

## بررسی عوامل مرتبط با بقای بیماران مبتلا به سرطان سینه بر اساس مخاطرات رقابت‌جو آزاده یعقوبی<sup>۱</sup>، دکتر قدرت اله روشنایی<sup>۲</sup>، دکتر محمد رفیعی<sup>۳</sup>، دکتر لیلی تاپاک<sup>۴</sup>، دکتر عبدالعظیم صدیقی پاشاکی<sup>۵</sup>

نویسنده‌ی مسئول: گروه آمار زیستی، دانشگاه علوم پزشکی اراک، اراک rafeie@yahoo.com

دریافت: ۹۵/۱۰/۱۳ پذیرش: ۹۶/۳/۲۱

### چکیده

**زمینه و هدف:** سرطان سینه یکی از شایع‌ترین سرطان‌های زنان در سراسر جهان است. این مطالعه به منظور تحلیل عوامل مرتبط با بقای بیماران مبتلا به سرطان سینه با استفاده از دو مدل مخاطرات متناسب کاکس علت-و-ثمره و زیر توزیع (مدلسازی مستقیم بروز تجمعی) انجام پذیرفت. این بیماران در معرض مخاطرات رقابت‌جوی مرگ بر اثر سرطان سینه و مرگ بر اثر سایر علل قرار داشتند که رخ دادن هریک از این پیشامدها مانع رخ دادن پیشامد دیگر شد.

**روش بررسی:** مطالعه‌ی حاضر یک مطالعه‌ی همگروهی تاریخی بروی ۵۷۳ بیمار مبتلا به سرطان سینه می‌باشد که در مرکز تشخیصی درمانی مهدیه همدان در طی سال‌های ۱۳۸۳ تا ۱۳۹۰ تشخیص داده شده و تا سال ۱۳۹۴ پیگیری شدند. برای تعیین عوامل خطر مخاطرات رقابت‌جو، مدل‌های کاکس علت-و-ثمره و بروز تجمعی برازش داده شد. داده‌ها با استفاده از نرم‌افزارهای *spss* و *R* مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفتند. یافته‌ها: یافته‌ها نشان داد که از علل مرگ ناشی از سرطان سینه در مدل بروز تجمعی تنها متغیر ساینز تومور تاثیر معنادار داشت ( $P=0/0054$ ) و برای مرگ ناشی از سایر علل در مدل کاکس نیز متغیر ساینز تومور معنادار شد ( $P=0/033$ ) و سایر متغیرهای مورد بررسی در دو مدل تاثیر معنادار در مرگ نداشتند.

**نتیجه‌گیری:** با توجه به معنادار شدن متغیر ساینز تومور در بیماران با تشخیص سرطان سینه، می‌توان گفت یکی از مهمترین عوامل مرتبط با بقای این بیماران ساینز تومور می‌باشد و از آنجایی که مدل کاکس با سانسور در نظر گرفتن سایر مخاطرات رقابت‌جو، اطلاعات مربوط به سایر مخاطرها را نادیده می‌گیرد، استفاده از تابع بروز تجمعی برای مدل‌سازی عوامل خطر در سرطان سینه پیشنهاد می‌گردد.

**واژگان کلیدی:** نرخ تجمعی بقا، مخاطرات رقابت‌جو، مدل کاکس، سرطان سینه، بقا

### مقدمه

در حال حاضر بروز بیماری سرطان سینه در کشور ما در حال افزایش است (۱). در ایران ۱۶ درصد از سرطان‌ها مربوط به سرطان سینه می‌باشد و در بین زنان ایرانی ابتلا به سرطان سینه شایع‌تر از ابتلا به سایر سرطان‌ها می‌باشد (۲). سبک جدید زندگی، افزایش مصرف غذاهای ناسالم و افزایش جمعیت مسن و مصرف دخانیات از عوامل موثر بر ابتلای به

۱- کارشناسی ارشد آمار زیستی، دانشگاه علوم پزشکی اراک، اراک

۲- دکترای تخصصی آمار زیستی، دانشیار گروه آمار زیستی، دانشگاه علوم پزشکی همدان، همدان

۳- دکترای تخصصی آمار زیستی، دانشیار گروه آمار زیستی، دانشگاه علوم پزشکی اراک، اراک

۴- دکترای تخصصی آمار زیستی، استادیار گروه آمار زیستی، دانشگاه علوم پزشکی همدان، همدان

۵- متخصص رادیوتراپی و آنکولوژی، مرکز رادیوتراپی دارالایتم مهدیه، همدان

وقوع یکی از پیشامدها مانع از رخ دادن بقیه پیشامدها می‌شود. مدل تابع بروز جمعیتی روش مناسبی در تحلیل مخاطرات رقابت‌جو می‌باشد در این مدل به جز خطر مورد نظر سایر خطرهای و اطلاعات مربوط به آنها هم در نظر گرفته می‌شوند و مخاطرات برای پیشامد مورد نظر برآورد می‌شوند (۷). جعفرآبادی و همکاران به بررسی بقای ۵ ساله بیماران متاستازی مبتلا به سرطان کولون و رکتال با استفاده از مدل بروز جمعیتی پرداختند و به این نتیجه رسیدند که استفاده از تابع بروز جمعیتی برای مدل سازی عوامل خطر در سرطان، مطلوب است و آن را به عنوان الگو پیشنهاد کردند (۸). ناظمی پور و همکاران به تحلیل بقای بیماران مبتلا به سرطان معده پس از عمل جراحی با استفاده از سه مدل کاکس و بروز جمعیتی و مدل انعطاف‌پذیر پرداختند و دریافتند که مدل کاکس چندان مناسب چنین وضعیتی نیست (۹). توسط مس‌آردل و همکاران مطالعه‌ای بروی بیماران مبتلا به سرطان سینه با به کارگیری مدل کاکس انجام شد و نسبت خطر برای متغیرهای مختلف به دست آمد (۱۰). مطالعات اندکی درخصوص چگونگی استفاده از مدل بروز جمعیتی در تحلیل بقا صورت گرفته است و در سال‌های اخیر استفاده از این مدل‌های مختلف رواج یافته است (۷-۱۱). مل و همکاران با به کارگیری مدل بروز جمعیتی به بررسی عوامل خطر در سرطان سینه پرداختند (۱۲). در این مطالعه از مدل کاکس-علت-ویژه و مدل بروز جمعیتی برای بررسی نسبت خطر در بیماران مبتلا به سرطان سینه با مخاطرات رقابت‌جو استفاده شد.

### روش بررسی

این مطالعه از نوع همگروهی تاریخی با کد اخلاق IR.ARAKMU.REC.1394.226 بوده و شامل ۵۷۳ بیمار مبتلا به سرطان سینه است که طی سال‌های ۱۳۸۳ تا ۱۳۹۰ توسط مرکز تشخیصی درمانی مهدیه همدان تشخیص داده شده

سرطان سینه است. تعدادی از عوامل خطر که تاثیر بسیاری در ایجاد سرطان سینه دارند دیگر شامل: مصرف هورمون با منشأ خارجی به‌ویژه قرص‌های خوراکی پیش‌گیری از بارداری و استروژن جایگزین در دوران یائسگی، مصرف دخانیات و مصرف غذاهای چرب و پرکالری می‌باشد که از عوامل تاثیرگذار در ابتلا به سرطان سینه محسوب می‌شوند (۳ و ۴). حدود ۷۰ درصد افراد مبتلا به سرطان سینه قبل از مشخص شدن علت ابتلا به این بیماری فوت می‌شد (۲). ممکن است برخی از بیماران قبل از فوت بر اثر سرطان سینه، به دلایلی به جز آن بمیرند، در چنین حالتی مرگ باعث پوشانده شدن علت مرگ بر اثر سرطان سینه شده و بحث مخاطرات رقابت‌جو به میان خواهد آمد. در مخاطرات رقابت‌جو، از روش‌های معمول آماری برای تحلیل داده‌های بقا نمی‌توان استفاده کرد، زیرا وقتی یک فرد پیشامدی غیر از پیشامد مورد نظر را تجربه کند، احتمال پیشامد مورد نظر تغییر می‌کند. مطالعه روی داده‌های سرطان سینه یک نمونه از مخاطرات رقابت‌جو است، در مخاطرات رقابت‌جو رخ دادن یک پیشامد، از رخ دادن بقیه پیشامدها جلوگیری می‌کند و برای هر فرد تنها یک زمان شکست و یک علت شکست وجود دارد. شکست‌ها در سرطان سینه می‌تواند مرگ ناشی از سرطان یا مرگ ناشی از سایر علل باشد (۵). در اکثر مطالعاتی که در زمینه بقا انجام شده از مدل کاکس-علت-ویژه استفاده شده است، اما استفاده از مدل کاکس-علت-ویژه در مخاطرات رقابت‌جو خالی از اشکال نیست. مهم‌ترین ایرادی که می‌توان به مدل کاکس-علت-ویژه در تحلیل مخاطرات رقابت‌جو گرفت این است که در روش مدل کاکس فقط علت-ویژه به‌عنوان خطر در نظر گرفته می‌شود و سایر خطرهای سانسور و اطلاعات مربوط به آن‌ها نادیده گرفته می‌شود (۶ و ۵). وضعیت مخاطرات رقابت‌جو شبیه سانسور شدن نمی‌باشند، زیرا در حالت سانسورشدگی، احتمال رخ دادن پیشامد مورد نظر در آینده وجود خواهد داشت، اما در مخاطرات رقابت‌جو

و تا سال ۱۳۹۴ پیگیری شدند. معیار ورود به این مطالعه عبارت بودند از:

- جنس زن

- دریافت شیمی درمانی و رادیوتراپی (قبل یا بعد از جراحی)

- اثبات هیستولوژی (بافت شناسی) بدخیم

بیمار تحت یکی از عمل‌های جراحی با حفظ سینه، ماستکتومی ساده (برداشتن تومور)، کوادرنکتومی ساده (برداشتن ۱/۴ سینه) و یا برداشت سینه و غدد لنفاوی درگیر قرار گرفته باشد. با توجه به معیارهای فوق و کنار گذاشتن ۴۶ بیمار که معیارهای ورود به مطالعه را نداشتند، در نهایت ۵۲۷ بیمار به عنوان افرادی که شرایط ورود به مطالعه را دارند، شناخته شدند. سپس پرونده‌ی کلیه‌ی افراد واجد شرایط ورود به مطالعه از واحد مدارک پزشکی مرکز تشخیصی درمانی مهدیه همدان دریافت شد و کلیه‌ی اطلاعات دموگرافیکی شامل: سابقه‌ی خانوادگی، زمان تشخیص، زمان شروع درمان، ویژگی‌های کلینیکی و آزمایشگاهی تومور و بیمار، وضعیت و نوع متاستاز و اندام درگیر و غیره از طریق پرونده‌ی پزشکی آنان استخراج شد. اطلاعات ناقص و وضعیت کنونی بیمار، از طریق صحبت با پزشک معالج تکمیل شده و در صورت فوت بیمار، زمان مرگ نیز از طریق تماس تلفنی با خانواده بیمار ثبت گردید. علت فوت بیماران بر اساس گواهی فوت و با تایید پزشکی که بیمار را تحت نظر داشته در پرونده ثبت گردید. فاصله‌ی زمانی بین زمان تشخیص تا زمان فوت بیماران به عنوان زمان بقای بیماران ثبت شد. این فاصله برحسب روز محاسبه شده و افرادی که در پایان مطالعه زنده بودند به عنوان افراد سانسور شده از راست در نظر گرفته شدند. از آنجایی که هیچ برنامه‌ی منظم غربالگری در ایران وجود ندارد، بیشتر موارد سرطان سینه که در مرکز مهدیه تشخیص داده شده و ثبت گردیده‌اند، به دلیل یک توده قابل لمس برای درمان به این مرکز ارجاع داده شده بودند و ماموگرافی تنها به دلیل تایید حضور توده انجام گرفت.

متغیرهای مورد بررسی شامل برخی ویژگی‌های بیمار و درمان و همچنین ویژگی‌های تومور بودند که مهم ترین این متغیرها عبارت بودند از: سن بیمار در زمان تشخیص ابتلا به سرطان، وضعیت سابقه‌ی خانوادگی سرطان، وضعیت متاستاز (داشتن یا نداشتن)، نوع متاستاز (دور (متاستاز به اندام دیگر) یا نزدیک (متاستاز به سینه)، نوع جراحی شامل: جراحی با حفظ سینه، ماستکتومی ساده (برداشتن تومور)، کوادرنکتومی ساده (برداشتن ۱/۴ پستان) و برداشتن کامل پستان و غدد لنفاوی درگیر، اندازه تومور (کوچکتر از ۲ سانتی‌متر، بزرگتر از ۲ سانتی‌متر)، ایمنو هیستوشیمی (وضعیت گیرنده‌های استروژن پروژسترون و فاکتور رشد اپیدرمی انسانی (HER2)، تعداد غدد لنفاوی درگیر (کوچکتر مساوی ۲ سانتی‌متر، بزرگتر از ۲ سانتی‌متر)، نوع پاتولوژی تومور (داکتال، لوبولار یا مدولار) به عنوان متغیرهای مستقل در نظر گرفته شدند و فاصله‌ی زمانی از تاریخ تشخیص تا مرگ (برحسب روز) یا تا پایان مطالعه نیز به عنوان متغیر وابسته در نظر گرفته شد. همچنین اطلاعات ناقص بیماران و وضعیت حیات آنها از طریق تلفن پیگیری شده و تا حد امکان اطلاعات افراد تکمیل شد. پس از پایش داده‌ها، از روش‌های توصیفی برای بیان وضعیت افراد مورد مطالعه استفاده شد. برای برآزش مدل‌های مخاطرات رقابت‌جو، بیماران را به دو گروه بیمارانی که پس از جراحی دچار متاستاز شده‌اند و برآثر سرطان سینه فوت شده‌اند (به عنوان پیشامد مورد نظر) و بیمارانی که در اثر سایر علل فوت کرده‌اند، (به عنوان مخاطره‌ی رقابت‌جو) دسته بندی شدند و سپس فرض مخاطرات متناسب در هر دو مدل تابع مخاطره تجمعی و مدل کاکس برای هر دو پیشامد رقیب (مرگ بر اثر سرطان و مرگ بر اثر سایر علل) بررسی شد و مشخص شد که نسبت مخاطرات در طول زمان برای همه متغیرهای مورد مطالعه ثابت است. سپس برای هر یک از علل مرگ، از مدل‌های تابع بروز تجمعی و مدل رگرسیون کاکس به منظور تحلیل عوامل مخاطره در بیماران مبتلا به سرطان

## یافته‌ها

در مدت این مطالعه از ۵۲۷ بیمار مورد پیگیری ۱۶/۱ درصد (۸۵) نفر بر اثر سرطان سینه و ۲۰/۳ درصد (۱۰۷ نفر) بر اثر سایر علل فوت شدند و ۶۳/۶ درصد (۳۳۵ نفر) تا پایان مطالعه زنده ماندند یا به عبارت دیگر سانسور شدند.

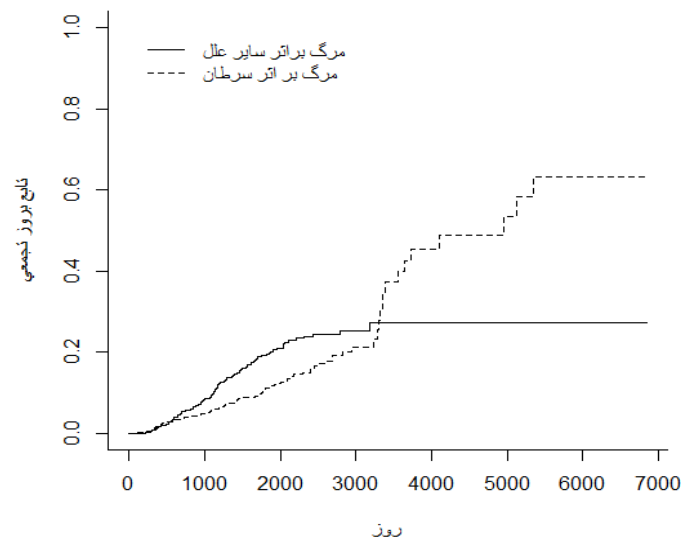
سینه استفاده شد. برای تجزیه و تحلیل داده‌ها، پس از بازخوانی پرونده‌ها تمامی اطلاعات وارد نرم افزار SPSS شده و سپس در نرم‌افزار R نسخه 3.2.3 با استفاده از پکیج cmprsk فراخوانی شد و سطح معنی دار، کمتر از ۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

جدول ۱: توزیع فراوانی ویژگی‌های بیماران مبتلا به سرطان سینه

متغیرها	رده بندی متغیرها	تعداد	درصد
سن	کمتر از ۵۰ سال	۳۵۲	۶۶/۸٪
	۵۰ سال و بیشتر	۱۷۵	۳۳/۲٪
نوع پاتولوژی	داکتال	۴۶۸	۸۸/۸٪
	لویولار یا مدولار	۵۹	۱۱/۲٪
سابقه خانوادگی ابتلا به سرطان	ندارند	۵۸	۱۱٪
	دارند	۴۶۹	۸۹٪
وضعیت گیرنده استروژن	مثبت	۱۶۱	۳۰/۶٪
	منفی	۱۸۱	۳۴/۳٪
	نامعلوم	۱۸۵	۳۵/۱٪
وضعیت گیرنده پروژسترون	مثبت	۱۳۹	۲۶/۴٪
	منفی	۱۹۲	۳۶/۴٪
	نامعلوم	۱۹۶	۳۷/۲٪
وضعیت فاکتور رشد اپیدرمی انسانی	مثبت	۱۷۷	۳۳/۶٪
	منفی	۱۰۹	۲۰/۷٪
	نامعلوم	۲۴۱	۴۵/۷٪
رادیوتراپی	قبل از جراحی	۸۰	۱۵/۲٪
	بعد از جراحی	۴۴۷	۸۴/۸٪
غدد لنفاوی درگیر شده	بله	۳۰۷	۵۸/۳٪
	خیر	۱۲۹	۲۴/۵٪
	نامعلوم	۹۱	۱۷/۳٪
سایز تومور	کمتر از ۲ سانتی‌متر	۳۱۹	۶۰/۵٪
	بیشتر از ۲ سانتی‌متر	۲۰۸	۳۹/۵٪
سطح بیماری	سطح ۱	۲۳۳	۴۴/۲٪
	سطح ۲	۱۵۲	۲۸/۹٪
	سطح ۳	۱۴۲	۲۶/۹٪

سایر علل در نمودار ۱ نشان داده شده است. با افزایش زمان تابع بروز تجمعی پیشامد مرگ بر اثر سرطان افزایش یافته که این امر می‌تواند به دلیل افزایش احتمال متاستاز باشد.

جدول ۱ شامل توزیع فراوانی ویژگی‌های بیماران مورد مطالعه و نحوه‌ی رده‌بندی متغیرها و تعداد و درصد آنها در هر رده را نشان می‌دهد تابع بروز تجمعی پیشامد مرگ ناشی از سرطان سینه و پیشامد مرگ ناشی از



نمودار ۱: تابع بروز تجمعی مرگ بر اثر سرطان و مرگ بر اثر سایر علل

(تعدیل شده)، نشان داد که در رخداد مرگ بر اثر سرطان سینه هیچ یک از متغیرها معنادار نبوده و در مورد رخداد مرگ بر اثر سایر علل فقط متغیر سایز تومور معنادار شد و نسبت خطر افرادی که سایز تومور آنها بیشتر از ۲ سانتی‌متر بود  $1/95$  برابر افراد با سایز تومور کمتر از ۲ سانتی‌متر بود. در جدول ۳ نتایج بررسی همزمان متغیرها در مدل تابع بروز تجمعی چندگانه (تعدیل شده) نشان داد که در رخداد مرگ بر اثر سایر علل هیچ یک از متغیرها معنی‌دار نشده و در رخداد مرگ بر اثر سرطان، تنها متغیر سایز تومور معنادار بوده است و بیمارانی که سایز تومور آنها بیشتر از ۲ سانتی‌متر بود  $4/16$  برابر بیماران با سایز تومور کمتر از ۲ سانتی‌متر خطر مرگ بر اثر سرطان داشتند.

بررسی فرض مخاطرات متناسب در مدل کاکس و مدل تابع بروز تجمعی نشان داد که فرض ثابت بودن نسبت مخاطرات در طول زمان در داده‌های تحت بررسی برقرار می‌باشد. برای هر یک از علل مرگ (مرگ ناشی از سرطان سینه و مرگ ناشی از سایر علل) در مدل تابع بروز تجمعی و مدل علت-ویژه کاکس به‌منظور تحلیل عوامل مخاطره در بیماران مبتلا به سرطان سینه، مدل تک متغیری برازش داده شد و تنها متغیرهایی که در سطح معناداری  $0/1$  معنادار شدند، وارد مدل چند متغیری شدند. نتایج برازش مدل رگرسیون کاکس چند متغیری در جدول ۲ و نتایج برازش مدل بروز تجمعی چند متغیری در جدول ۳ نشان داده شده است. در جدول ۲ نتایج بررسی همزمان متغیرها از مدل رگرسیون کاکس چندگانه

جدول ۲: نتایج تحلیل چند متغیری داده‌های سرطان سینه با روش رگرسیون کاکس

متغیرهای کمکی			مرگ بر اثر سایر علل			متغیرهای کمکی		
Pr	HR (95% CI)	برآورد (انحراف معیار)	Pr	HR (95% CI)	برآورد (انحراف معیار)	pr	HR (95% CI)	برآورد (انحراف معیار)
سن	۰/۰۰۵	۰/۰۰۵	۰/۹۸۷	۱/۰۰۵	۰/۹۸۷	سن	۱/۳۴۷	۰/۲۹۸ (۰/۴۶۴)
	(۰/۳۲۲)			(۰/۵۳۴ و ۱/۸۸)			(۰/۵۴۲ و ۳/۳۴)	
نوع پاتولوژی تومور	-۰/۹۵۱	۰/۳۸۶	۰/۱۹۵	۰/۳۸۶	۰/۱۹۵	نوع پاتولوژی تومور	۱/۹۷۳	۰/۶۸۰ (۰/۵۹۰)
	(۰/۷۳۳)	(۰/۰۹۱ و ۱/۶۲)					(۰/۶۲۱ و ۶/۲۷)	
سابقه خانوادگی	-۰/۴۸۱	۰/۶۱۸	۰/۲۸۸	۰/۶۱۸	۰/۲۸۸	سابقه خانوادگی	۱/۹۰۳	۰/۶۴۳ (۱/۰۳۱)
	(۰/۴۵۲)	(۰/۲۵۴ و ۱/۴۹)					(۰/۲۵۲ و ۱۴/۳۵)	
رادیوتراپی	۰/۶۶۷	۱/۹۴۹	۰/۳۶۶	۱/۹۴۹	۰/۳۶۶	رادیوتراپی	۰/۴۳۵	-۰/۸۳۱ (۰/۵۹۱)
	(۰/۷۳۹)	(۰/۴۵۷ و ۸/۲۹)					(۰/۱۳۶ و ۱/۳۸)	
وضعیت گیرنده‌های	-۰/۴۵۴	۰/۶۳۵	۰/۳۶۹	۰/۶۳۵	۰/۳۶۹	وضعیت گیرنده‌های	۰/۸۷۸	-۰/۱۳۰ (۰/۷۴۳)
استروژن ER	(۰/۵۰۵)	(۰/۲۳۶ و ۱/۷۰)				استروژن ER	۰/۲۰۴ (۰/۲۰۴ و ۳/۷۶)	
وضعیت گیرنده‌های	۰/۸۱۴	۲/۲۵۷	۰/۱۱۲	۲/۲۵۷	۰/۱۱۲	وضعیت گیرنده‌های	۰/۹۸۸	۰/۰۱۳ (۰/۷۵۱)
پروژسترون PR	(۰/۵۱۲)	(۰/۸۲۷ و ۶/۱۵)				پروژسترون PR	۰/۲۳۲ (۰/۲۳۲ و ۴/۴۱)	
فاکتور رشد اپیدرمی	۰/۲۸۷	۱/۳۳۳	۰/۳۸۸	۱/۳۳۳	۰/۳۸۸	فاکتور رشد اپیدرمی	۲/۰۲۷	۰/۷۰۷ (۰/۵۱۵)
انسانی HER2	(۰/۳۳۳)	(۰/۶۳۹ و ۲/۵۵)				انسانی HER2	۰/۷۳۹ (۰/۷۳۹ و ۵/۵۶)	
غده لنفاوی درگیر شده	۰/۴۶۳	۱/۵۸۹	۰/۱۹۹	۱/۵۸۹	۰/۱۹۹	غده لنفاوی درگیر شده	۰/۶۱۵	-۰/۴۸۶ (۰/۴۷۶)
	(۰/۳۶۱)	(۰/۷۸۳ و ۳/۲۲)					(۰/۲۴۱ و ۱/۵۶)	
سایز تومور	۰/۶۶۹	۱/۹۵۳	۰/۰۳۳	۱/۹۵۳	۰/۰۳۳	سایز تومور	۰/۹۶۹	-۰/۰۴۲ (۰/۴۹۰)
	(۰/۳۱۴)	(۱/۰۵۵ و ۳/۶۱)					(۰/۳۶۶ و ۲/۵۰)	

جدول ۳: نتایج تحلیل چند متغیری داده های سرطان سینه مدل رگرسیون زیر توزیع

مرگ بر اثر سرطان			متغیرهای کمکی	مرگ بر اثر سایر علل			متغیرهای کمکی
pr	HR (95% CI)	برآورد (انحراف معیار)		pr	HR (95% CI)	برآورد (انحراف معیار)	
۰/۳۲۰	۱/۶۲۲ (۰/۶۱۸ و ۲/۵۵)	۰/۴۸۴ (۰/۴۹۲)	سن	۰/۵۸۰	۰/۸۴۰ (۰/۴۵۴ و ۱/۵۵)	-۰/۱۷۴ (۰/۳۱۳)	سن
۰/۳۳۰	۰/۳۵۶ (۰/۰۴۵ و ۲/۷۸۱)	-۱/۰۳۱ (۱/۰۴۸)	نوع پاتولوژی تومور	۰/۹۳۰	۰/۹۵۵ (۰/۳۵۷ و ۲/۵۵)	-۰/۰۴۵ (۰/۵۰۲)	نوع پاتولوژی تومور
۰/۴۰۰	۲/۵۳۷ (۰/۲۹۰ و ۲۲/۱۷)	۰/۹۳۱ (۱/۱۰۶)	سابقه خانوادگی	۰/۱۳۰	۰/۵۲۵ (۰/۲۲۶ و ۱/۲۱)	-۰/۶۴۳ (۰/۴۲۹)	سابقه خانوادگی
۰/۲۹۰	۰/۴۹۲ (۱/۱۳۳ و ۱/۸۲۴)	-۰/۷۰۹ (۰/۶۶۴)	رادیوتراپی	۰/۱۸۰	۲/۷۷۵ (۰/۶۲۸ و ۱۲/۲۶)	۱/۰۲۱ (۰/۷۵۸)	رادیوتراپی
۰/۷۶۰	۰/۸۸۱ (۰/۳۹۵ و ۱/۹۶۵)	-۰/۱۲۶ (۰/۴۰۹)	وضعیت گیرنده های استروژن ER	۰/۲۷۰	۰/۴۴۴ (۰/۱۰۳ و ۱/۹۰)	-۰/۸۱۰ (۰/۷۴۲)	وضعیت گیرنده های استروژن ER
۰/۷۰۰	۰/۸۳۵ (۰/۳۳۴ و ۲/۰۸۶)	-۰/۱۸۰ (۰/۴۶۷)	وضعیت گیرنده های پروژسترون PR	۰/۱۹۰	۲/۶۸۵ (۰/۶۱۹ و ۱/۶۳)	۰/۹۸۸ (۰/۷۴۸)	وضعیت گیرنده های پروژسترون PR
۰/۵۷۰	۱/۳۷۹ (۰/۴۴۷ و ۲/۵۰)	۰/۳۲۲ (۰/۵۷۴)	فاکتور رشد اپیدرمی انسانی HER2	۰/۱۹۰	۱/۵۴۸ (۰/۸۰۷ و ۲/۹۶)	۰/۴۳۷ (۰/۳۲۲)	فاکتور رشد اپیدرمی انسانی HER2
۰/۴۴۰	۰/۶۷۲ (۰/۲۴۵ و ۱/۸۴۱)	-۰/۳۹۷ (۰/۵۱۴)	غده لنفاوی درگیر شده	۰/۱۲۰	۱/۸۰۲ (۰/۸۵۹ و ۳/۷۸)	۰/۵۸۹ (۰/۳۷۸)	غده لنفاوی درگیر شده
۰/۰۰۵	۴/۱۶ (۱/۵۲۵ و ۱۱/۳۵)	۱/۴۲۶ (۰/۵۱۲)	سایز تومور	۰/۱۷۰	۰/۶۳۷ (۰/۳۳۴ و ۱/۲۱)	-۰/۴۵۰ (۰/۳۲۹)	سایز تومور

## بحث

همدان مراجعه کردند، با استفاده از برازش مدل های رگرسیونی کاکس و تابع بروز تجمعی مورد بررسی قرار

در این پژوهش عوامل موثر بر بقای بیماران مبتلا به سرطان سینه که در سال های ۱۳۸۳ تا ۱۳۹۰ به مرکز مهدیه

(۱۷). در مطالعه‌ای که بر روی بیماران مبتلا به سرطان سینه انجام شد، با استفاده از مدل‌های مخاطره علتی ویژه و مخاطرات متناسب زیر توزیع، اثر متغیرهای کمکی را در داده‌های مخاطرات رقابت جو برآورد کردند. مقادیر برآورد شده در دو مدل متفاوت بود و به علاوه، در مدل مخاطره علتی ویژه اثر متغیرهای کمکی معنادار و در مدل تابع بروز جمعی، هیچ اثر معنی‌داری نداشت (۱۸).

مدل تابع بروز جمعی به عنوان جایگزینی مناسب برای مدل کاکس علت-ویژه به کار می‌رود. چنانچه از مدل علت-ویژه برای تحلیل داده‌های مخاطرات رقابت‌جو استفاده شود، در برآورد تابع بروز جمعی هر یک از مخاطرات رقابت‌جو، محاسبه مخاطرات سایر پیشامدها ضروری خواهد بود، و در نتیجه یک رابطه یک به یک بین تابع بروز جمعی و مخاطره علت مورد نظر برقرار نخواهد بود. بنابراین ممکن است تابع بروز جمعی یک کوریت که بر تابع مخاطره اثر افزایشی دارد، بر تابع بروز جمعی اثر کاهشی داشته باشد. بین مخاطره زیرتوزیع و تابع بروز جمعی رابطه یک به یک برقرار است و در نتیجه این مشکل برطرف می‌شود (۱۹). بر همین اساس در مطالعه‌ی حاضر از مدل تابع بروز جمعی استفاده شد، در این مطالعه مرگ ناشی از سرطان به عنوان علت مورد نظر و فوت از سایر علل به عنوان مخاطره رقیب در نظر گرفته شد. از آنجایی که تفسیر نسبت مخاطره حاصل از متغیرهای کمکی در حضور مخاطرات رقابت‌جو پیچیده و مبهم است و استفاده از تابع بروز جمعی، تفسیر واضح و روشنی از متغیرهای کمکی در حضور مخاطرات رقابت‌جو ارائه می‌کند (۲۰-۲۲).

### نتیجه‌گیری

در پیشامد مرگ بر اثر سایر علل تنها متغیر سائز تومور در مدل کاکس معنادار شد و در پیشامد مرگ بر اثر سرطان نیز، تنها متغیر سائز تومور در مدل تابع بروز جمعی معنادار شد. در نتیجه در صورت تشخیص سرطان سینه در مراحل اولیه

گرفت. برای تحلیل داده‌های مخاطرات رقابت جو، مدل کاکس، در صورتی که درمان، هیچ اثری روی مخاطره رقیب نداشته باشد مناسب است و مدل تابع بروز جمعی نیز اگر خطرها تحت تاثیر مداخله باشند قابل اعتماد است، همچنین مدل کاکس برخلاف مدل تابع بروز جمعی، نسبت مخاطره پیشامدها را، بیش برآورد می‌کند (۱۳). مطالعه‌ی مک‌آردل و همکاران که بر روی بیماران مبتلا به سرطان سینه، با به کار گیری مدل کاکس انجام شد، نسبت مخاطره برای بیماران بالای ۵۰ سال نسبت به زیر ۵۰ سال را ۱/۳۴ گزارش کرد که معنی‌دار نبود. همچنین نسبت در بیماران پرتو درمانی شده به بیمارانی که این درمان را دریافت نکرده‌اند برابر با ۱/۲۴ بود که این هم معنی‌دار نشد (۱۰). این نتایج، با نتایج به دست آمده از مطالعه ما در مورد متغیرهای سن و رادیوتراپی هم خوانی دارد. عدم معناداری گیرنده‌های استروژن، پروژسترون و اپیدرمی انسانی نیز با مطالعه تورنر مطابقت دارد (۱۴). در پژوهش بالدی اندازه‌ی تومور بیش از ۵ سانتی‌متر از عوامل موثر در بقای بیماران شناخته شد که با نتایج مطالعه‌ی ما همخوانی دارد (۱۵).

مل و همکاران با به کار گیری مدل مخاطرات متناسب زیرتوزیع نشان دادند که نسبت مخاطره برای بیماران بالای ۶۰ سال نسبت به زیر ۶۰ سال، برابر ۱/۸۳ بوده که معنی‌دار است. همچنین، مخاطره برای بیماران دریافت کننده شیمی درمانی نسبت به بیمارانی که این درمان را دریافت نکرده‌اند، برابر با ۱/۲ است که معنی‌دار نبوده است (۱۲). مطالعه‌ی دیگری نیز با استفاده از مدل تابع بروز جمعی نشان داد نسبت مخاطره برای متغیر سن، ۰/۷۱ می‌باشد که معنی‌دار نبوده است (۱۶). در مطالعه‌ی رویسون و همکاران با به کارگیری مدل کاکس مشخص گردیده است که نسبت مخاطره برای بیماران بالای ۵۰ سال نسبت به زیر ۵۰ سال، برابر با ۰/۵۵ و معنی‌دار می‌باشد. نسبت مخاطره برای بیماران دریافت‌کننده شیمی درمانی نیز برابر با ۴/۸ و معنی‌دار است



قابلیت تفسیر و بحث بالاتری نسبت به مدل کاکس دارد. به ویژه احتمال‌های تجمعی در طول زمان از دیدگاه بالینی و اپیدمیولوژیکی بیش‌تر مورد علاقه هستند. بنابراین با توجه به اینکه سرطان سینه به‌عنوان یکی از مهم‌ترین مشکلات و تهدیدهای بهداشت عمومی در کشور ما محسوب می‌گردد، استفاده از بررسی‌های مبتنی بر تابع بروز تجمعی برای سرطان سینه پیشنهاد می‌گردد.

پیشرفت بیماری یعنی زمانی که سایز تومور کوچک‌تر است، می‌تواند طول عمر بیماران را به‌طور قابل ملاحظه‌ای افزایش دهد. در این مطالعه علی‌رغم اینکه در مدل بروز تجمعی از اطلاعات داده‌های ریسک‌های رقیب هم استفاده شد، اما تقریباً در اکثر متغیرها انحراف معیار و فاصله اطمینان مساوی یا کوچک‌تر از مدل کاکس علت-ویژه به‌دست آمد. از این رو مدل بروز تجمعی که از اطلاعات بیشتری در برآوردها استفاده می‌کند پیشنهاد می‌گردد. همچنین مدل تابع بروز تجمعی

## References

- 1- Nottage MK, Kopciuk KA, Tzontcheva A, Andrulis IL, Bull SB, Blackstein ME. Analysis of incidence and prognostic factors for ipsilateral breast tumour recurrence and its impact on diseasespecific survival of women with node-negative breast cancer. a prospective cohort study. *Breast Cancer Res.* 2006; 8: 44.
- 2- Center of management of noncontiguous diseases. IRAN Ministry of Health and Medical Education. Iran. *Cancer Registry Report.* 2015; 21: 1-10.
- 3- Azizi F, Hatami H, Janghorban M. Epidemiology and control of common diseases. Tehran: Publication of Eshtiagh. 2000; 7-10.
- 4- Jason P, Gray RJ. A proportional hazards model for the subdistribution of a competing risk. *J Am Stat Assoc.* 1999; 94: 496-509.
- 5- Klein JP, Bajorunaite R. Inference for competing risks, In: Advances in survival analysis, Handbook of statistics. Amsterdam: Elsevier. 2004; 291-311.
- 6- Tai BC, Wee J, Machin D. Analysis and design of randomised clinical trials involving competing risks endpoints. *Trials.* 2011; 12: 127.
- 7- Zhang M, Zhang XU, Scheike T. Modeling cumulative incidence function for competing risks data. *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2008; 1: 391-400.
- 8- Jafarabadi M, Mohammadi M, Hajizade E, Fatemi R. An evulation of 5-year survival of metastatic colon and rectal cancer patients using cumulative incidence models. *Koomesh.* 2013. 2: 207-214.
- 9- Nazemi pur M, Mahmoodi M, Zeraati H, Rahimi Furushani A. Analyze the survival of patients with gastric cancer after surgery, based on a flexible model for competing risks. School of Public Health and Institute of Health Research. 2012; 27-38.
- 10- McArdle CS, McMillan DC, Greenlaw N, Morrison DS. Adjuvant radiotherapy and chemotherapy in breast cancer: 30 year follow-up of survival. *BMC Cancer.* 2010; 10: 398

- 11- Grambauer N, Schumacher M, Beyersmann J. Proportional subdistribution hazards modeling offers a summary analysis, even if misspecified. *Stat Med*. 2010; 29: 875-84.
- 12- Mell LK, Jeong JH, Nichols MA, Polite BN, Weichselbaum RR, Chmura SJ. Predictors of competing mortality in early breast cancer. *Cancer*. 2010; 116: 5365-73.
- 13- Lim HJ, Zhang X, Dyck R, Osgood N. Methods of competing risks analysis of end-stage renal disease and mortality among people with diabetes. *BMC Med Res Methodol*. 2010; 10: 97.
- 14- Torner A. Proportional hazards and additive regression analysis of survival for severe breast cancer. Stockholm: Mathematical Statistic Stockholm University; 2004.
- 15- Baldi I, Ciccone G, Ponti A, Rosso S, Zanetti R, Gregori D. An application of the cox-aalen model for breast cancer survival. *Austrian J statistics*. 2006; 35: 77-88.
- 16- Satagopan JM, Ben-Porat L, Berwick M, Robson M, Kutler D, Auerbach AD. A note on competing risks in survival analysis. *Br J Cancer*. 2004; 91: 1229-35.
- 17- Robson ME, Chappuis PO, Satagopan J, et al. A combined analysis of outcome following breast cancer. differences in survival based on BRCA1/BRCA2 mutation status and administration of adjuvant treatment. *Breast Cancer Res*. 2004; 6: 8-17.
- 18- Olsen J, Christensen K, Murray J, Ekbohm A. An introduction to epidemiology for health professionals. New York: Springer, 2010; 5: 14-16.
- 19- Putter H, Andersen P, Geskus R. Competing risks in epidemiology: possibilities and pitfalls. *Int J Epidemiol*. 2012; 41: 861-70.
- 20- Klein JP. Modelling competing risks in cancer studies. *Stat Med*. 2006; 25: 1015-34.
- 21- Latouche A, Boisson V, Chevret S, Porcher R. Misspecified regression model for the subdistribution hazard of a competing risk. *Stat Med*. 2007; 26: 965-74.
- 22- Wolbers M, Koller M, Witteman J. Concordance for prognostic models with competing risks. University of Copenhagen, Department of Biostatistics; 2013.

## Factors Related to the Survival of Patients with Breast Cancer in Hamedan Based on the Competitive Risks

Yaghoubi A<sup>1</sup>, Roshanaei GH<sup>2</sup>, Rafiee M<sup>1</sup>, Tapak L<sup>2</sup>, SedigiPashaki AA<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Dept.of Bio Statistics, Arak University of Medical Sciences, Arak, Iran

<sup>2</sup>Dept.of Bio Statistics, Hamedan University of Medical Sciences, Hamedan, Iran

<sup>3</sup>Mahdiah Radiotherapy Center, Hamedan University of Medical Sciences, Hamedan, Iran

***Corresponding Author:*** Rafiee M, Dept. of Bio Statistics, Arak University of Medical Sciences, Arak, Iran

***E-mail:*** rafeie@yahoo.com

**Received:** 2 Jan 2017    **Accepted:** 11 Jun 2017

***Background and Objective:*** Breast cancer is one of the most common cancers in women worldwide. This study was conducted to analyze the factors related to survival of patients with breast cancer using two models of Cox proportional specific-cause and sub-distribution models (direct modeling of cumulative incidence). These patients were at the competitive risk of death from breast cancer and also death due to other causes that the occurrence of any of these events prevented another from happening.

***Materials and Methods:*** This historical cohort study comprised 573 breast cancer patients who had referred to the Mahdiah medical center of Hamedan during 2004 to 2011 and were followed until 2015. To determine the risk factors among the competitive risks, the Cox specific-cause and cumulative incidence models were fitted. The data were analyzed using the SPSS and R softwares.

***Results:*** The findings showed that among the causes of breast cancer death in the cumulative incidence model, only the tumor size had a significant effect ( $p = 0.0054$ ) and for death due to other causes in the Cox model, the tumor size was also significant ( $P = 0.033$ ). However, the other variables in two models had no significant effect on death.

***Conclusion:*** Considering the significance of the tumor size in the survival of breast cancer patients, the Cox model takes no account of the other risk information with censorship, the cumulative incidence function is recommended to be used in modeling the risk factors in breast cancer.

***Keywords:*** Cumulative survival rate, Competitive risks, Cox model, Breast cancer, Survival