

## تعیین الگوی بروز متاستازهای سرطان پستان و تعیین عوامل پیش آگهی دهنده توسط مدل شرطی PWP

محمودرضا گوهری: دانشیار، گروه آمار و ریاضی، مرکز تحقیقات مدیریت بیمارستانی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران - نویسنده رابط: m-gohari@tums.ac.ir

پریسا مختاری حصار: کارشناس ارشد، گروه آمارزیستی، دانشکده مدیریت و اطلاع رسانی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

زینب مقدمی فرد: کارشناس ارشد، گروه آمارزیستی، دانشکده مدیریت و اطلاع رسانی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

رضا خدابخشی: انکولوژیست، گروه انکولوژی، بیمارستان فیاض بخش، تهران، ایران

تاریخ دریافت: ۱۳۹۱/۱۱/۵ تاریخ پذیرش: ۱۳۹۲/۷/۱۶

### چکیده

**زمینه و هدف:** شناخت عوامل موثر بر وقوع متاستاز در بیماران اهمیت بالایی در فرآیند شناخت و درمان بیماری سرطان دارا می باشد. بروز متاستاز به عنوان عاملی برای شکننده تر شدن بیمار، سبب در معرض خطر قرار گرفتن بیشتر بیمار و کاهش طول عمر بیمار می شود. همچنین کیفیت زندگی وی را در ابعاد جسمی و روانی کاهش می دهد. هدف این مطالعه بررسی عوامل پیش آگهی دهنده بروز متاستاز در بیماران سرطان پستان توسط مدل رگرسیونی شرطی برای داده های بازگردنده است.

**روش کار:** داده های مورد استفاده در این مطالعه از پرونده بیمارستانی ۲۴۶ زن مبتلا به سرطان پستان که برای عمل جراحی و درمان به بیمارستان فیاض بخش تهران مراجعه نمودند استخراج گردید. بیماران تا اریب هشت ۱۳۹۱ مورد پیگیری قرار گرفته و آخرین وضعیت آنان ثبت گردید. برآورد زمان بدون بقای متاستاز به روش کاپلان مایر برآورد گردید. برای تعیین عوامل پیش آگهی دهنده متاستاز مدل شرطی چندگانه به داده ها برازش شد. تحلیل داده ها در نرم افزار R انجام شد.

**نتایج:** ۲۰۲ بیمار (۸۲/۱٪) تا پایان مطالعه زنده ماندند و ۴۴ بیمار (۱۷/۹٪) فوت کردند. ۵۴ بیمار متاستاز داشتند و ۱۱ نفر (۴/۷٪) دو متاستاز را تجربه کردند. بیشتر متاستازها در استخوان، کبد، ریه و مغز مشاهده شد. میان بقای بدون متاستاز ۶۴ ماه برآورد گردید. نرخ یکساله، دو ساله و سه ساله بقای بدون متاستاز به ترتیب ۸۸، ۸۰/۱، ۷۶/۶ درصد بود. تعداد گره های لنفی درگیر ( $p < 0.016$ ) و فاکتور رشد اپیدرمی انسانی (HER2) ( $p < 0.048$ ) پیش آگهی دهنده متاستاز تعیین شدند و متغیرهای سن، گیرنده استروژن، گیرنده پروستروژن، درجه بدخیمی تومور و اندازه تومور معنی دار نشدند ( $p > 0.05$ ).

**نتیجه گیری:** این مطالعه نشان داد که عامل پیش آگهی دهنده معنی دار تعداد گره های لنفی درگیر بیشتر، به عنوان عاملی شناخته می شود که سبب افزایش مخاطره بروز متاستاز و کاهش بقای بیمار، در نتیجه فوت وی می شود. همچنین تشخیص و درمان بیماری در مراحل اولیه بیماری سبب افزایش بقای بیماران می گردد. بنابراین ایجاد زمینه برای غربالگری های سرطان پستان و دادن آگاهی به زنان در مورد اهمیت معاینات دوره ای و تشخیص زود هنگام بیماری می تواند عامل مهمی جهت درمان بیماری و پیشگیری از بروز متاستاز بیماران سرطان پستان می باشد.

واژگان کلیدی: سرطان پستان، متاستاز، بقای بدون متاستاز، مدل شرطی

## مقدمه

سرطان پستان در جهان پس از سرطان ریه و معده دومین سرطان شایع است. سرطان پستان شایع ترین سرطان در میان زنان است و یک سوم کلیه سرطان‌ها در زنان را به خود اختصاص می‌دهد. این بیماری به عنوان دومین علت مرگ و میر ناشی از سرطان در زنان شناخته می‌شود (Akbari et al. 2006). باتوجه به گزارش کشوری ثبت موارد سرطانی، سرطان پستان رتبه‌ی اول را در بین زنان ایران داشته است و ۱۱/۳٪ کل سرطان‌های زنان را تشکیل می‌دهد (Alexieva-Figusch et al. 1988). 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. بروز متاستاز، یا به دلیل ضعف بیمار و یا به عنوان عاملی برای شکست‌تر 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 (Altundag et al. 2007; AJCC 2002; Beck et al. 2003). از سوی دیگر، برگشت بیماری به صورت متاستاز، کیفیت زندگی وی را در ابعاد جسمی و روانی کاهش می‌دهد. از جمله عوامل پیش‌آگهی دهنده شناخته شده سرطان پستان می‌توان به تعداد غدد لنفاوی مثبت، سایز تومور، سن در زمان تشخیص و وضعیت گیرنده‌های هورمونی می‌اشاره نمود (Cheng et al. 2006; Dawood et al. 2008).

رگرسیون کاکس متداول‌ترین مدل برای تحلیل داده‌های بقا است. پیش فرض این مدل، مستقل بودن داده‌ها از یکدیگر می‌باشد و هر فرد می‌تواند فقط یک مرتبه پیشامد مورد نظر، مانند مرگ یا متاستاز داشته باشد. در حالی که در بیماری سرطان یک فرد می‌تواند چندین مرتبه دچار

متاستاز و بازگشت بیماری شود و بیمارانی که اولین متاستاز را تجربه می‌کنند، ممکن است دومین و سومین مرتبه نیز دچار متاستاز شوند. چنین پیشامدهایی که برای یک فرد تکرارپذیر هستند و امکان چندین مرتبه وقوع دارند، پیشامدهای بازگردنده نامیده می‌شوند. در صورتی که متاستاز توده سرطانی به صورت محلی یا دوردست به عنوان پیشامد تعریف شود، رگرسیون کاکس فقط زمان اولین پیشامد را مدل می‌کند و زمان متاستازهای بعدی وارد مدل نمی‌شوند. نادیده گرفتن این زمانها به معنی از دست دادن اطلاع موجود در داده‌ها است و کامل نشدن اطلاع در مورد مکانیزم عود یا برگشت 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 داده‌ها، برآورد واقعی از عوامل پیش‌آگهی دهنده ارائه کند (Demicheli et al. 2004; Duchnowska et al. 2009).

برای تحلیل داده‌های بازگردنده سه نوع مدل کلی وجود دارد: مدل‌های شرطی، مدل‌های حاشیه‌ای و مدل‌های رگرسیونی که بر اساس رگرسیون کاکس تعریف می‌شوند. مهمترین مدل شرطی، مدلی است که توسط پرنیس، ویلیامز و پترسن معرفی شده و مدل PWP نامیده می‌شود (Elston and Ellis 1991; Ferlay et al. 2000). این مدل بر اساس رگرسیون کاکس طبقه‌ای تعریف می‌شود و هر پیشامد به عنوان یک طبقه شناخته می‌شود. مدل شرطی زمان بین پیشامدها (متاستازهایی که فرد می‌تواند تجربه کند) را مدل می‌کند و فرض می‌شود که پیشامد دوم برای فرد رخ نمی‌دهد مگر آنکه پیشامد اول رخ داده باشد. همبستگی بین پیشامدهای یک فرد از طریق تصحیح واریانس برآوردها انجام می‌شود و برای هر ضریب رگرسیونی واریانس استوار (Robust) محاسبه می‌گردد. هدف مطالعه حاضر ارائه یک مدل شرطی PWP برای تحلیل داده‌های بازگردنده متاستاز سرطان پستان و تعیین عوامل پیش‌آگهی دهنده برای وقوع متاستاز است.

## روش کار

مدل رگرسیون کاکس که هر فرد فقط می تواند یک پیشامد داشته باشد، وقوع متاستازهای متوالی برای یک فرد امکان پذیر بوده و وابستگی بین زمان این پیشامدها در برآورد اثرات لحاظ میگردد (Gohari et al. 2006). در مدل کاکس وقوع پیشامد برای هر فرد سبب می شود که این فرد از مجموعه افراد در مخاطره حذف شود در حالی که در مدل شرطی این فرد در مجموعه مخاطره باقی می ماند و پیشامدهای بعدی را نیز می تواند تجربه کند. مدل PWP تعمیمی از رگرسیون کاکس طبقه ای است که رتبه هر پیشامد به عنوان یک طبقه فرض شده و تابع مخاطره را به صورت زیر بیان می شود (Elston and Ellis 1991)

$$h_g = h_{og} \exp \left( \sum_1^p [\beta_{-x_p}^t] \right)$$

در این رابطه  $g$  رتبه پیشامد،  $h_{og}$  تابع خطر پایه برای رتبه پیشامد،  $x$  متغیرهای مستقل و  $\beta$  ضرایب رگرسیونی هستند که برای همه رتبه پیشامدها یکسان فرض می شوند. مجموعه در خطر مدل شرطی PWP برای هر طبقه افرادی هستند که پیشامد قبلی را تجربه کرده اند و بنابراین یک فرد تا زمانی که پیشامد  $k-1$  را تجربه نکرده امکان تجربه  $k$  امین پیشامد را ندارد و اندازه مجموعه خطر تابعی از تعداد پیشامدهای قبلی است (Ferlay et al. 2001; Fohari et al. 2006).

برای شناسایی عوامل پیش آگهی دهنده مرتبط با متاستاز، متغیرهایی که در مدل یک متغیره معنی دار شده بودند در یک مدل PWP چندگانه وارد شدند. ورود متغیرها به مدل چندگانه به روش Stepwise انجام شد. تحلیل داده ها و برازش مدل در نرم افزار R2.9.2 انجام شد و سطح معنی داری ۵ درصد در این مطالعه لحاظ گردید.

## نتایج

میان زمان پیگیری برای بیماران ۶۴/۳ ماه بود. ۲۰۲ بیمار (۸۲/۱٪) تا پایان مطالعه زنده ماندند و ۴۴ بیمار (۱۷/۹٪) نیز فوت کردند. در میان کل بیماران ۵۴ نفر متاستاز داشتند که ۱۱

در این مطالعه بقاء، پرونده ۲۴۶ زن مبتلا به سرطان پستان که طی سال های ۱۳۸۴ تا ۱۳۸۶ برای دریافت درمان کمکی بعد از جراحی به بیمارستان شهید فیاض بخش تهران مراجعه نموده بودند مورد بررسی قرار گرفت. بیماران مورد تحت عمل جراحی ماستکتومی رادیکال (Modified Radical Mastectomy) یا جراحی حفظ پستان (Breast Conserving Surgery) قرار گرفته بودند و درمان های کمکی رادیوتراپی یا شیمی درمانی دریافت نمودند. برای تعیین درجه بدخیمی تومور از سیستم استیجینگ و روش Tumor, Node, Metastasis (TNM) استفاده شد (Duchnowska et al. 2009)

متاستاز بیماران توسط یکی از روش های 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 پیش آگهی دهنده وقوع متاستاز پس از جراحی مورد بررسی قرار گرفتند عبارتند از: سن بیمار (در زمان جراحی)، اندازه تومور، درجه بدخیمی تومور و تعداد لنف های درگیر، گیرنده استروژن (ER)، گیرنده پروستروژن (PR)، گیرنده فاکتور رشد اپیدرمی انسانی ۲ (HER2) و بیماران تا اردیبهشت ۱۳۹۱ مورد پیگیری قرار گرفته و آخرین وضعیت آنان ثبت گردید. اطلاعات بیماران بر اساس معجز بیمارستان و بر اساس رضایت بیماران که در هنگام بستری از آنها اخذ می شود استفاده گردید.

بروز متاستاز به عنوان پیشامد تعریف گردید و زمان متاستازها ثبت گردید. هر بیمار می توانست بیش از یکبار متاستاز داشته باشد و همه متاستازها هر فرد به عنوان پیشامد تعریف گردید. میان بقاء بدون متاستاز بیماران به روش کاپلان مایر برآورد گردید. برای تعیین عوامل پیش آگهی دهنده متاستاز از مدل شرطی استفاده شد که از مدل های تعمیم یافته رگرسیون کاکس است. در مدل pwp برخلاف

ترتیب ۵۰۹، ۵۴۸ و ۸۱۱ روز بودند اختلاف معنی‌دار نبود ( $p=0/12$ ). با وارد کردن متغیرهای معنی‌دار به آنالیز چندمتغیره، دو عامل گیرنده فاکتور رشد اپیدرمی انسانی (HER2) و تعداد گره‌های درگیر معنی‌دار شده و به عنوان عامل پیش‌آگهی دهنده برای وقوع متاستاز تعیین شدند (جدول ۳). بیمارانی که تعداد گره‌های لنفی درگیر ۳ تا ۱۰، ۲/۵ برابر بیماری با تعداد لنف صفر خطر بروز متاستاز داشت. زنانی با HER2 منفی ۱/۹ برابر زنانی که فاکتور رشد اپیدرمی مثبت دارند مخاطره تجربه متاستاز را دارند. شکل ۲ منحنی تابع مخاطره تجمعی را برای عوامل پیش‌آگهی دهنده معنی‌دار نشان می‌دهد. تابع مخاطره برای زنانی که فاکتور رشد منفی دارند در تمام طول مدت پیگیری بالاتر از گروه مثبت است. تفاوت مخاطره این دو گروه در ۲۰ ماه ابتدای بعد از جراحی تفاوت قابل توجهی ندارند در حالی که بعد از این زمان تفاوت مخاطره گروه منفی افزایش بیشتری می‌یابد. در منحنی 2.b نیز دیده می‌شود که تابع مخاطره برای بیماران با تعداد گره‌های درگیر بیشتر از ۱۰ تفاوت زیادی با سه گروه دیگر دارد. مخاطره متاستاز برای زنان با تعداد گره‌های درگیر کمتر از دو و تعداد گره‌های ۱۰-۳ با یکدیگر یکسان هستند و برای تعداد لنف‌های صفر نیز کمترین مخاطره را دارد.

## بحث

در این مطالعه عوامل پیش‌آگهی دهنده برای متاستاز بیماران سرطان پستان مورد بررسی قرار گرفت. برای تعیین متغیرهای پیش‌آگهی دهنده بر متاستاز در این مطالعه از مدل شرطی که یکی از انواع مدل‌های رگرسیونی برای تحلیل داده‌های بازگردنده آن است که مشاهدات مستقل از یکدیگر نیستند (Habibi et al. 2008). عدم استقلال داده‌ها به علت همبستگی بین مشاهدات مربوط به هر آزمودنی است که سبب وابستگی برخی از مشاهدات به یکدیگر شده و در نتیجه فرض استقلال را برای این نوع از داده‌ها نمی‌توان در نظر

نفر (۴/۷ درصد) دارای دو متاستاز بودند. در بین بیمارانی که زنده ماندند، ۱۸۲ نفر (۹۰/۱٪) بدون متاستاز و ۲۰ نفر (۹/۹٪) دارای متاستاز بودند. سن بیماران مورد مطالعه در زمان جراحی بین ۲۳ تا ۷۹ سال با میانگین ۴۹/۴ و انحراف معیار ۱۱/۲۳ سال بود. ویژگی‌های مختلف بیماران مورد مطالعه در جدول ۱ ارائه شده است. چهار عضو استخوان، کبد، ریه و مغز مکان‌هایی هستند که اغلب متاستازها در این اعضا رخ داد. در مغز و استخوان هر کدام ۱۱ متاستاز و کبد و ریه نیز هر کدام ۱۰ متاستاز مشاهده گردید. میانه بقای بدون متاستاز برابر با ۶۴ ماه برآورد گردید. نرخ یکساله بقای بدون متاستاز ۸۸ درصد برآورد گردید. بقای بدون متاستاز دو ساله و سه ساله برای بیماران به ترتیب برابر با ۸۰/۱ و ۷۶/۶ درصد بود. شکل ۱ تابع مخاطره بیماران سرطان پستان برای وقوع متاستاز اول و دوم را ارائه می‌دهد. در این شکل دیده می‌شود که مخاطره تجمعی بروز متاستاز اول با گذشت زمان افزایش می‌یابد. منحنی مخاطره متاستاز دوم نیز با شیب تقریباً برابر با متاستاز اول افزایش می‌یابد که نشان دهنده آن است که مخاطره متاستاز اول و دوم در طول زمان روند یکنواختی دارند. از سوی دیگر فاصله بین دو منحنی نیز در طول زمان ثابت است که نشان دهنده آن است که برای بیمارانی که متاستاز اول را تجربه کرده اند احتمال دومین متاستاز در طول زمان ثابت است.

برای تعیین عوامل موثر بر بقای بدون بیماری، ابتدا معنی‌داری عوامل در یک مدل PWP تک متغیره بررسی شد. دو متغیر گیرنده فاکتور رشد اپیدرمی انسانی (HER2) ( $p=0/032$ ) و تعداد گره‌های درگیر ( $p=0/032$ ) در مدل یک متغیره معنی‌دار شدند و اندازه تومور و گرید تومور و PR در مدل یک متغیره معنی‌دار نشدند ( $p>0/05$ ). میانگین زمان بروز متاستاز در بیمارانی که تهاجم به پوست داشتند ۲۶۸ روز بود که در مقایسه با سه گروه دیگر یعنی گروه با اندازه تومور بزرگتر از ۵cm، ۲-۵ و کمتر از ۲cm که به

دیگر فاصله بین دو منحنی مخاطره در طول زمان ثابت است و برای بیمارانی که متاستاز اول را تجربه کرده اند احتمال ابتلا به دومین متاستاز در طول زمان ثابت است و اینکه چه زمانی فرد دچار متاستاز شده است تفاوتی در احتمال ابتلا به دومین متاستاز ندارد.

گیرنده استروژن که در برخی از مطالعات به عنوان یک عامل پیش‌آگهی دهنده نشان داده شده است (Koizumi et al. 2010). در مطالعه حاضر معنی‌دار نبود که این یافته در مطالعات دیگر نیز نشان داده شده است (Lackowska et al. 2003; Martinussen and Scheike 2005; Nielsen et al. 2006). همچنین گرید تومور که در برخی از مطالعات برای بقا و بروز متاستاز بیماران یک عامل پیش‌آگهی دهنده شناخته شده است (Rondeau 2010) و نشان داده شده که بیماران با گرید تومور یک بقای بیشتری نسبت به بیماران با گرید دو و سه داشتند در این مطالعه معنی‌دار نشد. یکی از دلایل عدم معنی‌داری آن است که برای بیماران درجه بدخیمی یک، هیچ متاستازی رخ نداده بود و این گروه از برآوردهای مدل کنار گذاشته شدند. تفاوت مخاطره بروز متاستاز بین دو گروه درجه بدخیمی دو و سه نیز معنی‌داری نبود.

مثبت بودن HER2 بیماران، یک عامل پیش‌آگهی دهنده برای وقوع متاستاز تعیین شد که در مطالعات دیگر نیز اثر آن نشان داده شده است (Koizumi et al. 2010; Nielsen et al. 2006; Therneau and Grambsch 2000).

در نمونه حاضران، با افزایش اندازه تومور بیماران، مخاطره نسبی بروز متاستاز نیز بیشتر نشان داده شد. با این وجود تفاوت مشاهده شده معنی‌دار نبود که این یافته مطابق با مطالعه لاکوسکا می باشد (Beck et al. 2003). در حالی که در مطالعات دیگر اندازه تومور یک عامل پیش‌آگهی دهنده معرفی شده است (Koizumi et al. 2010; Lackowska et al. 2003; Vahdaninia et al. 2003). یکی از

گرفت. در صورتی که بدون توجه به همبستگی درونی بین زمان پیشامدهای فرد از مدل‌های متعارف تحلیل داده‌های بقا مانند رگرسیون خطر متناسب کاکس برای تحلیل داده‌های بازگشتی استفاده شود، برآورد پارامترها اریب و واریانس کمتر از مقدار واقعی برآورد می‌شوند (Habibi et al. 2008) در صورت استفاده از مدل کاکس برای تعیین عوامل پیش‌آگهی دهنده متاستاز، به دلیل ماهیت مدل کاکس، فقط می‌توان اولین مرتبط با اولین متاستاز را بررسی نمود و اطلاعات متاستاهای احتمالی بعدی را نمی‌توان در تحلیل وارد نمود. اما مدل شرطی این امکان را فراهم می‌کند که داده‌های مربوط به همه متاستازهای هر بیمار وارد تحلیل شده و بتوان عوامل مرتبط با بروز متاستاز را با دارا بودن اطلاعات بیشتر به طور صحیح تری تعیین نمود.

## نتیجه‌گیری:

میانگین سنی زنان مراجعه کننده ۴۹/۴ برآورد گردید که توسط مطالعات دیگر داخل کشور تایید می‌شود (Hachen 1988; Heitz et al. 2010; Jalali Nadoushan et al. 2009). میانگین سن ابتلا به بیماری سرطان پستان در کشور ما نسبت به برخی از کشورها تقریباً یک دهه پایین‌تر است (Katz et al. 2000; Klein and Moeshberger 2003; Kleinbaum and Klein 1996) که شاید به دلیل جوانتر بودن جمعیت کشور باشد. میانه زمان بقای بدون متاستاز، در این مطالعه برابر با ۶۴ ماه محاسبه گردید. در مطالعات دیگری که در ایران انجام شده است، میانه زمان بقای بدون متاستاز برابر با ۴۹/۶ ماه، گزارش شده است (Hachen 1988). منحنی مخاطره تجمعی متاستاز به تفکیک رتبه متاستاز نشان داد که در صورت بروز متاستاز اول برای بیماران، مخاطره وقوع متاستاز بعدی سه تا چهار برابر مخاطره متاستاز اول است که این نسبت در طول زمان یکنواخت است. به عبارت

احتمال بروز متاستاز کاهش یابد. ایجاد زمینه برای غربالگری- های سرطان پستان و دادن آگاهی به زنان در مورد اهمیت معاینات دوره‌ای و تشخیص زود هنگام بیماری عامل مهمی برای درمان قطعی بیماری و پیشگیری از بروز متاستاز بیماران سرطان پستان می باشد.

در این مطالعه فقط اطلاعات مربوط به یازده متاستاز دوم در دسترس بود و سایر بیماران متاستاز دوم را تجربه نکرده بودند. اطلاعات بیشتر در زمینه متاستاز های دوم و بعدی (در صورت وجود) مدل شرطی مورد استفاده در این مقاله می تواند الگوی دقیق تری از بروز متاستاز در بیماران سرطان پستان ارائه دهد که نیازمند انجام مطالعه ای گسترده تر با حجم نمونه بیشتر است.

#### تشکر و قدردانی

بدین وسیله نویسندگان این پژوهش نهایت تشکر و سپاسگزاری خود را از مدیران و کارکنان بیمارستان فیاض بخش که پژوهشگران را در انجام مراحل مختلف این پژوهش یاری نمودند اعلام می دارند.

دلایل عدم معنی داری اندازه تومور، می تواند حجم کم نمونه در سطوح تعریف شده آن باشد. همچنین در صورتی که بزرگ بودن تومور به عنوان نشانه‌ای از پیشرفت بیماری تلقی شود این اثر می تواند در سایر متغیرها مانند درجه بدخیمی، تعداد گره‌های درگیر توزیع شده و اثر آن در اندازه تومور کاهش یافته به طوری که معنی دار نشود و یا کاملا حذف شود. بررسی تعداد متاستازها در بین چهار گروه اندازه تومور نیز نشان داد که تفاوت معنی داری بین تعداد متاستاز و طول مدت زمان متاستاز در این گروهها وجود ندارد. در این مطالعه تعداد گره‌های درگیر به عنوان یک عامل معنی دار بر متاستاز شناخته شد و تعداد بالاتر گره درگیر مخاطره وقوع متاستاز را افزایش داد که این یافته در مطالعات دیگر نیز نشان داده شده است (Therneau and Grambsch 2000; Wang et al. 2005).

از دو عامل پیش آگهی دهنده معنی دار در این مطالعه، تعداد گره‌های درگیر به عنوان عاملی شناخته می شود که با گذشت زمان درجه بالاتری پیدا نموده و سبب افزایش مخاطره بروز متاستاز و کاهش بقای بیمار، در نتیجه فوت وی می شود. بنابراین تشخیص و درمان بیماری در مراحل اولیه آن می تواند سبب افزایش بقای بیماران میگردد و

جدول ۱- ویژگی‌های تومور بیماران مبتلا به سرطان پستان مراجعه کننده به بیمارستان فیاض بخش تهران، ۸۶-۱۳۸۴

متغیر	تعداد	درصد
ER	+	۱۴۲ / ۵۷/۷
	-	۸۵ / ۳۴/۶
	Unknown	۱۹ / ۷/۷
PR	+	۱۳۸ / ۵۶/۱
	-	۸۹ / ۳۶/۲
	Unknown	۱۹ / ۷/۷
Grade	I	۲۲ / ۸/۹
	II	۱۱۳ / ۴۵/۹
	III	۸۸ / ۳۵/۸
	Unknown	۲۳ / ۹/۳
Her2	+	۷۷ / ۳۱/۳
	-	۱۴۳ / ۵۸/۱
	Unknown	۲۶ / ۱۰/۵
اندازه تومور	<2 <sup>cm</sup>	۳۸ / ۱۵/۴
	2-5 <sup>cm</sup>	۱۱۳ / ۴۵/۹
	>5 <sup>cm</sup>	۵۲ / ۲۱/۱
Invasion to skin	۲۰ / ۸/۱	
تعداد گره های لنفی درگیر	0	۷۵ / ۳۰/۵
	<3	۴۷ / ۱۹/۱
	3-10	۶۲ / ۲۵/۲
	>10	۲۶ / ۱۰/۶
	Unknown	۳۶ / ۱۴/۶

جدول ۲- برآورد اثر متغیرهای کمکی بر روی مخاطره متاستاز سرطان پستان در آنالیز تک متغیره: مراجعه کنندگان به بیمارستان فیاض بخش

تهران، ۸۶-۱۳۸۴

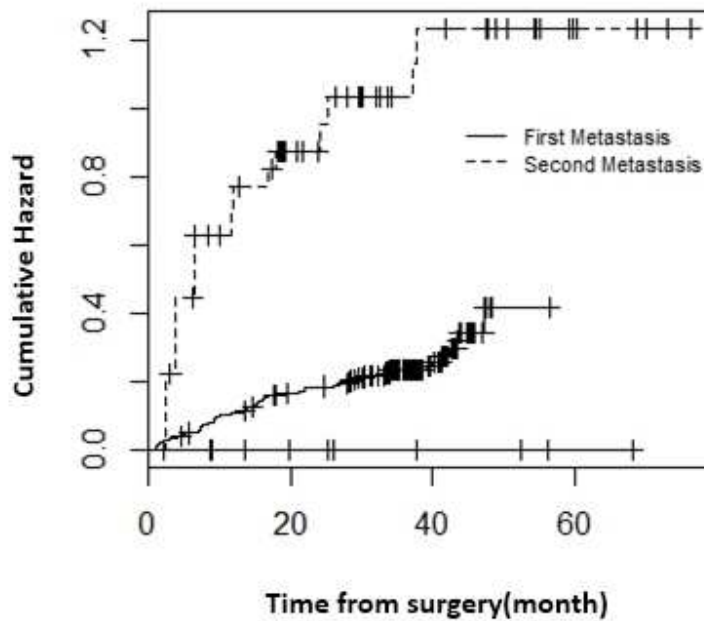
متغیر	برآورد ضرایب	خطای معیار	HR(CI %95)	P-value
سن	۰/۰۰۴	۰/۱۰	۱/۰۱(۱/۲۲-۰/۸۲)	۰/۹۷۰
ER	۰/۲۳۴	۰/۲۶	۱/۲۶(۲/۱۱-۰/۷۵)	۰/۳۸۲
PR	۰/۶۲	۰/۲۶	۱/۰۶(۱/۷۷-۰/۶۴)	۰/۸۲۰
Grade	۰/۳۶۶	۰/۲۶	۱/۴۴(۲/۴-۰/۸۶)	۰/۲۵۳
Her2	۰/۶۴۵	۰/۳۲	۱/۸۹(۳/۵۶-۱/۰۲)	*۰/۰۳۲
Tumor size				
۲ cm <	گروه پایه			
۲-۵ cm	۰/۱۲۹	۰/۴۰	۱/۱۳(۷/۹۵-۰/۵۲)	۰/۷۷۱
<۵ cm	۰/۳۶۰	۰/۴۳	۱/۴۳(۳/۳۲-۰/۶۲)	۰/۴۴۶
Invasion to skin	۰/۷۰۸	۰/۵۰	۲/۰۳(۱/۹۹-۰/۷۶)	۰/۱۸۷
تعداد گره های				
لنفی درگیر				
0	گروه پایه			
<3	۱/۰۲۱	۰/۳۹	۱/۰۲(۱/۲۹-۱/۴۶)	*۰/۰۱۴
3-10	۰/۷۱۵	۰/۴۰	۲/۰۴(۴/۴۷-۰/۵۳)	۰/۰۹۱
>10	۰/۹۳۷	۰/۳۲	۲/۵۵(۱/۷۵-۱/۳۶)	*۰/۰۳۲

\*معنی دار در سطح ۵ درصد

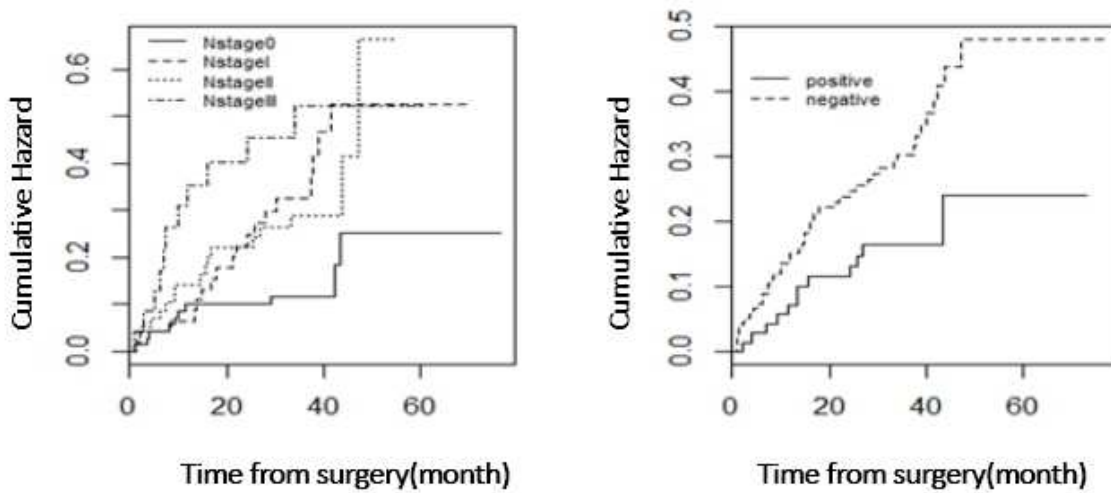
جدول ۳- برآورد اثر متغیرهای کمکی بر روی مخاطره متاستاز سرطان پستان در آنالیز چند متغیره: مراجعه کنندگان به بیمارستان فیاض بخش

تهران، ۸۶-۱۳۸۴

متغیر	برآورد ضرایب	خطای معیار	HR(CI %95)	P-value
Her2				
+	گروه پایه			
-	۰/۶۵	۰/۳۵	۱/۹۳(۳/۸-۰/۹۴)	۰/۰۴۸
تعداد گره های لنفی درگیر				
0	گروه پایه			
<3	۱/۱۱	۰/۴۱	۳/۰۴(۶/۷۵-۱/۳۶)	۰/۰۱۲
3-10	۰/۸۹	۰/۴۲	۲/۴۶(۵/۳-۱/۰۷)	۰/۰۴۷
>10	۰/۹۲	۰/۴۹	۲/۵۱(۶/۵۵-۰/۹۶)	۰/۰۶۷



شکل ۱- تابع مخاطره متاستاز یا مرگ در بیماران سرطان پستان به تفکیک متاستاز اول، متاستاز دوم: مراجعه کنندگان به بیمارستان فیاض بخش تهران، ۸۶-۱۳۸۴



شکل ۲- تابع مخاطره بروز متاستاز بیماران سرطان پستان، به تفکیک عوامل پیش‌آگهی دهنده: مراجعه کنندگان به بیمارستان فیاض بخش تهران، ۸۶-۱۳۸۴

## References

- Akbari, M., Mirzaei, H. and Soori, H., 2006. 5 years survival of breast cancer in shohadae tajrish and jorjani hospitals. *Hakim*, 9, pp. 39-44 [In Persian].
- Alexieva-figusch, J., Van Putten, W., Blankenstein, MA., Blonk-Van, D., WIJST, J. and Klijn, JG., 1988. The Prognostic Value and Relationships of Patient Characteristics, Estrogen and Progesterone Receptors, and Site of Relapse in Primary Breast Cancer. *Cancer*. 61(4), pp.758-768.
- Altundag, K., Bondy, M. and Mirza, N., 2007. Clinicopathologic characteristics and prognostic factors in 420 metastatic breast cancer patients with central nervous system metastasis. *Cancer*. 110, pp. 2640-2647.
- American Joint Committee on Cancer., 2002. *Cancer staging manual*. 3 ed. New York.
- Beck, P., Wysowski, D., Downey, W. and Butler-Jones, D., 2003. Statin use and the risk of breast cancer. *Journal of Clinical Epidemiology*. 56, pp. 280-285.
- Cheng, S.H., Horng, C., L.Clarke, J., Tsou, M.H., Y. Tsai, S., Chen, C, J. Jian, J., Liu, M., West, M. and Huang., T., 2006. Prognostic index score and clinical prediction model of local regional recurrence after mastectomy in breast cancer patients. *International journal of Radiation Oncology Biology Physics*. 64(5), pp.1401-1409.
- Dawood, S., Broglio, K., Esteva, FJ., Ibrahim, NK., Kau, SW., Islam, R., Aldape, KD., Yu, TK., Hortobagyi, GN. and Gonzalez-Angulo, AM., 2008. Defining prognosis for women with breast cancer and CNS metastases by HER2 status. *Annals of Oncology*. 19, pp. 1242-1248.
- Demicheli, R., Bonadonna, G., Hrushesky, W., Retsky, W. and Valagussa, P., 2004. Menopausal status dependence of the timing of breast cancer recurrence after surgical removal of the primary tumour 2004. *BioMed Central*, 6(6), pp. 689-696.
- Duchnowska, R., Dziadziuszko, R., Czatoryska-Arlukowicz, B., Radecka, B., Sosinska-Mielcarek, K., Karpinska, A., Staroslawska, E., Kubiowski, T. and Szczylik, C., 2009. Risk factors for brain relapse in HER2-positive metastatic breast cancer patients. *Cancer Res Treat*. 117, pp. 297-303.
- Elston, C. and Ellis, I., 1991. 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*. 19(5), pp. 403-410.
- Parkin, D., Bray, F., Ferla, J. and Pisani, P., 2001. Estimating the world cancer burden. *Globocan*. 94, pp. 153-156.
- Gohari, M., Mahmoudi, M., Mohammed, K., Pasha, E. and Khodabakhshi, R., 2006. Recurrence in breast cancer Analysis with frailty model. *Saudi Med J*. 27, pp. 1187-1193.
- Habibi, G., Leung, S., Law, J., Gelmon, K., Masoudi, H., Turbin, D., Pollak, M., Nielsen, T., Huntsman, D. and Dunn, E., 2008. 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 Treat*. 10(5).
- Hachen, D., 1988. The competing risks model. A method for analyzing processes with multiple types of events. *Sociological Methods and Research*. 17, pp. 21-24.
- Heitz, F., Rochon, J., Harter, P., Lueck, H., Fissler-Eckhoff, A., Barinoff, J., Traut, A., Lorenz-Salehi, F. and Bois, A., 2010. Cerebral metastases in metastatic breast cancer: disease-specific risk factors and survival. *Annals of Oncology*. 22, pp. 1571-1581.
- Jalali Nadoushan, M., Davati, A. and Akhavan, F., 2009. Expression of E-

- cadherin in primary breast cancer and its correlation with prognostic factors. *Journal of Shahrekord Uuniversity of Medical Sciences*. 11, pp. 55-60 [In Persian].
- Katz, A., Strom, E., A. Buchholz, T., D. Thames, H., D. Smith, C., Jhingran, A., Hortobagyi, G., U. Buzdar, A., Theriault, R., Singletary, S. and D. McNeese, M., 2000. Locoregional recurrence patterns after mastectomy and doxorubicin-based chemotherapy: implications for postoperative irradiation. *J Clin Oncol*. 18(15), pp. 2817-2827.
- Klein, J. and Moeschberger, M., 2003. *Survival Analysis Techniques for Censored and truncated data*. Springer.
- Kleinbaum, D. and Klein, M., 1996. *Survival Analysis: A self-learning text*. Springer.
- Koizumi, M., Yoshimoto, M., Kasumi, F. and Iwase, T., 2010. An open cohort study of bone metastasis incidence following surgery in breast cancer patients. *BMC Cancer*. 10, pp. 381.
- Lackowska, B., Niezabitowski, A., Rys, J., Skołyszewski, J., Stelmach, A., Gruchała, A. and Jaszcz-Gruchała, A., 2003. S-phase 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*. 54, pp. 101-105.
- Martinussen, T. and Scheike, T., 2005. *Dynamic Regression Models for Survival Data*. Statistics for Biology and Health.
- Nielsen, H.M., Overgaard, M., Grau, C., R.Jensen, A. and Overgaard, J., 2006. Loco-regional recurrence after mastectomy in high-risk breast cancer--risk and prognosis. An analysis of patients from the DBCG 82 b&c randomization trials. *Radiother Oncol*. 79(2), pp. 147-55.
- Rondeau, V., Mathoulin-Pélissier, S., Tanneau, L., Sasco, A., MacGrogan, G. and Debled, M., 2010. Separate and combined analysis of successive dependent outcomes after breast-conservation surgery: recurrence, metastases, second cancer and death. *BMC Cancer*. 10.
- Therneau, T. and Grambsch, P., 2000. *Modeling survival data: extending the Cox model*. Springer.
- Vahdaninia, M., Harirchi, A. and Montazeri, A., 2003. Five years survival in Iranian breast cancer patients: *A prospective study. Payesh*. 2, pp. 141-148 [In Persian].
- Wang, Y., Klijn, J., Zhang, Y., Sieuwerts, A., Look, M., Yang, F., Talantov, D., Timmermans, M., Gelde, M., Yu, J., Jatkoe, T., Berns, E., Atkins, D. and Foekens, J., 2005. Gene-expression profiles to predict distant metastasis of lymph-node-negative primary breast cancer. *Lancet*. 365(9460), pp. 671-679.

## Determining pattern of metastasis and prognostic factors in breast cancer using conditional regression model (PWP)

**Gohari, MR., Ph.D.** Associate Professor, Department of Biostatistics, Hospital Management Research Center, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran- Correspond author: gohari@tums.ac.ir

**Mokhtari Hesari, P., MSc.** Department of Biostatistics, School of Health Management and Information Sciences, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

**Moghaddami Fard, Z., MSc.** Department of Biostatistics, School of Health Management and Information Sciences, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

**Khodabakhshi, R., MD.** Oncologist, Department of oncology, Fayyazbakhsh Hospital, Tehran, Iran

Received: Jan 25, 2013

Accepted: Oct 8, 2013

### ABSTRACT

**Background and Aim:** identifying the risk factors for metastasis is major concern for treatment processes of cancer patients. Metastasis makes patients frail and increase hazard of death. It also decreases physical and psychological quality of life of patients. Aim of this study is determining of prognostic factors for metastasis of breast cancer using conditional regression model.

**Materials and Methods:** in this survival study, hospital records of 246 women with breast cancer who underwent surgery and treatment at hospital Fayyazbakhsh were used. Patients were followed until 2012 May and their final situations recorded. Metastasis free survival estimated with Kaplan-myier method. To determine the prognostic factors, a conditional regression model called PWP fitted. All statistical analysis was conducted with R software, version 2.10.

**Results:** 202 patients (82.1%) were alive until follow up and 44 patients (17.9%) died. 54 patients experience metastasis. 11 patients (4.7%) had two metastases. Most of metastases were shown in bone, liver, lung and brain. Median metastasis free survival (MFS) estimated 64 month. One, two and three year MFS were 88%, 80.1% and 76.6%, respectively. Lymph node involvement and HER2 were shown as prognostic factors for metastasis. Age, Esterogen Receptor, Prosterogen Receptor, Grade and tumor size were not significant ( $P > 0.05$ ).

**Conclusion:** number of lymph nodes involvement as a prognostic factor involve more nodes and increase risk of metastasis and death. Thus prognosis and treatment of cancer in early stages increase survival of patients.

**Key words:** Breast cancer, Metastasis, Metastasis free survival, Conditional model