

تحليل البقاء على قيد الحياة لمريضات سرطان الثدي في ليبيا

فاطمة حسين عقيل، فوزية علي التويب، مريومة الأخضر النعمي

قسم الاحصاء، كلية العلوم، جامعة طرابلس، طرابلس، ليبيا

F.TAWEAB@uot.edu.ly

ملخص

هَدَفَ هذا البحث إلى تحديد فترة بقاء مريضات سرطان الثدي في ليبيا على قيد الحياة من خلال تقدير دالة البقاء لهؤلاء المريضات باستخدام طريقة (كابلان-ماير). حدّدت الدراسة ارتباط هذا النوع من أنواع السرطان بعدد من المتغيرات الشخصية والمرضية للمريضات باستخدام اختبار مربع كاي للاستقلالية، واستخدمت الدراسة اختبار (لوغاريتم) الرتبة للتعرف إلى العوامل الشخصية والمرضية المؤثرة في سرطان الثدي، ثم أنشأت نموذج انحدار خطّي متعدّد يتنبأ باحتمال وفاة المريضة بناء على خصائصها المرضية باستخدام نموذج (كوكس) للانحدار. جُمعت بيانات هذا البحث من سجلات مريضات سرطان الثدي في قسم الأشعة في مركز طرابلس الطبي في الفترة الممتدة بين عاميّ 2016 و(2021)، وعددهن (142) مريضة. أظهرت نتائج تحليل البقاء أن زمن البقاء لمريضات سرطان الثدي نحو (77) شهرا. وكشف التحليل عن أن احتمال بقاء مريضات سرطان الثدي اللواتي كان الورم عندهن في الثدي الأيمن أعلى من احتمالات بقاء أولئك اللواتي كان الورم عندهن في الثدي الأيسر أو في الثديين. إضافة إلى ذلك وجدت الدراسة أن احتمال بقاء المريضات اللواتي خضعن للجراحة وللعلاج الكيميائي أعلى من احتمال بقاء أولئك اللواتي تلقين العلاج الإشعاعي والعلاج الكيميائي. وأظهرت نتائج تحليل الانحدار الخطّي متعدد المتغيرات باستخدام نموذج (كوكس) للانحدار أن أكثر المتغيرات تأثيرا في خطر الانتكاس هما متغيرا مكان الورم ونوع الجراحة.

الكلمات المفتاحية: دالة البقاء-كابلان ماير، اختبار لوغاريتم الرتبة، نموذج كوكس للانحدار.

Abstract

This study aimed at determining survival of female breast cancer patients in Libya by estimating their Survival Function using

Kaplan-Meyer method. The study also explored correlation of this cancer with personal and pathologic characteristics of patients using Chi-Squared Test of Independence. Further, the study employed the Log-Rank Test to identify personal and pathologic factors affecting breast cancer. Then, this study developed multiple linear regression model that predicts probability of death of breast cancer patients based on their pathologic characteristics using Cox Model. The data were collected from records of breast cancer patients in the Radiology Department at Tripoli Medical Center during the period 2016-2021, who were 142 patients. Results of Survival Analysis showed that time to event was 77 months. Analysis revealed that probability of survival of breast cancer patients was higher if tumor was in the right breast than if it were in the left breast or in both breasts. In addition, the study found that probability of survival is higher for patients who received surgery and chemotherapy than for those who received radiotherapy and chemotherapy. Results of Cox regression analysis uncovered that the variables affecting risk of relapse the most are place of tumor and surgery type.

Keywords: survival function - Kaplan-Meyer, logarithm test, Cox regression model.

1. مقدمة

تحليل البقاء على قيد الحياة هو تحليل بيانات الوقت أو الزمن حتى حدوث الحدث موضع الاهتمام، مثل موت المريض أو توقف الآلات (الميكانيكية) عن العمل. هذه البيانات تصف امتداد الوقت من أصل زمن وقوع الحدث إلى نقطة النهاية محل الاهتمام. على سبيل المثال يمكن من خلال تحليل البقاء تتبّع الأفراد من الولادة إلى بداية إصابتهم ببعض الأمراض، أو تقدير زمن البقاء على قيد الحياة بعد تشخيص الإصابة بمرض ما حتى الوفاة بسببه، أو تقدير مدة بقاء مرضى السرطان على قيد الحياة بعد اتباع أسلوب معين للعلاج كإجراء عملية استئصال للورم مثلاً.

أحد الأسباب التي تعطل استخدامنا لتحليل البقاء على قيد الحياة في هذه الدراسة هو عدم إمكان مشاهدة الحدث موضع الاهتمام لبعض الأشخاص. على سبيل المثال، قد يترك بعض الأشخاص الدراسة (ينسحبون من الدراسة)، أو قد يكون لديهم حدث مختلف عن

الحدث محل الاهتمام، وهناك احتمال آخر، وهو أن تكون هناك نقطة زمنية محددة تنتهي عندها الدراسة، وبالتالي إذا وصلنا إلى تلك النقطة وكان هناك أي شخص لم يشملته الحدث بعد فلن نستطيع أن نعرف وقت حدوث الحدث عنده. هذه الملاحظات أو المشاهدات غير المكتملة لا يمكن تجاهلها، ولكن يجب التعامل معها بطريقة مختلفة، تُعرف بطريقة الرقابة (Censoring). من ناحية أخرى تتميز بيانات البقاء على قيد الحياة بأن توزيعاتها غالباً ما تكون منحرفة أو ملتوية، أي غير متماثلة، وبالتالي لا يمكن استخدام الطرق الإحصائية البسيطة المبنية على التوزيع الطبيعي مباشرة في معالجة هكذا بيانات. هذا، ويمكن أن يحقق تحليل البقاء على قيد الحياة أهدافاً نوعيّة إضافية كتحليل أنماط الأحداث أو أزمنتها، ومقارنة توزيعات أوقات البقاء على قيد الحياة بين مجموعات مختلفة من الأفراد، ودراسة ما إذا كانت بعض العوامل تؤثر في خطر حدوث الحدث محل الاهتمام أم لا.

استُخدم تحليل البقاء في العديد من الدراسات والأبحاث الدولية لتحليل أزمنة البقاء للعديد من الأمراض، فمثلاً استخدم ((Borgna–Pignatti et al. (2004)) هذا التحليل لتقدير مدة البقاء على قيد الحياة لمرضى (تلاسيميا (Thalassemia)) في (إيطاليا)، وتحديد ارتباط هذا المرض بعدد من العوامل الشخصية وغير الشخصية كنوع العلاج المستخدم. وقد وظّف ((Urrutia et al. (2015)) هذا التحليل في تقدير فترة البقاء لمرضى الفشل الكلوي في (الفلبين). واستخدم ((Xie et al. (2020)) تحليل البقاء لدراسة عوامل الخطر لمرض السل، وتأثير العلاج في مرضاه في الصين، وتقدير فترة الحياة لهم. أيضاً استخدمه الباحثان ((Gudiño–Gomezjurado & Buitrón–Andrade (2021)) في تحليل زمن البقاء لمرضى فشل القلب. ومن الأمثلة على الدراسات المتعلقة بسرطان الثدي دراسة ((Li (2017)) لبيانات مريضات سرطان الثدي في (هولندا)، ودراسة ((Bichindaritz et al. (2021)) التي استخدمت بيانات مرضى متعددة المصادر، ودراسة ((Tsfay et al. (2021)) التي استخدمت بيانات مرضى سرطان الثدي في منطقة (تجراي (Tigray)) شمال (أثيوبيا).

2. أهمية البحث

تتمثل أهمية هذه الدراسة في أنها - في حدود علم الباحثين - أول دراسة تستخدم تحليل البقاء لتقدير زمن بقاء مريضات سرطان الثدي في ليبيا على قيد الحياة. وتكتسب الدراسة أهمية إضافية من تحديدها لارتباط هذا المرض بعدد من المتغيرات الشخصية والمتغيرات المرضية للمريضات. وتتميز هذه الدراسة بأنها تستخدم أحدث وأخر بيانات مريضات سرطان الثدي في ليبيا، تغطي الفترة (2016-2021).

3. الدراسات الليبية السابقة

أغلب الدراسات ذات العلاقة بسرطان الثدي في ليبيا دراسات مسحية وصفية، أحدثها دراسة ((Gusbi et al. (2021)، وقد هدفت إلى التعرف إلى عدد حالات الإصابة بسرطان بين الرجال والنساء في الجزء الجنوبي من ليبيا خلال الفترة (2016-2018). وجدت هذه الدراسة أن عدد الحالات التي شُخصت بأنواع مختلفة من السرطان (665) حالة، وأن انتشار مرض السرطان كان أعلى بين النساء منه بين الرجال، وأن أنواع السرطان الأكثر شيوعاً بين النساء هي سرطان الثدي بنسبة بلغت (73.4%) من مجموع عدد النساء المصابات. درس ((Benyasaad et al. (2017) انتشار السرطان في غرب ليبيا من خلال تحليل سجلات بيانات مرضى السرطان في مركز طرابلس الطبي في سنة (2008). وجد هؤلاء الباحثون أن عدد حالات مرض السرطان في غرب ليبيا في تلك السنة كان (1051) حالة، كانت نسبة الإناث منها (49.9%). وجدت هذه الدراسة أيضاً أن سرطان الثدي هو الأكثر شيوعاً بين النساء (23.7%). درس ((El Mistiri et al. (2015) حالات السرطان ووفياته في شرق ليبيا خلال الفترة (2003-2005). بينت هذه الدراسة أن أكثر الأورام انتشاراً بين النساء فقد كان سرطان الثدي (23.2%).

تشير الدراسات الثلاث السابقة إلى أن مختلف أنواع مرض السرطان منتشرة في ليبيا، وإلى أن أكثر أنواع السرطان شيوعاً بين النساء سرطان الثدي، وسرطان القولون، وسرطان الرحم. وبينما تشكل هذه الدراسات مرجعاً هاماً للتعرف إلى واقع مرض السرطان في ليبيا

إلا أن أيها لم تنفذ تحليل البقاء . ولذلك سعت الدراسة الحالية للتطرق لتحليل بقاء مريضات سرطان الثدي على قيد الحياة.

4. عينة البحث

جُمعت بيانات هذا البحث من سجلات المريضات المصابات بمرض سرطان الثدي اللواتي كُنَّ يتردُن على قسم الأشعة في مركز طرابلس الطبي خلال فترة هذه الدراسة. بلغ عدد أفراد عينة الدراسة (142) مريضة، شُخص عندهن مرض سرطان الثدي، وخضعن للمتابعة في قسم العلاج بالأشعة في الفترة الممتدة بين عامي (2016) و(2021). تشمل هذه البيانات تاريخ تشخيص المرض، عمر المريضة، مكان السكن، الحالة الاجتماعية، العامل الوراثي، مكان الورم، مرحلة المرض، نوع العلاج، نوع الجراحة، تاريخ آخر متابعة أو عودة المرض "الانتكاس".

5. الجانب النظري

يقدم هذا الجزء بعض التعريفات المهمة المتعلقة بتحليل بيانات البقاء (Survival Data Analysis)، وتشمل دالة البقاء، دالة الخطر، تقدير (كابن-ماير)، وتحليل الانحدار باستخدام نموذج انحدار كوكس (Cox Regression Model).

1.5. دالة البقاء (The Survival Function)

تعرف دالة البقاء بأنها احتمال عدم فشل المفردات بعد مرور الزمن (t) ، اي احتمال بقاء المشاهدة - المريضة - في وضع جيد خلال فترة زمنية معينة دون حدوث الحدث، والصيغة الرياضية لهذه الدالة:

$$S(t) = P_r(T > t) \quad (1)$$

حيث تشير (T) إلى زمن البقاء وهو متغير عشوائي مستمر موجب، بينما تشير (t) إلى اي وقت محدد لزمن البقاء ويمكن إعادة تعريف دالة البقاء $S(t)$ كالتالي:

$$S(t) = 1 - P_r(T \leq t) \quad (3)$$

$$S(t) = 1 - F(t) \quad (4)$$

ودالة البقاء تتناسب عكسيا مع الزمن، أي أن

$$S(t = 0) = 1 \quad (5)$$

$$\lim_{t \rightarrow \infty} S(t) = 0 \quad (6)$$

2.5. دالة الخطر (The Hazard Function)

تقيس دالة الخطر احتمال فشل الحالة، أي موت الشخص، خلال الزمن $(t, t + \Delta t)$ إذا كانت الحالة لم تفشل في الزمن (t) . وتعرف دالة الخطر كذلك بمعدل الخطر أو المعدل اللحظي لحدوث الحدث، ويرمز لها بالرمز $(h(t))$ ، وتُحسب باستخدام المعادلة الآتية:

$$h(t) = \lim_{\Delta t \rightarrow 0} \frac{Pr(t < T \leq t + \Delta t / T > t)}{\Delta t}, t \geq 0 \quad (7)$$

ويمكن التعبير عنها بدلالة دالة الكثافة الاحتمالية $f(t)$ ودالة البقاء كما يلي:

$$h(t) = \frac{f(t)}{s(t)} \quad (8)$$

أما دالة الخطر التراكمية، والتي يرمز لها بالرمز $(H(t))$ ، فتعرف بالمعادلة التالية:

$$H(t) = \int_0^t h(u) du, t \geq 0 \quad (9)$$

وترتبط دالة البقاء بدالة الخطر التراكمية على النحو التالي:

$$S(t) = e^{-H(t)} \quad (10)$$

ما يعني أن معدل البقاء على قيد الحياة ينخفض كلما زاد الخطر.

3.5. تقدير كابلن-ماير (Kaplan–Meier Estimate) للبقاء

طريقة تقدير كابلن-ماير للبقاء تعتبر إحدى طرق التقدير اللاحتمالية المستخدمة لتقدير دالة البقاء، والتي لا تقوم على أي افتراضات حول توزيع زمن البقاء. اقترح هذه الطريقة العالمان (Kaplan and Meier) عام (1958). تقدّر هذه الطريقة احتمال بقاء الفرد حياً مدة من الزمن مع مراعاة أن الزمن يكون ضمن فترات متعددة، وتستخدم لتحليل

بيانات البقاء بصورة فردية لكل متغير من متغيرات الدراسة مع المتغير التابع، وهو الزمن، ويساهم في حساب مقدر كابلن مايير جميع مفردات عينة الدراسة.

لنفرض أن $(t_{(0)}, t_{(1)}, t_{(2)}, \dots, t_{(n)})$ تمثل أزمنة الحدث المشاهدة مرتبة تصاعدياً، وأن (d_i) يمثل عدد الأفراد الذين حدث معهم الحدث محل الاهتمام في الفترة الزمنية $(t_{(i)})$ ، وأن (n_i) يمثل عدد أفراد العينة الباقين أحياء حتى الزمن $(t_{(i)})$ ، والذين لم يحدث لهم الحدث.

$$\begin{aligned} S(t_{(i)}) &= P_r(T > t_{(i)}) \\ &= P_r(T > t_{(i)} / T > t_{(i-1)}) P_r(T > t_{(i-1)} / T > t_{(i-2)}) \dots P_r(T > t_{(0)} = 0) \end{aligned}$$

وحيث أن

$$P_r(T > t_{(0)} = 0) = S(0) = 1, \quad P_r(T > t_{(i)} / T > t_{(i-1)}) = \frac{n_i - d_i}{n_i}$$

فإن مُقدَّر (كابلن-ماير) لدالة البقاء هو دالة تراكمية تعرّف بالصيغة التالية:

$$\hat{S}(t) = \prod_{i=1}^k \left(1 - \frac{d_i}{n_i}\right) \quad (11)$$

لمزيد من التفاصيل حول تقدير (كابلن-ماير) للبقاء يمكن الاطلاع على دراستي (Kaplan and Meier (1958) و (Larry (2004)).

4.5. نموذج انحدار (كوكس) (Cox Regression Model)

نموذج انحدار كوكس نموذج شبه معنوي، ويعتبر أحد نماذج الخطر النسبي (Proportional Hazard)، ويهتم بدراسة العلاقة بين الزمن السابق لحدوث الحدث قيد الدراسة ومتغير أو متغيرات مستقلة أخرى بصفتها متغيرات مستقلة. والصيغة الرياضية له كما اقترحها العالم (David Cox) سنة (1972) هي:

$$h(t/x_i) = h_0 \exp(\beta_i x_i) \quad (12)$$

حيث: β_i : معالم النموذج التي يراد تقديرها.

دالة الخطر لوقوع الحدث مشروطا بالزمن (t) للمفردات التي تمثل متجه المتغيرات المفسرة (x_i) .

دالة الخطر الأساسية التي تعتمد على الزمن (t) عندما تكون قيم المتغيرات المُفسِّرة، أي المتغيرات المستقلة مساوية للصفر.

وتجدر الإشارة هنا إلى أن $(exp(\beta_i x_i))$ تمثل مقدار الخطر النسبي، وأن التغير في قيم المتغيرات التفسيرية لا يعتمد على الزمن.

6. نتائج الدراسة

1.6. وصف عينة الدراسة

1- الفئات العمرية للمصابات بسرطان الثدي

تشير نتائج تحليل التوزيع التكراري (الجدول (1)) إلى أن النساء اللواتي تتراوح أعمارهن بين (37) سنة و (48) سنة يمثلن العدد الأكبر (71) من النساء المصابات، وهو عدد يساوي نصف عدد أفراد العينة. وبذلك تجد هذه الدراسة أن احتمال إصابة المرأة بسرطان الثدي يكون مرتفعا خلال هذه الفئة العمرية، الأمر الذي يستوجب الفحص الدوري المتكرر لسرطان الثدي بدءا بسن (37) سنة.

2- مكان الإقامة والحالة الزوجية لمريضات سرطان الثدي

كشف تحليل التوزيع التكراري عن أن أكثر من نصف المريضات بقليل (54.9%) يُقمن في طرابلس، وأن بقية المريضات (64؛ 45.1%) يُقمن خارج طرابلس (الجدول (2)). وأكثر من ثلاثة أرباع هؤلاء المريضات متزوجات (104؛ 78.2%).

الجدول (1): الفئات العمرية لمريضات سرطان الثدي

الفئة العمرية	عدد المريضات	النسبة المئوية (%)
30-25	6	4.2
36-31	17	12.0

24.6	35	42-37
25.4	36	48-43
12.7	18	54-49
12.7	18	60-55
5.6	8	66-61
2.8	4	67 فأكثر
100.0%	142	المجموع

الجدول (2): مكان الإقامة والحالة الزوجية لمريضات سرطان الثدي

المتغير	الفئات	العدد	النسبة المئوية (%)
مكان الإقامة	داخل طرابلس	78	54.9
	خارج طرابلس	64	45.1
	المجموع	142	100.0
الحالة الزوجية	عزباء	29	21.8
	متزوجة	104	78.2
	المجموع	142	100.0

3- الخصائص المَرَضية لمريضات سرطان الثدي

أظهر التحليل الإحصائي (الجدول (3)) غياب العامل الوراثي في حالة (83) مريضة، أي (62.9%) من أفراد عينة الدراسة. وكان الورم السرطاني في الثدي الأيسر لأكثر المريضات؛ حيث كانت هذه حالة (77) مريضة (54.6%). ومن منظور مرحلة المرض وجدت هذه الدراسة (الجدول (3)) أن الغالبية العظمى من مريضات سرطان الثدي في عينة الدراسة (131؛ 92.2%) كان المرض عندهن في مرحلته الثانية أو الثالثة أو الرابعة، الأمر الذي يدل على عدم اكتشاف المرض عندهن في مرحلة مبكرة. كما يكشف الجدول (3) عن أن حوالي ثلثي النساء في عينة الدراسة (93؛ 66.4%) تلقين علاجاً إشعاعياً وكيميائياً، وفيما يتعلق بنوع الجراحة التي خضعت لها المريضات يبين الجدول

(3) أن حوالي ثلثي المصابات (85؛ 63.9%) خضعن لجراحة جزئية، أي أن منطقة الورم فقط استئُصِلت.

الجدول (3): الخصائص المَرَضية لمريضات سرطان الثدي

المتغير	الفئات	العدد	النسبة المئوية (%)
عامل وراثي	لا يوجد	83	62.9
	يوجد	49	37.1
	المجموع	132	100.0
مكان الورم	الثدي الأيسر	77	54.6
	الثدي الأيمن	60	42.6
	كلا الثديين	4	2.8
	المجموع	141	100.0
مرحلة المرض	المرحلة الاولى	11	7.7
	المرحلة الثانية	78	54.9
	المرحلة الثالثة	22	15.5
	المرحلة الرابعة	31	21.8
	المجموع	142	100.0
نوع العلاج	كيميائي	12	8.6
	إشعاعي	35	25.0
	كيميائي وإشعاعي	93	66.4
	المجموع	140	100.0
نوع الجراحة	جراحة جزئية	85	63.9
	جراحة كلية (استئصال)	48	36.1
	المجموع	133	100.0

من اللافت للانتباه أيضاً أن (49) مريضة، يشكّلن نحو ثُلث عدد المريضات (35.8%)، توقّفن عن المتابعة (الجدول (4))، وقد يكون سبب ذلك شفاؤهن أو موتهن. أكثر من نصف المريضات بقليل (75؛ 54.7%) برئُن من المرض. وعند استثناء المريضات اللواتي توقّفن عن المتابعة يُظهر الجدول (4) أن نسبة المريضات المتابعات اللواتي

انتكست حالتهم الصحيّة (14.8%)، و أن أكثر النساء اللواتي تابعن العلاج برئُن (85.2%)، وقد تدل النسبة المرتفعة لهؤلاء النساء على تطور طرق علاج السرطان في ليبيا في السنوات الاخيرة. وبينما لا تستطيع الدراسة الحالية حسم سبب توقف المريضات عن المتابعة؛ أهو الشفاء أو الموت أو غير ذلك، تؤكد النتائج (الجدول (4)) على ضرورة عدم توقف مريضات السرطان عن تلقي العلاج وعن المتابعة.

الجدول (4): الحالة المرّضية لمريضات سرطان الثدي بعد العلاج

الحالة	عدد المريضات	النسبة المئوية (%)	النسبة المئوية الصحيحة (%) ¹
توقّف المتابعة	49	35.8	/
انتكاس	13	9.5	14.8
شفاء	75	54.7	85.2
المجموع	137	100.0	100.0

¹ النسبة المئوية بعد استثناء المريضات اللواتي توقّفن عن المتابعة، وعددهن (49) مريضة.

2.6. علاقة نوع الجراحة بالخصائص الفردية والمرّضية لمريضات سرطان الثدي

بحثت الدراسة الحالية في العلاقات بين نوع الجراحة التي خضعت لها المريضة المصابة بسرطان الثدي وعدد من المتغيرات الشخصية والمرّضية لهؤلاء المريضات باستخدام فحص مربع كاي للاستقلالية وفحص فشر في الحالات التي كانت فيها للمتغير قيد الدراسة فئتان فقط. نُفذت التحاليل والفحوص جميعها في بيئة الحزمة الإحصائية (IBM SPSS Statistics) عند مستوى الدلالة المعنوية (0.05). وبناء على ذلك تكون العلاقة المعينة ذات دلالة إحصائية عندما تكون قيمة الاحتمال (p) أقل من (0.05).

يوضح الجدول (5) نتائج هذه الاختبارات، ويمكن ملاحظة أن المتغير الوحيد الذي يرتبط بنوع الجراحة ارتباطا ذا دلالة إحصائية هو متغير مرحلة المرض، أي شدة خطورة المرض ($p = 0.001$)؛ حيث أن خطورة هذا المرض تزداد مع تقدم مراحله نتيجة لزيادة انتشاره في الثدي، ما قد يستدعي استئصال الثدي كاملا للحد من انتشار الورم في جسم المريضة، بينما يعمل الاطباء على الاستئصال الجزئي - منطقة الورم فقط - والحفاظ على باقي

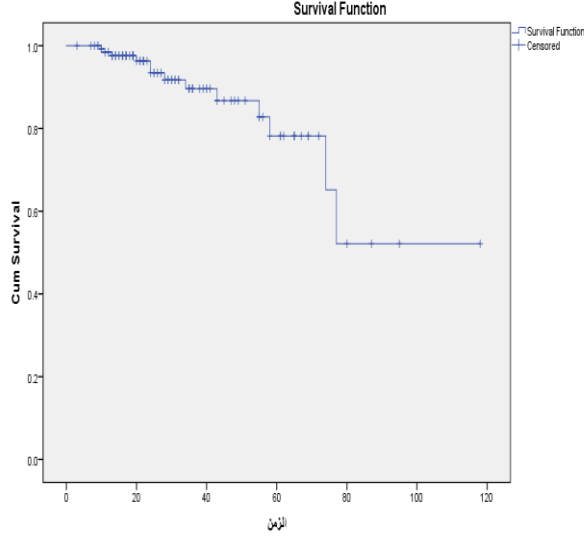
الثدي اذا كان المرض في مرحلته الأولى. كما تبين النتائج بالجدول أن أعلى نسبة استئصال جزئي (67.1%) وُجدت عند مريضات المرحلة الثانية، وأن أعلى نسبة استئصال كلي (37.5%) وُجدت عند مريضات المرحلة الرابعة.

3.6. علاقة الحالة الصحيّة بالخصائص الفردية والمريضات لمريضات سرطان الثدي

يبين جدول (6) العلاقة بين المتغيرات النوعية للمريضات وبتغير الحالة الصحية لهن والتي يعتقد بأن لها تأثير معنوي عليه، وتشير نتائج اختبار مربع كاي إلى أن الحالة الصحيّة لمريضات سرطان الثدي ترتبط بعلاقات ذات دلالة إحصائية مع كل من مكان الورم ($p = 0.000$) والحالة الزوجية ($p = 0.002$) ونوع الجراحة ($p = 0.008$).

4.6. تقدير (كابن-ماير) لدالة البقاء لمريضات سرطان الثدي

استخدمت الدراسة الحالية طريقة (كابن-ماير) لتقدير قيمة دالة الحياة لمريضات سرطان الثدي ولرسم منحنى هذه الدالة وذلك بأخذ وقت البقاء عند أي نقطة كسلسلة من الخطوات معرّفة بدلالة أوقات البقاء المراقبة وغير المراقبة. شكل (1) يبين نتائج تقدير دالة كابن-ماير ويمكن ملاحظة أن احتمال البقاء عند بدء الدراسة وحتى الزمن 9 يساوي (1)؛ لأنه لم تكن هناك أي مريضة حدث لها انتكاس حتى ذلك الوقت، وتناقصت قيمة الاحتمال بعد مضي (10) شهور لوجود حالة انتكاس بين المريضات إضافة إلى انقطاع ثلاث منهن عن متابعة العلاج، واستمرت قيمة دالة البقاء بالانخفاض حتى الزمن (77)، حيث كانت قيمتها عنده (0.521). من ناحية أخرى يُظهر الشكل (1) أن دالة البقاء هي دالة تناقصية عند أزمنة الحدث، غير أنها لم تتناقص إلى الصفر خلاف المتعارف عليه نتيجة لوجود حالات شفاء بين المريضات كما هي الحالة في الفترة الممتدة من (77) شهرا بعد تشخيص المرض إلى (118) شهرا، والتي ثبتت خلالها قيمة دالة البقاء عند (0.521)، الأمر الذي يعني أن هناك فرصة لبقاء (521) مريضة سرطان الثدي من كل (1000) مريضة على قيد الحياة بعد مضي (77) شهرا على الإصابة بهذا السرطان. ويُستنتج من ذلك أن زمن بقاء مريضات السرطان قُرابة (77) شهرا.



الشكل (1): منحنى دالة البقاء لمريضات سرطان الثدي

الجدول (5): علاقة نوع الجراحة بالخصائص الفردية والمرضية لمريضات سرطان الثدي

قيمة الاحتمال (p)	نوع الجراحة			الفئات	الخاصية
	الإجمالي	جراحة كلية	جراحة جزئية		
0.447	6	3	3	(30-25)	الفئة العمرية
	(4.5%)	(%6.3)	(%3.5)	سنة	
	17	5	12	(36-31)	
	(12.8%)	(%10.4)	(%14.1)	سنة	
	32	14	18	(42-37)	
	(24.1%)	(%29.2)	(%21.2)	سنة	
	34	11	23	(48-43)	
	25.6%	(%22.9)	(%27.1)	سنة	
15	3	12	(54-49)		
(11.3%)	(%6.3)	(%14.1)	سنة		
18	9	9	(60-55)		
(13.5%)	(%18.8)	(%10.6)	سنة		

	7	1	6	(66-61)
	(5.3%)	(%2.1)	(%7.1)	سنة
	4	2	2	سنة (67)
	(3.0%)	(%4.2)	(%2.4)	فأكثر
0.155	26	6	20	عزباء الحالة الزوجية
	(20.6%)	(13.6%)	(24.4%)	
	100	38	62	متزوجة
	(79.4%)	(86.4%)	(75.6%)	
0.103	79	23	56	لا يوجد العامل الوراثي
	(63.2%)	(53.5%)	(68.3%)	
	46	20	26	يوجد
	(36.8%)	(46.5%)	(31.7%)	
0.684	55	18	37	الثدي مكان الورم
	(41.7%)	(37.5%)	(44.0%)	الأيمن
	73	28	45	الثدي
	(55.3%)	(58.3%)	(53.6%)	الأيسر
	4	2	2	كلا الثديين
	(%3.0)	(%2.4)	(%2.4)	
0.001	11	4	7	مرحلة المرض الأولى
	(8.3%)	(8.3%)	(8.2%)	
	75	18	57	الثانية
	(56.4%)	(37.5%)	(67.1%)	
	20	8	12	الثالثة
	(15.0%)	(16.7%)	(14.1%)	
	27	18	9	الرابعة
	(20.3%)	(37.5%)	(10.6%)	

الجدول (6): علاقة الحالة الصحية بالخصائص الفردية والمرضية لمریضات سرطان الثدي

قيمة الاحتمال (P)	الحالة الصحية للمریضة				
	الإجمالي	شفاء	انتكاس	فقدان متابعة	الغفلات
					الخاصية

0.362	6	2	1	3	سنة (30-25)	الفئة العمرية
	(4.4%)	(2.7%)	(2.7%)	(6.1%)		
	17	12	1	4	سنة (36-31)	
	(12.4%)	(16.0%)	(7.7%)	(8.2%)		
	34	18	2	14	سنة (42-37)	
	(24.8%)	(24.0%)	(15.4%)	(28.6%)		
	35	17	5	13	سنة (48-43)	
	(25.5%)	(22.7%)	(38.5%)	(26.5%)		
17	12	1	4	سنة (54-49)		
(12.4%)	(16.0%)	(7.7%)	(8.2%)			
17	11	2	4	سنة (60-55)		
(12.4%)	(14.7%)	(15.4%)	(8.2%)			
7	3	1	3	سنة (66-61)		
(5.1%)	(4.0%)	(%7.7)	(6.1%)			
4	0	0	4	سنة فأكثر (67)		
(2.9%)	(0.0%)	(%0.0)	(8.2%)			
0.002	29	8	3	18	عزباء	الحالة الزوجية
	(22.1%)	(11.0%)	(30.0%)	(37.5%)		
	102	65	7	30	متزوجة	
	(77.9%)	(89.0%)	(70.0%)	(62.5%)		
0.465	82	47	4	31	لا يوجد	العامل الوراثي
	(63.6%)	(65.3%)	(44.4%)	(64.6%)		
	47	25	5	17	يوجد	
	(36.4%)	(34.7%)	(55.6%)	(35.4%)		
0.000	58	34	2	22	التندي الأيمن	مكان الورم
	(42.3%)	(45.3%)	(15.4%)	(44.0%)		
	75	41	8	26	التندي الأيسر	
	(54.7%)	(54.7%)	(61.5%)	(53.6%)		
	4	0	3	1	التنديان	
	(%2.9)	(0.0%)	(%23.1)	(%2.0)		
0.077	11	4	1	6	الأولى	مرحلة المرض
	(8.0%)	(5.3%)	(7.7%)	(12.2%)		
	74	42	3	29	الثانية	
	(54.0%)	(56.0%)	(23.1%)	(59.2%)		

	21	13	2	6	الثالثة	
	(15.3%)	(17.3%)	(15.4%)	(12.2%)		
	31	16	7	8	الرابعة	
	(22.6%)	(21.3%)	(53.8%)	(16.3%)		
0.008	81	45	2	34	جزئية	نوع الجراحة
	(62.8%)	(62.5%)	(20.0%)	(72.3%)		
	48	27	8	13	كلية	
	(37.2%)	(37.5%)	(80.0%)	(27.7%)		

5.6. اختبار (لوغاريتم) الرتبة لتساوي دوال البقاء

في هذه الدراسة تم استخدام اختبار (لوغاريتم) الرتبة (Log-rank) لمقارنة دوال البقاء بين مجموعتين أو أكثر حسب عدد فئات كل متغير من المتغيرات النوعية لأفراد عينة الدراسة. وتعرض الفقرات الآتية أهم نتائج هذا الاختبار:

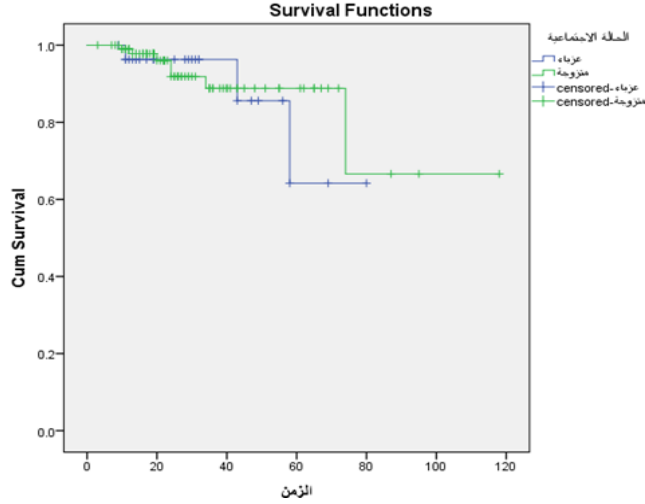
1- اختبار (لوغاريتم) الرتبة لتساوي دوال البقاء للمريضات بناء على الحالة الزوجية لهن:

توضح نتائج فحص (لوغاريتم) الرتبة لتساوي دوال البقاء لمريضات سرطان الثدي بناء على الحالة الزوجية لهن (الجدول (7)) أن قيمة الاحتمال المشاهد $(p = 0.653)$ ما يدل على أنه ليس هناك فرق معنوي بين دوال البقاء لمريضات سرطان الثدي المتزوجات وغير المتزوجات. يمكن ملاحظة هذه النتيجة في الشكل (2)؛ إذ يكشف عن أن منحنى (كابن- ماير) للمجموعتين متقاربة.

الجدول (7): اختبار (لوغاريتم) الرتبة لتساوي دوال البقاء للمريضات بناء على الحالة الزوجية لهن

قيمة الاحتمال (p)	درجات الحرية (df) ¹	مربع كاي (Chi-Square)	(Mantel-Cox)
0.653	1	0.202	

¹ درجات الحرية (Degrees of Freedom (df))

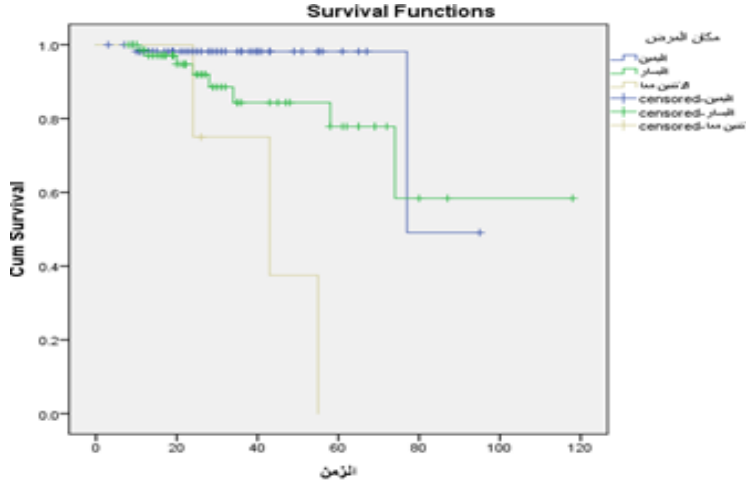


الشكل (2): منحنيًا دالتيّ البقاء لمريضات سرطان الثدي المتزوجات وغير المتزوجات

2- اختبار (لوغاريتم) الرتبة لتساوي دوال البقاء بناء على مكان الورم عندهن: يكشف الجدول (8) عن أن هناك اختلاف معنوي بين دوال البقاء للمريضات ($p = 0.000$), أي أن لمتغير مكان الورم عند المريضة تأثير على زمن بقاءها على قيد الحياة. الشكل (3) يعرض منحنيات (كابن-ماير) لدوال البقاء للمريضات حسب مكان الورم عندهن, ويمكن ملاحظة أن نسق المنحنيات الثلاثة غير متطابق.

الجدول (8): اختبار (لوغاريتم) الرتبة لتساوي دوال البقاء بناء على مكان الورم السرطاني

قيمة الاحتمال (p)	درجات الحرية (df)	مربع كاي (Chi-Square)	
0.000	2	16.199	(Mantel-Cox)

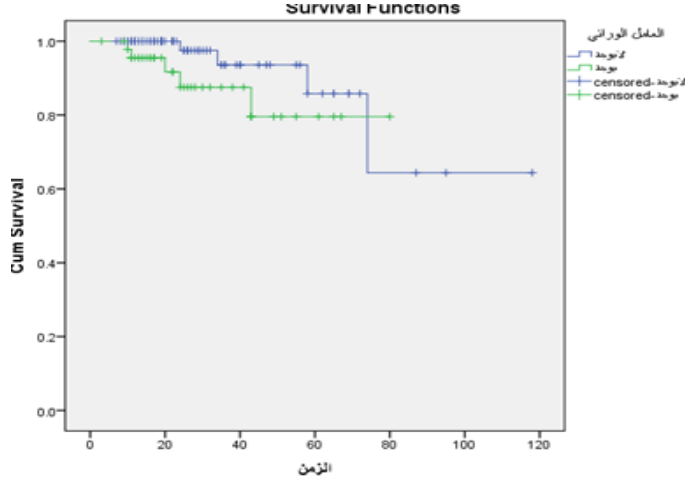


الشكل (3): منحنيات دوال البقاء حسب مكان الورم السرطاني.

3- اختبار (لوغاريثم) الرتبة لتساوي دوال البقاء للمريضات بناء على العامل الوراثي تدلّ نتائج الاختبار أنه لا يوجد فرق معنوي في احتمال البقاء على قيد الحياة بين المريضات ذوات التاريخ المرضي العائلي والمريضات الأخريات. يدعم هذه النتيجة الشكل (4) الذي يرسم منحنيي (كابيلن-ماير) لدالتي البقاء لكل فئة من فئات المريضات هؤلاء؛ حيث يبدو نسقا المنحنيين في هذا الشكل متماثلين، والمنحنيان متقاربان.

الجدول (9): اختبار (لوغاريثم) الرتبة لتساوي دوال البقاء بناء على العامل الوراثي

قيمة الاحتمال (p)	درجات الحرية (df)	مربع كاي (Chi-Square)	(Mantel-Cox)
0.151	1	2.062	

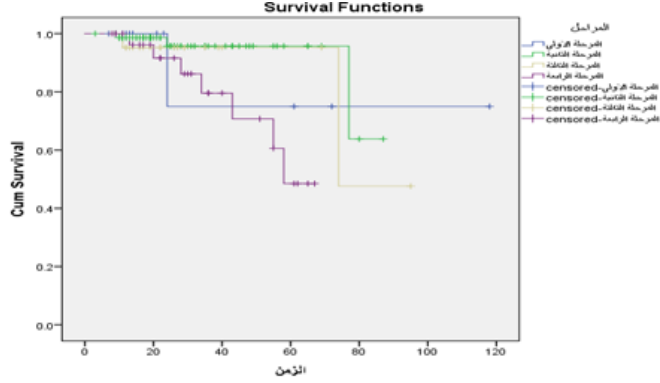


الشكل (4): منحنياء دالتَي البقاء للمريضات بناء على العامل الوراثي.

4- اختبار (لوغاريثم) الرتبة لتساوي دوال البقاء للمريضات بناء على مرحلة المرض: تؤكد القيم التي كشف عنها الاختبار (الجدول (10)) على أن فترة بقاء المريضة على قيد الحياة تختلف باختلاف المرحلة المرضية. يعرض الشكل (5) منحنيات دوال البقاء لهؤلاء المريضات حسب مرحلة المرض, ويمكن لنا ملاحظة أن منحنيي دوال البقاء لمرحلتَي المرض الأولى والثانية أعلى من منحنيي المرحلتين الثالثة والرابعة. يعني ذلك أن احتمال البقاء سيكون أعلى للمريضات في المراحل الأولى من المرض منه للمريضات في المراحل المتقدمة.

الجدول (10): اختبار (لوغاريثم) الرتبة لتساوي دوال البقاء بناء على مرحلة المرض

قيمة الاحتمال (p)	درجات الحرية (df)	مربع كاي (Chi-Square)	
0.05	3	7.755	(Mantel-Cox)



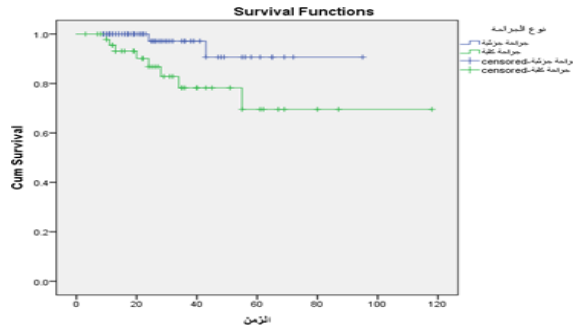
الشكل (5): منحنيات دوال البقاء لمريضات سرطان الثدي بناء على مرحلة المرض

5- اختبار (لوغاريتم) الرتبة لتساوي دوال البقاء للمريضات بناء على نوع الجراحة: تشير نتائج الاختبار هنا بجدول (11) إلى وجود فرق ذي دلالة إحصائية في احتمال البقاء بين المريضا اللواتي خضعن لجراحة كلية وأولئك اللواتي خضعن لجراحة جزئية، وهي نتيجة يؤكدها الشكل (6) الذي يعرض منحنيتي (كابلن-ماير) لدوال البقاء لكل من نوعي الجراحة. حيث نلاحظ أن احتمال البقاء على قيد الحياة أعلى للمريضات اللواتي تعرّضن لجراحة جزئية من أولئك اللواتي تعرّضن لجراحة كلية.

الجدول (11): اختبار (لوغاريتم) الرتبة لتساوي دوال البقاء بناء على نوع الجراحة

مربع كاي (Chi-Square)	درجات الحرية (df)	قيمة الاحتمال (p)
5.899	1	0.015

(Mantel-Cox)



الشكل (6): منحني دالتي البقاء لمريضات سرطان الثدي بناء على نوع الجراحة

6.6. تقدير نموذج انحدار (كوكس) ((Cox Regression Model))

في هذا الجزء من الدراسة تم استخدام نموذج انحدار كوكس لتحليل البيانات باعتماد المتغيرات التي ثبت من خلال نتائج اختبار (لوجاريتم) الرتبة (الجدول (7-11)) ارتباط دالة بقاء مريضات سرطان الثدي بها ارتباطا ذا دلالة إحصائية، وهي ثلاثة متغيرات: مكان الورم، ومرحلة المرض، ونوع الجراحة. يعرض الجدول (12) نتائج هذا التحليل والتي تشير إلى أن متغيرين فقط كان لهما تأثير ذو دلالة إحصائية في مدة بقاء مريضات سرطان الثدي على قيد الحياة، هما مكان المرض ($p = 0.004$) ونوع الجراحة ($p = 0.047$). وبناء على نتائج تحليل انحدار (كوكس) وقيم معاملات هذا النموذج الواردة في هذا الجدول تكون معادلة نموذج الانحدار:

$$h(t|x_i) = h_0 \exp[(1.468X_1) + (1.384X_2)] \quad (13)$$

الجدول (12): خصائص نموذج انحدار (كوكس) ومعاملاته

المتغير	(β)	(SE)	(Statistic)	(df)	(p)	((Exp(β)))
مكان الورم (X_1)	1.468	0.510	3.282	1	0.004	4.341
نوع الجراحة (X_2)	1.384	0.697	3.946	1	0.047	3.992

كما يكشف الجدول (12) عن أن إشارتي معاملي المتغيرين المستقلين (β)؛ مكان الورم ونوع الجراحة، كلتاهما موجبة، الأمر الذي يعني أن خطر انتكاس الحالة الصحية لمريضة سرطان الثدي يزداد كلما اختلف موقع الورم عن الثدي الأيمن - أي كان بالثدي الأيسر أو الثديين كليهما، وكذلك المريضة التي خضعت لجراحة كلية هي أكثر عرضة لخطر الانتكاس من المريضة التي خضعت لجراحة جزئية.

7. الخلاصة

سعت هذه الدراسة - وهي الأولى من نوعها في ليبيا - لتسليط الضوء على مرض سرطان الثدي، أكثر السرطانات انتشارا بين النساء في هذا البلد، بهدف التعرف إلى أهم العوامل المؤثرة في مدة البقاء لمريضات سرطان الثدي. جُمعت بيانات الدراسة من سجلات قسم العلاج الإشعاعي في مركز طرابلس الطبي خلال الفترة (2016-2021). حدّدت الدراسة خصائص مفردات العينة باستخدام التحليل الوصفي، واستكشفت ارتباط مرض سرطان الثدي بعدد من الخصائص الشخصية والخصائص المرضية للمريضات باستخدام اختبار مربع كاي للاستقلالية. بعد ذلك استخدمت الدراسة تحليل البقاء لتقدير مدة بقاء مريضات سرطان الثدي على قيد الحياة، وذلك باستخدام طريقة (كابلن-ماير) اللامعلمية. كما تم بناء نموذجا للتنبؤ بخطر الانتكاس عند هؤلاء المريضات باستخدام نموذج انحدار (كوكس).

أظهرت نتائج اختبار مربع كاي أن كلا من الحالة الزوجية للمريضة ومكان الورم ونوع الجراحة مؤشرات إلى خطر انتكاس الحالة الصحية لمريضات سرطان الثدي وعودة الورم إليهن. ووجدت الدراسة أن هناك علاقات ذات دلالة إحصائية بين خطر الانتكاس ومتغيري مرحلة المرض ونوع الجراحة الذي خضعت له المريضة. أما نتائج تحليل البقاء فقد بيّنت أن احتمال بقاء المريضات اللواتي كان المرض عندهن في المرحلة الرابعة أقل من احتمالات بقاء المريضات اللواتي كان المرض عندهن في أي من المراحل الأولى والثانية والثالثة. كما كشف التحليل عن أن احتمال بقاء مريضات سرطان الثدي اللواتي كان الورم عندهن في الثدي الأيمن أعلى من احتمالات بقاء المريضات اللواتي كان الورم عندهن في الثدي الأيسر أو في الثديين. إضافة إلى ذلك وجدت الدراسة الحالية أن احتمال بقاء المريضات اللواتي خضعن للجراحة وللعلاج الكيميائي أعلى من احتمال بقاء المريضات اللواتي تلقين العلاج الإشعاعي والعلاج الكيميائي. ودلّت نتائج التحليل على عدم وجود فروق ذات دلالة إحصائية في خطر انتكاس الحالة الصحية لمريضات سرطان الثدي بين فئات الحالة الزوجية أو فئات العامل الوراثي. وأظهرت نتائج تحليل الانحدار باستخدام نموذج (كوكس) أن أكثر المتغيرات تأثيرا في خطر الانتكاس هما متغيرا مكان الورم ونوع الجراحة.

8. الصعوبات

نُفذت هذه الدراسة على بيانات حقيقية، أُخذت من مجلدات مريضات سرطان الثدي، دون دراستها فعليًا بمرور الوقت، وحسب العديد من الدراسات هناك عدة عوامل أخرى قد يكون لها تأثير في زمن بقاء مريضات سرطان الثدي، كحجم كتلة الورم، حالة العقد الليمفاوية. مثل هذه المتغيرات لم تكن موجودة في سجلات المستشفى بسبب التسجيل غير السليم للمعلومات في مجلدات مريضات السرطان، ونتيجة لذلك لم نتمكن من إضافة المزيد من المتغيرات إلى الدراسة.

9. التوصيات

- توصي الدراسة المراكز الطبية عموماً، والمراكز المختصة بعلاج الأورام خصوصاً، بأن تهتم بالتوثيق السليم والشامل لبيانات المرضى، وبأن تعمل على تأسيس قاعدة بيانات صحيحة ومتكاملة لما لذلك من دور كبير في الرفع من كفاءة خدماتها الصحية ومساعدة مراكز البحوث على تنفيذ دراسات كالدراسة الحالية.
- توصي الدراسة النساء بالالتزام بالفحص المبكر وبشكل دوري للتحقق من عدم إصابتهن بسرطان الثدي وتجنب اكتشاف المرض في مرحلة قد يصعب فيها العلاج ويصبح أكثر تعقيداً.

المراجع

- Benyasaad, T, Altrjoman, F., Enattah, N., Eltaib, F., Ashammakhi, N., & Elzagheid, A. (2017). Cancer incidence in Western Libya: First results from Tripoli medical center. *Ibnosina Journal of Medicine and Biomedical Sciences*, 9(2), 37-45.
- Bichindaritz, I., Liu, G., & Bartlett, C. (2021). Integrative survival analysis of breast cancer with gene expression and DNA methylation data. *Bioinformatics*, 37(17), 2601–2608.
- Borgna-Pignatti, C., Rugolotto, S., De Stefano, P., Zhao, H., Cappellini, M.D., Del Vecchio, G.C., ... & Cnaan, A. (2004). Survival and complications in patients with thalassemia major treated with transfusion and deferoxamine. *Haematologica*, 89(10), 1187-1193
- El Mistiri, M., Salati, M., Marcheselli, L., Attia, A., Habil, S., Alhomri, F., ... & Federico, M. (2015). Cancer incidence,

- mortality, and survival in Eastern Libya: Updated report from the Benghazi Cancer Registry. *Annals of Epidemiology*, 25(5), 564-568.
- Gudiño-Gomezjurado, A.F., & Buitrón-Andrade, R. (2021). Survival analysis of patients with heart failure in the Ecuadorian Andean population. *Medwave*, 21(07), e8440.
- Gusbi, E., Eltaib, F.I., Abraham, A.F., Benbubaker, W.M., Alhudiri, I.M., Al-dabea, S.A., ... & Elzagheid, A. (2021). Cancer incidence in Southern Libya: Updated report from 2016 to 2018. *Libyan Journal of Medical Sciences*, 5(1), 11-16.
- Li, H. (2017). Survival analysis for a breast cancer data set. *Advances in Breast Cancer Research*, 6, 1-15.
- Tesfay, B., Getinet, T., & Derso, E.A. (2021). Survival analysis of time to death of breast cancer patients: In case of Ayder Comprehensive Specialized Hospital, Tigray, Ethiopia. *Cogent Medicine*, 8(1), 1-11
- Urrutia, J.D., Gayo, W.S., Bautista, L.A., & Baccay, E.B. (2015). Survival analysis of patients with end stage renal disease. *Journal of Physics: Conference Series*, 622, 1-10.
- Xie, Y., Han, J., Yu, W., Wu, J., Li, X., & Chen, H. (2020). Survival analysis of risk factors for mortality in a cohort of patients with tuberculosis. *Canadian Respiratory Journal*, 2020(1654653), 1-9.