

دانشور

پزشکی

بررسی تأثیر روش‌های مختلف درمانی و جراحی بر میزان بقای بیماران مبتلا به سرطان سینه

نویسندگان: دکتر غلامرضا بابایی^۱، آوات فیضی^{۲*} و مریم کشاورز^۳

۱. دانشیارگروه آمار زیستی دانشکده پزشکی دانشگاه تربیت مدرس

۲. دانشجوی دکتری آمار زیستی دانشگاه تربیت مدرس

۳. مربی گروه زنان و مامایی دانشکده علوم پزشکی شاهرود

Email: awat_feizi@hotmail.com

* نویسنده مسئول:

چکیده

مقدمه و هدف: سرطان پستان از شایع‌ترین علل مرگ زنان میانسال در بسیاری از کشورهای پیشرفته و در حال توسعه است. براساس آخرین آمار منتشر شده از طرف اداره کل مبارزه با بیماری‌ها در سال ۱۳۷۴ سرطان پستان در بین زنان ایرانی بعد از سرطان پوست، شایع‌ترین نوع سرطان است که به ترتیب دارای شیوع ۱۴/۷ درصد و ۱۵/۸ درصد هستند. از آنجا که اغلب بیماران به محض پی بردن به بیماری خود به دنبال تحقیق در مورد نتیجه درمان و آگاهی از مدت زمان بقا پس از درمان هستند، تعیین عوامل مؤثر بر زمان بقا و آگاهی از مدت زمان بقا پس از درمان ضرورت دارد.

روش کار: در این مطالعه برای نیل به اهداف مزبور، وضعیت بقا در ارتباط با ویژگی‌های دموگرافیک، نوع درمان و محل اولیه تومور در مورد ۱۹۴ نفر از بیماران مبتلا به سرطان سینه که طی سال‌های ۱۳۷۰ تا ۱۳۷۲ به انستیتو کانسر بیمارستان امام خمینی تهران مراجعه و تحت درمان قرار گرفته بودند مورد بررسی قرار گرفت و با تهیه جداول طول عمر کاپلان-مایر، احتمال بقا برای ماه‌های مختلف پس از درمان تا مدت پنج سال تعیین و با استفاده از آزمون‌های لگاریتم رتبه‌ای و ویلکاکسون، یکسان بودن توزیع زمان بقا در جوامع مختلف بررسی شد.

یافته‌ها: نتایج حاصل بیانگر یکسان نبودن توزیع زمان بقای بیماران با توجه به محل اولیه ایجاد تومور (احتمال بقا برای بیماران با محل اولیه تومور در سینه چپ کمتر از بیماران دارای تومور اولیه در سینه راست است)، روش‌های مختلف درمانی (احتمال بقا در نتیجه روش جراحی ماستکتومی ساده با مقدار ۶۸٪ از سایر روش‌ها بیشتر و بعد از آن به ترتیب روش‌های جراحی ماستکتومی ۲ رادیکال اصلاح شده، ماستکتومی رادیکال توسعه یافته، ماستکتومی رادیکال و لامپکتومی قرار دارند) و گروه‌های سنی (بیشترین احتمال بقا بعد از ۵ سال برای بیماران ۴۶-۵۵ ساله و کمترین احتمال بقا مربوط به گروه‌های سنی ۶۶-۷۵ و ۳۵-۴۶ بود). همچنین با استفاده از رگرسیون وایبل مناسب‌ترین مدل مخاطره برآزش داده شد که با توجه به آن، احتمال بقای بیماران درمان شده با روش جراحی نسبت به روش رادیوتراپی ۱/۲۹ برابر و احتمال بقای بیماران عمل شده با روش ماستکتومی ساده، ماستکتومی رادیکال اصلاح شده و ماستکتومی رادیکال توسعه یافته نسبت به روش‌های غیرجراحی به ترتیب ۱/۴۸، ۱/۴۶، ۱/۳۴ برابر بیشتر بود که البته با بالا رفتن سن، مدت بقا پس از درمان کاهش می‌یابد.

واژه‌های کلیدی: سرطان پستان، آزمون لگاریتم رتبه‌ای، توزیع زمان بقا، مدل وایبل، روش کاپلان مایر

دوماهنامه علمی - پژوهشی

دانشگاه شاهد

سال سیزدهم - شماره ۵۹

آبان ۱۳۸۴

تاریخ وصول: ۸۱/۱۰/۱۵

تاریخ پذیرش: ۸۳/۹/۱۱

۱. مقدمه

در ایران، مطالعات متعددی برای بررسی جنبه‌های مختلف این بیماری صورت گرفته که عمده آن‌ها توسط مرتضی حیدری و تیمور توکلی راهبری شده است [۴ و ۳].

در مطالعه‌ای که بین سال‌های ۱۹۸۴ تا ۱۹۹۰ بر روی ۵۸۹۲ بیمار مبتلا به سرطان پستان توسط فلداشتاین و همکارانش صورت گرفت، اختلاف معناداری بین زمان بقای بیماران درمان شده به روش جراحی با نگهداری پستان و درمان جراحی با برداشت کامل پستان در شرایطی که سایر عوامل در هر دو گروه یکسان بوده، مشاهده نشد [۱۱]. در سال ۱۹۹۱ توسط مک ویرتر در ادینبورگ، دو روش درمانی ماستکتومی ساده به علاوه رادیوتراپی و ماستکتومی رادیکال و نیز رادیوتراپی به ترتیب روی ۷۵۷ و ۴۱۱ بیمار اجرا شد که میزان بقای ۵ ساله برای دو گروه به ترتیب ۶۲ درصد و ۵۰ درصد به دست آمد [۱۱].

درمان این بیماری ممکن است با روش‌های جراحی، غیرجراحی و توأم صورت پذیرد. باید توجه داشت که درمان در حداقل زمان، به منظور جلوگیری از پیشرفت بیماری و توجه به روش‌های پیشگیری، از عوامل بسیار مؤثر بر نتیجه درمان است [۵]. با توجه به اهمیت این بیماری در بین زنان و پاسخگویی به انتظارات حاصل از درمان، انجام تحقیق در مورد تعیین مدت زمان بقای بیماران ضرورت دارد. مهم‌ترین اهدافی که از تحقیق حاضر دنبال می‌شود بررسی و تعیین بهترین روش درمانی و نوع عمل جراحی است و براساس عملکرد این روش‌ها، میزان بقای بیماران مورد سنجش قرار می‌گیرد. از میان اهداف ثانوی این طرح تحقیقی می‌توان به بررسی تأثیر متغیرهای جنس، محل سکونت (شهر - روستا) و محل تومور در زمان بقای بیمارانی که مورد عمل‌های جراحی و روش‌های درمانی مختلف قرار گرفته‌اند اشاره کرد. بدین منظور، مطالعه‌ای بر روی کلیه بیماران دارای سرطان پستان که در بیمارستان امام خمینی (ره) تهران در سال‌های ۱۳۷۰، ۱۳۷۱، ۱۳۷۲ بستری شده و تحت درمان قرار گرفته‌اند، طراحی شد.

از قرن‌ها پیش، نام سرطان که به رشد و تکثیر غیرمعمول سلول‌ها گفته می‌شود، در متون طبیبی آورده شده است. از دو قرن پیش، شناخت آن مورد توجه قرار گرفته و در چهار دهه گذشته موضوع جنبه جدی‌تر یافته است [۱]. سرطان پستان در کم‌تر از ۲۵ سالگی شایع نیست، اما میزان بروز آن تا ۵۰ سالگی به سرعت افزایش می‌یابد [۲]. در آمریکا سرطان پس از بیماری‌های قلب و عروق، دومین علت شایع مرگ و میر به شمار می‌رود. براساس آمار منتشر شده، مرگ و میر ناشی از سرطان بیش از ۲۱ درصد از مرگ و میرها را به خود اختصاص می‌دهد [۳]. سرطان پستان از شایع‌ترین علل مرگ زنان میانسال در بسیاری از کشورهای پیشرفته است و در کشورهای رو به پیشرفت مانند مصر و تونس هم شیوع بالایی دارد. در ۶۰ سال گذشته، میزان مرگ و میر بر اثر سرطان پستان در همه کشورها افزایش یافته است [۴]. در ایران، سرطان، سومین علت شایع مرگ و میر است [۵]، به طوری که در سال ۱۳۶۹ بیش از ۷/۷ درصد از مرگ و میرها در ایران به علت سرطان بوده است [۵]. شایع‌ترین سرطان در بین زنان، بعد از سرطان پوست با شیوع ۱۵/۸ درصد، سرطان سینه با شیوع ۱۴/۷ درصد است [۸ و ۷، ۶]. بر طبق تحقیقات انجام شده، از عوامل خطر در ایجاد سرطان می‌توان به سن، وضعیت تأهل، محل اقامت (شهر، روستا)، تعداد فرزند، سن بیمار در اولین بارداری، سن بیمار در موقع یائسگی، سن بیمار در موقع اولین قاعدگی، سابقه سرطان سینه در مادر یا خواهر بیمار، سابقه بیماری‌های خوش خیم پستان، سابقه سرطان اولیه تخمدان یا رحم، سابقه رادیوتراپی به قفسه صدری، آنژیوم‌های هیدرولاز لیزومی؛ آلفا - د - گالاکتوزیداز و آلفا - د - مانوزیداز که در کاتابولیس گلیکوپروتئین‌ها، گلیکولپیدها و گلیکوز آمینوگلیکان‌ها دخالت دارند، و ابتلا به هیپوتیروئیدسم بالینی اشاره کرد [۳، ۶، ۹ و ۱۰].

بوده‌ایم. افرادی را که به هر دلیل امکان اطلاع از وضعیت بقای آن‌ها در طول دوره مذکور مقدور نبود به‌عنوان سانسور شده (censored data) در مدل لحاظ کردیم. متغیرهای مستقل در این تحقیق عبارتند از:

- محل اولیه ایجاد تومور که یک متغیر اسمی بوده، رده‌های آن به‌صورت پستان راست و یا چپ است.
 - جنس که یک متغیر اسمی با رده‌های مرد و زن است.
 - محل سکونت بیمار که یک متغیر اسمی بوده، پاسخ آن به‌صورت شهر و روستا است.
 - روش درمان که یک متغیر اسمی است با رده‌هایی به‌صورت رادیوتراپی، شیمی‌درمانی، جراحی، شیمی‌درمانی و جراحی، رادیوتراپی و جراحی، رادیوتراپی و شیمی‌درمانی و جراحی به‌صورت توأم.
 - نوع عمل جراحی که یک متغیر اسمی بوده، دارای رده‌هایی به‌صورت ماستکتومی کامل یا ساده (mastectomy)، ماستکتومی رادیکال (radical mastectomy)، ماستکتومی اصلاح شده (modified radical mastectomy)، ماستکتومی رادیکال توسعه یافته (extended radical mastectomy) و لامپکتومی (lumpectomy) است.
 - سن که یک متغیر نسبی است و در طبقات ده ساله آورده شده است.
- اصولاً در تجزیه و تحلیل داده‌های بقا از سه روش استفاده می‌شود که عبارتند از: جدول طول عمر، روش کاپلان مایر (Kaplan Meier) و مدل‌های آماری. در دو روش اول برای برآورد میزان بقا فقط از مدت زمان بقا استفاده می‌شود و به عبارت دیگر از سایر متغیرها هیچ‌گونه استفاده‌ای نمی‌شود. ولی در روش سوم، کلیه متغیرها وارد مدل می‌شوند و تابع مخاطره با توجه به تأثیر کلیه متغیرها برآورد می‌گردد. اگر حجم نمونه در کلیه گروه‌های تحت مطالعه بیش از ۳۰ باشد از روش جدول عمر استفاده می‌شود. چنانچه حجم نمونه در

با توجه به سوابق موجود در بایگانی مدارک پزشکی بیمارستان، از طریق ارسال پرسشنامه، و پیگیری وضعیت بیمار در یک دوره ۵ ساله پس از دریافت روش درمانی (طول زمان مطالعه) از نظر زنده ماندن و یا زنده نماندن، اطلاعات مورد نیاز جمع‌آوری شد و با تجزیه و تحلیل آماری مناسب، مدت زمان بقای بیماران پس از درمان تعیین، توزیع‌های زمان بقا برای سطوح مختلف متغیرها بررسی، و مناسب‌ترین مدل مدت زمان بقا معرفی گردید.

۲. مواد و روش‌ها

جامعه مورد تحقیق، کلیه بیماران مبتلا به سرطان پستان است که از اول سال ۱۳۷۰ تا پایان اسفند ماه ۱۳۷۲ در انستیتو کانسر بیمارستان امام خمینی (ره) با تشخیص قطعی سرطان پستان تحت درمان قرار گرفته‌اند. بخش عمده اطلاعات، بجز سطح بیماری که به‌علت ناقص بودن پرونده‌های پزشکی قابل دسترسی نبود از پرونده‌های موجود در بایگانی و درمانگاه انستیتو کانسر استخراج شد و بقیه با توجه به پاسخ داده شده به پرسشنامه‌های ارسالی برای بیماران، و مکالمه حضوری و یا تلفنی با بیماران و یا سایر وابستگان جمع‌آوری شده است. از کل ۱۹۴ بیمار بستری شده در مدت مطالعه، از اطلاعات ۸ نفر از بیماران به‌علت ناقص بودن استفاده نشد و اطلاعات مربوط به ۱۸۶ بیمار مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت، اطلاعات دموگرافیک، بالینی و تشخیص در مورد ۱۸۶ بیمار مورد مطالعه به قرار جدول ۱ و ۲ است.

متغیر وابسته در این تحقیق عبارت است از مدت زمان بقای بیمار (برحسب ماه) پس از دریافت روش درمانی، اعم از «فوت کرده»، «زنده مانده» و یا «از وضعیت او اطلاع نداریم».

منظور از زمان بقا که برحسب ماه در نظر گرفته شده عبارت است از: زمان خاتمه اعمال روش درمانی تا زمانی که در پایان دوره پنج ساله بررسی، آزمودنی زنده مانده یا فوت شده و یا از وضعیت وی بی‌اطلاع

۳. یافته‌های تحقیق

با توجه به این که تعداد بیماران در برخی از گروه‌های سنی کم‌تر از ۳۰ است (جدول ۱) به جای جداول طول عمر، جداول خلاصه شده برآورد حد کاپلان مایر برای تعیین زمان بقای بیماران، با توجه به سطوح مختلف متغیرها، در جدول ۳ تا ۸ آورده شده است.

نتایج به‌دست آمده در مورد تأثیر متغیر جنس که در جدول ۳ آمده حاکی است که در کلیه سطوح مربوط به زمان بقا (برحسب ماه) احتمال بقا برای زنان بیش‌تر از مردان است و هرچه از زمان اعمال روش درمانی فاصله بیش‌تر گرفته می‌شود احتمال بقا کاهش می‌یابد. فاصله اطمینان‌های محاسبه شده برای هر دو جنس در مورد احتمال بقا پس از اعمال روش درمانی نیز مؤید همین مطلب است. مثلاً بعد از ۶۰ ماه برای مردان با اطمینان ۹۵ درصد، احتمال بقا در فاصله حداقل ۰/۲۲ و حداکثر ۰/۶۲ است، در حالی که برای زنان احتمال بقا حداقل ۰/۵۲ و حداکثر ۰/۶۹ است.

در مورد اثرگذاری متغیر محل سکونت که در جدول ۴ آمده، نتایج بیانگر این است که عموماً با توجه به محاسبات انجام شده برای هر یک از زمان‌های ذکر شده، روستاییان از شانس بقای بیش‌تری نسبت به شهری‌ها برخوردارند.

در مورد بررسی تأثیر موقعیت تومور (پستان راست و چپ) بر احتمال بقا، نتایجی که در جدول ۵ آمده نشان می‌دهد، به‌طور کلی، وقوع سرطان سینه که محل تومور در سینه چپ قرار داشته باشد خطرناک‌تر است، زیرا همان‌گونه که در جدول مشاهده می‌شود احتمال بقا در کلیه سطوح مربوط به زمان بقا برحسب ماه، کم‌تر از حالت قرار داشتن تومور در سینه راست است و احتمال بقا بعد از ۵ سال برای بیماران با محل اولیه تومور در سینه چپ ۰/۵۲ است، در حالی که برای سینه راست ۰/۷۷ است. همچنین یکسان نبودن توزیع بقای بیماران با توجه به محل اولیه ایجاد تومور با $P\text{-Value} = ۰/۰۲$ نتیجه می‌شود.

برخی از گروه‌ها کم‌تر از ۳۰ باشد روش حد حاصلضرب (کاپلان مایر) مناسب‌تر است [۱۳ و ۱۲] که در این مطالعه برای تعیین توزیع زمان بقا از این روش استفاده شده است. از آن‌جا که تقریباً زمان بقا برای گروه‌های مختلف یکسان نیست، ترسیم نمودارهای توابع زمان بقای برآورد شده، چگونگی اختلاف را نمایش می‌دهد؛ اما فقط یک نظر اجمالی در مورد اختلاف بین توزیع‌ها را به‌دست می‌دهد و نمی‌تواند بیان‌کننده چگونگی اختلاف بین دو توزیع باشد. برای بیان این اختلاف، یک آزمون آماری لازم است. با توجه به این که آزمون ویلکاکسون آزمونی مناسب برای تعیین یکسان بودن و یا نبودن توزیع‌های بقای دو جامعه است [۱۲]، این آزمون برای مقایسه یکسان بودن توزیع بقا برای متغیرهای جنس، محل سکونت و محل اولیه ایجاد تومور که متغیرهای دو حالتی هستند، مورد استفاده قرار گرفته است. برای تعیین یکسان بودن توزیع‌های بقا، متغیرهای روش درمان، نوع عمل، و گروه‌های سنی که متغیرها با رده‌هایی بیش‌تر از دو حالت هستند و داده‌ها به‌صورت ناتمامند آزمون لگ رنک مناسب است [۱۴ و ۱۲] که در این تحقیق از آن استفاده شده است.

برای تعیین میزان تأثیر سطوح مختلف متغیرها بر احتمال بقا، از مدل زمان شکست شتابیده (accelerated failure time model) که توسط رابین وایتز (Rabinowitz) برای داده‌های ناتمام فاصله‌ای پیشنهاد شده استفاده گردیده است [۱۴]. چنانچه نتوان تابع خطر را تعیین کرد، مدل رگرسیون کاکس که یک مدل ناپارامتری است مورد استفاده قرار می‌گیرد [۱۵ و ۱۲]؛ اما اگر خطر به‌صورت یکنواخت با گذشت زمان کاهش و یا افزایش یابد بهتر است از مدل وایبل به‌جای مدل رگرسیون کاکس استفاده شود [۱۲] که به‌علت مناسب بودن مدل وایبل، با استفاده از آن، مناسب‌ترین مدل مخاطره برای سطوح مختلف متغیرها برآزش داده شد [۱۳، ۱۴، ۱۵ و ۱۶].

جدول ۱. توزیع فراوانی بیماران برحسب سن و جنس

جمع		جنس				گروه‌های سنی برحسب سال
درصد	تعداد	مرد		زن		
		درصد	تعداد	درصد	تعداد	
۱۴/۵	۲۷	۱۰	۱	۱۴/۷	۲۶	۲۶-۳۵
۲۷/۵	۵۱	۳۰	۳	۲۷/۳	۴۸	۳۶-۴۵
۲۵/۸	۴۸	۳۰	۳	۲۶/۱	۴۶	۴۶-۵۵
۲۳/۱	۴۳	۱۰	۱	۲۳/۹	۴۲	۵۶-۶۵
۷	۱۳	۱۰	۱	۶/۲	۱۲	۶۶-۷۵
۲/۱	۴	۱۰	۱	۱/۸	۳	۷۶-۸۵
۱۰۰	۱۸۶	۱۰۰	۱۰	۱۰۰	۱۷۶	جمع

جدول ۲. توزیع جغرافیایی و بالینی

محل تومور		محل سکونت		نوع متغیر	فراوانی درصد
سینه راست	سینه چپ	روستا	شهر		
۷۲	۱۱۴	۳۰	۱۵۶		فراوانی
۳۸/۶	۶۱/۳	۱۶/۱	۸۳/۹		درصد از کل

جدول ۳. توزیع فراوانی احتمال بقای بیماران برحسب جنس براساس روش کاپلان مایر

مدت زمان بقا برحسب ماه					جنس و احتمال بقا	
بعد از ۶۰ ماه	بعد از ۴۸ ماه	بعد از ۳۶ ماه	بعد از ۲۴ ماه	بعد از ۱۲ ماه	احتمال بقا	زن
۰/۶۱	۰/۸۴	۰/۷۶	۰/۸۹	۰/۹۴		
(۰/۵۲-۰/۶۹)	(۰/۷۷-۰/۸۹)	(/۶۸-۰/۸۲)	(۰/۸۳-۰/۹۳)	(۰/۸۹-۰/۹۶)		
۰/۵۸	۰/۵۸	۰/۷	۰/۷	۰/۹	احتمال بقا	مرد
(۰/۲۲-۰/۶۲)	(۰/۳۲-۰/۸۹)	(۰/۲۲-۰/۸۲)	(۰/۳۳-۰/۸۹)	(۰/۴۷-۰/۹۸)	فاصله اطمینان برای احتمال بقا	

جدول ۴. توزیع فراوانی احتمال بقای بیماران برحسب محل سکونت براساس روش کاپلان مایر

درصد	تعداد بیمار	مدت زمان بقا برحسب ماه					محل سکونت و احتمال بقا	
		بعد از ۶۰ ماه	بعد از ۴۸ ماه	بعد از ۳۶ ماه	بعد از ۲۴ ماه	بعد از ۱۲ ماه	احتمال بقا	روستا
۱۶/۱	۳۰	۰/۶۰	۰/۸۰	۰/۸۵	۰/۸۵	۰/۹۶		
		(/۳۶-۰/۷۷)	(/۵۸-۰/۹۱)	(/۶۵-۰/۹۴)	(/۶۵-۰/۹۴)	(/۷۸-۰/۹۹)	فاصله اطمینان برای احتمال بقا	
۸۳/۹	۱۵۶	۰/۶۱	۰/۷۴	۰/۸۳	۰/۸۸	۰/۹۳	احتمال بقا	شهر
		(۰/۵۲-۰/۶۹)	(/۶۶-۰/۸۱)	(/۷۶-۰/۸۸)	(/۸۲-۰/۹۳)	(/۸۸-۰/۹۶)	فاصله اطمینان برای احتمال بقا	

مربوط در این تحلیل لحاظ نشد. از طرفی یکسان نبودن توزیع بقای بیماران در گروه‌های مختلف سنی با $P\text{-Value}=0/0001$ نتیجه می‌شود.

برای بررسی تأثیر همزمان کلیه متغیرها بر زمان بقا (t) از روش رگرسیون استفاده شد. با توجه به آن‌که میزان خطر با گذشت زمان به‌طور یکنواخت افزایش می‌یافت، مدل رگرسیون وایبل، مناسب‌ترین مدل برای برازش داده‌ها تشخیص داده شد که با استفاده از نرم‌افزار stata/win و با استفاده از رگرسیون وایبل و روش (stepwise) مناسب‌ترین مدل برای تابع خطر $h(t|x)$ به صورت:

$$h(+1x)=t^{0.336} \exp(-9.146 - 0.28Z_1 - 0.392Z_2 - 0.382Z_3 - 0.3Z_4 + 0.011Z_5)$$

برآورد گردید. در مدل فوق متغیرهای z_1 تا z_5 به ترتیب، درمان به روش جراحی، عمل به روش ماستکتومی ساده، عمل به روش ماستکتومی رادیکال اصلاح شده، عمل به روش ماستکتومی رادیکال توسعه یافته، و سن هستند و هیچ یک از متغیرهای جنس، محل سکونت و محل اولیه ایجاد تومور در مدل وارد نشده‌اند که نشان می‌دهد این متغیرها بر تابع بقا تأثیرات قابل ملاحظه ندارند.

تأثیر متغیر روش جراحی (ضریب رگرسیونی z_1) بنابر نتایج حاصل از برازش مدل فوق حاکی است که بر تابع مخاطره تأثیر منفی و برتابع بقا تأثیر مثبت دارد. به‌علاوه احتمال بقای بیماران درمان شده با روش جراحی نسبت به بیماران درمان شده با روش رادیوتراپی به اندازه $1/129$ برابر بیشتر است.

ضریب رگرسیونی متغیر z_2 میزان تأثیرگذاری متغیر روش عمل به روش ماستکتومی را برابر $0/392$ - نشان می‌دهد. این متغیر بر تابع بقا، تأثیر مثبت داشته، احتمال بقای بیماران درمان شده با این روش نسبت به روش‌های غیرجراحی $1/479$ برابر بیشتر است.

نتیجه بررسی میزان بقای بیماران برحسب نوع عمل جراحی اعمال شده بر روی آن‌ها که در جدول ۶ آمده حاکی است که در اکثر سطوح مرتبط با زمان بقا (برحسب ماه)، به‌ویژه بعد از ۵ سال، احتمال زنده ماندن در نتیجه روش عمل جراحی ماستکتومی ساده، با احتمال بقا برابر $0/68$ از سایر روش‌ها قوی‌تر عمل کرده و بعد از آن به ترتیب روش‌های جراحی ماستکتومی ۲ رادیکال اصلاح شده، ماستکتومی رادیکال توسعه یافته، و ماستکتومی رادیکال و لامپکتومی قراردارند.

فاصله اطمینان‌های محاسبه شده که در این جا آورده نشده‌اند نیز به‌طور کلی مؤید نتایج فوق است. برای مثال حداقل احتمال بقا که معادل با کران پایین فاصله اطمینان است همواره در روش ماستکتومی ساده از حداقل احتمال بقا در مورد روش ماستکتومی ۲ رادیکال اصلاح شده بیش‌تر است و در مورد حداکثر احتمال بقا که معادل با کران بالای فاصله اطمینان است باز هم این مورد صدق می‌کند. همچنین یکسان نبودن توزیع بقای بیماران در رابطه با نوع عمل جراحی را به‌علت بالا بودن مقدار $P\text{-Value}$ در سطح اطمینان ۹۵ درصد و حتی ۹۰ درصد نمی‌توان نتیجه گرفت.

بررسی تأثیر نوع روش درمانی که نتایج مربوط به آن در جدول ۷ آمده نشان می‌دهد که بیش‌ترین احتمال بقا بعد از ۵ سال برای بیماران درمان شده مربوط به روش شیمی درمانی و رادیوتراپی ($0/75$) و کم‌ترین احتمال مربوط به بیماران درمان شده با روش شیمی درمانی ($0/1750$) است. همچنین یکسان نبودن توزیع بقای بیماران درمان شده با روش‌های مختلف درمانی با $P\text{-Value} = 0/017$ نتیجه می‌شود.

بررسی احتمال بقا در گروه‌های سنی مختلف در بیماران مبتلا که نتایج آن در جدول ۸ آمده نشان می‌دهد بیش‌ترین احتمال بقا بعد از ۵ سال برای بیماران ۴۶-۵۵ ساله است و کم‌ترین احتمال مربوط به گروه‌های سنی ۶۶-۷۵ و ۲۶-۳۵ است. لازم به ذکر است گروه سنی ۷۶-۸۵ به‌علت کوچک بودن فراوانی

جدول ۵. توزیع فراوانی احتمال بقای بیماران برحسب محل اولیه تومور براساس روش کاپلان مایر

درصد	تعداد بیمار	مدت زمان بقا برحسب ماه					محل اولیه تومور و احتمال بقا	
		بعد از ۶۰ ماه	بعد از ۴۸ ماه	بعد از ۳۶ ماه	بعد از ۲۴ ماه	بعد از ۱۲ ماه		
۶۱/۳	۱۱۴	۰/۵۲	۰/۶۹	۰/۸۰	۰/۸۵	۰/۹۳	احتمال بقا	پستان چپ
		۰/۴۱-۰/۶۲	۰/۵۹-۰/۷۷	۰/۷۱-۰/۸۷	۰/۷۷-۰/۹۱	۰/۸۷-۰/۹۶	فاصله اطمینان برای احتمال بقا	
۳۸/۶	۷۲	۰/۷۰	۰/۸۶	۰/۸۸	۰/۹۲	۰/۹۴	احتمال بقا	پستان راست
		۰/۶۲-۰/۸۶	۰/۷۴-۰/۹۳	۰/۷۷-۰/۹۴	۰/۸۲-۰/۹۶	۰/۸۵-۰/۹۷	فاصله اطمینان برای احتمال بقا	

جدول ۶. توزیع فراوانی و احتمال بقای بیماران برحسب نوع عمل جراحی براساس جدول کاپلان مایر

درصد	تعداد بیماران	بعد از ۶۰ ماه	بعد از ۴۸ ماه	بعد از ۳۶ ماه	بعد از ۲۴ ماه	بعد از ۱۲ ماه	زمان بقا		
							نوع عمل		
۲۱/۵	۴۰	۰/۵۰	۰/۵۵	۰/۶۷	۰/۷۸	۰/۸۷	بدون عمل		
۸/۶	۱۶	۰/۶۸	۰/۸۵	۰/۹۳	۰/۹۳	۰/۹۳	ماستکتومی		
۶/۵	۱۲	۰/۵۵	۰/۹۱	۰/۹۱	۰/۹۱	۰/۹۱	ماستکتومی رادیکال		
۵۲/۷	۹۸	۰/۶۶	۰/۸۱	۰/۸۸	۰/۹۲	۰/۹۷	ماستکتومی رادیکال اصلاح شده		
۹/۷	۱۸	۰/۵۵	۰/۷۱	۰/۷۹	۰/۸۷	۰/۸۷	ماستکتومی رادیکال توسعه یافته		
۱/۱	۲	۰/۵۰	۰/۵۰	۰/۵۰	۰/۵۰	۱	لامپکتومی		
۱۰۰	۱۸۶	جمع کل							

جدول ۷. توزیع فراوانی و احتمال بقا برای بیماران برحسب نوع روش درمانی براساس جدول کاپلان مایر

درصد	تعداد بیماران	بعد از ۶۰ ماه	بعد از ۴۸ ماه	بعد از ۳۶ ماه	بعد از ۲۴ ماه	بعد از ۱۲ ماه	زمان بقا	
							روش درمان	
۱۴/۵	۲۷	۰/۵۸	۰/۵۸	۰/۷۱	۰/۷۶	۰/۸۵	راديو تراپی	
۴/۳	۸	۰/۱۷	۰/۳۵	۰/۵۲	۰/۸۷	۰/۸۷	شیمی درمانی	
۳۵/۸	۱۰۰	۰/۶۹	۰/۸۵	۰/۹۰	۰/۹۳	۰/۹۶	جراحی	
۱۵/۶	۲۹	۰/۴۵	۰/۷۱	۰/۸۸	۰/۸۸	۰/۹۲	جراحی و راديو تراپی	
۴/۳	۸	۰/۵۷	۰/۵۷	۰/۵۷	۰/۷۱	۱	جراحی و شیمی درمانی	
۲/۷	۵	۰/۷۵	۰/۷۵	۰/۷۵	۰/۷۵	۱	شیمی درمانی و راديو تراپی	
۴/۸	۹	۰/۵۴	۰/۷۲	۰/۸۷	۰/۸۷	۰/۸۷	هر سه روش به صورت توأم	

جدول ۸. توزیع فراوانی و احتمال بقای بیماران برحسب گروه‌های سنی براساس جدول کاپلان مایر

درصد	تعداد بیماران	بعد از ۶۰ ماه	بعد از ۴۸ ماه	بعد از ۳۶ ماه	بعد از ۲۴ ماه	بعد از ۱۲ ماه	زمان بقای ماه (گروه‌های سنی سال)	
۱۴/۵	۲۷	۰/۵۵	۰/۸۲	۰/۸۸	۰/۹۲	۰/۹۲	۲۶-۳۵	
۲۷/۴	۵۱	۰/۶۱	۰/۷۵	۰/۸۴	۰/۸۷	۰/۹۶	۳۶-۴۵	
۲۵/۸	۴۸	۰/۷۳	۰/۸۸	۰/۹۱	۰/۹۳	۰/۹۵	۴۶-۵۵	
۲۳/۱	۴۳	۰/۵۸	۰/۶۷	۰/۸۳	۰/۸۹	۰/۹۲	۵۶-۶۵	
۷	۱۳	۰/۵۰	۰/۵۰	۰/۶۶	۰/۹۰	۱	۶۶-۷۵	

آمده در تحقیق حاضر می‌تواند ناشی از اعمال روش درمانی ماستکتومی رادیکال توسعه یافته و رادیوتراپی باشد که در مورد بیماران با ضایعه وخیم‌تر انجام می‌شود.

ارزیابی بقای طولانی مدت بیماران، موضوع دیگری است که می‌تواند اهمیت خاص داشته باشد. این موضوع اخیراً در یک تحقیق گسترده بر روی ۳۷۰ هزار بیمار مبتلا به این سرطان با به‌کارگیری یک تکنیک آماری جدید تحت عنوان تحلیل دوره (period analysis) در آلمان و فنلاند انجام گردیده و مشخص شده که این روش منجر به ایجاد برآوردهای مناسب‌تر از میزان بقای طولانی مدت بیماران در مقایسه با مدل‌های معمولی می‌شود [۱۷ و ۱۸]. بر این اساس پیشنهاد می‌گردد مدل مزبور در تحقیقات آتی روی بیماران کشور به‌کار رفته شود.

اخیراً به‌کارگیری مدل‌های پیشرفته تحلیل بقا، همانند مدل‌های شکست (frailty model) و مدل‌های آثار تصادفی، به‌ویژه در ارزیابی نقش عوامل خانوادگی و محیطی و نیز در مورد داده‌های مربوط به خوشه‌های خانوادگی، به‌منظور ارزیابی همگنی وقوع بیماری در این خوشه‌ها با لحاظ دیگر عوامل تأثیرگذار توسعه یافته است.

مطالعات مشابهی در نقاط مختلف کشور در مورد بیماری سرطان سینه انجام گردیده که از آن جمله می‌توان به مطالعه انجام شده در سال ۷۵ در تبریز اشاره کرد که در آن، عملکرد جراحی از نوع MRM و رژیم‌های شیمی درمانی CMF و CAF به‌تنهایی و در کنار هم بر بقای بیماران مبتلا ارزیابی گردید. نتیجه تحقیق مزبور نشان داد روش توأم جراحی و شیمی‌درمانی مؤثرترین روش است [۱۰].

در مطالعات دیگری که عمدتاً در استان یزد در قالب تزه‌های دکتری تخصصی جراحی انجام گردیده در غالب موارد، در مورد نقش عوامل دموگرافیک نتایجی مشابه با تحقیق حاضر به‌دست آمده است. در یکی از این تحقیقات، به‌طور خاص، اثر نوع عمل جراحی بر

سنجش میزان اثرگذاری روش عمل جراحی ماستکتومی رادیکال اصلاح شده با توجه به ضریب رگرسیونی به‌دست آمده که برابر (۰/۳۸۲) است نشان می‌دهد این متغیر بر تابع بقا تأثیر مثبت داشته و احتمال بقای بیماران درمان شده با این روش نسبت به روش‌های غیرجراحی ۱/۴۶۵ برابر بیشتر است.

ارزیابی تأثیر روش ماستکتومی رادیکال توسعه یافته به‌عنوان یک متغیر که ضریب رگرسیونی مربوط به آن ۰/۳۰۰- است، نشان داد این متغیر بر تابع بقا، تأثیر مثبت داشته، احتمال بقای بیماران درمان شده با این روش نسبت به روش‌های غیرجراحی ۱/۴۷۹ برابر بیشتر است.

ضریب رگرسیونی متغیر سن نیز که در این تحقیق تأثیر آن در حضور سایر متغیرها ارزیابی گردید برابر ۰/۱۱۱ است که مثبت بودنش نشان می‌دهد این متغیر بر تابع مخاطره تأثیر مثبت و بر تابع بقا تأثیر منفی دارد. برای مقایسه زمان بقا در دو سن متفاوت، نسبت مخاطره به‌صورت $\exp\beta_5k$ است که بیان می‌کند خطر مرگ براساس سن k سال نسبت به سن مرجع است و در نتیجه نسبت مخاطره به ازای افزایش ۱۰، ۲۰، ۳۰، ۴۰ سال نسبت به سن مرجع به‌ترتیب ۱/۱۱، ۱/۲۴، ۱/۳۹ و ۱/۵۵ است و به بیان دیگر، بیماران ۶۵ ساله ۱/۵۵ برابر بیش از بیماران ۲۵ ساله در معرض خطر هستند.

۴. بحث و پیشنهادها

نتیجه به‌دست آمده توسط فلداشتاین و همکاران او (بخش مقدمه مقاله) با نتایج به‌دست آمده در این تحقیق که یکسان نبودن توزیع بقا برای سطوح مختلف جراحی ($p_value < 0/05$) را نشان می‌دهد مشابه است. از طرفی، مطالعه انجام شده توسط مک ویرتر (بخش مقدمه مقاله) نشان داد که میزان بقای بیماران در پی درمان به‌وسیله روش‌های رادیوتراپی و جراحی به‌صورت توأم، بعد از ۵ سال ۰/۴۵۳۵ است که پایین بودن نسبی این میزان در مقایسه با میزان‌های به‌دست

قدردانی

از مدیریت و پرسنل بایگانی آمار و مدارک پزشکی بیمارستان امام خمینی (ره) که در جمع‌آوری داده‌ها مساعدت کرده‌اند تشکر و قدردانی می‌شود.

منابع

۱. پارک، جان اورت، درسنامه پزشکی پیشگیری و اجتماعی. شجاعی تهرانی، دکتر حسین. دانشگاه علوم پزشکی گیلان چاپ سوم. بهار ۱۳۷۵.
۲. رفغانی، ایرج، سرطان، تشخیص پیش رس سرطان در زنان، تهران، مؤسسه انتشارات امیرکبیر، آبان ۱۳۴۳.
۳. پوردهقان، علی وهکاران، توزیع ریسک فاکتورهای شناخته شده سرطان سینه در بیماران مبتلای عمل شده، تز دکتری تخصصی جراحی، دانشگاه علوم پزشکی یزد، ۱۳۷۵.
۴. دهقان طرزرجایی، محمدعلی، بررسی بقای بیماران سرطان سینه پس از درمان (جراحی - درمان کمکی)، تز دکتری تخصصی جراحی، دانشگاه علوم پزشکی یزد، ۱۳۷۵.
۵. جمالیان دکتر رضا، اطلاعاتی درباره رادیولوژی با پرتودرمانی، سازمان مبارزه با سرطان. فاروس ایران،
۶. راش، بن جامین، بیماری‌های پستان، ترجمه ابراهیم هرمزی بورشان، خاورمیانه، چاپ اول،
۷. ایلخانی، مهناز، روش‌های جدید مراقبتی در سرطان. تهران. انتشارات مؤلف، ۱۳۷۰.
۸. مقبل فر، زیبا، تجزیه و تحلیل ثبت موارد سرطانی کشور سال ۱۳۶۵. اداره کل مبارزه با بیماری‌ها، آذرماه ۱۳۷۴.
۹. ناظم ناصر، حبیب ا. وسعید، تشخیص و درمان بیماری‌های سرطان پستان، عروق و لنفاوی، چاپ اول ۱۳۶۷.
۱۰. یوسفی، هوشنگ، بررسی نقش تاموکسفن در ۲۰۰ بیمار مبتلا به سرطان سینه در بخش رادیوتراپی بیمارستان امام خمینی (ره) تبریز، تز دکتری تخصصی جراحی، ۱۳۷۶.
11. Leflal L. 100 years of Breast cancer Halsted to Fisher American college of Surgeons Bulletin 1994; 79:8:12-20.
۱۲. چپ. تی.لی، تحلیل بقای کاربردی، کاظم نژاد، دکتر انوشیروان، دانشگاه تربیت مدرس، چاپ اول ۱۳۸۰.
13. Klien, J.P and moesberger, M.L, Survival analysis Techniques for Censored and Truncated data, Springer-verlag 1997, New york.

مراحل مختلف بیماری و در گروه‌های مختلف سنی با محاسبه احتمال بقای مربوط ارزیابی گردیده است که بر این اساس می‌توان به‌عنوان یک کار تکمیلی، در راستای تحقیق حاضر، به ارزیابی تأثیر روش‌های درمانی به‌کار رفته در این تحقیق - که از تنوع بیش‌تری برخوردارند و البته با لحاظ مراحل بیماری در گروه‌های مختلف سنی بیماران - بر احتمال بقا با به‌کارگیری مدل‌های جدید فوق‌الذکر پرداخت [۴ و ۳]. همان‌گونه که اشاره شد از اهم اهدافی که در این تحقیق دنبال می‌شد تعیین بهترین روش درمانی و نوع عمل جراحی و برآورد احتمال بقا در پی اجرا و به‌کارگیری هر روش درمانی و عمل جراحی و نیز بررسی تأثیر متغیرهای جنس، محل تومور و محل سکونت بیماران بر میزان بقا بود. در بخش نتایج ملاحظه می‌شود بر مبنای تعداد بیماری که در این تحقیق حضور داشته‌اند تأثیر هر یک از موارد بالا بر احتمال بقا به چه شکل بوده است. بنابراین پیشنهاد می‌شود نتایج تحقیق حاضر، مقدمه تحقیقات جامع‌تر بر مبنای نمونه وسیع‌تر با لحاظ بحث‌های مطرح شده فوق‌تر قرار گیرد و در صورت تأیید نتایج این تحقیق یا حصول نتایج دیگر، جامعه پزشکان و جراحان محترم متناسب با تأثیر خاص جنس، محل تومور، شدت ضایعه و حتی محل سکونت بیمار، از آن نوع روش درمانی و عمل جراحی که در هر یک از موارد بالا منجر به بالاترین احتمال بقا می‌شود، استفاده کنند. با توجه به حساسیت موضوع درمان این بیماری که دومین سرطان شایع در بین زنان است و نیز با توجه محدودیت‌های موجود در این مطالعه از قبیل تکمیل نبودن پرونده‌های پزشکی بیماران، پیشنهاد می‌شود بر مبنای اطلاعات موجود و به‌کارگیری کاراترین روش‌های آماری، مطالعه‌ای آینده نگر طراحی گردد تا با اطلاعات جامع‌تری که جمع‌آوری می‌شود نتایج بهتری حاصل آید.

17. Lawless J.F. Statistical models and methods for lifetime data. Wiley, New york(1982).
18. Berner, H, et al, Use of period analysis for providing more up- to- date estimates of long term survival rates: empirical evaluation amonge 370000 cancer patient,int. J. epidemiology. 456 (2003).
14. Hosmer. D and Lemeshow. S, Applied Survival analysis, John Wiley 1999, New York.
15. Rabinowitz D.Tsiatis A.and Aragon J. Regression with interval censored data. Biometrika, 82,501-513(1995).
16. Elisa T.Lee statistical Methods for survival data analysis. Published in United state, Second Edition (1992).