

مدل بندی همزمان عودهای چندگانه در بیماران مبتلا به سرطان پستان

فرشته عثمانی^۱ (Ph.D)، علی اکبر راسخی^۲ (Ph.D)، ابراهیم حاجی زاده^{۳*} (Ph.D)، محمد اسماعیل اکبری^۴ (M.D)

۱ - مرکز تحقیقات بیماری های عفونی، دانشگاه علوم پزشکی بیرجند، بیرجند، ایران

۲ - واحد توسعه تحقیقات بالینی دندان پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی بیرجند، بیرجند، ایران

۳ - گروه آمار زیستی، دانشگاه تربیت مدرس، تهران، ایران

۴ - مرکز تحقیقات سرطان، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران

تاریخ دریافت: ۱۳۹۷/۱۰/۲۲ تاریخ پذیرش: ۱۳۹۸/۶/۵

hajizadeh@modares.ac.ir

تلفن: ۰۲۱-۸۲۸۸۳۸۱۰

چکیده

هدف: سرطان پستان یکی از شایع ترین سرطان های عود پذیر در بین زنان است که عوامل مختلفی بر بروز متاستاز این بیماری موثرند، از طرفی مدل بندی همزمان عود موضعی با متاستاز با در نظر گرفتن همبستگی بین زمان تا عود موضعی و متاستاز باعث دقیق تر شدن نتایج بررسی می شود. هدف از این مطالعه، به کارگیری مدل بندی شکنندگی توأم برای عودهای چندگانه در داده های بیماران مبتلا به سرطان پستان بود.

مواد و روش ها: در این مطالعه ی بقای گذشته نگر، ۳۴۲ زن مبتلا به سرطان پستان مراجعه کننده به مرکز تحقیقات سرطان بیمارستان شهدای تجریش طی سال های ۸۴ الی ۹۵، مورد مطالعه قرار گرفتند. بیماران حداقل به مدت ۶ ماه پس از تشخیص، تحت نظر این مرکز بودند و آخرین وضعیت آنان ثبت گردید. در مطالعه حاضر از مدل شکنندگی توأم استفاده و تحلیل داده ها نیز در نرم افزار R نسخه ۳،۴،۱ انجام شد.

یافته ها: با توجه به نتایج به دست آمده از مدل شکنندگی توأم برازش داده شده، می توان گفت خطر عودهای چندگانه (موضعی و متاستاز) برای بیمارانی که درجه تومور آن ها بیش تر از I و هم چنین اندازه تومور بزرگ تر از ۲۰ میلی متر است افزایش می یابد ($HR > 1$). خطر عودهای موضعی و متاستاز نیز همبستگی بالایی را نشان دادند $P = 0/79$ از طرفی، نرخ بقای سه ساله و پنج ساله برای بیماران، به ترتیب برابر با ۰/۷۹ و ۰/۶۸ به دست آمد.

نتیجه گیری: بر اساس نتایج مطالعه حاضر، ارتباط بین دو نوع عود متاستاز و موضعی با یکدیگر در بیماران مبتلا به سرطان پستان میزان بالایی به دست آمد که از اهمیت بالایی در فرآیند شناخت و درمان این بیماری برخوردار است. اگر چه در این مطالعه، در یک نمونه بزرگی از بیماران، به ارتباط مثبتی بین عودهای چندگانه بیماران دست یافتیم، اما این نتایج، با داشتن تعداد کمی عود باید با احتیاط در نظر گرفته شود.

واژه های کلیدی: سرطان های پستان، شکنندگی، مدل های آماری، تحلیل بقا، عود بیماری، متاستاز سرطان

مقدمه

مجدد باعث این عود می شوند [۴]. با وجود پیشرفت های چشم گیری که در تشخیص و درمان سرطان پستان انجام شده است، ولی مرگ و میر و هم چنین متاستاز سرطان پستان در زنان مبتلا با انجام عمل جراحی و درمان های لازم هم چنان به عنوان یک معضل پزشکی باقی مانده است [۵]. مطالعات مختلف نشان داده که بیمارانی که دارای متاستاز هستند دارای طول عمر کوتاه تری نسبت به سایر بیماران می باشند [۶]. از طرفی، بازگشت بیماری به صورت متاستاز کیفیت زندگی فرد بیمار را از نظر ابعاد جسمانی و روانی کاهش می دهد؛ بنابراین شناخت عوامل مؤثر بر وقوع عود و متاستاز و هم چنین بررسی ارتباط بین دو نوع عود متاستاز و موضعی با یکدیگر در بیماران مبتلا به سرطان پستان از اهمیت بالایی در فرآیند شناخت و درمان این بیماری

سرطان پستان پس از سرطان پوست دومین سرطان شایع در زنان است. هر ساله تعداد زیادی از مبتلایان به سرطان پستان تشخیص داده می شوند [۱]. یکی از پیامدهای احتمالی سرطان پستان پس از درمان (عمل جراحی) بازگشت بیماری به دو صورت متاستاز و یا محلی (موضعی) هست و دیده شده که علت اولیه مرگ و میر در سرطان های پستان، تهاجم تومور و متاستاز می باشد [۲،۳]. در واقع، به عود تومور در منطقه سینه عود موضعی و به عود در غدد لنفاوی زیر بغل عود منطقه ای گفته می شود. تفاوت این عود با متاستاز این است که از طریق خونی صورت نمی گیرد و سلول های نهفته در نزدیک تومور با رشد

قرار گیرند [۱۰]. بنابراین با توجه به مطالب مطرح شده و افزایش بروز این بیماری در ایران، هدف از این پژوهش، تعیین عوامل پیش‌آگهی بر بقای بیماران مبتلا به سرطان پستان و همچنین بررسی هم‌زمان دو نوع عود موضعی و متاستاز با استفاده از مدل شکنندگی توأم است.

مدل‌های اثرات تصادفی (شکنندگی)

این دسته از مدل‌ها، به‌طور هم‌زمان تابع شدت کامل پیش‌آمدهای بازگشتی و تابع مخاطره پیش‌آمد پایانی را با استفاده از دو شکنندگی همبسته یا یک همبستگی مشترک مدل‌بندی می‌کنند که معمولاً فرض می‌شود که این شکنندگی/شکنندگی‌ها دارای یک توزیع معین با پارامترهای ثابت است و همچنین فرض می‌شود که مشروط بر مقدار/مقادیر شکنندگی، دو فرآیند فوق مستقل از یک‌دیگرند [۱۱]. مهم‌ترین مزیت این نوع مدل‌ها در این است که با برآورد پارامتر شکنندگی، درجه‌ای از میزان وابستگی بین فرآیند پیش‌آمدهای بازگشتی که از نظر کاربردی حائز اهمیت است، به دست می‌آید. در ضمن برآوردهای حاصل از آن، کارایی بالاتری نسبت به مدل‌های حاشیه‌ای دارند فرم کلی این مدل‌ها به‌صورت زیر است [۱۲].

$$\text{Recurent: } \lambda_i(t | u_{ii}, H_i(t)) = u_{ii} \lambda_i(t | H_i(t)) = u_{ii} D_i(t) \lambda_0(t) \exp(z_i' \beta_i)$$

$$\text{Death: } \gamma_i(t | u_{si}, H_i(t)) = u_{si} \gamma_i(t | H_i(t)) = u_{si} D_i(t) \gamma_0(t) \exp(z_i' \beta_s)$$

مواد و روش‌ها

الف- گردآوری مجموعه داده‌ها

این پژوهش از نوع مطالعات بقا بود که در آن کلیه بیماران مبتلا به سرطان پستان مراجعه‌کننده به بیمارستان شهدای تجریش تهران طی سال‌های ۸۴ الی ۹۵، به‌عنوان جامعه آماری در نظر گرفته شده و بیماران با تشخیص قطعی سرطان پستان به‌صورت هم‌گروه تاریخی مورد بررسی و مطالعه قرار گرفتند. اطلاعات این بیماران توسط مرکز تحقیقات سرطان این بیمارستان زیر نظر دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی تهران جمع‌آوری شد. داده‌های مورد نیاز، با استفاده از پرونده‌ی پزشکی بیماران استخراج و آخرین وضعیت آن‌ها از نظر عود بیماری با پیگیری تلفنی در این مرکز ثبت گردید. معیار ورود هر فرد به مطالعه شامل کلیه بیماران با تشخیص قطعی سرطان پستان که در بیمارستان شهدای تجریش که به مدت حداقل ۶ ماه از عمل جراحی آن‌ها گذشته باشد؛ و معیار خروج از مطالعه شامل مواردی از جمله عدم کامل بودن اطلاعات برای هر بیمار و بیمارانی که حداکثر پنج ماه از عمل جراحی آن‌ها گذشته است، بود. حجم نمونه نهایی ۳۴۲ بیمار در نظر گرفته شد. متغیرهای مورد بررسی در این پژوهش شامل سن، زمان تشخیص، سابقه فامیلی ابتلا به سرطان پستان، اندازه تومور، میزان درگیری غدد لنفاوی خارج‌شده پس از عمل جراحی، متاستاز، نوع جراحی،

برخوردار است [۷]. از این رو تعیین عوامل خطر مربوط به هر یک از این انواع عود به‌صورت جداگانه، با در نظر گرفتن همبستگی بین آن‌ها، قابل توجه بسیاری از متخصصین بالینی است.

در مطالعات مختلفی عوامل تأثیرگذار متعددی بر بروز متاستاز بررسی و شناخته شده‌اند، با این وجود، با آگاهی داشتن از این عوامل به‌تنهایی نمی‌توان بروز متاستاز را پیش‌بینی کرد؛ زیرا برخی از این عوامل به ویژگی‌های شخصیتی و یا محیطی فرد نسبت داده می‌شوند که مختص فرد هستند و به‌عنوان یک عامل همبستگی باعث ارتباط بین رخداد پیش‌آمدهای بازگشتی مختلف برای بیمار می‌شوند. به دلیل وجود همین ویژگی‌ها است که با وجود مشابهت دو فرد از نظر عوامل پیش‌بینی‌کننده، یک بیمار زودتر و یا دیرتر دچار انواع عود موضعی و متاستاز می‌شود [۸].

پیش‌آمدهای بازگشتی چندگانه اغلب در پزشکی بالینی، اپیدمیولوژی و دیگر زمینه‌های تحقیقاتی کاربردی به چشم می‌خورد [۹]. مدل‌های مختلفی تاکنون برای برازش به داده‌های پیش‌آمدهای بازگشتی ارائه شده‌اند که در اصل تعمیمی از مدل خطرات متناسب کاکس می‌باشند. علاوه بر این در مطالعاتی که چندین شکست در مدت‌زمان پیگیری برای فرد رخ می‌دهد، همواره عوامل فردی به نحوی وجود دارند که موجب همبستگی زمان حوادث در افراد یکسان و نیز علت تفاوت افراد با یک‌دیگر می‌شود. مدل‌های استاندارد بقا همانند مدل خطرات متناسب کاکس اثرات فردی مشاهده نشده را نادیده گرفته و باعث برآورد نادرست پارامترهای مدل می‌شوند [۷،۸]. در مطالعات اخیر برای بیان این عوامل ناشناخته و همبستگی بین حوادث ثبت‌شده از یک فرد، از به‌کارگیری یک مؤلفه تصادفی استفاده می‌شود. این مؤلفه تصادفی شکنندگی نام دارد. شکنندگی اغلب بیان‌کننده اثر تصادفی، ارتباط و پراکندگی مشاهده نشده در داده‌های بقا است. در مواردی که بین زیر گروهی از بیماران به‌شدت تفاوت وجود داشته باشد برای محاسبه چنین عدم همگنی در جمعیت مورد مطالعه از مدل شکنندگی استفاده می‌شود. استفاده از مؤلفه شکنندگی در مدل مخاطرات نسبی کاکس موجب می‌شود که ضرایب رگرسیونی به‌طور صحیح‌تری برآورد شوند و اثر ویژگی‌های فردی بیماران نیز وارد مدل شود. در مطالعات مختلف از مدل شکنندگی برای تحلیل داده‌ها استفاده شده است [۷]. نویسندگان مختلف در داده‌های سرطان پستان نیز از مدل شکنندگی استفاده کردند [۸]. مدل‌های توأم در تحلیل بقا، به دلیل قابلیت بررسی هم‌زمان دو پیش‌آمد بازگشتی و دستیابی به برآوردهای ناریب برای پارامترها، می‌توانند برای تحلیل مطالعات پیگیری شامل بررسی هم‌زمان دو واقعه بقا مورد استفاده

مصوب در دانشگاه تربیت مدرس با کد اخلاق (IR.TMU.REC.1396.632) است.

نتایج

در این مطالعه هم‌گروهی، تعداد ۳۴۲ بیمار مبتلا به سرطان پستان، به‌عنوان نمونه مورد بررسی قرار گرفتند. تحلیل یک متغیره و چندمتغیره برای این بیماران انجام گردید. سن بیماران مورد مطالعه بین ۲۲ تا ۸۴ سال با میانگین ۴۷/۸۴ و انحراف معیار ۱۱/۷۵ سال و میانه ۴۷ سال بود. میانه زمان پیگیری بیماران برابر با ۱۱۳ ماه بود. از بین ۳۴۲ بیمار مورد مطالعه ۸۷ بیمار (۲۵/۴ درصد) دچار عود شدند و برای ۲۲۵ بیمار باقی‌مانده (۷۴/۶ درصد) پیش‌آمد مورد نظر رخ نداد. میانه زمان بقای بدون بیماری بیماران برابر ۳۰/۵۷ ماه با حداقل ۶ ماه و حداکثر ۱۸۷ ماه محاسبه شده است. توزیع فراوانی سایر متغیرهای مستقل مورد بررسی در این مطالعه در جدول ۱ ارائه شده است.

جدول ۱. توزیع فراوانی مشخصه‌های بیماران مبتلا به سرطان پستان مبتلا به سرطان پستان مراجعه‌کننده به بیمارستان شهدای تجریش

متغیر	تعداد	درصد
سابقه فامیلی	ندارد	۲۳۳
	درجه ۱	۵۲
	درجه ۲	۵۷
اندازه تومور	<۲	۷۲
	۲-۵	۲۱۱
	>۵	۵۹
مرحله بیماری	مرحله یک	۴۴
	مرحله دو	۱۶۸
	مرحله سه	۱۲۱
	مرحله چهار	۹
شیمی‌درمانی	دارد	۳۳۰
	ندارد	۱۲

با توجه به نتایج به‌دست‌آمده از جدول ۲، با استفاده از برآورد کاپلان‌مایر، میانه زمان بقای بدون بیماری (مدت‌زمان تا وقوع اولین عود پس از عمل جراحی را زمان بقای بدون بیماری می‌نامند) برای بیماران سرطان پستان، ۳۰/۵۷ برآورد شد و نرخ بقای ۱ و ۳ و ۵ ساله‌ی بدون بیماری برای بیماران به ترتیب برابر ۹۶ درصد، ۷۹ درصد و ۶۸ درصد به دست آمد.

جدول ۳ توزیع تعداد عودهای موضعی و متاستاز را در بین بیماران نشان می‌دهد. با توجه به نسبت شانس به‌دست‌آمده می‌توان گفت شانس بیماران برای تجربه عود متاستاز تقریباً حدود ۶ برابر عود موضعی می‌باشد.

درجه تومور، گیرنده استروژن، گیرنده پروژسترون، انجام شیمی‌درمانی، مرحله بیماری (سیستم مرحله‌بندی را اصطلاحاً TNM staging می‌گویند. مبنای اصلی این مرحله‌بندی را ۳ عامل مهم تشکیل می‌دهند که عبارتند از: T: سایز تومور و N: درگیری یا عدم درگیری غدد لنفاوی منطقه‌ای یا M وجود یا عدم وجود متاستاز دوردست)، گیرنده فاکتور رشد اپیدرمی انسان سرطان پستان (HER2+³), (HER2) مثبت به معنی آن است که سلول‌های سرطانی دارای مقادیر بالای از پروتئین HER2 هستند. این پروتئین گیرنده فاکتور رشد اپی‌درمال انسانی است و باعث می‌شود سلول‌های سرطانی سریع‌تر رشد کنند و گسترش تومور به سایر قسمت‌های بدن هم زودتر اتفاق خواهد افتاد) [۱۳-۱۵].

در این مطالعه هم‌گروه تاریخی، سعی شده تا تمام بیمارانی که دارای تشخیص قطعی پاتولوژیک هستند و اطلاعات آن‌ها قابل استفاده بود، وارد مطالعه شوند. لازم به ذکر است، بیماران زنده‌ای که در پایان بررسی، پیش‌آمدهای عود موضعی و متاستاز برای آن‌ها رخ نداده بود و نیز بیمارانی که پس از زمان معینی اطلاعاتی در مورد وضعیت بقای آن‌ها وجود نداشت، سانسور در نظر گرفته شدند.

ب. مدل پیشنهادی

در این مطالعه، برای مدل‌بندی توأم پیش‌آمدهای بازگشتی عود موضعی و متاستاز از مدل مخاطرات زیر استفاده گردید:

$$h_{2i}(t_{2ij}) = h_2(t_{1ij}) \exp(\beta_2^T Z_i^{(D)} + \theta_{2i})$$

که در آن به $h_1(t), h_2(t)$ ترتیب تابع خطر پایه برای عود موضعی و متاستاز در فرد i ام است؛ $Z^{(D)}, Z^{(L)}$ به ترتیب بردارهای متغیر کمکی مربوط به عود موضعی و متاستاز می‌باشند. همچنین بردارهای پارامترهای رگرسیون متناظر می‌باشند. θ_{1i}, θ_{2i} نیز نشان‌دهنده شکنندگی هستند. این شکنندگی‌ها می‌توانند نشان‌دهنده این باشد که بیماران با سطح شکننده‌تر، خطر ابتلا به انواع عود در آن‌ها بیشتر است. اثرات θ_{1i} و θ_{2i} به ترتیب روی زمان عود نوع ۱ (T_1) و روی زمان عود نوع ۲ (T_2) عمل می‌کند، بنابراین فرض شده که اثر بیمار برای دو نوع عود یکسان نباشد. برای دو نوع عود موضعی و متاستاز توزیع لگ‌نرمال برای شکنندگی‌ها در نظر گرفتیم.

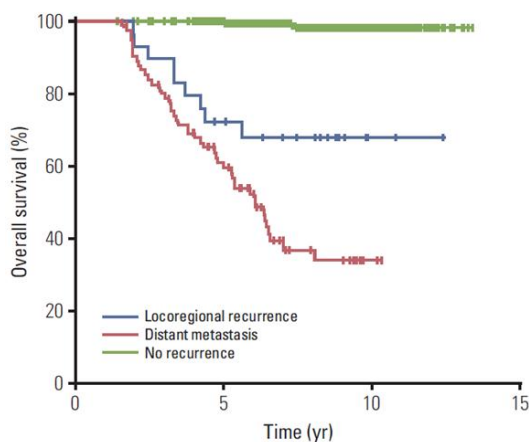
لازم به ذکر است که در مطالعه حاضر، برای اجرای مدل شکنندگی توأم و برآورد پارامترها به $h_{1i}(t_{1ij}) = h_1(t_{1ij}) \exp(\beta_1^T Z_i^{(L)} + \theta_{1i})$ شیوه ماکزیمم درست‌نمایی تاوانیده، از پکیج frailty pack موجود در نرم‌افزار R نسخه ۱،۴،۳ استفاده شده است. مطالعه

جدول ۴. نتایج مدل بندی شکنندگی توأم برای پیشامدهای بازگشتی چندگانه عودموضعی و متاستاز در بیماران سرطان پستان

متغیر	مدل ارائه شده	عود موضعی	
	HR*	95% CI	
سن	۲/۸۶	(۱/۷۶-۴/۶۴)	≤۴۰ سال
گروه مرجع (بزرگ تر از ۵۵ سال)	۱/۳۲	(۰/۹۴-۱/۸۶)	۵۵-۴۰
درجه تومور	۲/۷۹	(۱/۵۳-۵/۰۹)	II
گروه مرجع (درجه I)	۴/۷۹	(۱/۳۳-۳/۱۷)	III
اندازه تومور	۱/۶۱	(۱/۱۵-۲/۲۵)	≥۲۰ mm
گروه مرجع (کمتر از ۲۰ میلی متر)	۱/۸۳	(۱/۱۸-۲/۸۲)	دارد
HER2+			گروه مرجع (ندارد)
متاستاز			
سن	۱/۵۳	(۰/۳۱-۴/۰۳)	≤۴۰ سال
گروه مرجع (بزرگ تر از ۵۵ سال)	۰/۸	(۰/۴۹-۱/۲۹)	۵۵-۴۰
درجه تومور	۱/۶۳	(۱/۱۵-۲/۳)	II
گروه مرجع: (درجه I)	۴/۵۶	(۲/۲۶-۹/۲)	III
اندازه تومور	۵/۹۲	(۲/۵۳-۱۳/۸۶)	≥۲۰ mm
گروه مرجع (کمتر از ۲۰ میلی متر)	۲/۱۹	(۱/۱-۴/۳۴)	دارد
HER2+I	۱/۱	(۰/۱۱)	
	۷/۳۹	(۰/۶۳)	
	۰/۷۹	(۰/۰۱)	

*نسبت خطر

1-گیرنده فاکتور رشد اپیدرمی انسان سرطان پستان



شکل ۱. منحنی بقای بیماران مبتلا به سرطان پستان مورد مطالعه بر حسب نوع عودشان(موضعی، متاستاز و بدون عود).

جدول ۲. میزان بقای بدون بیماری ۱-۳ ساله بیماران مبتلا به سرطان پستان مراجعه کننده به بیمارستان شهدای تجریش

زمان پیگیری	احتمال بقا
یک ساله	۰/۹۶
سه ساله	۰/۷۹
پنج ساله	۰/۶۸

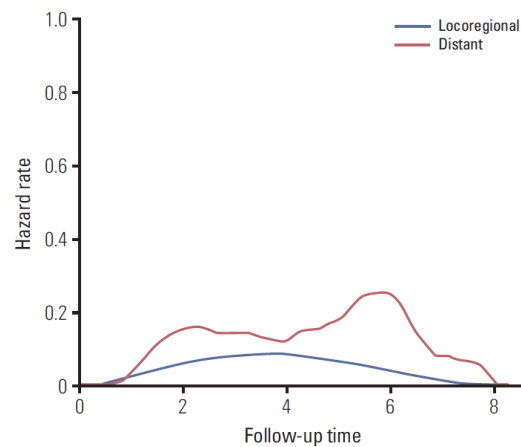
جدول ۳. توزیع تعداد عودهای موضعی و متاستاز

نسبت شانس	تعداد عودهای موضعی	تعداد متاستاز (عود دور دست)		
		۰	≥۱	کل
۶/۲	۰	۱۲۷	۹۸	۲۲۵
	≥۱	۱۲	۱۰۵	۱۱۷
	کل	۱۳۹	۲۰۳	۳۴۲

در این بخش از مطالعه، یک مدل شکنندگی توأم با توابع خطر پایه تقریب شده از روش برآورد درست‌نمایی ماکزیمم جریمه شده برای برآورد پارامترها استفاده شد. با توجه به نسبت خطر و فاصله اطمینان به دست آمده از مدل برازش شده در جدول ۳، می توان گفت خطر عودهای موضعی و متاستاز برای بیماران با درجه تومور بیش تر از ۱، بیش تر به دست آمده است. هم چنین، خطر عودهای چندگانه موضعی و متاستاز برای افراد کم تر از ۴۰ سال در مقایسه با افراد بالای ۵۵ سال افزایش می یابد. هم چنین اندازه تومور (> ۲۰ mm) اثر معناداری بر روی ریسک عود موضعی و متاستاز بیماران دارد. به علاوه، خطر عودهای چندگانه موضعی و متاستاز برای بیماران با فاکتور HER2+ بیش تر است. همبستگی بین عودهای چندگانه موضعی و متاستاز در این بیماران ۰/۷۹ در مدل توأم برازش داده شده به دست آمد. هم چنین مقدار واریانس شکنندگی برای عود موضعی و متاستاز به ترتیب مقدار ۱/۱ و ۷/۳۹ به دست آمد (جدول ۴).

شکل ۱ وضعیت بقای بیماران مطالعه را بر حسب وضعیت عودشان (موضعی، متاستاز و بدون عود) نشان می دهد. با توجه به نتایج به دست آمده از آزمون لگ رتبه ای تفاوت معناداری در میزان بقای دو گروه بیماران با عود موضعی و متاستاز مشاهده شد (P.value < ۰/۰۵).

شکل ۲ تابع خطر مربوط به بیماران مورد مطالعه را برای دو نوع عود موضعی و متاستاز، در طول مدت مطالعه نشان می‌دهد.



شکل ۲. تابع خطر بیماران مبتلا به سرطان پستان مورد مطالعه برای دو نوع عود موضعی و متاستاز، در طول مدت مطالعه

بحث و نتیجه گیری

در مطالعه حاضر که با هدف بررسی هم‌زمان عودهای چندگانه موضعی و متاستاز سرطان پستان طراحی شد. در مجموع ۳۴۲ نفر از زنانی که به مرکز تحقیقات سرطان بیمارستان شهدای تجریش تهران مراجعه داشتند مورد بررسی قرار گرفتند. از چالش‌های مطرح شده در این مطالعه، بررسی همبستگی بین زمان تا عود موضعی و متاستاز بود بدین صورت که اول از همه تعداد عودها و زمان عود از یک بیمار به بیمار دیگر فرق می‌کند و پیش‌آمدهای بازگشتی هر بیمار مستقل نیستند دوماً این که زمان مرگ ممکن است به تاریخچه عودهای بیماری وابسته باشد و بیماران ممکن است ریسک بالاتر مرگ را بعد از عود بیماری داشته باشند. سوماً، در مجموعه داده‌ها ۵۸ درصد بیماران با عود موضعی، عود متاستاز را تجربه کردند در حالی که ۴۹ درصد بیماران با عود متاستاز، عود موضعی داشتند (جدول ۳). در نتیجه، می‌توان گفت یک همبستگی قوی بین زمان تا عود موضعی و متاستاز وجود دارد. بدین جهت، برآورد همبستگی بین عودهای چندگانه بسیار مهم است و باید این همبستگی در تحلیل داده‌ها وارد شوند. در پژوهش حاضر به منظور در نظر گرفتن هم‌زمان دو پیش‌آمد بازگشتی و به دست آوردن نتایج دقیق‌تر از مدل شکنندگی توأم برای پیش‌آمدهای بازگشتی چندگانه و از روش درست‌نمایی ماکزیمم توانا برای برآورد توابع خطر استفاده شد (جدول ۴). مدل ارائه شده قابلیت نشان دادن همبستگی بین دو نوع عود را دارد. این روش هم‌چنین می‌تواند ارتباطات بین پیش‌آمدهای بازگشتی و رخداد نهایی را نیز پوشش دهد. این روش، نسبت به استفاده از دو مدل مجزا (مدل شکنندگی مشترک

برای هر یک از انواع عودها به صورت مجزا) بهتر و کاراتر است. از طرفی این روش همبستگی بین پیش‌آمدها و هم‌چنین ناهمگنی مشاهده نشده در داده‌های را نیز در نظر می‌گیرد. با توجه به نتایج به‌دست آمده از مدل برازش داده شده می‌توان گفت که خطر عود موضعی با خطر عود متاستاز مرتبط است $P=0/79$ اگر چه و پنیر و همکاران در مطالعه خود ارتباط بین عود موضعی و مرگ را نشان دادند [۱۶]. در این مطالعه میانگین سن بیماران مورد مطالعه ۴۷/۸۱ بود که با یافته سایر مطالعات انجام شده در کشور که میانگین سنی بیماران سرطان پستان را عمدتاً بین ۴۵ تا ۵۰ سال گزارش کرده‌اند، منطبق می‌باشد [۱۷، ۱۸]. توزیع سنی زنان دارای سرطان پستان در کشور نشان می‌دهد که سن تشخیص بیماری در کشور از کشورهای اروپای غربی و آمریکای شمالی پایین‌تر می‌باشد و زنان زودتر به این بیماری دچار می‌شوند که توسط مطالعات انجام شده در این زمینه، در داخل کشور تأیید می‌شود [۱۹، ۲۰]. میانه زمان بقای بدون بیماری در این مطالعه برابر با ۶۴ ماه محاسبه گردید و نرخ بقای پنج‌ساله بدون بیماری برای بیماران، برابر ۶۸ درصد به دست آمد (جدول ۲). در مطالعه میرزایی و همکاران طول عمر بدون بیماری پنج‌ساله برابر با ۷۷/۳ درصد گزارش شده بود [۲۱]. مثبت بودن HER2 بیماران، یک عامل پیش‌آگهی دهنده برای وقوع متاستاز در مدل شکنندگی تعیین شد که در برخی مطالعات به‌عنوان عامل پیش‌آگهی دهنده در وقوع متاستاز نشان داده شده است [۲۲]. درجه بدخیمی تومور به‌عنوان عامل معنی‌دار در پیش‌آگهی متاستاز و عود موضعی بیماران شناخته شد که مطابق با مطالعه روندا و همکاران بود [۲۳]. و نشان داده شد که بیماران با درجه بدخیمی سطح اول، بقای بیش‌تری نسبت به بیماران با سطح بیماری دوم و سوم داشتند و در طول دوره پیگیری بیماران تحت مطالعه، هیچ‌یک از دو پیش‌آمد مرگ یا متاستاز برای بیماران با درجه بدخیمی تومور اول مشاهده نشد. اندازه تومور در برخی از مطالعات به‌عنوان یک عامل پیش‌آگهی دهنده در بقای بیماران نشان داده شده است [۲۴]. و در مطالعه حاضر نیز این متغیر در مدل توأم برای دو نوع عود موضعی و متاستاز معنی‌دار شد.

هم‌چنین، واریانس توزیع شکنندگی که در واقع تبیین‌کننده پراکندگی ناهمسنگی بین عودهای افراد مختلف است، در مدل فوق برای عود موضعی برابر ۱/۱ به دست آمد و برای عود متاستاز این مقدار برابر ۷/۳۹ به دست آمد که نشان می‌دهد، در نظر گرفتن اثر متغیرهای کمکی وضعیت عود بیماری را در بین بیماران به‌تنهایی تبیین نمی‌کند و خصوصیات فردی نیز در بروز مجدد تومورها مؤثر هستند. به عبارت دیگر اثر متغیرهای ناشناخته و یا متغیرهایی که وارد مدل نشده‌اند نیز در پیش‌گویی متاستاز بیماری مهم بوده و این عوامل که تنها بخشی از آن‌ها

- [7] Kumar V, Abbas AK, Fausto N, Robbins y Cotran. Patología estructural y funcional: Elsevier; 2005; p. 1120-1151.
- [8] Aitken S, Thomas J, Langdon S, Harrison D, Faratian D. Quantitative analysis of changes in ER, PR and HER2 expression in primary breast cancer and paired nodal metastases. *Ann Oncol* 2010; 21: 1254-1261.
- [9] Cook R J, Lawless JF. Analysis of repeated events. *Stat Methods Med Res* 2002; 11: 141-166.
- [10] Osmani F, Hajizadeh E, Mansoori P. Estimation of seasonal effect on the psoriasis recurrence using time dependent coefficient rates model for recurrent events. *J Dermatol Cosmetic* 2015; 6: 23-30. (Persian)
- [11] Liu L, Wolfe RA, Huang X. Shared frailty models for recurrent events and a terminal event. *Biometrics* 2004; 60: 747-756.
- [12] R. L. Prentice, B. J. Williams, and A. V. Peterson, "On the regression analysis of multivariate failure time data," *Biometrika* 1981; 68: 373-389.
- [13] Osmani F, Hajizadeh E, Mansoori P. Use of smoothing methods for estimating the coefficients of time dependent rate models in survival analysis and its application in psoriasis disease. *Iran J Epidemiol* 2016; 12: 36-46.
- [14] Mansouri P, Hajizadeh E, Osmani F. Analysis of risk factors for psoriasis recurrence using proportional rates model. *J Skin Stem Cell* 2014; 1. (Persian).
- [15] Akbari ME, Mozaffar M, Heidari A, Zirakzadeh H, Akbari A, Akbari M, et al. Recurrence and survival effect in breast conserving surgery: what are the predictive and/or prognostic factors? *Iran J Cancer Prev* 2011; 4: 49-54. (Persian).
- [16] Aalen O, Borgan O, Gjessing H. *Survival and event history analysis: a process point of view*: Springer; 2013
- [17] Osmani F, Hajizadeh E, Rasekhi A, Akbari M E. Multivariate Joint Frailty Models for Modeling Multiple Recurrent Events and Its Application in Breast Cancer. *RJMS* 2019; 25: 71-79. (Persian).
- [18] Osmani F, Hajizadeh E, Rasekhi A. Association between multiple recurrent events with multivariate modeling: a retrospective cohort study. *J Res Health Sci* 2018; 18. (Persian).
- [19] Heitz F, Rochon J, Harter P, Lueck HJ, Fisseler-Eckhoff A, Barinoff J, et al. Cerebral metastases in metastatic breast cancer: disease specific risk factors and survival. *Ann Oncol* 2011; 22: 1571-1581.
- [20] Osmani F, Hajizadeh E, Mansoori P. Estimation of seasonal effect on the psoriasis recurrence using time dependent coefficient rates model for recurrent events. *Dermatol Cosmetic* 2015; 6. (Persian).
- [21] Gohari MR, Mahmoudi M, Kazem M, Pasha E, Khodabakhshi R. Recurrence in breast cancer analysis with frailty model. *Saudi Med J* 2006; 27: 1187-1193.
- [22] Mirzaei HR, Hajian S, Mofid B. The role of prognostic factors on breast cancer recurrence in patients at radiation oncology ward in imam hossain hospital. *Iran J Breast Cancer* 2008; 1. (Persian).
- [23] Dawood S, Broglio K, Esteva F, Ibrahim N, Kau SW, Islam R, et al. Defining prognosis for women with breast cancer and CNS metastases by HER2 status. *Ann Oncol* 2008; 19: 1242-1248.
- [24] Rondeau V, Mathoulin-Pélissier S, Tanneau L, Sascio AJ, MacGrogan G, Debled M. Separate and combined analysis of successive dependent outcomes after breast-conservation surgery: recurrence, metastases, second cancer and death. *BMC Cancer* 2010; 10: 697-709.
- [25] Gohari MR, Mahmoudi M, Mohammed K, Pasha E, Khodabakhshi R. Recurrence in breast cancer. *Saudi Med J* 2006; 27: 1187-1193.
- [26] Mansouri P, Hajizadeh E, Osmani F. Analysis of risk factors for psoriasis recurrence using proportional rates model. *J Skin Stem Cell* 2014; 1. (Persian).
- [27] Osmani F, Hajizadeh E, Rasekhi A, Akbari ME. Analyzing relationship between local and metastasis relapses with survival of patients with breast cancer: a study using joint frailty model. *Int J Cancer Manag* 2018. (Persian)

جزو خصوصیات فردی بیماران هستند نقش قابل توجهی در پیش‌بینی وضعیت بیماران ایفا می‌نمایند. در مطالعه گوهری و همکاران، واریانس شکنندگی برابر ۰/۳۱ و در مطالعه روندا برابر با ۰/۳۵ به دست آمد؛ که این نشان‌دهنده عدم همگنی بالا در بین بیماران مبتلا به سرطان پستان شرکت‌کننده در این پژوهش نسبت به مطالعه گوهری و روندا می‌باشد [۲۵،۲۶]. یکی از محدودیت‌های مطالعه حاضر، پیش فرض اثرات تصادفی مشترک است که تحت آن مدل پیشامد نهایی وابسته، شکنندگی را در مدل پیش‌آمدهای بازگشتی چندگانه تقسیم می‌کند. در حالی که اجرای این مدل اثرات تصادفی مشترک آسان است، این باعث پیش‌فرض نسبتاً قوی درباره ارتباط بین ناهمگونی بین هر فرد است.

نتایج به‌دست‌آمده از این مطالعه نشان داد که بیمارانی که دارای متغیرهای توضیحی یکسانی هستند، دارای خطر وقوع متاستاز متفاوتی هستند. هم‌چنین ارتباط بین دو نوع عود متاستاز و موضعی با یک‌دیگر در بیماران مبتلا به سرطان پستان نسبت بالایی به دست آمد که این میزان از اهمیت بالایی در فرآیند شناخت و درمان این بیماری برخوردار است.

تشکر و قدردانی

نویسندگان بر خود لازم می‌دانند مراتب قدردانی خود را از مرکز تحقیقات سرطان پستان بیمارستان شهدای تجریش، به دلیل فراهم آوردن دسترسی به اطلاعات بیماران مبتلا به سرطان پستان به عمل آورند. این مقاله، برگرفته از رساله دکتری دانشکده پزشکی، دانشگاه تربیت مدرس است. بدین‌وسیله از اعضای هیئت علمی و کارکنان دانشکده پزشکی، دانشگاه تربیت مدرس نیز قدردانی می‌شود.

منابع

- [1] Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Estimating the world cancer burden: Globocan 2000. *Int J Cancer* 2001; 94: 153-156.
- [2] Harirchi I, Karbakhsh M, Kashafi A, Momtahan AJ. Breast cancer in Iran: results of a multi-center study. *Asian Pac J Cancer Prev* 2004; 5: 24-27.
- [3] Yaghmaei S, Bani Hashemi G, Ghorbani R. Survival rate following treatment of primary breast cancer in Semnan, Iran (1991-2002). *Koomesh* 2008; 19: 111-116. (Persian).
- [4] Kluger HM. Is Catherin expression correlated with metastases. *2005*; 25: 452-457.
- [5] Montagna E, Bagnardi V, Rotmensz N, Viale G, Renne G, Canello G, et al. Breast cancer subtypes and outcome after local and regional relapse. *Ann Oncol* 2012; 23: 324-331.
- [6] Hajhosseini M, Amini P, Shahdoust M, Faradmal J, Sadeghyfar M, Sedighi-Pashaki A. Application of log-normal parametric model in disability structure to predict metastasis and death due to breast cancer. *Koomesh* 2016; 18: 95-101. (Persian).

Simultaneous modeling of multiple recurrences in breast cancer patients

Freshteh Osmani (Ph.D)^{1,2}, Aliakbar Rasekhi (Ph.D)³, Ebrahim Hajizadeh (Ph.D)^{*3}, Mohammad Esmaeil Akbari (M.D)⁴

1 - Infectious Diseases Research Center, Birjand University of Medical Sciences, Birjand, Iran

2 - Dentistry Clinical Research Development Unit (RCRDU), Birjand University of Medical Sciences, Birjand, Iran

3 - Dept. of Biostatistics, Faculty of Medical Sciences, Tarbiat Modares university, Tehran, Iran

4- Cancer Research Center, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran

* Corresponding author. +98 2182883810 hajizadeh@modares.ac.ir

Received:12 Jan 2019; Accepted: 28 Aug 2019

Introduction: Breast cancer is one of the most common recurrence cancers among women. There are several factors that can affect multiple recurrence of this disease. On the other hand, simultaneous examination of the types of relapses will make the results more accurate. The purpose of this study was to use a joint frailty model to model multiple recurrences of breast cancer patients.

Materials and Methods: In this retrospective survival study, 342 breast cancer patients whose records were registered at the Shohada Tajrish Hospital Cancer Research Center (Tehran, Iran) were investigated in 2005-2015. Patients were monitored for at least 6 months after diagnosis and their last condition was recorded in this study, the joint frailty survival model was used and data analysis was done in R software version 3.4.1.

Results: The 3-year and 5-year survival rates were 0.79 and 0.68 respectively. According to the results of the fitted joint frailty model, it can be said that the risk of multiple recurrence is increased for patients with tumor grade greater than I. Also, tumor size (>20 mm) has a significant effect on the risk of recurrence and the risk of local and metastatic recurrence is more for HER2+ patients.

Conclusion: According to the results of this study, the relationship between metastasis and local relapses was high in breast cancer patients, which has great importance in the process of recognizing and treating of this disease. Although in this study, in a large sample of patients, there was a positive correlation between multiple recurrences, but these results should be considered with caution with small number of recurrences.

Keywords: Breast Neoplasms, Frailty, Statistical Models, Survival Analysis, Recurrence, Neoplasm Metastasis.