

عوامل پیش آگهی دهنده بروز متاستاز در بیماران سرطان پستان با استفاده از مدل بازگردنده اندرسن - گیل

محمودرضا گوهری^۱ (Ph.D)، زینب مقدمی فرد^{۲*} (M.Sc)، جمیله ابوالقاسمی^۲ (Ph.D)، مهدی محمدی^۳ (Ph.D)، پریسا مختاری^۲ (M.Sc)

۱- دانشگاه علوم پزشکی تهران، دانشکده مدیریت و اطلاع‌رسانی پزشکی، مرکز تحقیقات مدیریت بیمارستانی، گروه آمار و ریاضی

۲- دانشگاه علوم پزشکی تهران، دانشکده مدیریت و اطلاع‌رسانی پزشکی، گروه آمار و ریاضی

۳- دانشگاه علوم پزشکی زاهدان، مرکز تحقیقات ارتقاء سلامت

چکیده

سابقه و هدف: شناخت عوامل موثر بر وقوع متاستاز در فرآیند درمان بیماران مبتلا به سرطان پستان اهمیت زیادی دارد. هدف این مطالعه بررسی عوامل پیش آگهی دهنده بروز متاستاز در بیماران سرطان پستان توسط مدل رگرسیونی داده‌های بازگردنده بود.

مواد و روش‌ها: داده‌های مورد استفاده در این مطالعه از پرونده بیمارستانی ۱۳۳ زن مبتلا به سرطان پستان که برای عمل جراحی و درمان طی سال‌های ۱۳۸۴ تا ۱۳۸۶ به بیمارستان مراجعه نمودند، استخراج گردید. بیماران تا فروردین سال ۱۳۹۰ مورد پی‌گیری قرار گرفته و آخرین وضعیت آنان ثبت گردید. ابتدا یک مدل اندرسون-گیل تک‌متغیره برای داده‌های بازگردنده برازش داده شد. متغیرهای معنی‌دار در مدل تک‌متغیره، برای تعیین عوامل پیش آگهی دهنده در مدل اندرسن-گیل چندگانه وارد شدند.

یافته‌ها: در طی ۵۸۳۳ شخص - ماه پی‌گیری بیماران، ۲۵ (۱۸/۸٪) بیمار فوت کردند و ۱۰۸ (۸۱/۲٪) بیمار زنده ماندند. بیش‌ترین متاستاز اول در مغز و کبد (۵/۳٪) و متاستاز دوم عمدتاً در مغز (۳/۸٪) رخ داد. متغیرهای معنی‌دار در آنالیز تک‌متغیره، درجه بدخیمی تومور، HER2 و درصد گره‌های درگیر به عنوان عامل پیش آگهی دهنده برای وقوع متاستاز در آنالیز چندمتغیره تعیین شدند ($p < 0.05$).

نتیجه‌گیری: ایجاد زمینه برای غربال‌گری‌های سرطان پستان و دادن آگاهی به زنان در مورد اهمیت معاینات دوره‌ای و تشخیص زودهنگام بیماری عامل مهمی برای درمان قطعی بیماری و پیش‌گیری از بروز متاستاز در بیماران مبتلا به سرطان پستان است.

واژه‌های کلیدی: سرطان پستان، متاستاز سرطان، داده‌های بازگردنده، مدل اندرسن-گیل

می‌دهد. سرطان پستان به عنوان دومین علت مرگ و میر ناشی از سرطان در زنان شناخته می‌شود [۱]. در ایالات متحده تقریباً از هر ۸ زن یک نفر در طی دوران زندگی خود به

مقدمه

سرطان پستان یکی از شایع‌ترین سرطان‌ها در جوامع بوده و یک سوم کلیه سرطان‌ها در زنان را به خود اختصاص

داده‌ها، برآورد واقعی از عوامل پیش‌آگهی‌دهنده ارائه کند [۱۰، ۹]. مدل اندرسن-گیلیکی از انواع مدل‌هایی هستند که برای تحلیل داده‌های بازگردنده مورد استفاده قرار می‌گیرند در این مدل زمان وقوع هر یک از پیش‌آمدهای متوالی فرد و وابستگی این زمان‌ها در تحلیل وارد می‌شود. اگر چه مطالعات مختلفی به بررسی عوامل پیش‌آگهی‌دهنده مرگ ناشی از سرطان پستان پرداخته‌اند [۱۱-۱۴]، اما مطالعات اندکی به عوامل پیش‌آگهی‌دهنده بروز متاستاز پس از درمان پرداخته‌اند. روش معمول در تحلیل داده‌های متاستاز، استفاده از مدل کاکس به صورت زمان اولین شکست است که فقط اولین پیش‌آمد وارد مدل شده و متاستازهای بعدی در تحلیل در نظر گرفته نمی‌شوند. هدف این مطالعه بررسی عوامل پیش‌آگهی‌دهنده بروز متاستاز در بیماران سرطانی توسط مدل رگرسیونی برای داده‌های بازگردنده است.

مواد و روش‌ها

داده‌های مورد استفاده در این مطالعه از پرونده بیمارستانی ۱۳۳ زن مبتلا به سرطان پستان که برای عمل جراحی و درمان طی سال‌های ۱۳۸۴ تا ۱۳۸۶ به بیمارستان شهید فیاض‌بخش تهران مراجعه نموده بودند استخراج گردید. بیماران تا فروردین سال ۱۳۹۰ مورد پی‌گیری قرار گرفته و آخرین وضعیت آنان ثبت گردید. بیماران مورد مطالعه در هنگام بستری متاستاز نداشتند و تحت عمل جراحی ماستکتومی رادیکال (Modified radical mastectomy) یا جراحی (Breast conserving surgery) BCS قرار گرفتند. بیماران پس از جراحی، درمان‌های کمکی رادیوتراپی یا شیمی‌درمانی دریافت نمودند. ۱۲۰ بیمار (۹۰٪) شیمی‌درمانی دریافت کردند. برای تعیین درجه بدخیمی تومور از سیستم استیجینگ و روش (Tumor, node, metastasis) TNM [۱۵] استفاده شد. متاستاز بیماران توسط یکی از روش‌های بیوشیمی، اشعه X، اولتراسوند یا افزایش در مارکرهای خونی مورد تأیید پزشک متخصص، مشخص و ثبت گردیدند. متغیرهایی که در این مطالعه برای تعیین عوامل

سرطان پستان دچار می‌شود [۲]. با توجه به گزارش کشوری ثبت موارد سرطانی، سرطان پستان رتبه‌ی اول را در بین زنان ایران داشته است و ۱۶٪ کل سرطان‌ها را به خود اختصاص داده است [۳]. یکی از پیامدهای پس از درمان سرطان پستان، برگشت بیماری به صورت متاستاز است. متاستاز سرطان پستان یک فرآیند چند مرحله‌ای پیچیده است که از گسترش سلول‌های سرطانی از پستان به مناطق دیگر بدن ایجاد می‌شود که اغلب منجر به مرگ بیمار می‌شود. رایج‌ترین متاستازها در سرطان پستان، متاستاز استخوان، مغز، ریه، غدد لنفاوی و کبد می‌باشد [۵، ۴]. ظهور متاستاز، یا به دلیل ضعف بیمار و یا به عنوان عاملی برای شکننده‌تر شدن بیمار، سبب در معرض خطر قرار گرفتن بیشتر بیمار می‌شود. مطالعات مختلف نشان داده است که بیمارانی که دارای متاستاز هستند دارای طول عمر کوتاه‌تری نسبت به سایر بیماران می‌باشند [۶-۸]. از سوی دیگر، برگشت بیماری به صورت متاستاز، کیفیت زندگی وی را در ابعاد جسمی و روانی کاهش می‌دهد.

بیمارانی که اولین متاستاز را تجربه می‌کنند، ممکن است دومین و سومین مرتبه نیز دچار متاستاز شوند. بنابراین در تحلیل عوامل بروز متاستاز ویژگی امکان چندین پیش‌آمد برای فرد و وابستگی بین این پیش‌آمدها را باید در تحلیل داده‌ها مورد استفاده قرار داد. معمول‌ترین مدلی که برای تحلیل داده‌های بقا به کار می‌رود مدل رگرسیون نیمه‌پارامتری کاکس است. پیش‌فرض این مدل، مستقل بودن داده‌ها از یک‌دیگر می‌باشد که برای داده‌های بازگردنده که با یک‌دیگر هم‌بستگی دارند برقرار نیست. برای مثال در تحلیل داده‌های سرطان که یک بیمار ممکن است چندین متاستاز را تجربه کند این فرض برقرار نمی‌باشد. در حالت مستقل نبودن، استفاده از مدل کاکس برآوردهای اریب از پارامترهای مدل ارائه می‌دهد. از سوی دیگر نادیده گرفتن متاستازهای دوم و بعدی در تحلیل سبب از دست رفتن بخشی از اطلاعات و کامل نشدن اطلاع در مورد مکانیزم بازگشت بیماری خواهد بود. بنابراین برای تحلیل داده‌های سرطان پستان با امکان وقوع چندین متاستاز، مدلی نیاز است که ضمن استفاده از حداکثر اطلاع موجود در

از تعداد ۱۳۳ بیمار مورد مطالعه، ۱۰۴ بیمار (۷۸/۱٪) تحت عمل جراحی MRM و ۲۹ بیمار (۲۱/۸٪) تحت عمل BCS قرار گرفتند. وقوع متاستاز در بین بیمارانی که تحت دو نوع عمل قرار گرفتند تفاوت معنی‌داری نشان نداد ($p=0/63$). سن بیماران مورد مطالعه در زمان جراحی بین ۲۳ تا ۸۱ سال با میانگین ۵۱/۳ و انحراف معیار ۱۱/۲ سال بود. میانگین سن بیمارانی که متاستاز داشتند ۴۸/۷ سال و سایر بیماران، ۵۲/۴ سال بود، که این اختلاف از نظر آماری معنی‌دار نیست ($p=0/104$). ویژگی‌های مختلف بیماران مبتلا به سرطان پستان، در جدول ۱ ارائه شده است. در طی ۵۸۳۳ شخص-ماه پی‌گیری بیماران، ۱۰۸ بیمار (۸۱/۲٪) زنده ماندند و ۲۵ بیمار (۱۸/۸٪) نیز فوت کردند. در بین بیمارانی که زنده ماندند، ۹۹ نفر (۷۴/۴٪) بدون متاستاز و ۹ نفر (۶/۸٪) دارای متاستاز بودند و تمام ۲۵ بیمار فوت شده ۱ یا دو متاستاز را تجربه کرده‌اند. ۳۴ بیمار (۲۵٪) دچار متاستاز اول شدند و از بین این ۳۴ نفر، ۱۱ نفر (۸٪) متاستاز دوم را تجربه کردند. بیش‌ترین متاستاز اول در مغز و کبد (۵/۳٪) و متاستاز دوم عمدتاً در مغز (۳/۸٪) رخ داده است. در جدول ۲ تعداد و درصد فراوانی متاستازهای اول و دوم در بیماران مبتلا به سرطان پستان ارائه شده است.

میان زمان بقای بدون متاستاز برابر با ۶۴ ماه برآورد گردید. نرخ بقای سه ساله و پنج ساله بدون متاستاز برای بیماران به ترتیب برابر با ۷۴ و ۶۸/۳٪ بود. شکل ۱ تابع مخاطره بیماران سرطان پستان برای وقوع متاستاز اول، متاستاز دوم و مرگ را نشان می‌دهد. برای بیمارانی که متاستاز اول را تجربه کرده‌اند، مخاطره وقوع متاستاز دوم زیاد است و منحنی مخاطره تجمعی آن دارای شیب تندی است. به عبارت دیگر افزایش خطر بروز متاستاز دوم هر روز که از اولین متاستاز می‌گذرد سرعت بیش‌تری می‌گیرد و در حدود یک‌سال و نیم بعد از متاستاز اول، مخاطره متاستاز دوم دارای افزایش چشم‌گیری می‌شود. تابع مخاطره بیماران به تفکیک عوامل معنی‌دار در مدل چندمتغیره، در شکل ۲ ارائه شده است. بیمارانی که دارای درجه بدخیمی سطح یک بودند، دارای

پیش‌آگهی‌دهنده وقوع متاستاز پس از جراحی مورد بررسی قرار گرفتند عبارتند از: سن بیمار (در زمان جراحی)، اندازه تومور، درجه بدخیمی تومور و درصد لنف‌های درگیر (LNR)، مرحله بیماری، گیرنده استروژن (ER)، گیرنده پروستروژن (PR)، گیرنده فاکتور رشد اپیدرمی انسانی (HER2). در این مطالعه به جای تعداد گره‌های درگیر از نسبت گره‌های درگیر (به کل گره‌های شناسایی شده) که می‌تواند بیان کامل‌تری از وضعیت لنف‌ها داشته باشد، استفاده گردید. این متغیر کمی دارای اطلاع بیش‌تری از وضعیت بیماری بوده و از ارزش پیش‌آگهی‌دهنده بالاتری نسبت به تعداد گره‌های درگیر دارا می‌باشد [۱۷، ۱۶]. برای مقایسه سن در دو گروه بیماران دارای متاستاز و سایر بیماران از آزمون T-test استفاده شد. برای تحلیل زمان بروز متاستاز، مدل اندرسن-گیل (Andersen-Gill) به کار برده شد [۱۸]. این مدل یکی از مدل‌های تعمیم‌یافته رگرسیون کاکس است که برخلاف مدل رگرسیون کاکس که هر فرد فقط می‌تواند یک پیش‌آمد داشته باشد، در مدل AG وقوع متاستازهای متوالی برای یک فرد امکان‌پذیر بوده و وابستگی بین زمان این پیش‌آمدها در برآورد اثرات لحاظ می‌گردد [۱۹]. از سوی دیگر در مدل AG، با جای‌گزین کردن واریانس استوار (Robust) به جای واریانس معمولی معنی‌داری عوامل به طور صحیح‌تری مورد آزمون قرار می‌گیرد. در این مطالعه بروز متاستاز (متاستاز اول یا دوم) به عنوان پیش‌آمد تعریف شده است بنابراین بقا و تابع بقای برآورد شده تابع بقای بدون متاستاز است.

برای شناسایی عوامل پیش‌آگهی‌دهنده مرتبط با متاستاز، ابتدا یک مدل AG یک‌متغیره به داده‌ها برآزش داده شد. متغیرهای معنی‌دار در مدل یک‌متغیره برای تعیین عوامل پیش‌آگهی‌دهنده، در یک مدل AG چندگانه وارد شدند. اجرای مدل و تحلیل داده‌ها در نرم‌افزار R2.9.2 انجام شد و مقادیر کم‌تر از ۰/۰۵ معنی‌دار در نظر گرفته شد [۲۰].

نتایج

تشخیص بیماری به عنوان مهم‌ترین عامل پیش‌آگهی‌دهنده در بروز متاستاز است. هم‌چنین مشاهده می‌شود که مخاطره نسبی وقوع متاستاز در بیماران با HER2 مثبت، ۲/۱۴ برابر بیماران با HER2 منفی و در بیماران با درجه بدخیمی سطح سه، ۳/۳۳ برابر بیماران با تومورهای درجه بدخیمی سطح دو است.

جدول ۲. توزیع فراوانی مکان متاستازهای اول و دوم در بیماران مبتلا به

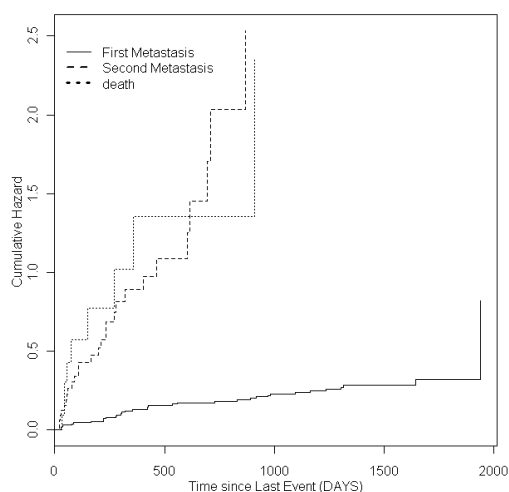
سرطان پستان

مکان	تعداد	درصد
متاستاز اول	۳۴	۲۵
متاستاز محلی	۴	۳
مغز	۷	۵/۳
ریه	۴	۳
استخوان	۶	۴/۵
کبد	۷	۶/۱
غدد لنفاوی	۲	۱/۶
چشم و سر	۳	۲/۴
متاستاز دوم	۱۱	۸/۵
مغز	۵	۳/۸
استخوان	۱	۰/۸
کبد	۳	۲/۳
ریه	۱	۰/۸
سینه مقابل	۱	۰/۸

متاستاز نبودند و منحنی تابع مخاطره فقط برای بیماران با درجه بدخیمی سطح ۲ و ۳ رسم شده است. تابع مخاطره نشان می‌دهد در حالی که مخاطره بیماران با درجه بدخیمی دو دارای روند افزایشی تقریباً ملایم و یک‌نواختی است، افزایش مخاطره بیماران با درجه بدخیمی سه، روند پرشتاب‌تر دارد و مقدار مخاطره نیز بالاتر از گروه دو است (شکل ۲).

جدول ۱. ویژگی‌های تومور بیماران مبتلا به سرطان پستان

متغیر	تعداد	درصد	
اندازه تومور	کمتر از ۲ سانتی متر	۲۱	۱۵/۸
	بین ۲ تا ۵ سانتی متر	۶۴	۴۸/۱
	بیش از ۵ سانتی متر	۲۸	۲۱/۱
	تهاجم به پوست و قفسه سینه	۱۲	۹
	نامعلوم	۶	۴/۵
گیرنده استروژن (ER)	منفی	۳۸	۲۸/۶
	مثبت	۹۲	۶۹/۲
	نامعلوم	۳	۲/۳
گیرنده پروستروژن (PR)	منفی	۴۳	۳۲/۳
	مثبت	۸۶	۶۴/۷
	نامعلوم	۴	۳
گیرنده فاکتور رشد اپیدرمی انسانی (HER2)	منفی	۹۷	۷۲/۹
	مثبت	۳۱	۲۳/۳
	نامعلوم	۵	۳/۸
درصد گره‌های درگیر (μ ± sd)		۰/۱۳ ± ۰/۱۰	



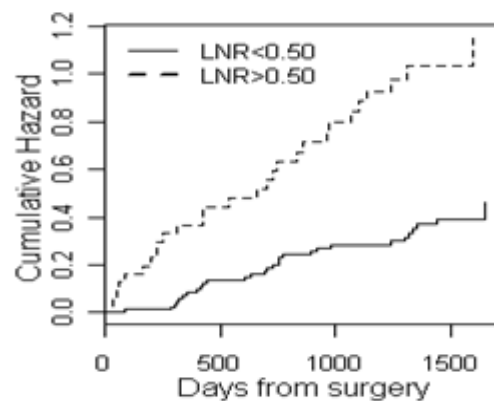
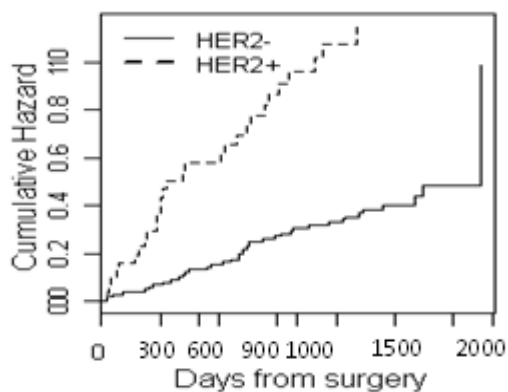
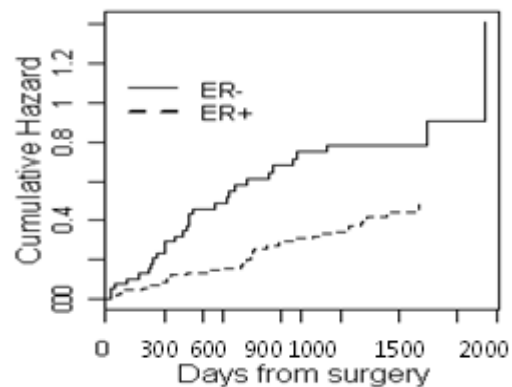
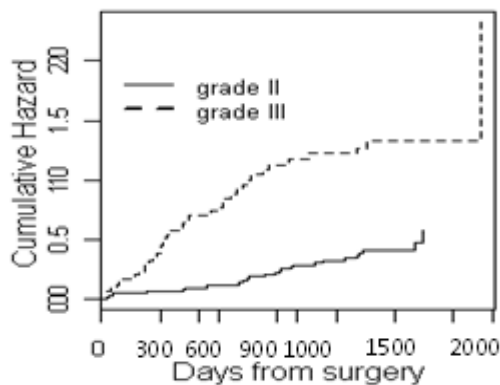
شکل ۱. تابع مخاطره متاستاز یا مرگ در بیماران سرطان پستان به تفکیک متاستاز اول، متاستاز دوم و مرگ بیمار

برای تعیین عوامل موثر بر بقای بدون بیماری، ابتدا معنی‌داری عوامل در یک مدل AG تک‌متغیره بررسی شد. متغیرهای سن، درجه بدخیمی تومور، گیرنده استروژن، گیرنده فاکتور رشد اپیدرمی انسانی (HER2) و درصد گره‌های درگیر در مدل AG تک‌متغیره معنی‌دار شدند. با وارد کردن متغیرهای معنی‌دار به آنالیز چندمتغیره، عوامل درجه بدخیمی تومور، گیرنده فاکتور رشد اپیدرمی انسانی (HER2) و درصد گره‌های درگیر در نهایت معنی‌دار شده و به عنوان عامل پیش‌آگهی‌دهنده برای وقوع متاستاز و یا مرگ تعیین شدند (جدول ۳). مقدار مخاطره نسبی (HR) برای متغیرهای معنی‌دار نشان می‌دهد که درصد گره‌های درگیر در هنگام

جدول ۳. برآورد اثر متغیرهای کمکی بر روی مخاطره متاستاز سرطان پستان در آنالیز چند متغیره

عوامل خطر	برآورد	خطای معیار*	مخاطره نسبی (HR)	p-value
سن	-۰/۰۱	۰/۰۱	۰/۹۸	۰/۲۳
درجه بدخیمی تومور	II		گروه پایه	
	III	۰/۲۷	۳/۳۳	<۰/۰۰۱
گیرنده استروژن	منفی		گروه پایه	
	مثبت	۰/۳۰	۰/۸۶	۰/۶۴
HER2	منفی		گروه پایه	
	مثبت	۰/۷۶	۲/۱۴	۰/۰۰۹
درصد گره‌های درگیر	۱/۶۶	۰/۴۴	۵/۲۶	<۰/۰۰۱

*Robust SE



شکل ۲. تابع مخاطره بروز متاستاز بیماران سرطان پستان، به تفکیک عوامل پیش‌آگهی‌دهنده

اجتماعی برای این بیماران شناخته می‌شود، مورد بررسی قرار گرفت. میانگین سنی زنان مراجعه‌کننده برابر ۵۱/۳ بود که نسبت به برخی از کشورهای پیشرفته پایین‌تر می‌باشد [۲۲، ۲۱]. و توسط مطالعات دیگر داخل کشور تایید

بحث و نتیجه‌گیری

در این مطالعه عوامل موثر بر بروز متاستاز پس از درمان بیماران سرطان پستان مراجعه‌کننده به بیمارستان فیاض‌بخش شهر تهران که به عنوان بیمارستان مرجع سازمان تامین

مطالعات دیگری که در ایران انجام شده است، میانه زمان بقای بدون متاستاز برابر با ۴۹/۶ ماه، گزارش شده است [۲۴]. بالاتر بودن میانه بقا در این مطالعه می‌تواند ناشی از درمان موثرتر بیماران و نوع و ترکیب درمان‌های کمکی ارائه شده برای بیماران باشد که البته نیازمند انجام مطالعه‌ای مستقل است. اندازه تومور، در برخی از مطالعات به عنوان یک عامل پیش‌آگهی‌دهنده در بقای بیماران نشان داده شده است [۳۲، ۲۶، ۲۵]. اما در مطالعه حاضر این متغیر در مدل یک‌متغیره و چندمتغیره معنی‌دار نشد که این یافته مطابق با مطالعه لاکوسکا می‌باشد [۳۳]. یکی از دلایل عدم معنی‌داری اندازه تومور در مدل می‌تواند آن باشد که تومور به هر اندازه که بوده است در هنگام جراحی برداشته شده است و اگر بزرگ بودن اندازه تومور نشانه‌ای از پیشرفت بیماری باشد، این اثر توسط عواملی مانند درجه بدخیمی بیان می‌شود.

از سه عامل پیش‌آگهی‌دهنده معنی‌دار در این مطالعه دو عامل درجه بدخیمی تومور و درصد گره‌های درگیر عواملی هستند که با گذشت زمان درجه بالاتری پیدا نموده و سبب کاهش بقای بیمار و افزایش مخاطره بروز متاستاز و در نتیجه فوت وی می‌شوند. بنابراین تشخیص و درمان بیماری در مراحل اولیه بیماری سبب افزایش بقای بیماران می‌گردد. ایجاد زمینه برای غربالگری‌های سرطان پستان و دادن آگاهی به زنان در مورد اهمیت معاینات دوره‌ای و تشخیص زودهنگام بیماری عامل مهمی برای درمان قطعی بیماری و پیش‌گیری از بروز متاستاز بیماران مبتلا به سرطان پستان می‌باشد.

بیماران سرطانی پس از جراحی درمان‌های کمکی متفاوتی دریافت می‌کنند که می‌تواند بر بقای بیماران سرطان و یا عود بیماری و بروز متاستاز موثر باشد. در مطالعه حاضر با توجه به این‌که اغلب بیماران شیمی‌درمانی شده بودند و فقط ده درصد بیماران رادیوتراپی دریافت کرده بودند، برآورد اثر نوع درمان کمکی بر بروز متاستاز امکان نداشت. مطالعاتی با تعداد نمونه بالاتر علاوه بر این‌که امکان مقایسه درمان‌های متفاوت را میسر می‌کند، برآوردهای هموارتری از تابع بقا را فراهم می‌نماید.

می‌شود [۲۳، ۲۴]. با وجود آن‌که، متغیر سن به عنوان یک متغیر معنی‌دار در مدل در نظر گرفته نشد، اما علامت منفی آن نشان می‌دهد که احتمال ابتلای به متاستاز یا مرگ در زنان جوان‌تر، بیش‌تر از زنان مسن است. یکی از علت‌های این امر، عدم توجه زنان جوان به انجام معاینات دوره‌ای و در نتیجه آگاهی آنان از بیماری در مرحله پیش‌رفته بیماری است.

گیرنده استروژن که در برخی از مطالعات به عنوان یک عامل پیش‌آگهی‌دهنده نشان داده شده است [۲۵]. در مطالعه حاضر با وجود معنی‌داری در مدل تک‌متغیره، در مدل چندمتغیره معنی‌دار نبود که این یافته در مطالعات دیگر نیز نشان داده شده است [۲۷، ۲۶]. در بسیاری از مطالعات، تعداد گره‌های درگیر به عنوان یک عامل، وارد مدل شده که در برخی به عنوان یک عامل پیش‌آگهی‌دهنده تعیین گشته است [۲۸، ۲۶]. در این مطالعه به جای تعداد گره‌های درگیر از نسبت گره‌های درگیر (به کل گره‌های شناسایی شده) استفاده گردید. تعداد گره‌های درگیر به تعداد کل گره‌های برداشته شده بستگی دارد و به عنوان یک مقدار مطلق اطلاع‌کاملی از وضعیت گره‌ها در اختیار نمی‌گذارد. در حالی که بیان درصد گره‌های درگیر نشانگر جامع‌تری از گره‌های درگیر است و ارزش پیش‌آگهی‌دهنده بالاتری نسبت به تعداد گره‌های درگیر دارد [۱۷، ۱۶]. در این مطالعه، درجه بدخیمی تومور، یک عامل در پیش‌بینی مخاطره نسبی متاستاز است. در مطالعه الاستون و هم‌کارانش نیز درجه بدخیمی، یک عامل معنی‌دار گزارش گردید [۲۹] و نشان داده شد که بیماران با تومورهایی با درجه بدخیمی سطح یک بقای بیش‌تری نسبت به بیماران با درجه بدخیمی سطح دو و سه داشتند. درجه بدخیمی تومور سطح سه، نشان‌دهنده عدم تمایز سلول‌های سرطانی با سلول‌های سالم است که نشانه‌ای از گسترش و ازدیاد سلول‌های سرطانی است.

مثبت بودن HER2 بیماران، یک عامل پیش‌آگهی‌دهنده برای وقوع متاستاز تعیین شد که در مطالعات دیگر نیز اثر آن نشان داده شده است [۳۱، ۳۰، ۲۵]. میانه زمان بقای بدون متاستاز، در این مطالعه برابر با ۶۴ ماه محاسبه گردید. در

تشکر و قدردانی

نویسندگان بدین‌وسیله نهایت تشکر و سپاس‌گزاری خود را از مدیران و کارکنان بیمارستان فیاض‌بخش که پژوهش‌گران را در انجام مراحل مختلف این پژوهش یاری نمودند اعلام می‌دارند.

منابع

- [16] Vinh-Hung V, Verkooyen H M, Fioretta G, Neyroud-Caspar I, Rapi E, Vlastos G, et al. lymph node ratio as an alternative to pN staging in node-positive breast cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27:1062-1068.
- [17] Vinh-Hung V, Verschraegen C, Promish DI, Cserni G, Van de Steene J, Tai P, et al. Ratios of involved nodes in early breast cancer. *Breast Cancer Res* 2004; 6: 680-688.
- [18] Andersen PK, Gill RD. Cox's regression model for counting processes: A large sample study. *Ann Stat* 1982; 10:1100-1120.
- [19] Klein JP, Moeschberger ML. *Survival Analysis Techniques for Censored and truncated data*. Springer 2003.
- [20] Therneau TM, Grambsch PM. *Modeling survival data: extending the Cox model*. Springer 2000.
- [21] Demicheli R, Bonadonna G, Hrushesky WJ, Retsky MW, Valagussa P. Menopausal status dependence of the timing of breast cancer recurrence after surgical removal of the primary tumour. *Breast Cancer Res* 2004; 6: 689-696.
- [22] Beck P, Wysowski DK, Downey W, Butler-Jones D. Statin use and the risk of breast cancer. *J Clin Epidemiol* 2003; 56: 280-285.
- [23] Jalali Nadoushan MR, Davati A, Akhavan F. Expression of E-cadherin in primary breast cancer and its correlation with prognostic factors. *J Shahrekord Univ Med Sci* 2009; 11:55-60. (Persian).
- [24] Gohari MR, Mahmoudi M, Mohammed K, Pasha E, Khodabakhshi R. Recurrence in breast cancer Analysis with frailty model. *Saudi Med J* 2006; 27:1187-1193.
- [25] 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.
- [26] Alexieva-figusch J, Van putten WL, Blankenstein MA, Blonk-van Der Wijst J, Klijn JG. The prognostic value and relationships of patient characteristics, estrogen and progesterin receptors, and site of relapse in primary breast cancer. *Cancer* 1988; 61:758-768.
- [27] Wang Y, Klijn JG, Zhang Y, Sieuwerts AM, Look MP, Yang F, et al. Gene-expression profiles to predict distant metastasis of lymph-node-negative primary breast cancer. *Lancet* 2005; 365: 671-679.
- [28] 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; 10:697.
- [29] Elston CW, Ellis IO. Pathological prognostic factors in breast cancer. I. The value of histological grade in breast cancer: experience from a large study with long-term follow-up. *Histopathology* 1991; 19:403-410.
- [30] Dawood S, Broglio K, Esteva FJ, Ibrahim NK, 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.
- [31] 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: 86.
- [32] Koizumi M, Yoshimoto M, Kasumi F, Iwase T. An open cohort study of bone metastasis incidence following surgery in breast cancer patients. *BMC Cancer* 2010; 10:381.
- [33] Lackowska B, Niezabitowski A, Rys J, Skolyszewski J, Stelmach A, Gruchala A, Jaszcz-Gruchala A. Sphase fraction and menopausal status as the most important prognostic factors of disease-free survival for node negative patients with breast cancer. A prospective study. *Pol J Pathol* 2003; 54:101-110.
- [1] Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Estimating the world cancer burden: Globocan 2000. *Int J Cancer* 2001; 94: 153-156.
- [2] Baneian Boroujeni SH, Kazemian A, Kheiri S. The study of knowledge, attitude and performance of women referring to health centers in boroujen toward breast cancer screening methods and factors affecting it. *J Shahrekord Univ Med Sci* 2006; 7: 28-34. (Persian).
- [3] Center of management of noncontiguous diseases. IRAN ministry of health and medical education. *Cancer Registry Report* 2004: 20-55.
- [4] Suva LJ, Griffin RJ, Makhoul I. Mechanisms of bone metastases of breast cancer. *Endocr Relat Cancer* 2009; 16:703-713.
- [5] Shaffrey ME, Mut M, Asher AL, Burri SH, Chahlavi A, Chang SM, et al. Brain metastases. *Curr Probl Surg* 2004; 41: 665-741.
- [6] Altundag K, Bondy ML, Mirza NQ, Kau SW, Broglio K, Hortobagyi GN, Rivera E. Clinicopathologic characteristics and prognostic factors in 420 metastatic breast cancer patients with central nervous system metastasis. *Cancer* 2007; 110: 2640-2647.
- [7] Duchnowska R, Dziadziuszko R, Czartoryska-Arlukowicz B, Radecka B, Szostakiewicz B, Sosinska-Mielcarek K, et al. Risk factors for brain relapse in HER2-positive metastatic breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat* 2009; 117: 297-303.
- [8] Lee SS, Ahn JH, Kim MK, Sym SJ, Gong G, Ahn SD, et al. Brain metastases in breast cancer: prognostic factors and management. *Breast Cancer Res Treat* 2008; 111: 523-530.
- [9] Hachen DS. The competing risks model. A method for analyzing processes with multiple types of events. *Sociol Method Res* 1988; 17:21-54.
- [10] Martinussen T, Scheike T. *Dynamic regression models for survival data*. Statistics for Biology and Health 2005. www.springer.com.
- [11] Sirati F, Ghahari A. Detection of prognostic factors in breast cancer and their relation with menopause and age. *J Surge* 2007; 15.
- [12] Tsutsui S, Ohno S, Murakami S, Kataoka A, Kinoshita J, Hachitanda Y. Prognostic significance of the coexpression of P53 Protein and C-erbB2 in breast cancer. *AmJ Surg* 2003; 185: 165-167.
- [13] Collett K, Hartveit F, Skjaerven R, Maehle BO. Prognostic role of oestrogen and progesterone receptors in patients with breast cancer: relation to age and lymph node status. *J Clin Pathol* 1996; 49: 920-925.
- [14] Moghadami Fard Z, abolghasemi J, asgari-darian A, Gohari MR. Survival analysis of patients with breast cancer using the Aalen's additive hazard model. *J North Khorasan Univ Med Sci* 2011; 3:171-179. (Persian).
- [15] American joint committee on cancer AJCC *Cancer staging manual*. 3rd ed. New York-Berlin, Springer Verlag 2002; 221-241.

Prognostic factors of metastases in breast cancer patients using the recurrent Andersen-Gill model

Mahmood Reza Gohari (Ph.D)¹, Zeinab Moghadami Fard (M.Sc)^{*2}, Jamileh Abolghasemi (Ph.D)², Mehdi Mohammadi (Ph.D)³, Parisa Mokhtarihesari (M.Sc)²

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

2 - Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

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

(Received: 26 May 2012; Accepted: 12 Feb 2013)

Introduction: Identifying the risk factors in the treatment of metastatic breast cancer patients is a major concern. The aim of this study was to determine prognostic factors for metastasis of breast cancer using a regression model for recurrent data.

Materials and Methods: The data used in the study were for the records of 133 women with breast cancer who underwent surgery and treatment at hospital Fayazbakhsh during 2005- 2007. Patients were followed until 2011 April and their final situations recorded. To determine the prognostic factors, a univariate Andersen-Gill model were fitted. Significant factors at univariate model were entered in multiple AG model.

Results: During 5833 person-month follow up of patients, 25 patients (18.8%) died and 108 patients (81.2%) were alive. The first metastasis mostly shown in brain and liver (5.3%) and the second one in brain (3.8%). In univariate analysis, grade, Her2 and LNR were shown as prognostic factors for metastasis of breast cancer in multiple analysis model ($P < 0.05$).

Conclusion: Creating breast cancer screening and knowledge of women about the importance of periodic checkups and early diagnosis is an important factor for the cure and prevention of metastasis of tumors among breast cancer patients.

Keywords: Breast neoplasms, Neoplasm metastasis, Recurrent events, Andersen-Gill model.

* Corresponding author: Fax: +98 21 81452664; Tel: +98 9122417559
moghadam.golnar@gmail.com