Research on Medicine Original Article

The Quarterly journal of School of Medicine, Shahid Beheshti University of Medical Sciences Vol.44; No.1; 2020

# Determination of Effective Factors on Recurrences in Patients with Breast Cancer by Joint Modeling of Recurrences and Death

**Freshteh Osmani[1], Ebrahim Hajizadeh[2] *, Ali Akbar Rasekhi, Mohammad Esmaeel Akbari**

1. Department of Epidemiology Statistics, School of Health, Birjand University of Medical Sciences
2. Biostatistics Department, Faculty of Medicine, Tarbiat Modarres University
3. Cancer Research Center, Shahid Beheshti University of Medical Sciences

(Received: 2018/07/20 Accept: 2019/07/31)

## Abstract

***Backgrond****:Nowadays, cancer is one of the most important medical problems. Breast cancer is also considered as the most common cancer of women: its prevalence has risen throughout the world in recent centuries and people can experience recurrent events that sometimes accompany with a terminal event. In the present study, using a frailty model we tried to model recurrent event in the precence of terminal event (death) in breast cancer patients.*

***Materials and Methods:*** *In the current retrospective survival study, 342 patients with breast cancer registered in the cancer research center of Shohada-e-Tajrish Hospital were examined. The Liu model was used to joint modeling of recurrent events and terminal events, in which a shared frailty with Gamma distribution was used. Estimation of the parameters was done by the penelized maximum likelihood method and the frailtypack package in the R software version 3.4.1 was used to implement the model and analyzed the data. Significance level was set at 0.05.*

***Results:*** *In our cohort study, 342 women with breast cancer were studied. A univariate and multivariate analyses was performed for these patients. Of these, 78 cases (25.4%) had recurrence events, and 225 patients (74.6%) were censored. The obtained results of joint frailty model indicated that the relative risk of relapse in patients with first-degree familial history was 36% higher than that of other people (P <0.05). Relative risk of relapse in patients with stage 3 disease was 19% more than other stages and also the relative risk of relapse in patients with chemotherapy were 2.5 times higher than those without chemotherapy.*

***Conclusion:*** *It seems that by investigating the effects of factors affecting the occurrence of recurring events with death with regard to unknown factors, such as modeling, we can simultaneously simulate the probabilistic nature of the disease and provide more accurate information to the researchers.*

***Keywords:*** *Survival analysis; Joint frailty model; Breast Cancer*

* *Corosponding author: Ebrahim Hajizadeh*
*Email:hajizadeh@modares.ac.ir*



[ Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir on 2026-11-18 ]

پژوهش در پزشکی
فصلنامه علمی پژوهشی دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی شهید بهشتی
مقاله پژوهشی
دور ٤٤، شماره ١، ١٣٩٩، صفحات ٢٧٦ تا ٢٨١

# تعیین عوامل موثر بر عودهای مکرر با مدل‌بندی توأم عود و مرگ در بیماران مبتلا به سرطان پستان

فرشته عثمانی[1]، ابراهیم حاجی‌زاده[2*]، علی‌اکبر راسخی[2]، محمداسماعیل اکبری[3]

۱- گروه آمار واپیدمیولوژی،دانشکده بهداشت،دانشگاه علوم پزشکی بیرجند
۲- گره آمار زیستی، دانشکده پزشکی، دانشگاه تربیت مدرس
۳- مرکز تحقیقات سرطان، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

تاریخ دریافت مقاله: ۱۳۹۷/۰۴/۲۹ تاریخ پذیرش مقاله: ۰۹/ ۰۵ /۱۳۹۸

## چکیده:

**سابقه و هدف:** امروزه سرطان‌ها یکی از مهم‌ترین مشکلات پزشکی انسان‌ها به شمار می‌روند. سرطان پستان نیز به‌عنوان شایع‌ترین سرطان زنان که شیوع آن در قرن اخیر در تمام جهان رو به افزایش بوده، موردتوجه قرارگرفته است، افراد می‌توانند پیشامدهای بازگشتی را تجربه کنند که گاهی اوقات با یک پیشامد پایانی همراه می‌شوند. در این مطالعه با استفاده از یک مدل شکنندگی سعی شده تا به‌طور توأم، عودهای مکرر به همراه رخداد نهایی مرگ بیماران مبتلا به سرطان پستان مدل بندی شود.

**مواد و روش‌ها:** در این مطالعه بقای گذشته‌نگر، تعداد ۳۴۲ بیمار مبتلا به سرطان پستان ثبت‌شده در مرکز تحقیقات سرطان بیمارستان شهدای تجریش، بررسی شدند. در این مطالعه از مدل لیو برای مدل‌بندی توأم پیشامدهای بازگشتی و پیشامد پایانی استفاده شد که در آن از یک شکنندگی مشترک دارای توزیع گاما به‌کار رفت. برآورد پارامترها به شیوه درست‌نمایی ماکزیمم تاوانیده انجام و از پکیج *frailtypack* موجود در نرم‌افزار *R* نسخه ۳٫۴٫۱ برای اجرای مدل و تحلیل داده‌ها استفاده و سطح معناداری ۵درصد در نظر گرفته شد.

**یافته‌ها:** در این مطالعه هم گروهی تعداد ۳۴۲ زن مبتلا به سرطان پستان بررسی شدند. تحلیل یک متغیره و چند متغیره برای این بیماران انجام شد. از این تعداد، برای ۷۸ بیمار (۲۲/۸) درصد پیشامد عود رخ‌داده بود و ۲۲۵ بیمار ۷۴/۶ درصد سانسور شده بودند. نتایج به‌دست‌آمده از مدل شکنندگی توأم نشان می‌دهد که خطر نسبی عود در بیماران دارای سابقه فامیلی درجه‌یک در مقایسه با سایر افراد ۳۶درصد بیشتر بوده است ($P<0/05$) همچنین خطر نسبی عود در بیماران با مرحله ۳ بیماری ۱۹درصد بیشتر نسبت به سایر مراحل و همین‌طور خطر نسبی عود در بیماران در بیمارانی که شیمی‌درمانی انجام داده‌اند، ۲/۵ برابر بیشتر از بیماران بدون سابقه شیمی‌درمانی به دست آمد.

**نتیجه‌گیری:** به نظر می‌رسد که بررسی اثر عوامل مؤثر بر رخداد مرگ و عودهای مکرر با در نظر گرفتن عوامل نامعلوم باقابلیت مدل‌بندی هم‌زمان پیشامدها سبب می‌شود سیر طبیعی بیماری بهتر توصیف شود و اطلاعات دقیق‌تری در اختیار محققان قرار گیرد.

**واژگان کلیدی:** تحلیل بقا، مدل شکنندگی توأم، سرطان پستان

مقدمه:

سرطان پستان شایع‌ترین سرطان در بین زنان و دومین سرطان شایع جهان است(۱۰) علاوه بر این، هنوز در ایران مرگ‌ومیر کمتری نسبت به کشورهای صنعتی غربی وجود دارد(۱۱) در مطالعه‌هایی که در سایر کشورها انجام‌شده است، سرطان پستان را به‌عنوان شایع‌ترین سرطان زنان معرفی کرده‌اند و در برخی مطالعه‌ها به‌خصوص در کشورهای منطقه خاورمیانه نیز روند بروز این بیماری را رو به افزایش اعلام کرده‌اند(۱۲-۱۱). در مجموعه داده‌های سرطان پستان، یک رخداد نهایی به نام مرگ وجود دارد که وابسته به بیماری است و با عودهای بیماری همبستگی دارد؛ پس مرگ به‌عنوان یک رخداد نهایی وابسته در نظر گرفته می‌شود. به‌عنوان‌مثال، ممکن است در بیماران سرطانی تمایل داشته باشیم تا دریافت خدمات پزشکی مکرر را بررسی کنیم که با مرگ بیمار، فرآیند دریافت این خدمات پایان می‌پذیرد.

در برخی مطالعه‌های بالینی خاص، ممکن است پیشامدهای بازگشتی متأثر

**نویسنده مسئول:** ابراهیم حاجی‌زاده
**پست الکترونیک :** *hajizadeh@modares.ac.ir*



[ Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir on 2026-11-18 ]

از سانسور وابسته یا آگاهیبخش باشند و آن زمانی به وجود میآید که زمان سانسور، وابسته به زمان عودهای مکرر مشاهده‌شده یا مشاهده نشده باشد. در این‌گونه مواقع، آنالیز داده‌های پیشامدهای بازگشتی با روش‌های معمول فاقد اعتبار است. لائو، وانگ و هوانگ (۲۰۰۸) نشان دادند وقتی‌که پیشامد پایانی با پیشامدهای بازگشتی مرتبط باشد، مدل‌بندی نامناسب داده‌ها می‌تواند به نتیجه‌گیری‌های گمراه‌کننده‌ای منجر شود(۳). در مدل‌بندی این نوع خاص از داده‌ها که متضمن وابستگی بالای فرآیند پیشامدهای بازگشتی و پیشامد پایانی هستند، از دو روش کلی استفاده‌شده است که عبارتند از «مدل‌های حاشیه‌ای[1]» و «مدل‌های اثرات تصادفی[2] یا شکنندگی[3]»(۴).

مهم‌ترین مزیت این نوع مدل‌ها در این است که با برآورد پارامتر شکنندگی، درجه‌ای از میزان وابستگی بین پیشامدهای بازگشتی و پیشامد پایانی به دست می‌آید که ازنظر کاربردی حائز اهمیت است.

مدل‌های توأم در تحلیل بقا به دلیل قابلیت بررسی هم‌زمان فرآیند پیشامد بازگشتی و رخداد نهایی و دستیابی به برآوردهای ناریب، مدل‌هایی هستند که برای تحلیل مطالعه‌های پیگیری شامل بررسی هم‌زمان دو واقعه بقا استفاده می‌شوند(۶). همچنین در مطالعه‌هایی با چندین شکست در طول دوره پیگیری همواره عوامل فردی و محیطی به نحوی حضور دارند که این عوامل موجب همبستگی زمان رخداد پیشامد در افراد یکسان و نیز سبب پراکندگی بین افراد می‌شود. مدل‌های بقای استاندارد این آثار مشاهده نشده را نادیده گرفته و سبب دستیابی به برآوردهای نادرست از پارامترهای مدل می‌شود که برای رفع این مساله در مطالعه‌های اخیر از یک مؤلفه تصادفی به نام شکنندگی که اغلب نشان‌دهنده ارتباط و پراکندگی مشاهده نشده در داده‌هاست استفاده می‌کنند. در این مواقع، مدل‌بندی چند متغیره با تحلیل توأم پیشامدهای بازگشتی با در نظر گرفتن رخداد پایانی باقابلیت مطالعه هم‌زمان پیشامدها سبب دستیابی به برآوردهای ناریب می‌شود.

عواملی مثل سن زن در زمان تشخیص، سن بیمار در زمان ازدواج، وضعیت یائسگی و اولین قاعدگی، تعداد نوزادان و وضعیت شیر دادن به آن‌ها، برخی فاکتورهای ژنتیکی و برخی هورمون‌ها، مرحله تومور، اندازه و درجه بدخیمی تومور و تعداد گره‌های لنفاوی درگیر، وضعیت استعمال دخانیات و بسیاری ازعوامل دیگر در ایجاد و یا پیش آگهی وضعیت درمان فرد مبتلا نقش دارند. پاسخ اصلی در اغلب آزمایه‌های بالینی مربوط به سرطان پستان، طول زمان از شروع درمان تا فوت بیمار است. در بسیاری از مطالعه‌های هم گروهی نیز که تاثیر خصوصیات فردی مختلف و مواجهه با عوامل خطر مطالعه می‌شود، حادثه مورد مطالعه زمان رویداد مرگ است. در عین حال یک حادثه دیگر که جایگزین مناسبی برای حادثه مرگ محسوب می‌شود، زمان عود یا متاستاز تومور است. هر چه درمان یا ویژگی خاصی بر طولانی‌تر شدن این زمان تاثیر بیشتری داشته باشد، انتظار می‌رود که آن درمان یا ویژگی تاثیر مشابهی نیز بر طول مدت بقای فرد داشته باشد. از طرف دیگر، زمان پیگیری برای حادثه عود یا متاستاز نسبت به زمان حادثه مرگ بسیار کوتاه‌تر است و این امر به کاهش هزینه‌ها و صرف زمان کمتر منجر می‌شود. بنابراین متاستاز یک حادثه و نقطه پایان مناسب و مفید در بررسی کارایی دارو یا بررسی اثر برخی عوامل بر روند بهبود یا پیشرفت سرطان پستان است. از این رو تعیین عوامل خطر مربوط به هر یک از این انواع عود به صورت جداگانه، با در نظر گرفتن زمان بقای بیماران به عنوان یک پیشامد جداگانه، قابل توجه بسیاری از متخصصان بالینی است.

بنابراین هدف مطالعه حاضر، شناسایی عوامل مؤثر بر سرطان پستان، با تحلیل توأم عودهای مکرر و بقای این بیماران است.

مواد و روش‌ها:این مطالعه یک مطالعه توصیفی بود که در آن تمامی بیماران مبتلابه سرطان پستان که به بیمارستان شهدای تجریش تهران در سال‌های ۸۵ تا خرداد ۹۴ مراجعه کردند، به‌عنوان جامعه آماری در نظر گرفته شدند. در سال‌های فوق، بیماران با تشخیص قطعی سرطان پستان در بخش کانسر بیمارستان به‌صورت هم‌گروه تاریخی بررسی و مطالعه شدند. اطلاعات این بیماران توسط مرکز تحقیقات کانسر این بیمارستان زیر نظر دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی تهران جمع‌آوری شد. داده‌های موردنیاز، با استفاده از پرونده پزشکی بیماران استخراج و آخرین وضعیت آن‌ها ازنظر عود بیماری با پیگیری تلفنی در این مرکز ثبت شد که این داده‌ها و اطلاعات حاصل از یک مطالعه هم‌گروهی گذشته‌نگر از پرونده بیماران مبتلابه بیماری سرطان پستان جمع‌آوری‌شده است. این بیماران تحت یکی از عمل‌های جراحی ماستکتومی رادیکال تعدیل‌یافته یا حفظ پستان قرارگرفته و سپس درمان‌های کمکی از قبیل شیمی‌درمانی، رادیوتراپی و هورمون‌تراپی دریافت کرده بودند. در این پژوهش متغیرهای موردبررسی، شامل: سن زمان تشخیص، سابقه فامیلی ابتلا به سرطان پستان، اندازه تومور، میزان درگیری غدد لنفاوی خارج‌شده پس از عمل جراحی، متاستاز، نوع جراحی، درجه تومور، گیرنده استروژن، گیرنده پروژسترون، شیمی‌درمانی شدن یا نشدن بیمار، هورمون درمانی، نتیجه آسیب‌شناسی پس از نمونه‌برداری، مرحله بیماری، گیرنده فاکتور رشد اپیدرمال انسانی، زمان تا بروز عود و عود بیماری بودند.

معیار ورود به مطالعه ثبت شدن تشخیص بالینی سرطان بود و اطلاعات موردنیاز از طریق پرونده‌خوانی جمع‌آوری شد. بیماران با اطلاعات ناقص در خصوص پیامدهای موردمطالعه در تحقیق به‌عنوان معیار خروج از مطالعه در نظر گرفته شد.

در این مطالعه، پایگاه داده بیماران مبتلا به سرطان پستان در مرکز تحقیقات سرطان پستان بیمارستان شهدای تجریش زیر نظر دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی به‌کار رفته است. همان‌طور که ذکر شد اطلاعات بیماران توسط مرکز نامبرده در بالا جمع‌آوری‌شده است. این بیماران در هنگام پذیرش، دچار عود نبوده و تحت یکی از عمل‌های جراحی ماستکتومی رادیکال تعدیل‌یافته۴ یا حفظ پستان۵ قرارگرفته بودند. لازم به ذکر است بیمارانی که تا خرداد ۱۳۹۴ (پایان مطالعه) دچار عود دوباره نشده بودند و همچنین افرادی که دسترسی به وضعیت حیات و اطلاع از عود بیماری آن‌ها امکان‌پذیر نبود، به دلیل مرگ بیمار یا در دسترس نبودن شماره تماس به‌عنوان موارد سانسور شده از راست در نظر گرفته شدند. در تعیین اندازه نمونه این ملاحظه در نظر گرفته شد که به ازای هر متغیر بررسی‌شده، حداقل ۲۰ نمونه انتخاب شود و بنابراین پس از نمونه‌گیری تصادفی از مجموعه کل افرادی که اطلاعات آن‌ها کامل بود، تعداد ۳۴۲ زن بررسی شدند. مطالعه مصوب در دانشگاه تربیت مدرس با کد اخلاق (IR.TMU.REC.1396.632). است.

## تحلیل آماری:

در این مطالعه، از مدل لیو، وولف و هوانگ (۲۰۰۴) برای مدل‌بندی توأم عودهای مکرر و بقای بیماران استفاده شد که در آن از یک شکنندگی مشترک دارای توزیع گاما به‌صورت زیر استفاده‌شده بود(۸):

$$\text{Recurrent}: \quad r_i(t) = \omega_i\, r_0(t) \exp(\beta_1' Z_i(t))$$

$$\text{Death}: \quad \lambda_i(t) = \omega_i^{\alpha}\, \lambda_0(t) \exp(\beta_2' Z_i(t))$$

که در آن $r_i(.)$ و $\lambda_i(.)$ به ترتیب تابع نرخ پیشامدهای بازگشتی و نرخ پیشامد پایانی در فرد i ام‌است. پارامترهای $\beta_1'$ و $\beta_2'$ (بردارهای ضرایب رگرسیونی) تعبیر می‌شوند. در اینجا اثرات تصادفی $\omega_i$ (شکنندگیها) مستقل از یکدیگر و دارای توزیع گاما با میانگین یک و واریانس $\theta$ فرض شده‌اند.

1 Marginal model
2 Random effect
3 frailty
4 Modified radical mastectomy (MRM) surgery
5 Breast conserving surgery (BCS)

[ Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir on 2026-11-18 ]

درصورتی‌که $\alpha = 0$ آنگاه $\lambda_i(t)$ به $\omega_i$ بستگی ندارد اگر $\alpha = 1$ اثر شکنندگی روی پیشامدهای بازگشتی و پایانی یکسان است و اگر $\alpha > 1$ نرخ بازگشت و مرگ ارتباط مستقیم دارند؛ به این معنا که شکنندگی بیشتر سبب افزایش خطر عود و همینطور مرگ میشود.

لازم به ذکر است که در مطالعه حاضر برای اجرای مدل شکنندگی مشترک مزروعی و همکاران (۷) و برآورد پارامترها به شیوه درست‌نمایی ماکزیمم تاوانیده، از پکیج frailtypack موجود در نرم‌افزار R نسخه ۳,۴,۱ استفاده شده است و در این مطالعه سطح معناداری پنج درصد در نظر گرفته شد.

نتایج:

در این مطالعه هم‌گروهی، تعداد ۳۴۲ زن مبتلا به سرطان پستان بررسی شدند. تحلیل یک متغیره و چند متغیره برای این بیماران انجام شد. از این تعداد، برای ۷۸ بیمار (۲۲/۸) درصد پیشامد عود رخ‌داده بود، همچنین برای ۲۶ بیمار پیشامد مرگ ۲۲۵ بیمار (۷۴/۶ درصد) سانسور شده بودند. سن بیماران موردمطالعه 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، ۴۴ نفر (۱۲/۹ درصد) از بیماران دارای مرحله یک بیماری، ۱۶۸ نفر (۴۹/۱ درصد) مرحله دو، ۱۲۱ نفر (۳۵/۴ درصد) مرحله سه و تنها ۹ نفر (۲/۶ درصد) از بیماران در مرحله چهار (خطرناک‌ترین مرحله بیماری) قرار داشتند. میانه زمان بقای بدون بیماری بیماران برابر ۳۰/۵۷ ماه با حداقل شش ماه و حداکثر ۱۸۷ ماه محاسبه‌شده است. پس‌ازآن، ارتباط سنجی‌های تک متغیره با عودهای مکرر، ارتباط سنجی‌های تک متغیره با مرگ، مدل‌بندی توأم عودهای مکرر و مرگ با استفاده از مدل ارائه‌شده به دست آمد.

در جدول ۱، عوامل مؤثر بر فرآیند عودهای مکرر در بیماران مبتلابه سرطان پستان با استفاده از یک مدل نیمه پارامتری پیشامدهای بازگشتی مبتنی بر شکنندگی به‌صورت تک متغیره بررسی‌شده است.

جدول ۱. توزیع افراد بررسی شده بر حسب خصوصیات و عود مکرر

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| سابقه فامیلی | ندارد | رده مرجع | | – |
| | درجه ۱ | ۱/۶۹ | (۰/۶۸–۴/۹۸) | ۰/۳۰ |
| | درجه ۲ | ۰۷/۳ | (۱/۰۴–۵/۷۱) | ۰/۰۲ |
| اندازه تومور | ۲> | رده مرجع | | – |
| | ۲–۵ | ۷/۰ | (۰/۰۳–۲/۰۲) | ۰/۳۴ |
| | ۵< | ۴۴/۱ | (۱/۰۷–۳/۴۹) | ۰/۰۳۷ |
| مرحله بیماری | مرحله یک | رده مرجع | | – |
| | مرحله دو | ۷۵/۱ | (۰/۲۶–۴/۱۳) | ۱۹/۰ |
| | مرحله سه | ۱۱/۲ | (۱/۰۹–۴/۳۶) | ۰/۰۳ |
| | مرحله چهار | ۶۷/۰ | (۰/۱۹–۲/۱۸) | ۰/۳۵ |
| شیمی‌درمانی | دارد | ۰/۸۵ | (۱/۰۶–۳/۰۸) | ۰/۰۴۱ |
| | ندارد | رده مرجع | | – |
| AIC | ۴۲۸/۱۷ | | | |

مدل‌بندی تک متغیره مخاطرات متناسب کاکس نشان داد که متغیرهای سابقه فامیلی درجه‌دو، مرحله سه بیماری، اندازه تومور بیشتر از پنج و همچنین انجام شیمی‌درمانی در ارتباط معنادار با خطر مرگ بوده‌اند (۰۵/ ۰ >P)؛ که البته در مورد سایر متغیرها شامل سابقه فامیلی درجه‌یک، مرحله دو و چهار بیماری و همچنین اندازه تومور کمتر از دو و بین دو تا پنج رابطه معناداری مشاهده نشد (۰۵/ ۰ <P).

در جدول ۳ نتایج مدل‌بندی شکنندگی مشترک مزروعی و همکاران آورده شده است.

جدول ۳. نتایج مدل‌بندی شکنندگی توأم پیشامد عود و مرگ در بیماران مبتلابه سرطان پستان

| نام متغیر | نام رده | عودهای مکرر | | مرگ | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | نسبت خطر | مقدار–P | نسبت خطر | مقدار–P |
| سابقه فامیلی | ندارد | رده مرجع | – | رده مرجع | – |
| | درجه ۱ | ۱/۳۵۹ | ۰/۰۲۴ | ۱/۶۱۷ | ۰/۰۰۸ |
| | درجه ۲ | ۱/۴۶۶ | ۰/۲۸۰ | ۱/۰۰۲ | ۰/۹۸۹ |

در جدول ۲، عوامل موثر بر بقای بیماران مبتلابه سرطان پستان با استفاده از یک مدل نیمه پارامتری مخاطره‌های متناسب کاکس به‌صورت تک متغیره بررسی‌شده است.

جدول ۲. نتایج مدل‌بندی بقای بیماران مبتلابه سرطان پستان با استفاده از یک مدل نیمه پارامتری مخاطره‌های متناسب کاکس

| نام متغیر | نام رده | نسبت خطر | فاصله اطمینان برای نسبت خطر | مقدار–P |
|---|---|---|---|---|

مدل‌بندی تک متغیره پیشامدهای بازگشتی نشان داد که متغیرهای سابقه فامیلی درجه‌یک، اندازه تومور بین دو تا پنج، مرحله سه بیماری و همچنین انجام شیمی‌درمانی در ارتباط معنادار با خطر عودهای مکرر در بیماران مبتلابه سرطان پستان بوده‌اند(۰۵/ ۰ >P). البته در مورد متغیرهای سابقه فامیلی درجه‌دو، اندازه تومور کمتر از دو و بیشتر از پنج و همچنین مرحله دو و چهار بیماری رابطه معناداری بین تاثیر این عوامل بر عودهای بیمار مشاهده نشد (۰۵/ ۰ <P).

[ Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir on 2026-11-18 ]

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| اندازه تومور | ۲> | رده مرجع | – | | |
| | ۲-۵ | ۰/۵۴۸ | ۰/۳۲۸ | ۰/۵۵۴ | ۰/۱۸۶ |
| | ۵< | ۱/۰۱۳ | ۰/۹۶۶ | ۰/۵۰۷ | ۰/۳۸۴ |
| مرحله بیماری | مرحله یک | رده مرجع | – | رده مرجع | – |
| | مرحله دو | ۱/۳۴۳ | ۰/۴۵۸ | ۱/۲۷۷ | ۰/۳۴۹ |
| | مرحله سه | ۱/۱۹۷ | ۰/۰۰۱> | ۱/۲۵ | ۰/۰۳۱ |
| | مرحله چهار | ۱/۰۷۸ | ۰/۳۵۱ | ۰/۳۷۳ | ۰/۰۸۴ |
| شیمی‌درمانی | دارد | ۲/۶۲۰ | ۰/۰۴۸ | ۰/۵۷۲ | ۰/۰۱۸ |
| | ندارد | رده مرجع | – | رده مرجع | – |
| AIC | ۳۶۱/۴۲ | | | | |

نتایج به‌دست‌آمده از مدل شکنندگی توأم در جدول ۳ نشان می‌دهد که خطر نسبی عود در بیماران دارای سابقه فامیلی درجه‌یک در مقایسه با سایر افراد ۳۶درصد بیشتر بوده است (P >۰/۰۵). همچنین خطر نسبی عود در بیماران با مرحله سه بیماری ۱۹درصد بیشتر نسبت به سایر مراحل و همین‌طور خطر نسبی عود در بیماران در بیمارانی که شیمی‌درمانی انجام داده‌اند ۲/۵ برابر بیشتر از بیماران بدون سابقه شیمی‌درمانی به دست آمد. در ضمن، مخاطره نسبی مرگ در بیماران دارای سابقه فامیلی درجه‌یک ۰/۶ درصد بیشتر در مقایسه با سایر افراد است. همچنین مخاطره نسبی مرگ در بیماران با مرحله سه بیماری ۲۵درصد بیشتر نسبت به سایر بیماران است. از طرفی با توجه به نتایج به‌دست‌آمده می‌توان گفت خطر نسبی در افرادی که شیمی‌درمانی دارند ۰/۴۲ درصد کمتر است نسبت به افرادی که شیمی‌درمانی ندارند.(P >۰/۰۵)

## بحث:

مدل‌بندی توأم ارائه‌شده در این تحقیق، تحلیل جامعی از ارتباط بین عودها و بقا را ارائه می‌دهد. آثار متغیرهای کمکی هم می‌تواند در این مدل‌ها به دست آید. در مطالعه‌های بالینی به‌طورمعمول از روش‌هایی از قبیل کاپلان میر یا مدل کاکس برای تحلیل بقا و داده‌های پیشامد بازگشتی به‌طور جداگانه استفاده می‌شود که با انجام این کار برآورد همبستگی بین بقا و عودهای بیماری آسان نیست. این مطالعه برای بررسی ارتباط بین فرآیند عودهای مکرر و مرگ، برای اولین بار از یک پارامتر شکنندگی همبسته دارای توزیع لگ-نرمال دومتغیره استفاده شد. یکی دیگر از مزیت‌های روش ارائه‌شده این است که آثار متغیرهای کمکی مختلف می‌تواند برای هر دو نوع تابع خطر عود یا تابع خطر مرگ ارزیابی شود که این متغیرها می‌توانند اعم از مستقل از زمان و وابسته به زمان باشد(۹). نتایج این تحلیل نشان داد که در بین مدل‌های برازش داده شده براساس معیار اطلاع آکاییکه، مدل شکنندگی توأم پیشامد عود و مرگ برازش بهتری نسبت به مدل بندی کاکس تک متغیره برای پیشامد عود و بقا بطور جداگانه دارد.

کاربرد مدل ارائه‌شده در یک مجموعه داده بالینی مربوط به سرطان عودپذیر پستان برای بررسی عوامل مؤثر بر عودهای مکرر بیماری و همچنین بقای بیماران نشان داده شد. مطالعه‌های مختلفی به بررسی عوامل خطر عود و بقا به‌صورت جداگانه با استفاده از مدل‌های شکنندگی و کاکس پرداخته‌اند. ولی مطالعه‌ای که به‌طور هم‌زمان عوامل خطر عود و بقا را در بیماران مبتلابه سرطان پستان در نظر نگرفته باشد، یافت نشد. این نتایج به‌صورت دو رویکرد تک متغیره و چند متغیره به دست آمد. در رویکرد تک متغیره عوامل موثر بر فرآیند عودهای مکرر در بیماران مبتلابه سرطان پستان با استفاده از یک مدل نیمه پارامتری پیشامدهای بازگشتی مبتنی بر شکنندگی به‌صورت تک متغیره بررسی شد. همچنین عوامل موثر بر بقای بیماران مبتلابه سرطان پستان با استفاده از یک مدل نیمه پارامتری مخاطره‌های متناسب کاکس به‌صورت تک متغیره بررسی شد. سپس تحت مدل‌بندی شکنندگی توأم پیشامد عود و مرگ در بیماران مبتلا به سرطان پستان ارائه شد.

در مطالعه اکبری و همکاران در سال ۱۳۹۰، نشان داده شد که اندازه تومور و تعداد غدد لنفاوی درگیر در میزان عود مؤثر نبودند، درحالی‌که در مطالعه حاضر این دو متغیر جزو عوامل تاثیرگذار بر میزان بروز عود شناسایی شدند. یافته مطالعه اکبری و همکاران شاید به این دلیل باشد که کشف زودرس سرطان پستان (عدم درگیری غدد لنفاوی) و اندازه تومور تنها نیمی از دلایل توجه به مبتلایان سرطان پستان در کشور است و نیمی دیگر آن وابسته به بیولوژی سلولی-مولکولی تومور است(۱۳).

اندازه تومور ازجمله عوامل بسیار مهم در موفقیت درمان‌ها و پیش‌آگهی از وضعیت آینده بیمار محسوب می‌شود. این عامل به همراه وضعیت متاستاز و تعداد گره‌های لنفاوی درگیر جزو اجزای اصلی در طبقه‌بندی مرحله تومور محسوب می‌شوند. در این مطالعه، اندازه تومور به دودسته (کمتر از ۲۰ و بیش از ۲۰ میلی‌متر تقسیم‌بندی شد) و رسته اول به‌عنوان رسته مرجع انتخاب شد. این مطالعه نشان داد که زمان بقای بیماران و عود با اندازه تومور ارتباط دارد. به این ترتیب که افزایش اندازه تومور به کاهش زمان بقا و افزایش عود بیمار منجر می‌شود.

نتایج به‌دست‌آمده نشان داد که مدل‌بندی توأم پیشامدهای بازگشتی و پیشامد پایانی برازش بهتری نسبت به مدل‌بندی تک متغیره برای پیشامد عود و مرگ را دارد. بر اساس این مدل، متغیرهای مرحله سه بیماری و سابقه فامیلی درجه‌یک و شیمی‌درمانی ارتباط معناداری با افزایش نرخ عود بیماران و کاهش میزان بقای بیماران نشان دادند.

با توجه به نتایج به‌دست‌آمده از مطالعه حاضر، خطر عود و مرگ در بیماران مبتلابه سرطان پستان به‌طور معناداری در بیماران باسابقه فامیلی درجه‌یک نسبت به سایر بیماران بالاتر است که این یافته در مطالعه‌های مختلفی نیز به‌دست‌آمده است. همچنین بیماران در مرحله سه بیماری درخطر نسبی عود و مرگ بالاتری نسبت به سایر بیماران هستند که این نتیجه به‌دست‌آمده هم‌راستا با چندین مطالعه دیگر است، ولی در برخی مطالعه‌های دیگر به‌عنوان عامل معنادار شناخته‌نشده است. یکی از محدودیت‌های مطالعه حاضر عدم ثبت دقیق اطلاعات و متغیرها در پرونده بیماران بود. ثبت ناقص اطلاعات سبب شد اطلاعات بسیاری از بیماران و همچنین متغیرهایی از مطالعه حاضر خارج شوند و این متغیرها پیش‌آگهی قابل‌توجهی را برای پیش‌بینی زمان بقا و مرگ در زنان مبتلا به سرطان پستان فراهم می‌کنند.

## نتیجه‌گیری:

به نظر می‌رسد مدل شکنندگی توأم چند متغیره به‌کاررفته در این مطالعه باقابلیت مدل‌بندی هم‌زمان پیشامدها برآوردهای ناارییی برای پارامترها به دست می‌دهند و سبب می‌شود سیر طبیعی بیماری بهتر توصیف شود و اطلاعات دقیق‌تری برای انتخاب استراتژی‌های درمانی مناسب در اختیار محققان قرار داده شود. ازآنجا که سرطان پستان یکی از قابل‌پیشگیری‌ترین سرطان‌هاست، پیشنهاد می‌شود برنامه‌های کنترل و پیشگیری، غربالگری و تشخیص و درمان بیماران بررسی‌شده به طورجدی مورد توجه قرار گیرد.

## 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 عمل‌آورند. همچنین، مراتب سپاسگزاری خود را از داوران محترم و نظرات ارزشمند و اصلاحی آن‌ها اعلام می‌دارند.



[ Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir on 2026-11-18 ]

## منـابع:


1. Cook RJ, Lawless J. The statistical analysis of recurrent events. Springer Science & Business Media; 2007 Aug 2.
2. Luo X, Wang MC, Huang CY. A comparison of various rate functions of a recurrent event process in the presence of a terminal event. Statistical Methods in Medical Research. 2010 Apr;19(2):167-82.Sun L, Kang F. An additive-multiplicative rates model for recurrent event data with informative terminal event. Lifetime data analysis. 2013 Jan 1;19(1):117-37.
3. Cook RJ, Lawless JF. Analysis of repeated events. Statistical Methods in Medical Research. 2002 Apr;11(2):141-66.
4. Zeng D, Lin DY. Semiparametric transformation models with random effects for joint analysis of recurrent and terminal events. Biometrics. 2009 Sep;65(3):746-52.
5. Mazroui Y, Mathoulin-Pelissier S, Soubeyran P, Rondeau V. General joint frailty model for recurrent event data with a dependent terminal event: application to follicular lymphoma data. Statistics in medicine. 2012 May 20;31(11-12):1162-76.
6. Liu L, Wolfe RA, Huang X. Shared frailty models for recurrent events and a terminal event. Biometrics. 2004 Sep;60(3):747-56.
7. Huang CY, Wang MC. Joint modeling and estimation for recurrent event processes and failure time data. Journal of the American Statistical Association. 2004 Dec 1;99(468):1153-Ye Y, Kalbfleisch JD, Schaubel DE. Semiparametric analysis of correlated recurrent and terminal events. Biometrics. 2007 Mar;63(1):78-87.
8. Liu L, Wolfe RA, Huang X. Shared frailty models for recurrent events and a terminal event. Biometrics. 2004 Sep;60(3):747-56.
9. Osmani F, Hajizadeh E, Mansoori P. Estimation of seasonal effect on the psoriasis recurrence using time dependent coefficient rates model for recurrent events. Journal of Dermatology and Cosmetic. 2015 Apr 1;6(1):23-30.
10. Mansouri P, Hajizadeh E, Osmani F. Analysis of Risk Factors for Psoriasis Recurrence Using Proportional Rates Model. Journal of Skin and Stem Cell. 2014 Dec;1(3).
11. Abachizadeh K, Moradi-Kouchi A, Ghanbari-Motlagh A, Kousha A, Shekarriz-Foumani R, Erfani A. Breast Cancer in Iran: levels, Variations and Correlates. Community Health (Salāmat-i ijtimāī). 2018; 5(1): 11-21.)Full Text in Persian).
12. Taghavi A, Fazeli Z, Vahedi M, Baghestani AR, Pourhoseingholi A, Barzegar F, et al. Increased trend of breast cancer mortality in Iran. Asian Pac J Cancer Prev. 2012; 13(1): 367-370.
13. 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? Iranian Journal of Cancer Prevention. 2011;4(2):49-54.
14. Ghasemi F, Rasekhi A, Haghighat S. Analysis of the Survival of Breast Cancer Patients Using Weibull and Poisson Beta-Weibull Non-Mixture Cure Models.
15. Osmani F, Hajizadeh E, Rasekhi AA. Joint Frailty Modeling for Multiple Recurrent Events and Its Application in Patients with Breast Cancer. Journal of Obstetrics, Gynecology and Cancer Research (JOGCR). 2018 Jun 15;3(2):0.
16. Osmani F, Hajizadeh E, Rasekhi A. Association between Multiple Recurrent Events with Multivariate Modeling: A Retrospective Cohort Study. Journal of research in health sciences. 2018 Dec 29;18(4).
17. 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. International Journal of Cancer Management. 2018 Dec 1(In Press).


[ Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir on 2026-11-18 ]