

Effective factors in the appearance of metastasis in patients with breast cancer using frailty model

Moghadami Fard Z(M.Sc)¹, Abolghasemi J(M.Sc)¹, Asadi-lari M(Ph.D)², Mohammadi M(Ph.D)³,
Gohari MR(Ph.D)^{4*}, Salehi M(Ph.D)¹

1- Department of Biostatistics, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

2- Department of Epidemiology and Biostatistics, Oncopathology Research Center, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

3- Health Promotion Research Center, Zahedan University of Medical Sciences, Zahedan, Iran

4- Hospital Management Research Center, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

Received: 6 March 2012, Accepted: 13 Jun 2012

Abstract

Background: There are various factors effective in the appearance of metastasis that have been surveyed and recognized in different studies. However, the appearance of metastasis by determination of these factors cannot be predicted. One of the models used for the analysis of recurrent data and consideration of heterogeneity between patients is frailty model.

Materials and Methods: In this survival study, 133 women with breast cancer were treated in Fayazbakhsh Hospital, Tehran, during 2005-2007. All patients were followed until April 2011. Frailty model was employed for the analysis of data and gamma frailty distribution was assumed with the average one and Θ variance. All statistical methods were run in R software.

Results: Disease-free survival rates for 3 and 5 years were 0.78 and 0.72, respectively. During the follow-up period, the risk of metastasis was estimated to be 43%. Two factors were identified as the prognostic factors in the appearance of metastasis: tumor malignancy grade and the number of positive lymph nodes. Frailty variance was 4.27 ($P=0.001$).

Conclusion: The significant variance of frailty component in the model indicates that patients who have identical explanatory variables face different levels of risk experiencing metastasis. Also, specific characteristics of the patients are important in the incidence of metastasis.

Keywords: Breast cancer, metastasis, survival model, recurrent events, frailty

*Corresponding author:

Address: Hospital Management Research Center, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

Email: m-gohari@sina.tums.ac.ir

عوامل موثر بر بروز متاستاز در بیماران سرطان پستان با استفاده از مدل شکنندگی

زینب مقدمی فرد¹، جمیله ابوالقاسمی²، محسن اسدی لاری³، مهدی محمدی⁴، محمودرضا گوهری⁵، مسعود صالحی⁶

- 1- کارشناس ارشد آمار زیستی، گروه اپیدمیولوژی و آمار زیستی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران
- 2- دانشجوی دکتری آمار زیستی، گروه اپیدمیولوژی و آمار زیستی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران
- 3- دانشیار، گروه اپیدمیولوژی و آمار زیستی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران
- 4- استادیار، مرکز تحقیقات ارتقاء سلامت، دانشگاه علوم پزشکی زاهدان، زاهدان، ایران
- 5- استادیار، مرکز تحقیقات مدیریت بیمارستانی، گروه آمار و ریاضی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران
- 6- استادیار، گروه آمار و ریاضی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

تاریخ دریافت: 90/12/16 تاریخ پذیرش: 91/3/24

چکیده

زمینه و هدف: عوامل متعددی برای بروز متاستاز وجود دارند که در مطالعات مختلف بررسی و شناخته شده‌اند اما با این وجود با معلوم بودن این عوامل همیشه نمی‌توان بروز متاستاز را به طور دقیق پیش‌بینی نمود. یکی از انواع مدل‌هایی که برای تحلیل داده‌های بازگردنده و در نظر گرفتن عدم همگنی بین بیماران به کار می‌رود، مدل شکنندگی است. هدف این مطالعه کاربرد یک مدل شکنندگی بر داده‌های سرطان پستان و به دست آوردن عوامل موثر بر متاستاز است.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه بقا، 133 زن مبتلا به سرطان پستان که طی سال‌های 1384 تا 1386 برای درمان به بیمارستان شهید فیاض بخش تهران مراجعه نمودند مورد بررسی قرار گرفتند. بیماران تا فروردین سال 1390 مورد پی‌گیری قرار گرفته و آخرین وضعیت آنان ثبت گردید. برای تحلیل داده‌ها از مدل بقای شکنندگی استفاده شد. توزیع مولفه شکنندگی گاما با میانگین یک و واریانس θ فرض شد و اجرای مدل و تحلیل داده‌ها در نرم افزار R انجام شد.

یافته‌ها: نرخ بقای سه ساله و پنج ساله بدون بیماری برای بیماران، به ترتیب برابر با $0/78$ و $0/72$ بود. خطر وقوع متاستاز در طول دوره پی‌گیری حداکثر 43 درصد برآورد گردید. درجه بدخیمی تومور و تعداد گره‌های درگیر، عامل پیش‌آگهی دهنده در بروز متاستاز شناخته شدند و واریانس شکنندگی برابر با $4/27$ به دست آمد ($p=0/001$).

نتیجه‌گیری: با توجه به معنی‌داری واریانس مولفه شکنندگی، بیمارانی که دارای متغیرهای توضیحی یکسانی هستند نیز دارای خطر وقوع متاستاز متفاوتی هستند و ویژگی‌های فردی و اختصاصی بیماران در بروز متاستاز اثر معنی‌دار دارد.

واژگان کلیدی: سرطان پستان، متاستاز، مدل بقا، داده‌های بازگردنده، شکنندگی

* نویسنده مسئول: تهران، دانشگاه علوم پزشکی تهران، دانشکده مدیریت و اطلاع‌رسانی پزشکی، گروه آمار و ریاضی

Email: m-gohari@sina.tums.ac.ir

مقدمه

سرطان پستان پس از سرطان ریه، دومین علت مرگ و میر ناشی از سرطان در زنان و پس از سرطان غیرملانومی پوست، شایع‌ترین سرطان زنان است (1). علاوه بر شیوع بالای سرطان پستان در ایران، توجه به این مسئله که زنان ایرانی در مقایسه با کشورهای توسعه یافته، حداقل یک دهه زودتر به این بیماری گرفتار می‌شوند (2)، اهمیت آن را دو چندان می‌کند. یکی از پیامدهای احتمالی سرطان پستان پس از درمان بازگشت بیماری به صورت متاستاز (دور دست یا محلی) می‌باشد و دیده شده است که علت اولیه مرگ و میر و از کارافتادگی در سرطان‌های پستان، تهاجم تومور و متاستازهای دور دست می‌باشد (3، 4). علیرغم پیشرفت‌های چشم‌گیر در تشخیص و درمان سرطان پستان، مرگ و میر در نتیجه متاستاز سرطان پستان در زنان مبتلا با وجود انجام جراحی و درمان‌های لازم هم‌چنان به عنوان یک معضل پزشکی باقی‌مانده است (5). مطالعات مختلف نشان داده است، بیمارانی که دارای متاستاز هستند دارای طول عمر کوتاه‌تری نسبت به سایر بیماران می‌باشند (6-8). از سوی دیگر، بازگشت بیماری به صورت متاستاز کیفیت زندگی وی را از ابعاد جسمی و روانی کاهش می‌دهد. بنابراین شناخت عوامل موثر بر وقوع متاستاز در بیماران اهمیت بالایی در فرآیند شناخت و درمان بیماری سرطان دارا می‌باشد (9-11).

عوامل متعددی برای بروز متاستاز وجود دارند که در مطالعات مختلف بررسی و شناخته شده‌اند (9) اما با وجود این با معلوم بودن این عوامل نیز نمی‌توان بروز متاستاز را پیش‌بینی نمود. برخی از این عوامل به ویژگی‌های شخصیتی یا محیطی فرد نسبت داده می‌شوند که مختص فرد هستند و باعث ایجاد یک ویژگی خاص برای بیمار می‌شوند و به عنوان یک عامل همبستگی سبب ارتباط وقوع پیشامدهای مختلف برای بیمار می‌شوند. به دلیل وجود این ویژگی‌ها است که با وجود همسان بودن دو فرد از لحاظ عوامل پیش‌بینی کننده، یک بیمار زودتر (دیرتر) دچار متاستاز می‌شود. روش‌های آماری نوینی برای تحلیل پیشامدهای بازگردنده توسعه داده شده است (12-16). یکی از انواع

مدل‌هایی که برای تحلیل داده‌های بازگردنده و در نظر گرفتن عدم همگنی بین بیماران به کار می‌رود، مدل شکنندگی است (17، 18) که توسط واپیل و همکاران در سال 1979 در تحلیل بقا ارائه شد (19).

مفهوم شکنندگی یک راه مناسب برای تعیین عدم همگنی در مدل‌های بقا فراهم می‌کند. مدل شکنندگی یک اثر تصادفی در تابع خطر مدل رگرسیون کاکس وارد می‌کند که این اثر تصادفی نماینده همه عوامل محیطی و فردی مختص به هر یک از بیماران در نظر گرفته می‌شود. اثر تصادفی وارد شده در مدل برای محاسبه تغییرپذیری ناشی از فاکتورهای غیر قابل مشاهده در سطح فردی می‌باشد که عوامل فردی و همبستگی بین داده‌های یک فرد را وارد مدل می‌نماید (20). اگر بدون توجه به همبستگی درونی بین زمان پیشامدهای فرد از مدل‌های متعارف تحلیل داده‌های بقا مانند رگرسیون خطر متناسب کاکس برای تحلیل داده‌های بازگردنده استفاده شود، برآوردهای حاصل اریب و واریانس پارامترها کمتر از مقدار واقعی برآورد می‌شوند (14، 21).

هدف این مطالعه کاربرد مدل شکنندگی بر داده‌های سرطان پستان و به دست آوردن عوامل موثر بر بروز متاستاز است.

مواد و روش‌ها

این پژوهش از نوع مطالعات بقا بود که در آن تعداد 153 خانم مبتلا به سرطان پستان که سال‌های 1384 تا 1386 برای درمان به بیمارستان شهید فیاض بخش تهران مراجعه نموده بودند مورد بررسی قرار گرفتند. این بیماران در هنگام پذیرش دارای متاستاز نبوده و تحت عمل جراحی ماستکتومی رادیکال (Modified Radical Mastectomy) یا جراحی BCS (Breast Conserving Surgery) قرار گرفته و پس از آن درمان‌های کمکی دریافت نمودند. بیماران تا فروردین سال 1390 مورد پی‌گیری قرار گرفته و آخرین وضعیت آنان ثبت گردید.

مطالعه در کمیته اخلاق با شماره مجوز 12307 مورد تایید قرار گرفت.

متاستاز بیماران توسط یکی از روش‌های بیوشیمی، اشعه X، اولتراسوند یا افزایش در مارکرهای خونی سرطان که در نهایت مورد تأیید انکولوژیست بوده مشخص و ثبت گردیدند. آخرین وضعیت فرد از جهت زنده بودن یا وقوع متاستاز، از طریق تماس تلفنی به دست آمد و تعداد 20 بیمار که در فرآیند پی‌گیری دارای وضعیت نهایی نامعلومی بودند از مطالعه کنار گذاشته شده و در نهایت تحلیل داده‌ها بر روی 133 بیمار انجام گرفت.

برای تحلیل داده‌ها از مدل شکنندگی استفاده شد. مدل شکنندگی بسط مدل کاکس برای محاسبه همبستگی بین مشاهدات است. در این مدل یک اثر تصادفی برای توصیف خطر وقوع پیشامد برای افراد معرفی می‌شود که نشان دهنده ویژگی‌های فردی در ابتلا به پیشامد مورد نظر است. اثر این ویژگی‌های اختصاصی به طور ضربی بر روی تابع خطر در نظر گرفته می‌شود:

$$\lambda_i(t) = z_i \lambda_0(t) \exp(x_i^T \beta)$$

این مدل شدت رخداد برای فرد i ام در زمان t می‌باشد، وقتی که z_i مولفه شکنندگی برای فرد i ام است. در این مدل β بردار ضرایب رگرسیونی، x بردار متغیرهای کمکی مشاهده شده می‌باشد. زمانی که متغیر تصادفی Z کمتر از یک باشد، میزان ریسک افراد نسبت به خطر متوسط جامعه با عوامل پیش‌آگهی یکسان کمتر می‌باشد و در صورتی که Z بیشتر از یک باشد، ریسک افراد نسبت به خطر متوسط جامعه با عوامل پیش‌آگهی یکسان بیشتر است. در نتیجه در طول زمان گروه در معرض خطر سهم بزرگ‌تری از خطر را نسبت به افرادی با شکنندگی ضعیف ($Z < 1$) دارند (20).

متغیرهای کمکی که در این مطالعه برای به دست آوردن عوامل پیش‌آگهی وقوع متاستاز پس از جراحی مورد بررسی قرار گرفتند شامل سن بیمار، اندازه تومور، درجه بدخیمی تومور، تعداد گره‌های درگیر، گیرنده

استروژن (ER)، گیرنده پروستروژن (PR) و گیرنده فاکتور رشد اپیدرمی انسانی 2 (HER2) بود.

مسئله مهم در مدل‌های شکنندگی انتخاب توزیع شکنندگی است. بیشترین توزیع شکنندگی که اغلب مورد استفاده قرار می‌گیرد توزیع گاما است. از جمله توزیع‌های دیگری که برای متغیر شکنندگی استفاده می‌شوند شامل توزیع پایدار مثبت، توزیع سه پارامتری، توزیع پواسون مرکب، توزیع گوسی-معکوس و توزیع لگ نرمال می‌باشند. در این مقاله توزیع مولفه شکنندگی گاما با میانگین یک و واریانس θ فرض شد.

$$z \sim \text{gamma}(\mu = 1, \sigma^2 = \theta)$$

واریانس این توزیع اندازه‌ای از عدم همگنی بیماران است. معنی‌داری متغیر واریانس بدین معنی است که بیمارانی که دارای متغیرهای توضیحی یکسانی هستند نیز دارای خطر وقوع متاستاز متفاوتی می‌باشند. اجرای مدل و تحلیل داده‌ها با استفاده از مدل چند متغیره کاکس با متغیر شکنندگی در نرم افزار R انجام شد (14).

یافته‌ها

سن بیماران مورد مطالعه بین 23 تا 81 سال با میانگین $51/3 \pm 11/2$ سال بود. میانگین سن بیمارانی که متاستاز داشتند، $48/7$ سال و بیماران بدون متاستاز $52/4$ سال بود که این اختلاف از نظر آماری معنی‌دار نبود ($p > 0/05$). در طی 5833 روز پی‌گیری بیماران، 25 (8/18 درصد) بیمار فوت کردند که 16 نفر (12 درصد) بعد از متاستاز اول، 9 نفر (8/6 درصد) بعد از متاستاز دوم فوت کردند و 108 بیمار (2/81 درصد) زنده ماندند. در بین بیمارانی که زنده ماندند، 99 نفر (4/74 درصد) بدون متاستاز و 9 نفر (8/6 درصد) دارای متاستاز بودند. بیشترین متاستاز اول در مغز و کبد (3/5 درصد) و متاستاز دوم به طور عمده در مغز (8/3 درصد) رخ داده بود. 34 بیمار (5/25 درصد) دچار متاستاز اول شدند و از بین این 34 نفر، 11 نفر (8 درصد) متاستاز دوم

را تجربه کردند. مکان متاستازها در بیماران مبتلا به سرطان پستان در جدول 1 آمده است.

جدول 1. مکان متاستاز در بیماران مبتلا به سرطان پستان در بیماران مراجعه کننده به بیمارستان فیاض بخش تهران

مکان متاستاز	متاستاز اول	متاستاز دوم
استخوان	6 (4/5 درصد)	1 (0/8 درصد)
مغز	7 (5/3 درصد)	5 (3/8 درصد)
کبد	7 (5/3 درصد)	2 (1/6 درصد)
ریه	5 (3/8 درصد)	2 (1/6 درصد)
متاستاز محلی	5 (3/8 درصد)	0 (0 درصد)
غدد لنفاوی	2 (1/6 درصد)	0 (0 درصد)
سینه مقابل	0 (0 درصد)	1 (0/8 درصد)
چشم و سر	2 (1/6 درصد)	0 (0 درصد)

برای بیماران، به ترتیب برابر با 0/78 و 0/72 بود. خطر وقوع متاستاز در طول دوره پی گیری حداکثر 43 درصد بود اما پس از وقوع اولین متاستاز خطر مرگ یا دومین متاستاز به سرعت افزایش یافته است.

برای شناسایی عوامل پیش آگهی دهنده مرتبط با متاستاز ابتدا یک مدل شکنندگی تک متغیره به داده‌ها برازش داده شد. متغیرهای درجه بدخیمی تومور، گیرنده استروژن مثبت، HER2 مثبت، تعداد گره‌های درگیر و اندازه تومور در مدل تک متغیره معنی دار شدند (جدول 2). تابع خطر بیماران به تفکیک عوامل معنی دار در مدل تک متغیره در شکل 1 ارائه شده است.

میان زمان بقای بدون بیماری برابر با 1937 روز

برآورد گردید. نرخ بقای سه ساله و پنج ساله بدون بیماری

جدول 2. برآورد اثرات متغیرهای کمکی بر روی خطر متاستاز سرطان پستان در بیماران مراجعه کننده به بیمارستان فیاض بخش تهران در آنالیز تک متغیره شکنندگی

عامل خطر	برآورد	خطای معیار*	خطر نسبی	مقدار احتمال
سن	-0/03	0/01	0/96	0/061
درجه بدخیمی تومور	II III	گروه پایه 1/43	0/36	<0/001
گیرنده استروژن	منفی مثبت	گروه پایه -0/34	0/17	0/050
گیرنده پروستروژن	منفی مثبت	گروه پایه -0/14	0/18	0/426
گیرنده فاکتور رشد اپیدرمی انسانی (HER2)	منفی مثبت	گروه پایه 0/54	0/17	0/002
تعداد گره های درگیر	صفر یک تا 3 بین 3 تا 10 بیش از 10	گروه پایه 0/30 0/61 0/59	0/53 0/27 0/20	1/36 1/85 1/81
اندازه تومور	کمتر از 2 سانتی متر بین 2 تا 5 سانتی متر بیش از 5 سانتی متر	گروه پایه 0/41 0/28	0/37 0/26	1/51 1/33
	تهاجم به پوست و قفسه سینه	0/40	0/20	1/50

* خطای معیار استوار

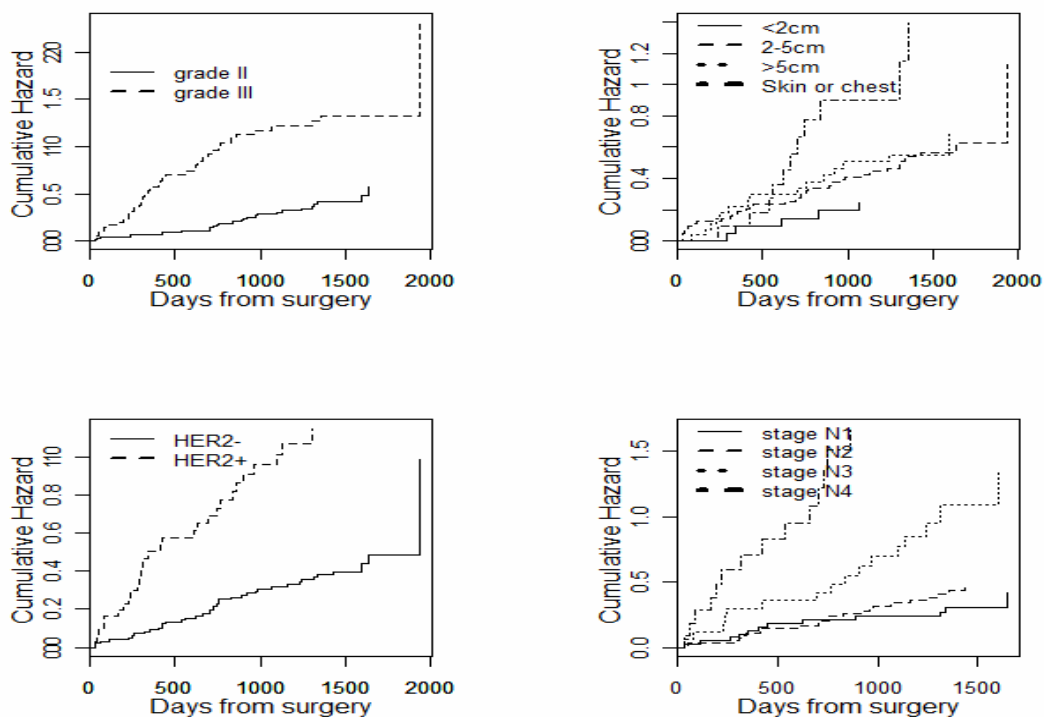
استروژن، HER2 و اندازه تومور نیز به عنوان عوامل موثر در بروز متاستاز در بیماران سرطان پستان شناخته نشدند ($p > 0/05$) (جدول 3).

در مدل برازش شده واریانس شکنندگی برابر با 4/27 به دست آمد ($p = 0/001$). معنی داری واریانس مولفه شکنندگی در مدل نشان دهنده آن است که بیمارانی که دارای متغیرهای توضیحی یکسانی هستند نیز دارای خطر وقوع متاستاز متفاوتی هستند. به عبارت دیگر علاوه بر متغیرهای توضیحی عوامل دیگری نیز در وقوع متاستاز موثرند که این عوامل مختص فرد بوده و سبب ناهمگنی تابع خطر در جامعه می شوند.

مدل شکنندگی چندمتغیره گاما بر روی متغیرهایی که در مدل تک متغیره معنی دار شدند اجرا گردید. نتایج مدل شکنندگی چند متغیره برای توصیف اثر فاکتورهای تشخیصی روی خطر متاستاز در جدول 3 ارائه شده است. در این مدل دو عامل درجه بدخیمی تومور ($p < 0/001$) و تعداد گره‌های درگیر بیش از 10 ($p = 0/04$) به عنوان عوامل پیش آگهی دهنده در بروز متاستاز شناخته شدند. خطر نسبی بروز متاستاز در بیمارانی با درجه بدخیمی سه، 20 برابر بیمارانی با درجه بدخیمی دو بود. خطر بروز متاستاز برای بیمارانی با تعداد گره‌های درگیر بیش از 10، تقریباً 3 برابر بیمارانی با تعداد گره‌های درگیر صفر بود. متغیرهای گیرنده

جدول 3. برآورد اثرات متغیرهای کمکی بر روی خطر متاستاز سرطان پستان در بیماران مراجعه کننده به بیمارستان فیاض بخش تهران در آنالیز چندمتغیره مدل شکنندگی

عامل خطر	برآورد	خطای معیار	خطر نسبی	مقدار احتمال
گیرنده استروژن	منفی مثبت	0/46	1/0005	0/981
گیرنده فاکتور رشد اپیدرمی انسانی (HER2)	منفی مثبت	0/53	1/27	0/643
درجه بدخیمی تومور	II III	0/74	20/28	<0/001
تعداد گره های درگیر	صفر	0/88	0/58	0/540
	یک تا 3	-0/54	1/55	0/482
	بین 3 تا 10 بیش از 10	0/44 1/08	2/94	0/041
اندازه تومور	کمتر از 2 سانتی متر	0/53	1/76	0/283
	بین 2 تا 5 سانتی متر	0/57	1/91	0/091
	بیش از 5 سانتی - متر	0/65	0/40	0/564
تهاجم به پوست و قفسه سینه	0/23			



شکل 1. تابع خطر بروز متاستاز یا مرگ بیماران سرطان پستان مراجعه کننده به بیمارستان فیاض بخش تهران به تفکیک عوامل پیش-آگهی دهنده

بحث

در ایران سرطان پستان اولین علت مرگ و میر ناشی از سرطان در زنان است و مطالعات مختلفی در مورد آن انجام شده است. یکی از پیامدهای پس از درمان سرطان پستان، بازگشت بیماری به صورت متاستاز است. ویژگی عمده داده‌های بازگشتی آن است که بین زمان رخداد پیشامدهای متوالی هر فرد همبستگی وجود دارد که این همبستگی استفاده از مدل‌های آماری معمول مانند رگرسیون کاکس که مستقل بودن مشاهدات از فرض‌های اصلی آنها است را امکان پذیر نمی‌سازد. یکی از مدل‌های مختلفی که برای تجزیه و تحلیل پیشامدهای بازگردنده معرفی شده، مدل شکنندگی می‌باشد. در مواردی که بین زیر گروهی از بیماران به شدت تفاوت وجود داشته باشد برای محاسبه چنین عدم همگنی در جمعیت مورد مطالعه از مدل شکنندگی استفاده می‌شود. استفاده از مولفه شکنندگی در

مدل مخاطرات نسبی کاکس موجب می‌شود که ضرایب رگرسیونی به طور صحیح‌تری برآورد شوند و اثر ویژگی‌های فردی بیماران نیز وارد مدل شود. در مطالعات مختلف از مدل شکنندگی برای تحلیل داده‌ها استفاده شده است (22-35). نویسندگان مختلف در داده‌های سرطان پستان نیز از مدل شکنندگی استفاده کردند (36، 37).

در این مطالعه میانگین سن بیماران مورد مطالعه برابر با 51/3 بود که با یافته سایر مطالعات انجام شده در کشور که میانگین سنی بیماران سرطان پستان را عمدتاً بین 45 تا 50 سال گزارش کرده اند، منطبق می‌باشد. 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 تایید می‌شود (37، 38). میانه زمان بقای بدون

تومورها موثر 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 بخشی از آنها جزو خصوصیات فردی بیماران هستند نقش قابل توجهی در پیش‌بینی وضعیت بیماران ایفا می‌نمایند. در مطالعه گوهری و همکاران، واریانس شکنندگی برابر با 0/31 و در مطالعه روندا برابر با 0/35 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.

نتیجه گیری

با توجه به نتایج به دست آمده از برازش مدل شکنندگی به داده‌های بیماران مبتلا به سرطان پستان بیمارانی که دارای متغیرهای توضیحی یکسانی هستند نیز دارای خطر وقوع متاستاز متفاوتی هستند.

تشکر و قدردانی

بدین وسیله از پزشکان و پرستاران بخش انکولوژی بیمارستان فیاض‌بخش تهران به خاطر حمایت‌ها و تلاش‌ها در جهت گردآوری داده‌ها و تحلیل و تفسیر نتایج سپاسگزاری می‌گردد. لازم به ذکر است که این مقاله برگرفته از طرح پژوهشی مصوب به شماره 12307 دانشگاه علوم پزشکی تهران می‌باشد.

منابع

1. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Estimating the world cancer burden: Globocan 2000. International journal of cancer. 2001; 94(2): 153-6.
2. Harirchi I, Karbakhsh M, Kashefi A, Momtahan AJ. Breast cancer in Iran: results of a multi-center study. Asian pacific journal of cancer prevention. 2004; 5(1):24-7.
3. Suva LJ, Griffin RJ, Makhoul I. Mechanisms of bone metastases of breast cancer. Endocrine-related cancer. 2009; 16(3):703-13.

بیماری در این مطالعه برابر با 64 ماه محاسبه گردید و نرخ بقای پنج ساله بدون بیماری برای بیماران، برابر 72 درصد به دست آمد. در مطالعه میرزایی و همکاران طول عمر بدون بیماری پنج ساله برابر با 77/3 درصد گزارش گردید (39). مثبت بودن HER2 بیماران، یک عامل پیش‌آگهی دهنده برای وقوع متاستاز در مدل شکنندگی تعیین نشد که در برخی مطالعات به عنوان عامل پیش‌آگهی دهنده در وقوع متاستاز نشان داده شده است (40، 41). در این پژوهش سن و گیرنده استروژن به عنوان عوامل پیش‌آگهی دهنده در بروز متاستاز شناخته نشدند که با مطالعه گوهری و همکاران مطابقت داشت (37). در این مطالعه، تعداد گره‌های درگیر بیش از 10 یک عامل در پیش‌بینی خطر متاستاز در مدل شکنندگی در نظر گرفته شد. در مطالعه گوهری و همکاران نیز تعداد گره‌های درگیر بیش از 10 یک عامل معنی‌دار گزارش گردید و نشان داده شد که خطر بروز متاستاز برای بیماران با تعداد گره‌های درگیر بیش از 10 تقریباً 3 برابر بیماران با تعداد گره‌های درگیر صفر است. در مطالعه روندا و همکاران خطر نسبی بیماران با تعداد گره‌های درگیر بیش از 4 تقریباً 4 برابر بیماران با گره‌های درگیر صفر گزارش گردید (36). درجه بدخیمی تومور به عنوان عامل معنی‌دار در پیش‌آگهی متاستاز شناخته شد که مطابق با مطالعه روندا و همکاران بود 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، هیچ یک از دو پیشامد مرگ یا متاستاز برای بیماران با درجه بدخیمی تومور اول مشاهده نشد. اندازه تومور در برخی از مطالعات به عنوان یک عامل پیش‌آگهی دهنده در بقای بیماران نشان داده شده است (37) اما در مطالعه حاضر این متغیر در مدل چند متغیره معنی‌دار نشد که مطابق با مطالعه روندا و همکاران می‌باشد.

واریانس توزیع شکنندگی در مدل برابر 4/27 به دست آمد و نشان می‌دهد که در نظر گرفتن اثر متغیرهای کمکی وضعیت عود بیماری را در بین بیماران به تنهایی تبیین نمی‌کند و خصوصیات فردی نیز در بروز مجدد

4. Kluger HM. Is Catherin expression correlated with metastases. 2005; 25(3): 452-7.
5. Uría JA, Stahle-Bäckdahl M, Seiki M, Fueyo A, López-Otín C. Regulation of collagenase-3 expression in human breast carcinomas is mediated by stromal-epithelial cell interactions. *Cancer research*. 1997; 57(21):4882-8.
6. Altundag K, Bondy ML, Mirza NQ, Kau SW, Broglio K, Hortobagyi GN, et al. Clinicopathologic characteristics and prognostic factors in 420 metastatic breast cancer patients with central nervous system metastasis. *Cancer*. 2007; 110(12):2640-7.
7. Duchnowska R, Dziadziuszko R, Czartoryska-Arlukowicz B, Radecka B, Szostakiewicz B, Sosińska-Mielcarek K, et al. Risk factors for brain relapse in HER2-positive metastatic breast cancer patients. *Breast cancer research and treatment*. 2009; 117(2):297-303.
8. Lentzsch S, Reichardt P, Weber F, Budach V, Dörken B. Brain metastases in breast cancer: prognostic factors and management. *European Journal of Cancer*. 1999;35(4):580-5.
9. 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. *Annals of Oncology*. 2010; 21(6):1254-61.
10. Engel J, Eckel R, Aydemir U, Aydemir S, Kerr J, Schlesinger-Raab A, et al. Determinants and prognoses of locoregional and distant progression in breast cancer. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2003; 55(5):1186-95.
11. Kumar V, Abbas AK, Fausto N. Robbins y Cotran. *Patología estructural y funcional*: Elsevier; 2005.p. 1120-51.
12. Wei L, Glidden DV. An overview of statistical methods for multiple failure time data in clinical trials. *Statistics in Medicine*. 1997; 16(8): 833-9.
13. Hougaard P. Dependence structures. *Analysis of Multivariate Survival Data*. 2000: 112-27.
14. Therneau TM, Grambsch PM. *Modeling survival data: extending the Cox model*: Springer; 2000.
15. Cook RJ, Lawless JF. Analysis of repeated events. *Statistical Methods in Medical Research*. 2002; 11(2):141-66.
16. Cook RJ, Lawless JF. *The statistical analysis of recurrent events*: Springer; 2007.
17. Box-Steffensmeier JM, De Boef S. Repeated events survival models: The conditional frailty model. *Statistics in Medicine*. 2006; 25(20): 3518-33.
18. Yan J. *Survival Analysis: Techniques for Censored and Truncated Data*. *Journal of the American Statistical Association*. 2004; 99(467): 900-1.
19. Yashin AI, Universitet S. *Hidden frailty: myths and reality*: Department of Statistics and Demography, Odense University; 1998.
20. Demogr [homepage on the internet] . Wienke A, *Frailty Models*. Max-Planck-Gesellschaft.2003.Available from: <http://www.demogr.mpg.de/en/>.
21. Andersen PK, Gill RD. Cox's regression model for counting processes: a large sample study. *The annals of statistics*. 1982;10(4):1100-20.
22. Vaupel JW, Manton KG, Stallard E. The impact of heterogeneity in individual frailty on the dynamics of mortality. *Demography*. 1979; 16(3): 439-54.
23. Vaupel JW, Yashin AI. *The deviant dynamics of death in heterogeneous populations*: International Institute for Applied Systems Analysis Laxenburg,, Austria; 1983.
24. Therneau TM, Grambsch PM, Pankratz VS. Penalized survival models and frailty. *Journal of Computational and Graphical Statistics*. 2003; 12(1):156-75.
25. Rondeau V, Commenges D, Joly P. Maximum penalized likelihood estimation in a gamma-frailty model. *Lifetime data analysis*. 2003;9(2):139-53.
26. Murphy SA. Asymptotic theory for the frailty model. *The annals of statistics*. 1995: 182-98.
27. Nielsen GG, Gill RD, Andersen PK, Sørensen TIA. A counting process approach to maximum likelihood estimation in frailty models. *Scandinavian Journal of Statistics*. 1992: 25-43.

28. McGilchrist C, Aisbett C. Regression with frailty in survival analysis. *Biometrics*. 1991;46:1-6.
29. Hougaard P. Frailty models for survival data. *Lifetime data analysis*. 1995;1(3):255-73.
30. Pennell ML, Dunson DB. Bayesian semiparametric dynamic frailty models for multiple event time data. *Biometrics*. 2006; 62(4): 1044-52.
31. Garibotti G, Smith KR, Kerber RA, Boucher KM. Longevity and correlated frailty in multigenerational families. *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*. 2006;61(12):1253-61.
32. Gulliksen S, Jor E, Lie K, Løken T, Åkerstedt J, Østerås O. Respiratory infections in Norwegian dairy calves. *Journal of dairy science*. 2009; 92(10):5139-46.
33. De Vlieghe S, Barkema H, Opsomer G, De Kruif A, Duchateau L. Association between somatic cell count in early lactation and culling of dairy heifers using Cox frailty models. *Journal of dairy science*. 2005; 88(2):560-8.
34. Jonker M, Bhulai S, Boomsma D, Ligthart R, Posthuma D, Van Der Vaart A. Gamma frailty model for linkage analysis with application to interval-censored migraine data. *Biostatistics*. 2009; 10(1):187-200.
35. Fiocco M, Putter H, Van Houwelingen J. A new serially correlated gamma-frailty process for longitudinal count data. *Biostatistics*. 2009; 10(2): 245-57.
36. Rondeau V, Mathoulin-Pélissier S, Tanneau L, Sasco 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(1):697-709.
37. Gohari MR, Mahmoudi M, Mohammed K, Pasha E, Khodabakhshi R. Recurrence in breast cancer. *Saudi Med J*. 2006;27(8):1187-93.
38. Vahdaninia M, Montazeri A. Breast cancer in Iran: a survival analysis. *Asian pacific journal of cancer prevention*. 2004;5(2):223-5.
39. 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. *Iranian Journal of Breast Cancer*. 2008; 1(2).[persian]
40. 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. *Annals of Oncology*. 2008; 19(7):1242-8.
41. Habibi G, Leung S, Law JH, Gelmon K, Masoudi H, Turbin D, et al. Redefining prognostic factors for breast cancer: YB-1 is a stronger predictor of relapse and disease-specific survival than estrogen receptor or HER-2 across all tumor subtypes. *Breast Cancer Res*. 2008; 10(5):R86.