			
Methastas*TermsOfReference(1)	.235	1.951	.014	1	.904	1.265	.028	57.921
Methastas*TermsOfReference(2)	-10.984	407.953	.001	1	.979	.000	.000	.
Methastas*PR	.360	1.515	.056	1	.812	1.433	.074	27.903
PR*TermsOfReference			2.704	2	.259			
PR*TermsOfReference(1)	-.469	2.137	.048	1	.826	.626	.009	41.239
PR*TermsOfReference(2)	-2.990	2.227	1.802	1	.179	.050	.001	3.958
ER*PR*age*side	-.017	.013	1.843	1	.175	.983	.959	1.008

پیوست ۲: نماد شاخص‌های آزمایشگاهی

نام فارسی شاخص	نام انگلیسی شاخص	علامت اختصار
گلبول‌های سفید خون	White blood cells	WBC
هموگلوبین	Hemoglobin	Hgb
شمارش پلاکت‌ها	Platelets	PLT
نیتروژن اوره خون	Blood urea nitrogen	BUN
کراتین	Creatinine	Cr
آلاتین آمینوترانسفراز	Alanine Aminotransferase	SGPT/ALT
آسپاراتات ترانس آمیناز	Aspartate Aminotransferase	SGOT/AST
لاکتات دهیدروژناز	Lactic Dehydrogenase	LDH
آلکالین فسفاتاز	Alkaline phosphatase	ALP

پیوست ۳: نحوه کدبندی متغیرهای معنادار در نرم افزار

کد	جراحی
۰	نشده
۱	شده
کد	شرایط اولیه مراجعه بیمار
۱	بیماری اولیه
۲	متاستاز
۳	عود مجدد
کد	پستان درگیر
۰	چپ
۱	راست
کد	بروز متاستاز
۰	خیر
۱	بله
کد	وضعیت گیرنده هورمون پروژسترون
۰	منفی
۱	مثبت

Abstract:

According to the official announcement of the World Health Organization, the king of breasts can be the second king of the devil in the world in recent years and also offer the fifth place among different types of kings, according to these cases and statistics related to the rate. Extensive research is underway in the field of breast cancer and lowering the age of onset.

One of the most prominent models in the field of survival analysis studies is the semi-parametric model of Cox relative audiences. Using this research model, finally, the proof of the substance on the duration of disease survival has been caused and also for the unique study of the remnants of different conditions with the help of Kaplan Meyer method. In the present study, an extensive analysis was performed on 235 women with breast cancer who referred to Omid Hospital in Mashhad between 2011 and 2013. According to this study, significant variables on the duration of disease survival are age variables, breast surgery, necessary conditions for referring to the patient, involved breast, metastasis and progesterone receptor status. Also, out of this number of patients, 24 have been diagnosed with breast cancer. According to the results of this study, the 5-year survival rate of this disease is about 78%.

The study was not performed in Omid Hospital in Mashhad according to any research with the number of variables and the problem form. Finally, the results of this study can help medical physicians in choosing the best treatment method according to each patient's condition.

Keywords: Survival Analysis, Breast Cancer, Cox Proportional Hazard Model, Kaplan Meier Method, Triple Negative Breast Cancer



Ferdowsi University of Mashhad
Department of Industrial Engineering

M. Sc. Thesis

**Survival analysis and comparison of treatment approaches
for breast cancer patients referred to Omid Hospital in
Mashhad between 2011 and 2013**

By:
Sanaz Haghighi

Supervisor:
Dr. Alireza Shadman
Dr. Hamed Tabesh

Adviser:
Dr. Sodabeh Shahid Sales

September, 2020