



## مدل‌های شکنندگی توأم چند متغیره برای مدل‌بندی رخداد‌های بازگشتی چندگانه و کاربرد آن در سرطان پستان

فرشته عثمانی: دانشجوی دوره دکتری، گروه آمار زیستی، دانشگاه تربیت مدرس، تهران، ایران

ابراهیم حاجی زاده: استاد، گروه آمار زیستی، دانشگاه تربیت مدرس، تهران، ایران (\*نویسنده مسئول) hajizadeh@modares.ac.ir

علی اکبر راسخی: استاد، گروه آمار زیستی، دانشگاه تربیت مدرس، تهران، ایران

محمد اسماعیل اکبری: فوق تخصص غدد، مرکز تحقیقات سرطان، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران

### چکیده

#### کلیدواژه‌ها

سرطان پستان،  
مدل شکنندگی توأم،  
رخداد‌های بازگشتی چندگانه،  
متاستاز

**زمینه و هدف:** سرطان پستان یکی از شایع‌ترین سرطان‌های عود پذیر در بین زنان است؛ که عوامل مختلفی بر بروز عودهای چندگانه این بیماری مؤثرند که در مطالعات مختلف بررسی و شناخته شده‌اند؛ اما با این وجود یا معلوم بودن این عوامل همیشه نمی‌توان بروز متاستاز را به‌طور دقیق پیش‌بینی کرد. از طرفی بررسی هم‌زمان انواع عود با یکدیگر باعث دقیق‌تر شدن نتایج بررسی می‌شود. یکی از انواع مدل‌هایی که برای تحلیل رخداد‌های بازگشتی با در نظر گرفتن عدم همگنی بین بیماران به کار می‌رود، مدل شکنندگی است. هدف این مطالعه کاربرد یک مدل شکنندگی توأم برای مدل‌بندی عودهای چندگانه در داده‌های مربوط به بیماران سرطان پستان است.

**روش کار:** در این مطالعه بقای گذشته‌نگر، تعداد ۳۴۲ بیمار مبتلا به سرطان پستان که اطلاعات این بیماران در مرکز تحقیقات سرطان بیمارستان شهدای تجریش، برای پیگیری، ثبت شده بود، مورد بررسی قرار گرفتند. بیماران حداقل به مدت ۶ ماه پس از تشخیص، تحت نظر این مرکز بودند و آخرین وضعیت آنان ثبت گردید. برای تحلیل داده‌ها از مدل بقای شکنندگی توأم استفاده شد. اجرای مدل و تحلیل داده‌ها در نرم‌افزار R انجام شد.

**یافته‌ها:** نرخ بقای سه ساله و پنج ساله برای بیماران، به ترتیب برابر با ۰/۷۹ و ۰/۶۸ به دست آمد. با توجه به نتایج به دست آمده از مدل شکنندگی توأم برازش داده شده، می‌توان گفت خطر عودهای چندگانه (موضعی و متاستاز) برای بیمارانی که درجه تومور در آن‌ها بیشتر از I است افزایش می‌یابد. همچنین دریافتیم که اگر ارتباط بین عودهای چندگانه را در بیماران مبتلا به سرطان پستان در نظر نگیریم، ارتباط و همبستگی مهمی را از دست خواهیم داد.

**نتیجه گیری:** با توجه به معنی‌داری واریانس مؤلفه شکنندگی پیشامد متاستاز، می‌توان این‌گونه استنباط کرد که بیمارانی که دارای متغیرهای پیشگوی یکسانی هستند نیز خطر وقوع متاستاز متفاوتی را دارا هستند و از طرفی با توجه به تکرار کم انواع عودها در این مطالعه، نتایج باید با احتیاط در نظر گرفته شوند.

**تعارض منافع:** گزارش نشده است.

**منبع حمایت کننده:** حامی مالی نداشته است.

شیوه استناد به این مقاله:

Osmani F, Hajizadeh E, Rasekhi A, Akbari ME. Multivariate joint frailty models for modeling multiple recurrent events and its application in breast cancer. Razi J Med Sci.2019;25(10):71-79.

\*انتشار این مقاله به صورت دسترسی آزاد مطابق با 1.0 CC BY-NC-SA صورت گرفته است.



## Multivariate joint frailty models for modeling multiple recurrent events and its application in breast cancer

**Freshteh Osmani**, PhD Student, Department of Biostatistics, Faculty of Medical Sciences, Tarbiat Modares University, Tehran, Iran

**Ebrahim Hajizadeh**, Professor, Department of Biostatistics, Faculty of Medical Sciences, Tarbiat Modares University, Tehran, Iran (\*Corresponding author) [hajizadeh@modares.ac.ir](mailto:hajizadeh@modares.ac.ir)

**Aliakbar Rasekhi**, Professor, Department of Biostatistics, Faculty of Medical Sciences, Tarbiat Modares University, Tehran, Iran

**Mohammad Esmaeil Akbari**, Cancer Research Center, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran

### Abstract

**Background:** Breast cancer is one of the most common recurrence cancers among women. There are several factors that can affect the multiple recurrence of this disease, which have been studied and recognized in various studies, however, with the fact that these factors are known, cannot always accurately predict the incidence of metastasis. On the other hand, simultaneous examination of the types of relapses will make the results more accurate. One of the types of models used to analyze recurrent events with heterogeneity among patients is a frailty model. The purpose of this study was to use a joint frailty model to model multiple recurrences in breast cancer patients data.

**Methods:** In this retrospective study, 342 breast cancer patients whose records were registered at the Shohada Tajrish Hospital Cancer Research Center were investigated. Patients were monitored for at least 6 months after diagnosis, and their last condition was recorded. For data analysis, the joint frailty survival model was used. Data modeling and data analysis were done in R software.

**Results:** The three-year and five-year survival rates for patients were respectively 0.79 and 0.68 respectively. According to the results of the fitted joint frailty model, it can be said that the risk of multiple recurrence (local and metastasis) is increased for patients with tumor grade greater than I. We also found that if we did not consider the relationship between multiple recurrence in patients with breast cancer, we would lose significant correlation.

**Conclusion:** Considering the significant variance of the frailty component of the metastasis event, it can be concluded that patients with the same predictor variables also have a different metastasis risk and, on the other hand, given the low frequency of types of recurrences in this study, the results should be considered with caution.

**Conflicts of interest:** None

**Funding:** None

### Keywords

Breast cancer,  
Joint frailty model,  
Multiple recurrent events,  
Metastasis

Received: 08/09/2018

Accepted: 08/12/2018

### Cite this article as:

Osmani F, Hajizadeh E, Rasekhi A, Akbari ME. Multivariate joint frailty models for modeling multiple recurrent events and its application in breast cancer. Razi J Med Sci.2019;25(10):71-79.

This work is published under [CC BY-NC-SA 1.0 licence](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/).



دلیل وجود همین ویژگی‌ها است که با وجود مشابهت دو فرد از نظر عوامل پیش‌بینی کننده، یک بیمار زودتر و یا دیرتر دچار انواع عود موضعی و متاستاز می‌شود. در بسیاری از مطالعات طولی در پزشکی، هر فرد می‌تواند یک حادثه، مانند عود تومور در قسمت‌های مختلف بدن را، چندین بار تجربه کند. زمان این حوادث بازگشتی ذاتاً به یکدیگر وابسته می‌باشند. اهداف مربوط با آنالیز این گونه پیشامدهای بازگشتی می‌تواند شامل توصیف وضعیت فرآیند پیشامدهای بازگشتی در افراد، تغییر نرخ وقوع فرآیند از فردی به فرد دیگر و همچنین بررسی رابطه بین متغیرهای مستقل ثابت یا وابسته به زمان با زمان رخداد توأم پیشامدهای بازگشتی باشد. این اهداف از طریق مدل‌های مرتبط با تحلیل پیشامدهای بازگشتی قابل بررسی است. مدل‌های توأم در تحلیل بقا، به دلیل قابلیت بررسی هم‌زمان دو فرآیند پیشامد بازگشتی و دستیابی به برآوردهای ناریب و کارا برای پارامترها، می‌توانند برای تحلیل مطالعات پیگیری شامل بررسی هم‌زمان دو واقعه بقا مورد استفاده قرار گیرند (۹). ساده‌ترین راه در تحلیل پیشامدهای بازگشتی در نظر گرفتن تنها اولین وقوع برای هر آزمودنی و استفاده از مدل‌های خطرات متناسب کاکس برای تنها هر یک از پیشامدها است که این یک روش مستقیم است و از در نظر گرفتن پیچیدگی‌هایی مانند اثر اولین پیشامد بر خطر وقوع پیشامد بعدی در ادامه مطالعه پرهیز می‌کند. همچنین در نظر گرفتن تنها اولین حادثه برای ارزیابی سابقه طبیعی بیماری و اثرات مداخلات درمانی رضایت‌بخش نیست، علاوه بر آن، این نوع تحلیل از تمام اطلاعات موجود استفاده نمی‌کند و مزایای یک روش درمانی با تنها در نظر گرفتن اولین پیشامد، به‌درستی برآورد نمی‌شود. مدل‌های مختلفی تاکنون برای برازش به داده‌های پیشامدهای بازگشتی ارائه شده‌اند که در اصل تعمیمی از مدل خطرات متناسب کاکس می‌باشند. علاوه بر این در مطالعاتی که چندین شکست در مدت زمان پیگیری برای فرد رخ می‌دهد، همواره عوامل فردی به‌نحوی وجود دارند که موجب همبستگی زمان حوادث در افراد یکسان و نیز

سرطان پستان پس از سرطان ریه، دومین علت مرگ و میر ناشی از سرطان در زنان و پس از سرطان پوست، شایع‌ترین سرطان زنان است (۱). علاوه بر شیوع بالای سرطان پستان در بین زنان ایرانی و با توجه به این مسئله که در ایران ۱۶ درصد از کل سرطان‌ها مربوط به سرطان پستان است و همچنین این موضوع که زنان ایرانی در مقایسه با سایر کشورهای توسعه یافته، حداقل یک دهه زودتر به این بیماری دچار می‌شوند (۲). اهمیت مطالعه درباره این موضوع را دو چندان می‌کند. یکی از پیامدهای احتمالی سرطان پستان پس از درمان (عمل جراحی) بازگشت بیماری به دو صورت متاستاز و یا محلی (موضعی) می‌باشد و دیده شده است که علت اولیه مرگ و میر در سرطان‌های پستان، تهاجم تومور و متاستاز می‌باشد (۳ و ۴). با وجود پیشرفت‌های چشم‌گیری که در تشخیص و درمان سرطان پستان انجام شده است، ولی مرگ و میر و همچنین متاستاز سرطان پستان در زنان مبتلا با انجام عمل جراحی و درمان‌های لازم هم چنان به عنوان یک معضل پزشکی باقی مانده است (۵). مطالعات مختلف نشان داده که بیمارانی که دارای متاستاز هستند دارای طول عمر کوتاه‌تری نسبت به سایر بیماران می‌باشند (۶). از طرفی، بازگشت بیماری به صورت متاستاز کیفیت زندگی فرد بیمار را از نظر ابعاد جسمانی و روانی کاهش می‌دهد؛ بنابراین شناخت عوامل مؤثر بر وقوع متاستاز و همچنین بررسی ارتباط بین دو نوع عود متاستاز و موضعی با یکدیگر در بیماران مبتلا به سرطان پستان از اهمیت بالایی در فرآیند شناخت و درمان این بیماری برخوردار می‌باشد (۷) عوامل مختلفی در بروز متاستاز تأثیرگذار هستند که در مطالعات مختلف بررسی و شناخته شده‌اند (۸). با این وجود، با آگاهی داشتن از این عوامل به تنهایی نمی‌توان بروز متاستاز را پیش‌بینی کرد؛ زیرا برخی از این عوامل به ویژگی‌های شخصیتی و یا محیطی فرد نسبت داده می‌شوند که مختص فرد هستند و به عنوان یک عامل همبستگی باعث ارتباط بین رخداد پیشامدهای بازگشتی مختلف برای بیمار می‌شوند. به

معیار ورود هر فرد به مطالعه شامل کلیه بیماران با تشخیص قطعی سرطان پستان که در بیمارستان شهدای تجریش به مدت حداقل ۶ ماه بعد از عمل جراحی تحت پیگیری قرار گرفتند و معیار خروج از مطالعه شامل مواردی از جمله عدم کامل بودن اطلاعات برای هر بیمار و بیمارانی که حداکثر تا پنج ماه تحت پیگیری قرار گرفتند. هم‌چنین در نهایت با حذف متغیرهایی که با نتایج تحقیق همپوشانی داشتند. حجم نمونه نهایی ۳۴۲ بیمار در نظر گرفته شده است. در این پژوهش متغیرهای مورد بررسی، سن، زمان تشخیص، سابقه فامیلی ابتلا به سرطان پستان، اندازه تومور، میزان درگیری غدد لنفاوی خارج شده پس از عمل جراحی، متاستاز، نوع جراحی، درجه تومور، گیرنده استروژن، گیرنده پروژسترون، انجام شیمی‌درمانی، مرحله بیماری، زمان تا بروز عود موضعی و متاستاز می-باشد. در این مطالعه‌ی هم‌گروه تاریخی، سعی شده تا تمام بیمارانی که دارای تشخیص قطعی پاتولوژیک هستند و اطلاعات آن‌ها قابل استفاده بود، وارد مطالعه شوند. لازم به ذکر است، بیماران زنده‌ای که در پایان بررسی، پیشامدهای مدود موضعی و متاستاز برای آن‌ها رخ نداده بود و نیز بیمارانی که پس از زمان معینی اطلاعاتی در مورد وضعیت بقای آن‌ها وجود نداشت، سانسور در نظر گرفته شدند.

در این مطالعه برای مدل‌بندی توأم پیشامدهای بازگشتی از مدل مخاطرات زیر استفاده گردید:

$$h_{1i}(t_{1ij}) = h_1(t_{1ij}) \exp(\beta_1^T Z_i^{(L)} + \theta_{1i})$$

$$h_{2i}(t_{2ij'}) = h_2(t_{2ij'}) \exp(\beta_2^T Z_i^{(D)} + \theta_{2i})$$

که در آن  $h_1(t), h_2(t)$  به ترتیب تابع خطر پایه برای عود موضعی و متاستاز در فرد  $i$  ام است؛ و  $Z^{(L)}$  به ترتیب بردارهای متغیر کمکی مربوط به عود موضعی و متاستاز می‌باشند. هم‌چنین  $\beta_1^T, \beta_2^T$  بردارهای پارامترهای رگرسیونی متناظر می‌باشند. پارامترهای ویژه هر قسمت، لگاریتم شکنندگی‌های دو متغیره  $\{(\theta_{1i}, \theta_{2i})\}_{i=1}^n$  مختص بیمار است. از این رو،  $\theta_{1i}, \theta_{2i}$  نشان‌دهنده شکنندگی هستند. این شکنندگی‌ها می‌توانند نشان‌دهنده این باشد که بیماران

علت تفاوت افراد با یکدیگر (پراکندگی بین افراد) می‌شود. مدل‌های استاندارد بقا همانند مدل خطرات متناسب کاکس اثرات فردی مشاهده نشده را نادیده گرفته و باعث برآورد نادرست پارامترهای مدل می‌شوند. در مطالعات اخیر برای بیان این عوامل ناشناخته و همبستگی بین حوادث ثبت شده از یک فرد، از به‌کارگیری یک مؤلفه تصادفی استفاده می‌شود. این مؤلفه تصادفی شکنندگی نام دارد. شکنندگی اغلب بیان‌کننده اثر تصادفی، ارتباط و پراکندگی مشاهده نشده در داده‌های بقا است. لذا مدل بندی توأم برای چنین حالتی به دلیل قابلیت مطالعه دو فرآیند و دستیابی به برآوردهای ناریب و کافی برای پارامترها جهت تحلیل بسیاری از مطالعات پیگیری مناسب هستند (۱۰). از طرفی افراد ممکن است در معرض تجربه بیش از یک نوع پیشامد بازگشتی در طول دوره زندگی همراه با بیماری قرار داشته باشند. از آنجایی که داده‌های پیشامدهای بازگشتی در اغلب مطالعات طولی پزشکی وجود دارد و بعضی اوقات بیش از یک نوع پیشامد بازگشتی در این گونه مطالعات مدنظر می‌باشد. لذا برای تجزیه و تحلیل این‌گونه داده‌ها، در این تحقیق پیشنهاد مدل بندی توأم چندمتغیره برای توابع خطر انواع پیشامدهای بازگشتی با در نظر گرفتن اثر شکنندگی را می‌دهیم که پیچیدگی مدل بندی فوق از آن جهت است که به‌طور همزمان دو نوع عود موضعی و متاستاز را مدل بندی می‌کند.

## روش کار

این پژوهش از نوع مطالعات بقا بود که در آن کلیه بیماران مبتلا به سرطان پستان که به بیمارستان شهدای تجریش تهران طی سال‌های ۸۵ الی ۹۴ مراجعه کردند، به عنوان جامعه آماری در نظر گرفته شدند. طی سال‌های فوق، بیماران با تشخیص قطعی سرطان پستان در بخش سرطان بیمارستان به صورت هم‌گروه تاریخی مورد بررسی و مطالعه قرار گرفتند. اطلاعات این بیماران توسط مرکز تحقیقات سرطان این بیمارستان زیر نظر دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی تهران جمع‌آوری گردید. داده‌های مورد نیاز، با استفاده از پرونده‌ی پزشکی بیماران استخراج و آخرین وضعیت آن‌ها از نظر عود بیماری با پیگیری تلفنی در این مرکز ثبت گردید.

بیمار (۲۵/۴) درصد پیشامد عود رخ داده بود و ۲۲۵ بیمار (۷۴/۶ درصد) سانسور شده بودند. در این مطالعه هم‌گروهی تعداد ۳۴۲ زن مبتلا به سرطان پستان مورد بررسی قرار گرفتند. سن بیماران مورد مطالعه بین ۲۲ تا ۸۴ سال با میانگین ۴۷/۸۴ و انحراف معیار ۱۱/۷۵ سال و میانه ۴۷ سال بود. میانه زمان پیگیری بیماران برابر با ۱۱۳ ماه بود. از بین ۳۴۲ بیمار مورد مطالعه ۸۷ بیمار (۲۵/۴ درصد) دچار عود شدند و برای ۲۲۵ بیمار باقیمانده (۷۴/۶ درصد) پیشامد مورد نظر رخ نداد. ۴۴ نفر (۱۲/۹ درصد) از بیماران دارای مرحله ۱ بیماری، ۱۶۸ نفر (۴۹/۱ درصد) مرحله دو، ۱۲۱ نفر (۳۵/۴ درصد) مرحله ۳ 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 ۶ ماه و حداکثر ۱۸۷ ماه محاسبه شده است. توزیع فراوانی سایر متغیرهای مستقل مورد بررسی در این مطالعه در جدول ۱ ارائه شده است.

با استفاده از برآورد کاپلان مایر، میانه زمان بقای بدون بیماری (مدت زمان تا وقوع اولین عود پس از عمل

با سطح شکننده بیشتر، خطر ابتلا به انواع عود در آن‌ها بیشتر است. اثرات  $\theta_{1i}$  و  $\theta_{2i}$  به ترتیب روی زمان عود نوع ۱ ( $T_1$ ) و روی زمان عود نوع ۲ ( $T_2$ ) عمل می‌کند. بنابراین فرض شده که اثر بیمار برای دو نوع عود یکسان نباشد. سرانجام توزیع نرمال دو متغیره برای  $\{(\theta_{1i}, \theta_{2i})\}$  به صورت زیر مشخص می‌شود:

$$N\left(\begin{pmatrix} 0 \\ 0 \end{pmatrix}, \begin{pmatrix} \sigma_1^2 & \rho\sigma_1\sigma_2 \\ \rho\sigma_1\sigma_2 & \sigma_2^2 \end{pmatrix}\right)$$

لازم به ذکر است که در مطالعه حاضر برای اجرای مدل شکنندگی توأم و برآورد پارامترها به شیوه ماکزیمم درست‌نمایی توانیده (Penalized) از پکیج frailty pack موجود در نرم‌افزار R نسخه ۳،۴،۱ استفاده گردیده است.

## یافته‌ها

در این پژوهش ۳۴۲ بیمار به عنوان نمونه مورد بررسی قرار گرفت. تحلیل یک متغیره و چند متغیره برای این بیماران انجام گردید. از این تعداد برای ۷۸

جدول ۱- توزیع فراوانی مشخصه های بیماران مبتلا به سرطان پستان

متغیر	تعداد	درصد
ندارد	۲۳۳	۶۸/۱
سابقه فامیلی	۵۲	۱۵/۲
درجه ۱	۵۷	۱۶/۷
درجه ۲	۷۲	۲۱/۱
<۲	۲۱۱	۶۱/۷
اندازه تومور	۵۹	۱۷/۳
۲-۵	۴۴	۱۲/۹
>۵	۱۶۸	۴۹/۱
مرحله بیماری	۱۲۱	۳۵/۴
مرحله یک	۹	۲/۶
مرحله دو	۳۳۰	۹۶/۵
مرحله سه	۱۲	۳/۵
مرحله چهار		
شیمی درمانی		
دارد		
ندارد		

جدول ۲- میزان بقای بدون بیماری ۱-۳-۵ ساله بیماران مبتلا به سرطان پستان

زمان پیگیری	احتمال بقا	خطای معیار
یک ساله	۰/۹۶	۰/۰۱
سه ساله	۰/۷۹	۰/۰۲۶
پنج ساله	۰/۶۸	۰/۰۳۳

جدول ۳- نتایج مدل بندی شکنندگی توأم برای پیشامدهای بازگشتی چندگانه عودموضعی و متاستاز در بیماران سرطان پستان

مدل ارائه شده		متغیر	
95% CI	HR	عود موضعی	متاستاز
(۱/۷۶-۴/۶۴)	۲/۸۶	سن	سن
(۰/۹۴-۱/۸۶)	۱/۳۲	گروه مرجع	گروه مرجع
		۵۵>	۵۵>
(۱/۵۳-۵/۰۹)	۲/۷۹	II	درجه تومور
(۱/۳۳-۳/۱۷)	۴/۷۹	III	گروه مرجع
		I	درجه I
		اندازه تومور	اندازه تومور
(۱/۱۵-۲/۲۵)	۱/۶۱	mm <sup>2</sup> ≥	گروه مرجع
		mm <sup>2</sup> <	mm <sup>2</sup> <
(۱/۱۸-۲/۸۲)	۱/۸۲	دارد	HER2+
			گروه مرجع (ندارد)
			متاستاز
(۱/۳۱-۶/۰۳)	۲/۸۱	سن	سن
(۰/۴۹-۱/۲۹)	۰/۸	گروه مرجع	گروه مرجع
		۵۵>	۵۵>
(۱/۱۵-۲/۳)	۱/۶۳	II	درجه تومور
(۲/۲۶-۹/۲)	۴/۵۶	III	گروه مرجع
		I	درجه I
		اندازه تومور	اندازه تومور
(۲/۵۳-۱۳/۸۶)	۵/۹۲	mm <sup>2</sup> ≥	گروه مرجع
		mm <sup>2</sup> <	mm <sup>2</sup> <
(۱/۱-۴/۳۴)	۲/۱۹	دارد	HER2+
			گروه مرجع (ندارد)
(۰/۱۱)	۱/۱		$\theta = \text{var}(ui) \text{ (SE)}$
(۰/۶۳)	۷/۳۹		$\eta = \text{var}(vi) \text{ (SE)}$

۴۰ سال در برابر بیماران بیشتر از ۶۰ سال تفاوت معناداری نداشت اما برای افراد بین ۴۰ تا ۶۰ سال در مقایسه با افراد بالای ۶۰ سال به طور معناداری کمتر بود. خطر عودهای چندگانه موضعی و متاستاز برای افراد کمتر از ۴۰ سال در مقایسه با افراد بالای ۶۰ سال افزایش می‌یابد. هم‌چنین اندازه تومور (>20 mm) اثر معناداری بر روی ریسک عودها دارد. خطر عودهای چندگانه موضعی و متاستاز برای بیماران HER2+ بیشتر است.

### بحث و نتیجه‌گیری

برای پیشامدهای بازگشتی از یک نوع، روش‌های برآورد مختلفی در ادبیات تحلیل بقا وجود دارد. مدل‌های شرطی (۱۱) و مدل‌های حاشیه‌ای (۱۲) برای

جراحی را زمان بقای بدون بیماری می‌نامند) برای بیماران سرطان پستان، ۳۰/۵۷ برآورد شد و نرخ بقای ۱ و ۳ و ۵ ساله‌ی بدون بیماری برای بیماران به ترتیب برابر ۰/۹۶، ۰/۷۹ و ۰/۶۸ به دست آمد.

ما در این قسمت، یک مدل شکنندگی توأم را با توابع خطر پایه تقریب شده با استفاده از روش‌های هموارسازی برازش دادیم ماکزیمم روش برآورد درست‌نمایی جریمه شده برای برآورد پارامترها استفاده شد. روش برآورد درست‌نمایی ماکزیمم برای مدل‌های با تابع خطر پایه ثابت استفاده شد. با توجه به نتایج به دست آمده از مدل برازش شده خطر عودهای موضعی و متاستاز برای بیمارانی که حداقل یک گره لنفادن مثبت (N+) و یا برای بیماران با درجه تومور بیشتر از ۱ بیشتر است. هم‌چنین خطر مرگ برای بیماران کمتر از



مختلفی برای استفاده از مدل‌های شکنندگی توأم برای پاسخ‌های زمان تا عود وجود دارد از جمله دستیابی به یک همبستگی کلی ممکن با تصحیح اریبی ضریب رگرسیونی در تحلیل بقا، بعلاوه اینکه آیا یکی و یا هر دو نوع عود می‌تواند به عنوان نقطه پایان جایگزین استفاده شود. با توجه به نتایج به دست آمده از مدل برازش شده نتیجه گرفتیم که خطر عود موضعی با خطر عود متاستاز مرتبط است. اگرچه وپنیر و همکاران در مطالعه خود ارتباط بین عود موضعی و مرگ را نشان دادند (۱۶). 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 مؤلفه شکنندگی در مدل مخاطرات نسبی کاکس موجب می‌شود که ضرایب رگرسیونی به‌طور صحیح‌تری برآورد شوند و اثر ویژگی‌های فردی بیماران نیز وارد مدل شود. در مطالعات مختلف از مدل شکنندگی برای تحلیل داده‌ها استفاده شده است (۱۷). نویسندگان مختلف در داده‌های سرطان پستان نیز از مدل شکنندگی استفاده کردند (۱۸).

در این مطالعه میانگین سن بیماران مورد مطالعه ۴۷/۸۱ بود که با یافته سایر مطالعات انجام شده در کشور که میانگین سنی بیماران سرطان پستان را عمدتاً بین ۴۵ تا ۵۰ سال گزارش کرده‌اند، منطبق می‌باشد. توزیع سنی زنان دارای سرطان پستان در کشور نشان می‌دهد که سن تشخیص بیماری در کشور از کشورهای اروپای غربی و آمریکای شمالی پایین‌تر می‌باشد و زنان زودتر به این بیماری دچار می‌شوند که توسط مطالعات انجام شده در این زمینه، در داخل کشور تأیید می‌شود (۱۹-۲۰). میانه زمان بقای بدون بیماری در این مطالعه برابر با ۶۴ ماه محاسبه گردید و نرخ بقای پنج ساله بدون بیماری برای بیماران، برابر ۶۸ درصد به دست آمد. در مطالعه میرزایی و همکاران طول عمر بدون بیماری پنج ساله برابر با ۷۷/۳ درصد گزارش شده بود (۲۱). 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 (۲۲). درجه بدخیمی تومور به عنوان عامل معنی‌دار در پیش‌آگهی

تحلیل پیشامدهای بازگشتی از یک نوع، ارائه شده‌اند. این مدل‌ها بر اساس مدل بندی تابع خطر هستند. با وجود پیشرفت در روش تجزیه و تحلیل داده‌های پیشامدهای بازگشتی از یک نوع، روش‌هایی که برای تحلیل پیشامدهای بازگشتی از چند نوع ارائه شده‌اند، شامل روش‌هایی مانند فرآیند پواسن ناهمگن با اثرات تصادفی و ثابت با روش استنباطی بر اساس درستنمایی ماکزیمم بوده است. این چنین روش‌های پارامتری نیاز به مشخص‌سازی درستی از ساختار همبستگی درون فردی مدنظر دارند که دستیابی به آن برای داده‌های پیشامدهای بازگشتی چندگانه مشکل می‌باشد. روش‌های رباست نیمه پارامتری در صورتی که ساختار همبستگی مدنظر نباشد، مطلوب خواهند بود. مدل خطرات پایه آمیخته حاشیه‌ای توسط استیرمن و لین وکای و سن (۱۳ و ۱۴) می‌تواند برای وارد کردن پیشامدهای بازگشتی چندگانه تعمیم داده شود (۱۵). در پژوهش حاضر به منظور در نظر گرفتن هم‌زمان دو فرآیند پیشامد بازگشتی و به دست نتایج دقیق‌تر، از مدل شکنندگی توأم برای پیشامدهای بازگشتی چندگانه و از روش درستنمایی ماکزیمم توانیده برای برآورد توابع خطر استفاده شد. این روش با سانسور شدن آگاهی بخش برای پیشامد بازگشتی نیز سازگار است. مدل ارائه شده قابلیت نشان دادن همبستگی بین دو نوع عود را دارد. این روش هم‌چنین می‌تواند ارتباطات بین پیشامدهای بازگشتی و رخداد نهایی را نیز پوشش دهد. می‌توان نشان داد که این روش برای موقعیت‌های عملی کاربرد بهتری دارد و نسبت به استفاده از دو مدل مجزا (مدل شکنندگی مشترک برای هر یک از انواع عودها به صورت مجزا) بهتر و کارا تر است. از طرفی این روش همبستگی بین پیشامدها و هم‌چنین ناهمگنی مشاهده نشده در داده‌ها را نیز در نظر می‌گیرد. همان‌طور که از مفهوم مدل‌های شکنندگی مشترک استنباط می‌شود مؤلفه شکنندگی مشترک می‌تواند سبب بهبود برازش مدل شود و در نظر نگرفتن آن در هنگام برازش مدل می‌تواند سبب نقص برازش مدل شود نقطه قوت دیگر مدل ارائه شده این است که اثر کووریت‌های مختلف، با دو نوع تابع خطر ارزیابی می‌شوند. این متغیرها می‌توانند مستقل از زمان و یا وابسته به زمان باشند. به‌طور کلی، دلایل

منعکس می‌کنند تا وابستگی درون فردی بیمار. در این مورد خاص، دستیابی به استقلال دو پاسخ (عودهای چندگانه) ممکن است سخت باشد. اگرچه این نتایج با داشتن تعداد کمی از رخدادهای بازگشتی باید با احتیاط در نظر گرفته شود.

### تقدیر و تشکر

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

### References

1. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Estimating the world cancer burden: Globocan 2000. *In J 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. *Asia Pacific J Cancer Prev*; 2004. 5(1):24-7.
3. Suva LJ, Griffin RJ, Makhoul I. Mechanisms of bone metastases of breast cancer. *Endocrin Cancer*; 2009. 16(3):703-13.
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 Res*; 1997. 57(21):4882-8.
6. Lentzsch S, Reichardt P, Weber F, Budach V, Dörken B. Brain metastases in breast cancer: prognostic factors and management. *Eur J Cancer*; 1999. 35(4):580-5.
7. Kumar V, Abbas AK, Fausto N. Robbins y Cotran. *Patología estructural y funcional*: Elsevier; 2005.p. 1120-51.
8. Aitken S, Thomas J, Langdon S, Harrison D, Faratian D. Quantitative analysis of changes in ER, PR and HER2 expression in primary breast cancer and paired nodal metastases. *Ann Oncol*; 2010. 21(6):1254-61.
9. Cook R J, Lawless JF. Analysis of repeated events. *Stat. Methods Med Res*; 2002. 11(2): 141-66.
10. Liu L, Wolfe RA, Huang X. Shared frailty

متاستاز و عود موضعی بیماران شناخته شد که مطابق با مطالعه روندا و همکاران بود. (۲۳) و نشان داده شد که بیماران با درجه بدخیمی سطح اول، بقای بیشتری نسبت به بیماران با سطح بیماری دوم و سوم داشتند و در طول دوره پی گیری بیماران تحت مطالعه، هیچ‌یک 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 (۲۴،۲۶) و در مطالعه حاضر نیز این متغیر در مدل توأم برای دو نوع عود موضعی و متاستاز معنی‌دار شد. واریانس توزیع شکنندگی در مدل فوق برای عود موضعی برابر ۱/۱ به دست آمد که اختلاف چندانی با مقدار یک ندارد و برای عود متاستاز این مقدار برابر ۷/۳۹ به دست آمد که 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 تومورها مؤثر هستند؛ به عبارت دیگر اثر متغیرهای ناشناخته و یا متغیرهایی که وارد مدل نشده‌اند نیز در پیش‌گویی متاستاز بیماری مهم بوده و این عوامل که تنها بخشی از آن‌ها جزو خصوصیات فردی بیماران هستند نقش قابل توجهی در پیش‌بینی وضعیت بیماران ایفا می‌نمایند. در مطالعه گوهری و همکاران، واریانس شکنندگی برابر ۰/۳۱ و در مطالعه روندا برابر با ۰/۳۵ به دست آمد؛ که این نشان‌دهنده عدم همگنی بالا در بین بیماران مبتلا به سرطان پستان شرکت‌کننده در این پژوهش نسبت به مطالعه گوهری و روندا می‌باشد.

با توجه به نتایج به دست آمده از برآزش مدل شکنندگی توأم به داده‌های بیماران مبتلا به سرطان پستان به این نتیجه دست یافتیم که بیمارانی که دارای متغیرهای توضیحی یکسانی هستند نیز دارای خطر وقوع متاستاز متفاوتی هستند. هم‌چنین ما در یک نمونه از یک جمعیت بزرگ از زنان مبتلا به سرطان پستان به ارتباط مثبتی بین عودهای چندگانه بیماران دست یافتیم؛ به عبارت دیگر، نتیجه گرفتیم که مدل ارائه شده در مجموعه داده‌های بکار رفته در مطالعه ما به درستی همگرا می‌شود. در این مطالعه تعداد کمی از هر دو نوع عود موضعی و متاستاز دیده شده بود از این رو، اثرات تصادفی  $u_i, v_i$  بیشتر ارتباط بین دو نوع عود را



models for recurrent events and a terminal event. *Biometrics*; 2004. 60(3): 747-56.

11. Prentice RL, Williams BJ, Peterson AV. On the regression analysis of multivariate failure time data. *Biometrika*; 1981. 68:373-389.

12. Wei LJ, Lin DY, Weissfeld L. Regression analysis of multivariate incomplete failure time data by modeling marginal distributions. *J Am Stat Assoc*; 1989. 84:1065-1073.

13. Spiekerman CF, Lin DY. Marginal regression models for multivariate failure time data. *J Am Stat Assoc*; 1998. 93:1164-1175.

14. Aalen O, Borgan O, Gjessing H. *Survival and event history analysis: a process point of view*: Springer; 2000

15. Osmani F, Hajizadeh E, Mansoori P. Estimation of seasonal effect on the psoriasis recurrence using time dependent coefficient rates model for recurrent events. *J Dermatol Cosmet*; 2015 Apr 1. 6(1):23-30

16. Osmani F, Hajizadeh E, Rasekhi A, Akbari ME. Analyzing Relationship Between Local and Metastasis Relapses with Survival of Patients with Breast Cancer: A Study Using Joint Frailty Model. *Int J Cancer Manag*; 2018 (In Press).

17. Wapnir IL, Anderson SJ, Mamounas EP, Geyer Jr CE, Jeong JH, Tan-Chiu E, et al. Prognosis after ipsilateral breast tumor recurrence and locoregional recurrences in five National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project node-positive adjuvant breast cancer trials. *J Clin Oncol*; 2006 May 1. 24(13):2028-37.

18. Rondeau V, Mathoulin-Pelissier S, Jacqmin-Gadda H, Brouste V, Soubeyran P. Joint frailty models for recurring events and death using maximum penalized likelihood estimation: application on cancer events. *Biostatistics*; 2007. 8(4):708-21.

19. Heitz F, Rochon J, Harter P, Lueck HJ, Fisseler-Eckhoff A, Barinoff J, et al. Cerebral metastases in metastatic breast cancer: disease specific risk factors and survival. *Ann Oncol*; 2011. 22(7):1571-81.

20. Vahdaninia M, Montazeri A. Breast cancer in Iran: a survival analysis. *Asian Pac J Cancer Prev*; 2004. 5(2):223-25.

21. Gohari MR, Mahmoudi M, Kazem M, Pasha E, Khodabakhshi R. Recurrence in breast cancer analysis with frailty model. *Saudi Med J*; 2006. 27(8):1187-93.

22. Mirzaei HR, Hajian S, Mofid B. The role of prognostic factors on breast cancer recurrence in patients at radiation oncology ward in imam hossain hospital. *Iran J Breast Dis*; 2008. 1(2).[Persian]

23. Dawood S, Broglio K, Esteva F, Ibrahim N, Kau SW, Islam R, et al. Defining prognosis for women with breast cancer and CNS metastases by HER2 status. *Ann Oncol*; 2008. 19(7):1242-8.

24. Rondeau V, Mathoulin-Pélissier S, Tanneau L, Sasco AJ, MacGrogan G, et al. 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.

25. Gohari MR, Mahmoudi M, Mohammed K, Pasha E, Khodabakhshi R. Recurrence in breast cancer. *Saudi Med J*; 2006. 27(8):1187-93.

26. Mansouri P, Hajizadeh E, Osmani F. Analysis of Risk Factors for Psoriasis Recurrence Using Proportional Rates Model. *J Skin Stem Cell*; 2014 Dec. 1(3).