



## Original Article



# Investigating Factors Affecting the Survival of Breast Cancer Patients Using the Mixture Cure Model

Neda Ranjbar<sup>1</sup> , Ghodratollah Roshanaei<sup>2</sup>, Zahra Keshtpour Amlashi<sup>3</sup>, Jalal Poorolajal<sup>4</sup>, Leili Tapak<sup>2\*</sup> 

<sup>1</sup> Department of Biostatistics, School of Public Health, Hamadan University of Medical Sciences, Hamadan, Iran

<sup>2</sup> Department of Biostatistics, School of Public Health, Modeling of Noncommunicable Diseases Research Center, Hamadan University of Medical Sciences, Hamadan, Iran

<sup>3</sup> Cancer Research Center, Hamadan University of Medical Sciences, Hamadan, Iran

<sup>4</sup> Department of Epidemiology, School of Public Health, Modeling of Noncommunicable Diseases Research Center, Hamadan University of Medical Sciences, Hamadan, Iran

## Abstract

### Article history:

**Received:** 11 April 2023

**Revised:** 14 June 2023

**Accepted:** 09 August 2023

**ePublished:** 17 September 2023

**\*Corresponding author:** Leili Tapak, Department of Biostatistics, School of Public Health, Modeling of Noncommunicable Diseases Research Center, Hamadan University of Medical Sciences, Hamadan, Iran.  
Email: l.tapak@umsha.ac.ir

**Background and Objective:** Breast cancer is the second leading cause of death in women. Prognostic factors for cancer using appropriate statistical models with data structure not only help in choosing a more appropriate treatment method in the short term but can also play a significant role in identifying high-risk patients in the long term. This study aimed to determine the factors associated with survival in breast cancer patients using a Mixture Cure model.

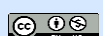
**Materials and Methods:** This retrospective cohort study was conducted from 2011 to 2021. A total of 767 breast cancer patients were referred to the Mahdiah Medical Diagnostic Center in Hamadan, Iran. Clinical and demographic information was collected by contacting the individuals through telephone calls. A Mixture Cure model was used to analyze the collected data. Data analysis was performed using smcure in R.4.0.5 software.

**Results:** Of the 767 breast cancer patients followed up for 10 years, 58(6.7%) individuals died. The mean (standard deviation) age at diagnosis was 49.23(10.85) years. In univariate analysis, clinical and demographic features, including age, first treatment, marital status, disease recurrence, type of pathology, invasion of lymphatic vessels, and in multivariate analysis, first treatment and disease recurrence had a significant association with patient survival ( $P < 0.05$ ).

**Conclusion:** According to the findings of this study, first treatment and disease recurrence were identified as factors associated with the survival of breast cancer patients. The impact of first treatment and disease recurrence on survival highlights the importance of early diagnosis, appropriate diagnostic and therapeutic services, and improving the quality of life of patients. On the other hand, the relatively high survival rate in patients referred to the Mahdiah Medical Center may indicate the importance of creating such centers for various diseases.

**Keywords:** Breast Neoplasms, Mixture Cure Model, Survival Analysis

**Please cite this article as follows:** Ranjbar N, Roshanaei Gh, Keshtpour Amlashi Z, Poorolajal J, Tapak L. Investigating Factors Affecting the Survival of Breast Cancer Patients Using the Mixture Cure Model. *Avicenna J Clin Med.* 2023; 30(2): 81-89. DOI: 10.32592/ajcm.30.2.81



## بررسی عوامل مؤثر بر بقای بیماران مبتلا به سرطان پستان با استفاده از مدل شفایافتگی آمیخته

ندا رنجبر<sup>۱</sup> ID، قدرت‌الله روشنایی<sup>۲</sup>، زهرا کشت پور املشی<sup>۳</sup>، جلال پورالعجل<sup>۴</sup>، لیلی تاپاک<sup>۲\*</sup> ID

<sup>۱</sup> گروه آمار زیستی، دانشکده‌ی بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی همدان، همدان، ایران  
<sup>۲</sup> گروه آمار زیستی، دانشکده‌ی بهداشت، مرکز تحقیقات مدل‌سازی بیماری‌های غیرواگیر، دانشگاه علوم پزشکی همدان، همدان، ایران  
<sup>۳</sup> مرکز تحقیقات سرطان، دانشگاه علوم پزشکی همدان، همدان، ایران  
<sup>۴</sup> گروه اپیدمیولوژی، دانشکده‌ی بهداشت، مرکز تحقیقات مدل‌سازی بیماری‌های غیرواگیر، دانشگاه علوم پزشکی همدان، همدان، ایران

### چکیده

**سابقه و هدف:** سرطان پستان علت دوم مرگ و میر در زنان است. عوامل پیش‌آگهی سرطان با استفاده از مدل‌های آماری مناسب با ساختار داده‌ها، نه تنها در کوتاه‌مدت به انتخاب روش درمانی مناسب‌تر کمک می‌کند، بلکه می‌تواند در درازمدت در شناسایی بیماران در معرض خطر نیز نقش بسزایی ایفا کند. هدف از مطالعه‌ی حاضر تعیین عوامل مرتبط با بقای بیماران مبتلا به سرطان پستان با استفاده از مدل شفایافتگی آمیخته است.

**مواد و روش‌ها:** این مطالعه، مطالعه‌ی هم‌گروهی گذشته‌نگر است. طی سال‌های ۱۳۹۰ تا ۱۴۰۰، ۷۶۷ بیمار مبتلا به سرطان پستان به مرکز ام‌آر‌آی مهدیه‌ی همدان مراجعه کردند. طی تماس تلفنی با این افراد، اطلاعات آسیب‌شناسی بالینی و جمعیت‌شناختی آن‌ها ثبت شد. برای تحلیل داده‌ها از مدل شفایافتگی آمیخته استفاده شد. تحلیل داده‌ها با استفاده از smcure در نرم‌افزار R.4.0.5 انجام گرفت. سطح معنی‌داری کمتر از ۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

**یافته‌ها:** از ۷۶۷ بیمار مبتلا به سرطان پستان که به‌مدت ۱۰ سال پیگیری شدند، ۵۸ نفر (۷/۶ درصد) فوت کردند. میانگین (انحراف معیار) سن در زمان تشخیص (۱۰/۸۵) ۴۹/۲۳ سال بود. در آنالیز تک‌متغیره، ویژگی‌های آسیب‌شناسی بالینی و جمعیت‌شناختی شامل سن، اولین درمان، وضعیت تأهل، عود بیماری، نوع پاتولوژی، تهاجم به عروق لنفاوی (Lymphatic Vascular Invasion (LVI و در آنالیز چندمتغیره، اولین درمان و عود بیماری ارتباط معنی‌داری با شفایافتگی بیماران داشتند ( $P < 0/05$ ).

**نتیجه‌گیری:** مطابق نتایج مطالعه‌ی حاضر، اولین درمان و عود بیماری از عوامل مرتبط با شفای بیماران مبتلا به سرطان پستان شناخته شدند. تأثیر اولین درمان و عود بیماری در میزان بقا، تأییدگر اهمیت تشخیصی زودهنگام این بیماری، ارائه‌ی خدمات تشخیصی و درمانی مناسب و همچنین بهبود کیفیت زندگی بیماران است. از طرفی، میزان بقای به‌نسبت بالا در بیماران مراجعه‌کننده به مرکز تشخیصی درمانی مهدیه می‌تواند اهمیت ایجاد چنین مراکز را برای بیماری‌های مختلف نشان دهد.

**واژگان کلیدی:** آنالیز بقا، سرطان پستان، مدل شفایافتگی آمیخته

### تاریخچه‌ی مقاله:

دریافت: ۱۴۰۲/۰۱/۲۲  
ویرایش: ۱۴۰۲/۰۳/۲۴  
پذیرش: ۱۴۰۲/۰۵/۱۸  
انتشار: ۱۴۰۲/۰۶/۲۶

تمامی حقوق نشر برای دانشگاه علوم پزشکی همدان محفوظ است.

\* نویسنده‌ی مسئول: لیلی تاپاک، گروه آمار زیستی، دانشکده‌ی بهداشت، مرکز تحقیقات مدل‌سازی بیماری‌های غیرواگیر، دانشگاه علوم پزشکی همدان، همدان، ایران.  
ایمیل: l.tapak@umsha.ac.ir

**استناد:** رنجبر، ندا؛ روشنایی، قدرت‌الله؛ کشت پور املشی، زهرا؛ پورالعجل، جلال؛ تاپاک، لیلی. بررسی عوامل مؤثر بر بقای بیماران مبتلا به سرطان پستان با استفاده از مدل شفایافتگی آمیخته. مجله پزشکی بالینی ابن‌سینا، دوره ۳۰، شماره ۲، تابستان ۱۴۰۲، ۸۹-۸۱.

### مقدمه

پستان حدود ۳۰ درصد از کل سرطان‌ها را در زنان تشکیل می‌دهد و سالانه حدود ۲/۱ میلیون زن در سراسر جهان به این سرطان مبتلا می‌شوند [۱]. روند جهانی بروز این نوع سرطان در حال افزایش است. در سال ۲۰۲۲، نرخ بروز موارد جدید سرطان پستان در زنان ۲۸۷،۸۵۰ نفر برآورد شده است که این رقم معادل ۳۱ درصد از کل

سرطان پستان علت دوم مرگ‌ومیر در زنان است و طبق آخرین آمار در سال ۲۰۲۲، ۴۳،۲۵۰ نفر به‌علت سرطان پستان فوت کرده‌اند (معادل ۱۵ درصد از کل فوتی‌های ناشی از سرطان) [۱]. در ایران، علت پنجم شایع مرگ‌ومیر ناشی از سرطان، مرتبط با سرطان پستان است [۲]. براساس گزارش سازمان بهداشت جهانی، سرطان

درباره‌ی روندهای زمانی در تجزیه و تحلیل بقای بیماران سرطانی ارائه دهد [۲۰]. با توجه به پیشرفت چشمگیر در درمان‌های ارائه شده برای انواع سرطان، از جمله سرطان پستان، در سال‌های اخیر تمرکز فزاینده‌ای بر تجزیه و تحلیل داده‌های بقا از طریق این نوع مدل‌ها در همه‌ی زمینه‌ها شده است. با توجه به اینکه بیماران حاضر در این مطالعه بقای طولانی مدت داشته اند، این مطالعه با هدف بررسی عوامل مؤثر بر بقای بیماران مبتلا به سرطان پستان دارای پرونده‌ی پزشکی در مرکز ام‌آر‌آی مهدیه‌ی همدان با استفاده از مدل شفافیت‌گویی آمیخته انجام شد.

## روش کار

مطالعه‌ی حاضر از نوع آنالیز بقا است که به صورت هم گروهی گذشته نگر در مرکز ام‌آر‌آی مهدیه‌ی همدان در سال ۱۴۰۰ انجام شد. معیار ورود به مطالعه تشخیص قطعی سرطان پستان اولیه غیرمتاستاتیک و معیار خروج ناقص بودن داده‌های ثبت شده در پرونده‌ی پزشکی بیمار بود.

برای جمع آوری داده‌ها، ابتدا از چک‌لیستی شامل مشخصات جمعیت‌شناسی و مشخصات بالینی استفاده شد که پژوهشگر و مشاور بالینی آن را طراحی کرده بود. این مشخصات عبارت‌اند از:

۱. مشخصات جمعیت‌شناختی شامل سن، وضعیت تأهل (مجرد، متأهل، نامشخص)، تعدا فرزندان، شهرستان محل سکونت، سابقه‌ی خانوادگی سرطان، سابقه‌ی شیردهی، سابقه‌ی سقط، سن ازدواج، سن اولین منارک، سن اولین بارداری، سن یائسگی، سابقه‌ی مصرف قرص‌های هورمونی، سابقه‌ی مصرف قرص‌های ocp.

۲. مشخصات بالینی شامل سایز تومور، درگیری پوست با تومور (پوست درگیرشده، درگیرنشده)، محل ابتلا در پستان (مرکزی و غیرمرکزی)، مارژین جراحی (مثبت، منفی)، مرحله‌ی بیماری (۱ تا ۴)، عود بیماری (بیماری عودکرده، عودنکرده)، اندازه‌ی تومور سرطانی (T) (T0 تا T3)، سرایت سرطان به غدد لنفاوی (N0 تا N4)، درگیری لنف نودها (دارد، ندارد)، زیرگروه مولکولی (شامل گیرنده‌ی استروژنی، پروژسترونوگیرنده‌ی هورمون رشد (مثبت و منفی)، گرید پاتولوژی (۱ تا ۳)، نوع پاتولوژی (داکتال کارسینوم، لوبولار کارسینوم و سایر انواع پاتولوژی)، تهاجم عروق لنفاوی (مثبت و منفی)، اولین درمان (جراحی یا شیمی‌درمانی)، نوع جراحی (لامپکتومی، ماستکتومی)، دز کلی رادیوتراپی، دز در هر جلسه، نوع داروی استفاده شده در شیمی‌درمانی، تعداد جلسات شیمی‌درمانی، تومور مارکر CEA، تومور مارکر CA15-3. سپس پرونده‌ی بیماران مبتلا به سرطان پستان که طی سال‌های ۱۳۹۰ تا ۱۴۰۰ به مرکز ام‌آر‌آی مهدیه‌ی همدان مراجعه کرده بودند، به صورت تمام‌شماری بررسی شد. با مراجعه به پرونده‌ی بیماران و تماس تلفنی با تمامی ۷۶۷ بیمار حاضر در مطالعه، آخرین وضعیت آنان ثبت شد؛ سپس به بررسی بقای بیماران پرداخته شد. بیماران با وضعیت بقای نامشخص و افرادی که رخداد مدنظر (مرگ) را تجربه نکرده بودند، سانسور در نظر گرفته شدند. زمان بقای ۵ و ۱۰ ساله‌ی ثبت شده بر حسب ماه در نظر گرفته شد.

سرطان‌ها در زنان است [۱]. بالاترین نرخ شیوع سرطان پستان در زنان ایرانی بین سنین ۴۰ تا ۴۹ سالگی و بعد از ۸۰ سالگی است [۴]. در مطالعات قبلی با موضوع تحلیل بقای بیماران مبتلا به سرطان پستان، نشان داده شد که عواملی مانند سن بالا، مراحل پیشرفته‌تر بیماری، درگیری غدد لنفاوی، سابقه‌ی خانوادگی سرطان، داشتن بیماری‌های زمینه‌ای مانند پرفشاری خون، چاقی و سابقه‌ی سقط با بقای کمتر این بیماران همراه بوده است [۵-۷]؛ اما همچنان عوامل مرتبط با بقای این بیماران بحث‌برانگیز است. تحلیل بقا مجموعه‌ای از روش‌های آماری برای تحلیل داده‌هایی است که متغیر پیامد (پاسخ) در آن‌ها زمان لازم تا رخ دادن پیشامدی خاص (مانند مرگ یا عود بیماری) است. در تحلیل‌های بقا به طور معمول، متغیر زمان تا رخداد را زمان بقا می‌نامیم؛ زیرا این متغیر تعیین کننده‌ی مدت زمانی است که فرد در طول پیگیری بقا داشته است [۸]. روش‌های مدل‌سازی آماری که برای بررسی عوامل مرتبط با بقای بیماران (طول عمر آن‌ها) استفاده می‌شود، آزمون لگ‌رتبه‌ای (Log-rank)، منحنی کاپلان مایر و... هستند [۹].

در نتیجه‌ی پیشرفت‌های درخور توجهی که در درمان بسیاری از انواع سرطان‌ها در طول چند دهه‌ی اخیر حاصل شده است، تعداد بیمارانی که رویداد در حال مطالعه را تجربه نمی‌کنند، افزایش یافته است [۱۰]. مواردی که هرگز رویداد مدنظر را تجربه نمی‌کنند، افراد شفایافته، مصون یا غیرحساس شناخته می‌شوند. با وجود کسر درمان در داده‌ها، روش‌های استاندارد تجزیه و تحلیل بقا مانند مدل خطر متناسب کاکس یا آزمون لگ‌رتبه ممکن است مناسب نباشند؛ زیرا امکان درمان را در نظر نمی‌گیرند [۱۱]. مدل‌های شفایافتگی (Cure) یا مدل‌های بقای طولانی‌مدت که نوع خاصی از مدل‌های تجزیه و تحلیل بقا هستند، برای استفاده در چنین وضعیتی توسعه داده شدند [۱۲-۱۴]. یکی از انواع پرکاربرد این مدل‌ها با عنوان مدل شفایافتگی آمیخته شناخته می‌شود. در مقایسه با تجزیه و تحلیل استاندارد بقا، مدل‌های شفایافتگی آمیخته اغلب می‌توانند به برآوردهای متفاوتی از بقای طولانی‌مدت منجر شوند که برای ارزیابی‌های اقتصادی سلامت لازم است [۱۵]. فرض اساسی مدل‌های شفایافتگی آمیخته این است که بقای کلی ناشی از تجربه‌ی بقای دو زیرگروه است: بیماران درمان‌شده با P نشان داده می‌شوند و بیماران درمان‌نشده با ۱-P [۱۶، ۱۷]. زمانی که رخداد مدنظر برای یک فرد رخ دهد، مطمئنیم که این بیمار درمان نشده است؛ اما زمانی که فردی سانسور شده است، مطمئن نیستیم که جزء کدام گروه است (درمان‌شده یا درمان‌نشده). در بیماران درمان‌شده، سرطان دیگر تأثیر منفی بر بقا ندارد [۱۸]؛ اما در بیماران درمان‌نشده، سرطان بر بقای افراد تأثیر منفی می‌گذارد؛ زیرا این بیماران به طور متوسط زودتر از افراد عاری از سرطان با همان سن، جنس و منشأ جغرافیایی می‌میرند [۱۹].

بخش شفایافته می‌تواند برای بیماران، پزشکان و سیاست‌گذاران مهم باشد و ممکن است بینش‌های ارزشمندتری

1-P(X): نسبتی از بیماران درمان نشده و

$S_0(t|x)$ : تابع بقای بیماران درمان نشده است

در این مطالعه، ابتدا با استفاده از مدل شفافیت آمیخته تک‌متغیری، متغیرهای معنی‌دار از نظر آماری تعیین شدند و سپس به‌صورت هم‌زمان در مدل چندمتغیری وارد شدند. تمامی آنالیزها با استفاده از بسته نرم‌افزاری smcure در نرم‌افزار R.4.0.5 انجام گرفت. سطح معنی‌داری کمتر از ۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

### نتایج

از ۷۶۷ بیمار مبتلا به سرطان بررسی‌شده در این مطالعه که به مدت ۱۰ سال پیگیری شدند، ۵۸ نفر (۷/۶ درصد) فوت کردند و ۷۰۹ نفر (۹۲/۴ درصد) سانسور شده‌اند. میزان بقای ۵ و ۱۰ ساله به ترتیب ۹۶/۳ و ۸۷/۲ درصد بود. میانگین (انحراف معیار) سن در زمان تشخیص ۴۹/۲۳ (۱۰/۵۸) سال بود.

جدول ۱ توزیع فراوانی ویژگی‌های جمعیت‌شناختی و بالینی بیماران مبتلا به سرطان پستان مراجعه‌کننده به مرکز ام‌آر‌ای مهدیه را نشان می‌دهد. با توجه به نتایج جدول، ۲۲/۹ درصد بیماران گیرنده‌ی استروژنی مثبت، ۷۴/۴ درصد گیرنده‌ی پروژسترونی مثبت و ۵۱/۹ درصد درگیرنده‌ی هورمون رشد منفی بودند. ۸۶ نفر (۱۱/۲ درصد) از بیماران عود داشته‌اند (شامل عود محلی و عود دور دست). اغلب بیماران تحت عمل جراحی ماستکتومی قرار گرفته‌اند (۶۸/۴ درصد). اولین اقدام درمانی برای ۶۷۳ نفر (۸۷/۷ درصد) جراحی و برای ۹۴ نفر (۲/۳ درصد) شیمی‌درمانی بوده است. برای درصد درخور توجهی (۷۲/۴ درصد) از بیماران تهاجم عروق لنفاوی مثبت بوده است.

در ابتدا، منحنی بقای کاپلان‌مایر برای بررسی وجود بقای بلندمدت (بهبودیافته از بیماری) ترسیم شد. از آنجایی که برخی از بیماران درمان می‌شوند و منحنی بقای این بیماران درمان شده هرگز به صفر نمی‌رسد، استفاده از تجزیه و تحلیل بقای استاندارد برای استنباط در این نوع از بیماران نامناسب است. چون در این مطالعه، بخشی از بیماران بقای طولانی مدت دارند یا به‌طور کامل درمان می‌شوند و بخشی دیگر بقای کوتاه‌مدت دارند یا به درمان پاسخ نمی‌دهند، استفاده از مدل شفافیت آمیخته سودمند است؛ زیرا امکان ارزیابی اثر متغیرهای جداگانه را برای بیماران درمان‌شده و درمان‌نشده فراهم می‌کند [۲۱].

بنابراین در این مطالعه از مدل‌های شفافیت استفاده شد. مدل شفافیت مدلی ترکیبی است که از دو بخش تشکیل شده است:

۱. بخش اول کسری از بیماران هستند که بقای طولانی مدت دارند (گروه شفافیت) و برای این بخش، با استفاده از مدل رگرسیون لجستیک اثر متغیرها بر شانس زنده ماندن بررسی می‌شود.

ب) بخش دوم بقای کوتاه مدت دارند. این گروه از بیماران در طول دوره‌ی مطالعه، رخداد مدنظر (مرگ) را تجربه می‌کنند یا در صورت پیگیری طولانی‌تر، مرگ را تجربه خواهند کرد (گروه بهبودنیافته یا شفافیت‌نشده). برای ارزیابی عوامل مؤثر بر بقای این بخش از بیماران، از مدل‌های بقای نیمه پارامتری کاکس استفاده شد [۲۲].

مدل شفافیت به صورت زیر است [۲۱]:

$$s(t|x) = p(x) + (1 - p(x))s_0(t|x)$$

که در آن

$S(t|x)$ : تابع بقای کل جمعیت،

$X$ : مجموعه‌ی متغیرها،

$P(X)$ : نسبت بیماران درمان‌شده،

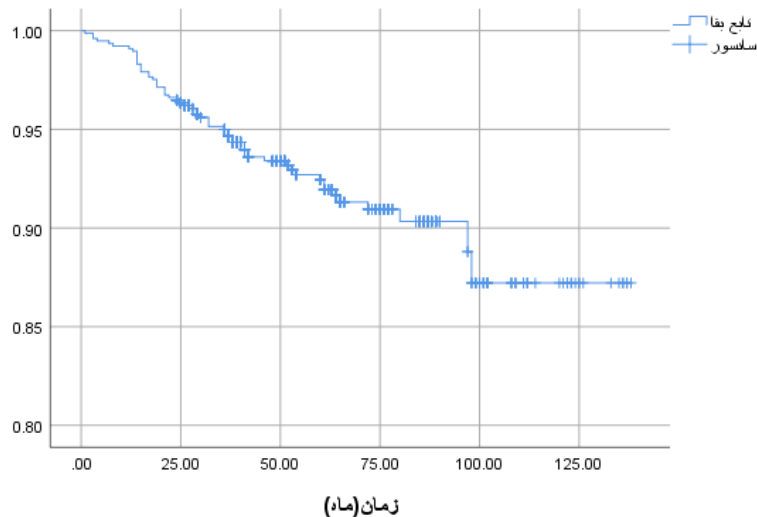
جدول ۱: توزیع فراوانی ویژگی‌های جمعیت‌شناختی و بالینی بیماران مبتلا به سرطان پستان مراجعه‌کننده به مرکز ام‌آر‌ای مهدیه

نام متغیر	فراوانی	درصد	نام متغیر	فراوانی	درصد
گیرنده‌ی استروژنی، (ER)			گیرنده‌ی پروژسترونی (PR)		
مثبت	۵۵۹	۷۲/۹	مثبت	۵۷۱	۷۴/۴
منفی	۲۰۸	۲۷/۱	منفی	۱۹۶	۲۵/۶
گیرنده‌ی هورمون رشد (HER2)			درگیری پوست با تومور		
مثبت	۳۶۹	۴۸/۱	مثبت	۳۶	۴/۷
منفی	۳۹۵	۵۱/۹	منفی	۷۳۱	۹۵/۳
سابقه‌ی خانوادگی			عود بیماری		
مثبت	۵۱	۶/۶	مثبت	۸۸	۱۱/۲
منفی	۷۱۶	۹۳/۴	منفی	۶۸۱	۸۸/۸
اولین درمان			نوع جراحی		
شیمی‌درمانی	۹۴	۱۲/۳	لامپکتومی	۲۴۲	۳۱/۶
جراحی	۶۷۳	۸۷/۷	ماستکتومی	۵۲۵	۶۸/۴
وضعیت تأهل			نوع پاتولوژی		
مجرد	۳۰	۳/۹	invasive ductal carcinoma	۶۰۲	۷۸/۵
متأهل	۴۰۹	۵۳/۳	invasive lobular carcinoma	۴۵	۵/۹
نامشخص	۳۲۸	۴۲/۸	سایر	۱۲۰	۱۵/۶
تهاجم عروق لنفاوی					
مثبت	۵۵۵			۷۲/۴	
منفی	۲۱۲			۲۷/۶	

وضعیت تأهل (OR = ۱/۵۸، P = ۰/۰۲۲)، نوع پاتولوژی (P = ۲/۰۴) = ۰/۰۴، OR = ۲۵، P < ۰/۰۰۱، تهاجم عروق لنفاوی (OR = ۲/۲۲، P = ۰/۰۴۵) با احتمال شفایافتگی رابطه‌ی مثبت و معنی‌دار داشته است؛ در حالی که سن (P = ۰/۰۹۶، OR = ۰/۰۰۲، P = ۰/۰۱۹) و اولین درمان (P < ۰/۰۰۱، OR = ۰/۰۱۹) رابطه‌ی معکوس و معنی‌دار داشت. در بخش توزیع زمان شکست، در بین بیماران مبتلا به سرطان پستان، ارتباط بین درگیری پوست با تومور و خطر مرگ معکوس بود (HR = ۰/۱۹، HR = ۰/۳۴، P = ۰/۰۳۴) در حالی که ارتباط بین گیرنده‌ی پروژسترونی مستقیم (P = ۲/۹۷، HR = ۰/۰۱۲، P = ۰/۰۱۲) و هر دو متغیر معنی‌دار بودند. همچنین رابطه‌ی تهاجم عروق لنفاوی با خطر مرگ (HR = ۲/۱۳، P = ۰/۰۰۱) مثبت و از لحاظ آماری معنی‌دار بود؛ اما در بین سایر متغیرها ارتباط معنی‌دار آماری با خطر مرگ مشاهده نشد (P > ۰/۰۵).

شکل ۱ نمودار کاپلان‌مایر بقای کلی بیماران مبتلا به سرطان پستان در این مطالعه را نشان می‌دهد. منحنی بقا قبل از رسیدن به صفر در نقطه‌ای نزدیک به ۰/۸۵ به یک خط صاف و پایدار تبدیل شد. تعداد چشمگیری از بیماران بقای طولانی مدت داشته اند. فرض مخاطرات متناسب برای متغیرها با استفاده از آزمون مبتنی بر همبستگی بین باقی مانده‌های شونفلد و زمان بقا بررسی شد که نتایج نشان داد این فرض برای همه‌ی متغیرها برقرار بود؛ بنابراین از مدل شفایافتگی آمیخته نیمه‌پارامتری مبتنی بر مدل کاکس استفاده شد.

جدول ۲ نتایج برازش مدل شفایافتگی آمیخته‌ی تک‌متغیره را برای هر دو بخش شفایافتگی و توزیع زمان شکست نشان می‌دهد. با توجه به نتایج به‌دست آمده، در مدل تک‌متغیری (تعدیل نشده)، سابقه‌ی خانوادگی (OR = ۵/۵۵، P = ۰/۰۱۵)،



شکل ۱: نمودار کاپلان‌مایر بقای کلی بیماران مبتلا به سرطان پستان مراجعه‌کننده به مرکز ام‌آر‌آی مهدیه

جدول ۲: نتایج برازش مدل شفایافتگی آمیخته‌ی آزمون تک‌متغیره

مدل توزیع زمان شکست			مدل شفایافتگی		
نام متغیر	نسبت شانس (فاصله‌ی اطمینان ۹۵ درصد)	P مقدار	نام متغیر	نسبت خطر (فاصله‌ی اطمینان ۹۵ درصد)	P مقدار
سن	۰/۹۶ (۰/۹۳، ۰/۹۹)	* ۰/۰۰۲	سن	۰/۹۹ (۰/۹۷، ۱)	۰/۱۲۹
درگیری پوست با تومور دارد (رده‌ی مینا)	۰/۸۳ (۰/۲۷، ۲/۵۶)	۰/۷۴۷	درگیری پوست با تومور دارد (رده‌ی مینا)	۰/۱۹ (۰/۰۴، ۰/۸۷)	* ۰/۰۳۴
ندارد			ندارد		
سابقه‌ی خانوادگی دارد (رده‌ی مینا)	۵/۵۵ (۱/۴۰، ۲۵)	* ۰/۰۱۵	سابقه‌ی خانوادگی دارد (رده‌ی مینا)	۳/۵۶ (۰/۰۳، ۴۶۸/۴۳)	۰/۶۱۱
ندارد			ندارد		
بیماری عود کرده (رده‌ی مینا)	۲۵ (۱۰، ۱۰۰)	* < ۰/۰۰۱	بیماری عود کرده (رده‌ی مینا)	۰/۶۲ (۰/۲۰، ۱/۹۶)	۰/۴۱۵
نکرده			نکرده		

ادامه جدول ۲

اولین درمان جراحی (رده‌ی مبنا)	اولین درمان جراحی (رده‌ی مبنا)	اولین درمان جراحی (رده‌ی مبنا)	اولین درمان جراحی (رده‌ی مبنا)	اولین درمان جراحی (رده‌ی مبنا)
شیمی‌درمانی	شیمی‌درمانی	شیمی‌درمانی	شیمی‌درمانی	شیمی‌درمانی
وضعیت تأهل متأهل و مجرد (رده‌ی مبنا)	وضعیت تأهل متأهل و مجرد (رده‌ی مبنا)	وضعیت تأهل متأهل و مجرد (رده‌ی مبنا)	وضعیت تأهل متأهل و مجرد (رده‌ی مبنا)	وضعیت تأهل متأهل و مجرد (رده‌ی مبنا)
نامشخص	نامشخص	نامشخص	نامشخص	نامشخص
نوع پاتولوژی سایر انواع پاتولوژی (رده‌ی مبنا)	نوع پاتولوژی سایر انواع پاتولوژی (رده‌ی مبنا)	نوع پاتولوژی سایر انواع پاتولوژی (رده‌ی مبنا)	نوع پاتولوژی سایر انواع پاتولوژی (رده‌ی مبنا)	نوع پاتولوژی سایر انواع پاتولوژی (رده‌ی مبنا)
نوع جراحی لامپکتومی (رده‌ی مبنا)	نوع جراحی لامپکتومی (رده‌ی مبنا)	نوع جراحی لامپکتومی (رده‌ی مبنا)	نوع جراحی لامپکتومی (رده‌ی مبنا)	نوع جراحی لامپکتومی (رده‌ی مبنا)
تهاجم عروق لنفاوی مثبت (رده‌ی مبنا)	تهاجم عروق لنفاوی مثبت (رده‌ی مبنا)	تهاجم عروق لنفاوی مثبت (رده‌ی مبنا)	تهاجم عروق لنفاوی مثبت (رده‌ی مبنا)	تهاجم عروق لنفاوی مثبت (رده‌ی مبنا)
گیرنده‌ی استروژنی مثبت (رده‌ی مبنا)	گیرنده‌ی استروژنی مثبت (رده‌ی مبنا)	گیرنده‌ی استروژنی مثبت (رده‌ی مبنا)	گیرنده‌ی استروژنی مثبت (رده‌ی مبنا)	گیرنده‌ی استروژنی مثبت (رده‌ی مبنا)
گیرنده‌ی پروژسترونی مثبت (رده‌ی مبنا)	گیرنده‌ی پروژسترونی مثبت (رده‌ی مبنا)	گیرنده‌ی پروژسترونی مثبت (رده‌ی مبنا)	گیرنده‌ی پروژسترونی مثبت (رده‌ی مبنا)	گیرنده‌ی پروژسترونی مثبت (رده‌ی مبنا)
گیرنده‌ی هورمون رشد مثبت (رده‌ی مبنا)	گیرنده‌ی هورمون رشد مثبت (رده‌ی مبنا)	گیرنده‌ی هورمون رشد مثبت (رده‌ی مبنا)	گیرنده‌ی هورمون رشد مثبت (رده‌ی مبنا)	گیرنده‌ی هورمون رشد مثبت (رده‌ی مبنا)

\*معنی دار

نتایج مدل چندمتغیره، ارتباط اولین درمان  $P = 0.008$ ،  $P = 0.024$  = OR) با بهبود بیماری معکوس و معنی دار بود؛ در حالی که ارتباط عود بیماری ( $P < 0.001$ ،  $OR = 23/80$ ) با بهبود مثبت و معنی دار بود.

جدول ۳ نتایج برازش مدل شفایافتگی آمیخته‌ی چندمتغیره را نشان می‌دهد. با توجه به نبود هم‌گرایی مدل، تنها متغیرهای معنی‌دار در بخش تک‌متغیره، وارد مدل نهایی چندمتغیره شدند. با توجه به

جدول ۳: نتایج برازش مدل شفایافتگی آمیخته‌ی آزمون چندمتغیره

مدل توزیع زمان شکست		مدل شفایافتگی	
نام متغیر	نسبت شانس (فاصله‌ی اطمینان ۹۵ درصد)	نام متغیر	نسبت خطر (فاصله‌ی اطمینان ۹۵ درصد)
سن	۰/۰۳۸ (۰/۹۹۷ ، ۱/۰۸۳)	تهاجم عروق لنفاوی مثبت (رده‌ی مبنا)	۰/۰۶۷
سابقه‌ی خانوادگی دارد (رده‌ی مبنا)	۰/۱۰۹ (۰/۸۰۷ ، ۲/۲۴۱)	منفی	۲/۵۸ (۰/۸۰۷ ، ۲/۲۴۱)
ندارد	۰/۴۴۵ (۰/۰۰۲ ، ۹۲/۲۱۸)	درگیری پوست با تومور دارد (رده‌ی مبنا)	۰/۷۶۶
عود بیماری عود کرده (رده‌ی مبنا)	۰/۳۱۰ (۰/۰۳۵ ، ۱/۰۳۶)	ندارد	۰/۳۸۹

عود نکرده	۰/۰۰۰ *	گیرنده‌ی پروژسترونی مثبت (رده‌ی مبنا)	۰/۰۴۲ (۰/۱۱۰, ۰/۰۱۶)
اولین درمان جراحی (رده‌ی مبنا)	۰/۰۰۸ *	منفی	۰/۱۲۳ (۰/۸۱۲, ۲/۲۵۲)۲/۱۴۶
شیمی‌درمانی	۰/۰۰۸ *		۱/۳۸۱ (۰/۵۸۱, ۱۶/۵۵۵)
وضعیت تأهل مجرد و متأهل (رده‌ی مبنا)	۰/۱۰۰		۰/۵۰۹ (۰/۲۲۷, ۱/۱۴۰)
نامشخص	۰/۳۱۱		۰/۱۹۹ (۰/۱۷۵, ۱/۷۴۲)
تهاجم عروق لنفاوی مثبت (رده‌ی مبنا)			
منفی			

\*معنی دار

## بحث

نتایج مطالعه‌ی حاضر نیز مؤثر بودن سن بر بقای بیماران را تأیید می‌کند. به طوری که افزایش سن با کاهش شانس شفایافتگی همراه بود و به ازای هر یک سال افزایش سن، شانس شفایافتگی پنجدصد کاهش داشت.

در مطالعات قبلی نشان داده شده است که تهاجم عروق لنفاوی (احتمال ایجاد درگیری لنف نود) با پیش‌آگهی و بقای بیماران رابطه‌ی معکوس دارد؛ یعنی تهاجم عروق لنفاوی مثبت پیش‌آگهی بیماری را بدتر می‌کند؛ در نتیجه بقای بیماران کاهش می‌یابد؛ زیرا سلول‌های سرطانی از رگ‌های خونی یا رگ‌های لنفاوی به سایر قسمت‌های بدن منتشر می‌شوند [۲۵]. این نتایج هم‌سو با مطالعه‌ی حاضر است. با وجود پیشرفت‌های علمی در حوزه‌ی پزشکی، نقش میکروبیوم پوست پستان در بیماری‌های پستان نامشخص است. در مطالعه‌ی Wang و همکارانش صورت دادند، نتیجه گرفتند که میکروبیوم پوست پستان به‌عنوان منبع بیماری‌زا برای بافت سینه عمل می‌کند [۲۶]؛ اما در مطالعه‌ی ما، نقش پوست به‌تنهایی از عوامل خطر این بیماری مطرح نشد.

در مطالعه‌ی حاضر، سابقه‌ی خانوادگی از عوامل مرتبط با بقای بیماران مبتلا به سرطان پستان شناسایی شد. براساس یافته‌ها، شانس شفایافتگی در افرادی که سابقه‌ی خانوادگی ندارند، ۳/۴۹ برابر افرادی است که سابقه‌ی خانوادگی دارند. این امر می‌تواند به‌علت وجود ژن‌های مشترک یا حتی نوع داروهای استفاده‌شده با توجه به سابقه‌ی خانوادگی، پیش‌آگهی بیماری را تحت‌تأثیر قرار دهد. در مطالعه‌ی Rhodes و همکاران نیز سابقه‌ی خانوادگی عامل خطری برای سرطان پستان بود [۲۷].

نوع جراحی نباید بر بقا مؤثر باشد؛ زیرا اگر نوع جراحی بقا را مختل کند، بدین معناست که جراحی با مشکلاتی همراه بوده است. در مطالعه‌ی حاضر، ارتباط معنی‌داری بین شفایافتگی و زمان شکست با نوع جراحی یافت نشد.

نتایج مطالعه‌ی حاضر با استفاده از مدل شفایافتگی آمیخته‌ی تک‌متغیره نشان داد که ویژگی‌های آسیب‌شناسی بالینی و جمعیت‌شناختی شامل سن، اولین درمان، وضعیت تأهل، عود بیماری، نوع پاتولوژی و تهاجم به عروق لنفاوی ارتباط معنی‌داری با شفایافتگی بیماران داشتند و از طرفی، در آنالیز چندمتغیره، اولین درمان و عود بیماری ارتباط معنی‌داری با شفایافتگی بیماران داشتند. تجزیه و تحلیل داده‌های بقا با در نظر گرفتن پیش‌بینی بقای بیمار و عوامل خطر آن، نقش مهمی در تحقیقات سرطان پستان ایفا می‌کند. در برخی از انواع سرطان‌ها، مانند سرطان پستان، انتظار داریم که با تشخیص زودهنگام، بقای طولانی مدت را شاهد باشیم. مدل شفایافتگی معمولاً در مواردی استفاده می‌شود که در آن تعدادی از بیماران بقای طولانی مدت دارند. این مدل یکی از مدل‌های محبوب در علم پزشکی و تحقیقات سرطان پستان است؛ زیرا قادر است بین بقای بلندمدت و کوتاه‌مدت بیماران مبتلا به سرطان پستان تمایز قائل شود [۲۳، ۲۱].

اینکه اولین درمان شیمی‌درمانی باشد یا جراحی همچنان بحث‌برانگیز است. بسیاری معتقدند که این موضوع روی بقای کلی تأثیری ندارد. در مطالعه‌ی حاضر، اگرچه ارتباط اولین درمان با زمان شکست از نظر آماری معنی‌دار نبود که هم‌سو با سایر مطالعات است، اولین درمان با شانس شفایافتگی ارتباط معنی‌داری داشت، به طوری که انتخاب جراحی به‌عنوان اولین درمان، شانس شفایافتگی را نسبت به انتخاب شیمی‌درمانی به‌عنوان اولین درمان، تقریباً  $۵/۳ \times ۱/۱۹ = ۱$  برابر افزایش می‌دهد.

سن یکی از عوامل مهم ابتلا به سرطان پستان است. در مطالعه‌ی حاضر که در سال ۲۰۲۰، Tzikas و همکارانش انجام دادند، اثر سن بر بقای بیماران معنی‌دار بود. بدین مفهوم که بقا پس از درمان، برای گروه مسن‌تر، به‌طور درخور توجهی پایین‌تر از سایر گروه‌های سنی بود [۲۴].

در مطالعه‌ی حاضر، مرگ) را تجربه می‌کنند، بررسی می‌شوند؛ اما در مدل شفایافتگی، تمامی افرادی که در مطالعه حضور دارند (چه آن‌هایی که رخداد مدنظر را تجربه کرده‌اند و چه آن‌هایی که تجربه نکرده‌اند، به عبارت دیگر، سانسور شده‌اند) وارد مدل می‌شوند و تجزیه‌وتحلیل می‌شوند. بسیاری از عوامل پیش‌آگهی سرطان، نه‌تنها در کوتاه‌مدت به انتخاب روش درمانی مناسب‌تر کمک می‌کنند، بلکه می‌توانند در درازمدت نیز در شناسایی بیماران در معرض خطر نقش بسزایی ایفا کنند. مطابق نتایج مطالعه‌ی حاضر، اولین درمان و عود بیماری از عوامل مرتبط با شفای بیماران مبتلا به سرطان پستان شناخته شدند. تأثیر اولین درمان و عود بیماری در میزان بقا، تأییدکننده‌ی اهمیت تشخیص زودهنگام این بیماری، ارائه‌ی خدمات تشخیصی و درمانی مناسب و همچنین بهبود کیفیت زندگی بیماران است. از طرفی، میزان بقای نسبتاً بالا در بیماران مراجعه‌کننده به مرکز تشخیصی‌درمانی مهدیه‌ی همدان می‌تواند اهمیت ایجاد چنین مراکزی را برای بیماری‌های مختلف نشان دهد.

### تشکر و قدردانی

این مقاله برگرفته از پایان‌نامه‌ی دوره‌ی کارشناسی ارشد رشته‌ی آمار زیستی مصوب دانشگاه علوم پزشکی همدان به شماره‌ی 140110138767 است. از همکاران دانشگاهی و همچنین کارکنان محترم مرکز تشخیصی‌درمانی مهدیه‌ی همدان که در پیشبرد این طرح ما را یاری کردند، تشکر می‌کنیم.

### تضاد منافع

هیچ‌گونه تعارض منافع‌ی گزارش نشده است.

### ملاحظات اخلاقی

این طرح دارای تأییدیه از کمیته‌ی اخلاق دانشگاه علوم پزشکی همدان با شناسه‌ی IR.UMSHA.REC.1401.103 است.

### سهم نویسندگان

نویسنده‌ی اول (پژوهشگر اصلی): مطرح‌کردن ایده‌ی اولیه، تدوین پروپوزال، مشارکت در طراحی مطالعه و جمع‌آوری داده‌ها (۳۰ درصد)؛ نویسنده‌ی دوم (پژوهشگر اصلی): مشارکت در نگارش مقاله و تفسیر نتایج (۲۰ درصد)؛ نویسنده‌ی سوم (پژوهشگر همکار): مشارکت در نگارش و تفسیر نتایج (۱۰ درصد)؛ نویسنده‌ی چهارم (پژوهشگر همکار): مشارکت در نگارش و تفسیر نتایج (۱۰ درصد)؛ نویسنده‌ی پنجم (پژوهشگر اصلی): مسئول مکاتبات، طراحی مطالعه و آنالیز داده‌ها، تفسیر نتایج، نگارش و ویرایش علمی مقاله (۳۰ درصد).

### حمایت مالی

این طرح با حمایت مالی دانشگاه علوم پزشکی همدان انجام شده است.

کارسینوم لوبولار مهاجم رتبه‌ی دوم نوع شایع سرطان مهاجم پستان، پس از کارسینوم مجرای مهاجم است [۲۸]. در مطالعه‌ای که در سال ۲۰۲۱ انجام شد، دریافتند پیش‌آگهی طولانی‌مدت بیماران مبتلا به سرطان کارسینوم مجرای مهاجم اغلب بدتر از بیماران مبتلا به سرطان کارسینوم لوبولار مهاجم است [۲۹]. مطالعه‌ی Vallacha و همکاران تفاوت آماری معنی‌داری بین کارسینوم لوبولار مهاجم و کارسینوم مجرای مهاجم نشان داد [۳۰]. در مطالعه‌ی ما تقریباً ۷۸/۵ درصد پاتولوژی‌ها از نوع داکتال کارسینوم (کارسینوم مجرای مهاجم) هستند و تعداد سایر انواع پاتولوژی‌ها کم است که به همین دلیل روی بقا تأثیری ندارد.

وضعیت تأهل به‌عنوان عامل پیش‌آگهی مستقلی برای بقا در بیماران مبتلا به سرطان پستان ثابت شده است. نتایج مطالعه‌ی Ding و همکارانش در سال ۲۰۲۱ نشان داد که بدون در نظر گرفتن وضعیت تأهل قبلی، بیماران متأهل پیش‌آگهی بهتری نسبت به بیماران مجرد داشتند [۳۱]. با توجه به تغییر کیفیت زندگی افراد، دور از انتظار نیست که وضعیت تأهل از عوامل مؤثر بر بقا باشد. یافته‌های تحلیل تک‌متغیری در مطالعه‌ی حاضر نشان داد که اگرچه افراد مجرد خطر بیشتری برای مرگ داشتند (۸۶ درصد بیشتر از افراد متأهل)، این ارتباط در بخش مدل زمان شکست از نظر آماری معنی‌دار نبود. با این حال، وضعیت تأهل ارتباط معنی‌داری با شانس شفایافتگی داشت، به‌طوری که شانس شفایافتگی در افراد متأهل ۵۸ درصد بیشتر از افراد مجرد بود.

زیرگروه‌های مولکولی مختلف به پیش‌آگهی و گزینه‌ی درمانی متفاوتی منجر می‌شوند، به همین دلیل برای مدیریت سرطان پستان ضروری هستند. در مطالعه‌ای که Li و همکارانش در سال ۲۰۱۵ انجام دادند، نتیجه گرفتند که زیرگروه‌های گیرنده‌ی هورمون رشد مثبت و سه‌گانه‌ی منفی سرطان پستان پیش‌آگهی ضعیف‌تری دارند و بیشتر مستعد عود زودرس و مکرر و عود دوردست هستند [۳۲].

گیرنده‌ی پروژسترون و استروژن و وضعیت گیرنده‌ی هومورمون رشد در تعیین نیاز و نوع درمان ضروری هستند [۳۳]. در مطالعه‌ی حاضر، با وجود اینکه رابطه‌ی گیرنده‌ی استروژنی و پروژسترونی و گیرنده‌ی هومورمون رشد با شفایافتن افراد مثبت بود، این متغیرها معنی‌دار نشدند. این یافته سازگار با نتایج مطالعه‌ی قاسمی و همکاران است که از مدل‌های غیرآمیخته برای شناسایی عوامل مرتبط با بقای بیماران مبتلا به سرطان پستان استفاده کردند [۳۴].

### نتیجه‌گیری

در تحلیل مدل‌های کلاسیک بقا، فقط افرادی که رخداد مدنظر

## REFERENCES

1. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. Cancer statistics, 2022. *CA Cancer J Clin.* 2022;72(1):7-33. PMID: 35020204 DOI: 10.3322/caac.21708
2. Sharifian A, Pourhoseingholi MA, Emadedin M, Nejad MR, Ashtari S, Hajizadeh N, et al. Burden of breast cancer in Iranian women is increasing. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2015;16(12):5049-52. PMID: 26163639 DOI: 10.7314/apjcp.2015.16.12.5049
3. Keshavarzi A, Asadi S, Asadollahi A, Mohammadkhan F, Khani Jaihooni A. Tendency to breast cancer screening among rural women in Southern Iran: a structural equation modeling (SEM) analysis of theory



- of planned behavior. *Breast Cancer (Auckl)*. 2022; **16**:1-12. [PMID: 36091183](#) [DOI: 10.1177/11782234221121001](#)
4. Naz MS, Simbar M, Fakari FR, Ghasemi V. Effects of model-based interventions on breast cancer screening behavior of women: a systematic review. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2018;**19**(8):2031-41. [PMID: 30139040](#) [DOI: 10.22034/APJCP.2018.19.8.2031](#)
  5. Abdyladaev D, Kudaibergenova I, Iliyazova S, Karabaeva I, Uzakbaeva B, Tagaev T. Impact of risk factors on the development of breast cancer in women from Kyrgyzstan. *Biomedicine*. 2023;**43**(02):603-9. [DOI: 10.51248/v43i02.2627](#)
  6. Ghasemi SS, Zarchi AAK, Alimohamadi Y, Raei M, Sepandi M. Survival analysis and its related factors among patients with breast cancer referred to a military hospital in Tehran. *EBNESINA*. 2023;**25**(1):4-12. [DOI: 10.22034/25.1.4](#)
  7. Karimi A, Moradi Z, Sayehmiri K, Delpisheh A, Sayehmiri F. Investigation of 1 to 10-year survival of breast cancer in Iranian women: A systematic review and meta-analysis. *Iran J Obstet Gynecol Infertil*. 2016;**19**(22):17-25. [DOI: 10.22038/IJOGI.2016.7706](#)
  8. Fallahzadeh H, Pahlavani N. A Study on the Prognostic Factors of. International Breast Cancer Congress; 2012.
  9. Klein JP, Moeschberger ML. Survival analysis: techniques for censored and truncated data. Springer; 2003.
  10. Rondeau V, Schaffner E, Corbiere F, Gonzalez JR, Mathoulin-Pelissier S. Cure frailty models for survival data: application to recurrences for breast cancer and to hospital readmissions for colorectal cancer. *Stat Methods Med Res*. 2013;**22**(3):243-60. [PMID: 21632696](#) [DOI: 10.1177/0962280210395521](#)
  11. Arano I, Sugimoto T, Hamasaki T, Ohno Y. Practical application of cure mixture model for long-term censored survivor data from a withdrawal clinical trial of patients with major depressive disorder. *BMC Med Res Methodol*. 2010;**10**(1):1-13. [PMID: 20412598](#) [DOI: 10.1186/1471-2288-10-33](#)
  12. Othus M, Barlogie B, LeBlanc ML, Crowley JJ. Cure models as a useful statistical tool for analyzing survival cure models and multiple myeloma. *Clin Cancer Res*. 2012;**18**(14):3731-6. [PMID: 22675175](#) [DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-11-2859](#)
  13. Boag JW. Maximum likelihood estimates of the proportion of patients cured by cancer therapy. *J R Stat Soc Series B*. 1949;**11**(1):15-53.
  14. Berkson J, Gage RP. Survival curve for cancer patients following treatment. *J Am Stat Assoc*. 1952;**47**(259):501-15.
  15. Felizzi F, Paracha N, Pöhlmann J, Ray J. Mixture cure models in oncology: a tutorial and practical guidance. *Pharmacoecon Open*. 2021;**5**(2):143-55. [PMID: 33638063](#) [DOI: 10.1007/s41669-021-00260-z](#)
  16. Jia X, Sima CS, Brennan MF, Panageas KS. Cure models for the analysis of time-to-event data in cancer studies. *J Surg Oncol*. 2013;**108**(6):342-7. [PMID: 24037620](#) [DOI: 10.1002/jso.23411](#)
  17. Lambert PC, Thompson JR, Weston CL, Dickman PW. Estimating and modeling the cure fraction in population-based cancer survival analysis. *Biostatistics*. 2007;**8**(3):576-94. [PMID: 17021277](#) [DOI: 10.1093/biostatistics/kxl030](#)
  18. Othus M, Bansal A, Koepf L, Wagner S, Ramsey S. Accounting for cured patients in cost-effectiveness analysis. *Value Health*. 2017;**20**(4):705-9. [PMID: 28408015](#) [DOI: 10.1016/j.jval.2016.04.011](#)
  19. Amico M, Van Keilegom I. Cure models in survival analysis. *Annu Rev Stat Appl*. 2018;**5**:311-42.
  20. Andersson TM, Dickman PW, Ekoranta S, Lambert PC. Estimating and modelling cure in population-based cancer studies within the framework of flexible parametric survival models. *BMC Med Res Methodol*. 2011;**11**(1):1-11. [PMID: 21696598](#) [DOI: 10.1186/1471-2288-11-96](#)
  21. Jahani S, Hoseini M, Pourhamidi R, Askari M, Moslemi A. Determining the factors affecting long-term and short-term survival of breast cancer patients in rafsanjan using a mixture cure model. *J Res Health Sci*. 2021;**21**(2):e00516. [PMID: 34465639](#) [DOI: 10.34172/jrhs.2021.51](#)
  22. Amico M. Cure models in survival analysis: from modelling to prediction assessment of the cure fraction. (PhD Thesis). 2018.
  23. Najafi B, Anvari S, Roshan ZA. Disease free survival among molecular subtypes of early stage breast cancer between 2001 and 2010 in Iran. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2013;**14**(10):5811-6. [PMID: 24289582](#) [DOI: 10.7314/apjcp.2013.14.10.5811](#)
  24. Tzikas A-K, Nemes S, Linderholm BK. A comparison between young and old patients with triple-negative breast cancer: biology, survival and metastatic patterns. *Breast Cancer Res Treat*. 2020;**182**(3):643-54. [PMID: 32524352](#) [DOI: 10.1007/s10549-020-05727-x](#)
  25. Makower D, Lin J, Xue X, Sparano JA. Lympho-vascular invasion, race, and the 21-gene recurrence score in early estrogen receptor-positive breast cancer. *NPJ Breast Cancer*. 2021;**7**(1):20.
  26. Wang K, Nakano K, Naderi N, Bajaj-Elliott M, Mosahebi A. Is the skin microbiota a modifiable risk factor for breast disease?: A systematic review. *Breast*. 2021;**59**:279-85. [PMID: 34329949](#) [DOI: 10.1016/j.breast.2021.07.014](#)
  27. Rhodes DJ, O'Connor MK, Phillips SW, Smith RL, Collins DA. Molecular breast imaging: a new technique using technetium Tc 99m scintimammography to detect small tumors of the breast. *Mayo Clin Proc*. 2005;**80**(1):24-30. [PMID: 15667025](#) [DOI: 10.1016/S0025-6196\(11\)62953-4](#)
  28. Thomas M KE, Abraham J, Kruse M, editors. Invasive lobular breast cancer: A review of pathogenesis. *Semin Oncol*. 2019;**46**(2):121-32. [PMID: 31239068](#) [DOI: 10.1053/j.seminoncol.2019.03.002](#)
  29. McCart Reed AE, Kalinowski L, Simpson PT, Lakhani SR. Invasive lobular carcinoma of the breast: the increasing importance of this special subtype. *Breast Cancer Res*. 2021;**23**(1):1-16. [PMID: 33413533](#) [DOI: 10.1186/s13058-020-01384-6](#)
  30. Vallacha A, Haider G, Raja W, Kumar D. Quality of breast cancer surgical pathology reports. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2018;**19**(3):853-5. [PMID: 29582645](#) [DOI: 10.22034/APJCP.2018.19.3.853](#)
  31. Ding W, Ruan G, Lin Y, Zhu J, Tu C, Li Z. Dynamic changes in marital status and survival in women with breast cancer: a population-based study. *Sci Rep*. 2021;**11**(1):1-8. [PMID: 33686220](#) [DOI: 10.1038/s41598-021-84996-y](#)
  32. Li J, Chen Z, Su K, Zeng J. Clinicopathological classification and traditional prognostic indicators of breast cancer. *Int J Clin Exp Pathol*. 2015;**8**(7):8500-5. [PMID: 26339424](#)
  33. Calhoun BC, Collins LC. Predictive markers in breast cancer: An update on ER and HER2 testing and reporting. *Semin Diagn Pathol*. 2015;**32**(5):362-9. [PMID: 25770732](#) [DOI: 10.1053/j.semmp.2015.02.011](#)
  34. Ghasemi F, Olfatbakhsh A, Rasekhi AA, Haghighat S. Determining the correlated factors of breast cancer recurrence by Poisson Beta-Weibull non-mixture cure model. *IJBD*. 2020;**13**(2):8-18. [DOI: 10.30699/ijbd.13.2.8](#)