

Determining Risk Factors for Local Recurrence and Metastasis in Breast Cancer Patients Using Bivariate Logistic Model

Samaneh Hosseinzadeh ^{1,*}, Shahpar Haghighat ²

¹ Assistance, Department of Biostatistics, University of Social Welfare and Rehabilitation Sciences, Tehran, Iran

² Associate, Breast Cancer Research Center, ACECR, Tehran, Iran

* **Corresponding author:** Samaneh Hosseinzadeh, Assistance, Department of Biostatistics, University of Social Welfare and Rehabilitation Sciences, Tehran, Iran. E-mail: sa.hosseinzadeh@uswr.ac.ir

Received: 17 May 2016

Accepted: 11 Sep 2016

Abstract

Introduction: One of the main issues in breast cancer treatment is metastasis, which reflects on the patient's health worsening. Studying the factors affecting this problem could prevent and ultimately treat breast cancer diseases. In this respect, this study intends to investigate the factors associated with recurrence and metastasis of breast cancer patients with marginal bivariate logistic model.

Methods: In this retrospective longitudinal study, demographic and disease status information for all patients with breast cancer referred to Iranian Center for Breast Cancer from their files were collected. Incomplete records were excluded. The marginal bivariate logistic model for both recurrence and metastasis events was performed in SPSS/21.

Results: In total, data of 360 patients with average age of 45.2 ± 10.2 was observed. The recurrence and metastasis in patients were 5% and 16% respectively. The odds ratio of recurrences and metastasis was 2.92. ER and lymph node involvement were influenced on recurrence and lymph node involvement was influenced on metastasis. In general, these factors had more effect on recurrence than on metastasis.

Conclusions: In this study, ER and lymph node involvement were risk factors on metastasis and recurrence. By identifying risk factors of the metastasis and recurrence, indicating the progression of the disease and the lack of response to treatment, necessary treatment can earlier start for high risk patients. Use of this model is suggested for other diseases.

Keywords: Estrogen Receptors; Lymph Node Involvement; Generalized Estimating Equations Model

بررسی عوامل خطر بروز عودموضعی و متاستاز در بیماران مبتلا به سرطان پستان با استفاده از مدل لجستیک دو متغیره

سمانه حسین زاده^{۱*}، شهپر حقیقت^۲

^۱ استادیار، گروه آمارزیستی، دانشگاه علوم بهزیستی و توانبخشی، تهران، ایران

^۲ دانشیار، مرکز تحقیقات سرطان پستان جهاد دانشگاهی، تهران، ایران

* نویسنده مسئول: سمانه حسین زاده، استادیار، گروه آمارزیستی، دانشگاه علوم بهزیستی و توانبخشی، تهران، ایران. ایمیل: sa.hosseinzadeh@uswr.ac.ir

تاریخ پذیرش مقاله: ۱۳۹۵/۰۶/۲۱

تاریخ دریافت مقاله: ۱۳۹۵/۰۲/۲۸

چکیده

مقدمه: یکی از مشکلات اصلی در درمان سرطان پستان، متاستاز است که نشان دهنده وخیم تر شدن سلامت بیمار است. شناخت عوامل مؤثر بر این مشکل می تواند راهی برای پیشگیری و درمان فراهم آورد. هدف از این مطالعه تعیین عوامل خطر بروز عودموضعی و متاستاز در بیماران مبتلا به سرطان پستان با استفاده از مدل لجستیک دو متغیره است.

روش کار: در این مطالعه توصیفی از نوع طولی، اطلاعات جمعیت شناختی و وضعیت بیماری تمام بیماران (سرشماری) مبتلا به سرطان پستان مراجعه کننده به مرکز بیماری های پستان جهاد دانشگاهی از پرونده آن ها جمع آوری گردید. پرونده های ناقص حذف شدند. مدل لجستیک حاشیه ای دو متغیره برای دو پاسخ بروز عودموضعی و متاستاز در نرم افزار اس پی اس نسخه ۲۱ برآش شد.

یافته ها: در کل پرونده ۳۶۰ بیمار با میانگین سن ۴۵/۲ سال مشاهده شد. عودموضعی و متاستاز برای ۵ درصد و ۱۶ درصد بیماران تشخیص داده شد. نسبت بخت (Odds Ratio) عود موضعی و متاستاز ۲/۹۲ بود. وضعیت گیرنده استروژن از عوامل مؤثر بر عودموضعی و درگیری غدد لنفاوی از عوامل مؤثر بر عودموضعی و متاستاز بود. اثر وضعیت گیرنده استروژن و درگیری غدد لنفاوی بر وقوع عود از اثر آن ها بر متاستاز بیشتر بود.

نتیجه گیری: در این مطالعه، دو عامل وضعیت گیرنده استروژن و درگیری غدد لنفاوی از عوامل مؤثر بر بروز عود و متاستاز بودند. با بررسی این عوامل می توان در افراد پرخطر درمان های لازم را زودتر از موقع شروع شود. پیشنهاد می شود این مدل برای شناسایی عوامل خطر در سایر بیماری ها یا شرایط بهداشتی مرتبط به هم استفاده شود.

واژگان کلیدی: وضعیت گیرنده استروژن، درگیری غدد لنفاوی، مدل معادلات برآورد تعمیم یافته

تمامی حقوق نشر برای انجمن علمی پرستاری ایران محفوظ است.

مقدمه

بروز آن در ایران نسبت به کشورهای پیشرفته کمتر است ولی معمولاً در زنان ایرانی حداقل یک دهه زودتر مشاهده می شود (۳). یکی از مهم ترین مشکلات در این سرطان، متاستاز سلول های سرطانی به ارگان های دیگر است که در حقیقت یکی از علت های اصلی شکست در درمان است (۴). وقوع عود موضعی و متاستاز اطلاعاتی درباره بدتر شدن وضعیت سلامت بیمار فراهم می کند. وقوع آن ها می تواند تا اندازه ای بوسیله عوامل پیش آگهی مثل اندازه های زیستی یا ویژگی های فردی که با تومور رابطه دارد شرح داده شود (۵). تقریباً در بین مبتلایان به این بیماری، ۵ تا ۱۰ درصد دچار متاستاز می شوند (۶). در مطالعه ای برای ۱۲۴۲۳ بیمار، ۳۰۷۸ نفر دچار متاستاز (بین ۱۴/۷ تا ۴۷/۸ درصد به تفکیک چهار مرحله بیماری) و ۱۰/۶ درصد دچار عود شدند (از ۹/۱ تا ۱۱/۷ درصد به تفکیک چهار مرحله بیماری) (۷). در طرحی که بر روی ۳۶۷۹ بیمار انجام شده بود ۱۸ درصد عود مشاهده شد. همچنین نسبت متاستاز مشاهده شده بعد از درمان تومور اولیه را ۰/۴۱

سرطان پستان یکی از شایع ترین انواع سرطان ها بوده و همچنان یکی از علل مهم مرگ در بین زنان است (۱). براساس آمار وزارت بهداشت نرخ شیوع این بیماری طی سال های ۲۰۰۰ تا ۲۰۰۶ حدود ۲۱/۴ درصد تا ۲۴/۴ درصد بوده است که در میان انواع مختلف سرطان رتبه اول را در جامعه زنان دارا می باشد (۲). در سال ۱۳۸۸ قدیمی است منبع جدید و آمار جدید باشد تعداد موارد جدید سرطان پستان شناسایی شده ۷۸۲۲ نفر بود. پراکندگی استانی آن تقریباً یکسان است و در تمامی استان ها بالاتر از سایر موارد سرطانی گزارش شده است به جز در استان اردبیل که پس از سرطان معده و مری و در کهگیلویه و بویراحمد بعد از سرطان پوست است. اوج سنی سرطان پستان ۵۵-۵۰ سال است (۳). مطابق با آمارهای جدید ۶۱۶۰ بیمار سرطانی جدید در هر سال شناسایی می شود که ۱۰۶۳ مورد منجر به فوت می شود. گرچه

در یک مدل برای پاسخ‌های دوحالتی برازش می‌شد (۱۷). روش آن‌ها برای داده‌های میدانی بزرگ و پیچیده قابل کاربرد است. ویژگی مدل آن‌ها این است که از تمام اطلاعات پاسخ‌ها تنها در یک آنالیز استفاده می‌کند. امکان آزمون رابطه زوجی بین چندین پاسخ دوحالتی را فراهم می‌کند. امکان محاسبه اثر اختصاصی هر متغیر مستقل بر هر پاسخ و همچنین یک اثر کلی را دارد. اندازه‌هایی از تفاوت ارتباط بین عوامل خطر و چند پاسخ را محاسبه می‌کند (۱۷). زنگنه و همکاران مدل نمایی درجه دو را برای داده‌های دوحالتی بسط دادند (۵).

با توجه به بررسی متون ملاحظه شد که اکثر مطالعات عوامل مؤثر بر زمان بروز عود یا متاستاز را بررسی نموده‌اند یا اگر بروز را به صورت دو حالتی بلی/خیر در نظر گرفته‌اند برای هر پاسخ مدل لجستیک جداگانه‌ای برازش شده است. با در نظر گرفتن وابستگی که بین دو حادثه عودموضعی و متاستاز وجود دارد، این مطالعه با هدف تعیین عوامل خطر بروز عودموضعی و متاستاز در بیماران مبتلا به سرطان پستان با استفاده از مدل لجستیک دومتغیره انجام شد.

روش کار

در این مطالعه توصیفی از نوع طولی در مرحله اولیه اطلاعات ۶۱۸ بیمار مبتلا به سرطان پستان مراجعه کننده به مرکز بیماری‌های پستان جهاد دانشگاهی از سال ۱۳۸۰ تا ۱۳۸۸ جمع آوری شد. بعد از حذف نمونه‌ها با اطلاعات ناقص، تعداد نمونه به ۳۶۰ نفر کاهش یافت. متغیرهای مورد بررسی عبارت بودند از سن بیمار در زمان تشخیص، وضعیت تأهل (متأهل و مجرد (مجرد و مطلقه)، سابقه خانوادگی، تحصیلات (زیر دیپلم، دیپلم و دانشگاهی)، اندازه تومور (کمتر از ۲، ۲-۵ و بیش از ۵ میلی متر)، مرحله بیماری (۱ تا ۴)، درگیری غدد لنفاوی (ندارد، دارد)، وضعیت یائسگی، وضعیت گیرنده استروژن، وضعیت گیرنده پروژسترون. دو پاسخ دوحالتی وابسته که در این افراد جمع‌آوری گردید عبارت بودند از وقوع متاستاز و عودموضعی. به علت مقادیر گمشده و نامعلوم زیاد در متغیر فاکتور رشد اپیدرمی انسانی این متغیر در مدل وارد نشد. اطلاعات ثبت شده از پرونده بیماران همگی بدون نام و محرمانه بود و نتایج همگی به صورت میانگین و درصد ارائه شد و از ارائه نتایج به صورت فردی خودداری گردید.

مدل لجستیک دومتغیره اجرا شده در این مقاله، برگرفته از مدل پیشنهاد شده توسط Lu & Yang می‌باشد (۱۷). در این مدل یک متغیر "نشانه‌گر (Indicator)" وارد مدل می‌شود که اجازه می‌دهد تنها یک مدل رگرسیونی برای پاسخ‌ها به طور همزمان برازش شود. اگر این متغیر I نشان داده شود I = 0 نشان دهنده عود موضعی و I = 1 برای متاستاز است. داریم:

$$\log \frac{p}{1-p} = \beta_0 + X'\beta + I\gamma_0 + IX'\gamma$$

که در آن X بردار متغیرهای مستقل و γ و β ضرایب مدل هستند. در مدل IX به عنوان اثر متقابل معرفی شده است. ضرایب $\beta_0, \beta_1, \beta_2, \dots$ مربوط به عودموضعی و ضرایب $\gamma_1, \gamma_2, \dots$ مربوط به متاستاز است. برای متغیری مثل وضعیت گیرنده استروژن که در دو گروه منفی و مثبت تعریف شده است، ضرایب $\beta_1 + \gamma_1$ و β_1 به ترتیب متوسط لگاریتم نسبت بخت برای عودموضعی و متاستاز در افراد با وضعیت گیرنده استروژن منفی در مقایسه با افراد با "وضعیت گیرندگی

برآورد کردند (۸). عموماً مطالعاتی که بر پایه جامعه بوده و از اطلاعات آن برای یافتن عوامل خطر استفاده شده باشد کم است و بیشتر مطالعات با نمونه‌ای کوچک با شرایط ورود و خروج زیاد یا کارآزمایی برای بررسی اثر درمان انجام شده است (۹). برخی مطالعات عوامل مؤثر بر عود موضعی را سن، "وضعیت گیرندگی استروژن (ER, Estrogen Receptors)، درگیری غدد لنفاوی معرفی کردند (۹-۱۲). همچنین عوامل مؤثر بر وقوع متاستاز را اندازه اولیه تومور، درگیری غدد لنفاوی، سطح بیماری، وضعیت گیرنده استروژن، "فاکتور رشد اپیدرمی انسانی" (Her2) و فاصله زمانی بدون بیماری بین جراحی تا عود موضعی بیان کرده‌اند (۷، ۹، ۱۳-۱۶).

هر دو وضعیت وقوع عودموضعی و متاستاز در مطالعات می‌تواند به عنوان پاسخ‌های دوحالتی نهایی در نظر گرفته شود. به طور کلی در مطالعات مربوط به سلامت عمومی یا در مطالعات مداخله‌ای، ممکن است به جای یک متغیر پاسخ، دو یا چند پاسخ که معمولاً همبسته نیز هستند، ثبت شود، مثل وقوع عودموضعی و متاستاز در سرطان پستان، لذا باید مدلی برازش شود که همه پاسخ‌ها در آن وارد شده و همبستگی در آن لحاظ گردد تا نتایج معتبری کسب شود (۱۷). McCullagh & Nelder این نوع مدل را "رگرسیون لجستیک دوحالتی دومتغیره" (Bivariate Binary Logistic Regression) نام نهادند (۱۸). برای در نظر گرفتن همبستگی در مدل سه روش اصلی وجود دارد؛ مرور خوبی بر این روش‌ها در مقاله Lu & Yang وجود دارد (۱۷). یکی از این روش‌ها روش "معادلات برآورد تعمیم یافته (GEE: Generalized Estimating Equations)" است که توسط Liang و همکاران و سپس Prentice معرفی شد (۱۹). معادلات برآورد تعمیم یافته یک روش حاشیه‌ای برای داده‌های طولی و همبسته است (۱۹). مدل‌های حاشیه‌ای وقتی مفیدند که هدف استنباط در مورد متوسط جامعه است. در این روش، ماتریس همبستگی که ساختار همبستگی را در افراد نشان می‌دهد و همچنین نسبت بخت بین پاسخ‌ها در مدل وارد می‌شود (۱۹). با وارد کردن وابستگی در معادلات، برآوردگرهای کاراتری بدست می‌آید. منظور از کارایی برآوردها، کمتر شدن خطای استاندارد ضرایب در مدل است. در مدل Prentice هر پاسخ می‌تواند متغیرهای مستقل مخصوص به خود را داشته باشد (۲۰).

با توجه به ویژگی‌های مطلوب نسبت بخت و تفسیر راحت‌تر آن Lipitz و همکاران ارتباط بین پاسخ‌های دوحالتی را با استفاده از نسبت بخت مدل بندی و با تغییر اصلاح در معادلات برآورد Prentice نسبت بخت را برآورد نمودند. در شبیه سازی نشان دادند که برآورد پارامترهای احتمالات حاشیه‌ای در این روش کاراتر است (۲۱). Liang و همکاران (۲۲) و Carey و همکاران (۲۳) روش معادلات برآورد تعمیم یافته متفاوتی را برای برآورد پارامترها ارائه نمودند Chaganty و همکاران کارایی روش معادلات برآورد تعمیم یافته را با استفاده از متغیر پنهان برای داده‌های دوحالتی همبسته بررسی کردند (۲۴). آن‌ها بیان نمودند اگر ماتریس همبستگی (که معمولاً تابعی از کووریت‌ها است) به درستی انتخاب شود نسبت به روش درستنمایی نتایج کاراتری خواهد داشت. روش ساده‌ای نیز برای پیدا کردن ماتریس همبستگی کار (Working Correlation matrix) پیشنهاد دادند (۲۴).

Lu و همکاران یک روش چندمتغیره حاشیه‌ای بر پایه معادلات برآورد تعمیم یافته معرفی نمودند که همزمان چند رگرسیون لجستیک، تنها

کمتری بود. این متغیرها عبارتند از وضعیت گیرنده استروژن و درگیری غدد لنفاوی ($P\text{-value} > 0/05$).

جدول ۱: اطلاعات جمعیت شناختی نمونه‌های مورد بررسی

متغیر	تعداد (%)
سن	
کمتر از ۵۰ سال	۲۶۹ (۷۳/۳)
بالای ۵۰ سال	۹۶ (۲۶/۷)
وضعیت تأهل	
مجرد و مطلقه	۶۰ (۱۶/۸)
متأهل	۲۹۸ (۸۳/۲)
سابقه فامیلی	
خیر	۳۱۲ (۸۷/۲)
بلی	۴۶ (۱۲/۸)
تحصیلات	
زیر دیپلم	۱۶۷ (۴۶/۷)
دیپلم	۱۲۳ (۳۴/۴)
دانشگاهی	۶۸ (۱۹)
اندازه تومور، سانت	
کمتر از ۲	۷۰ (۲۳/۳)
۲-۵	۱۸۶ (۶۱/۸)
بیش از ۵	۴۵ (۱۵)
درگیری غدد لنفاوی	
ندارد	۱۶۲ (۴۵)
دارد	۱۹۸ (۵۵)
مرحله بیماری	
۱	۶۴ (۱۷/۸)
۲	۱۸۵ (۵۱/۴)
۳	۹۹ (۲۷/۵)
۴	۱۲ (۳/۳)
وضعیت گیرنده استروژن	
مثبت	۲۴۰ (۶۶/۷)
وضعیت گیرنده پروژسترون منفی	
منفی	۱۳۲ (۳۸/۵)
مثبت	۲۱۱ (۶۱/۵)

جدول ۲: توزیع عودموضعی و متاستاز در بیماران

عود موضعی	متاستاز		جمع
	خیر	بلی	
خیر	(۸۱/۱) ۲۹۲	(۱۳/۹) ۵۰	۳۴۲
بلی	(۳/۳) ۱۲	(۱/۷) ۶	۱۸
جمع	۳۰۴	۵۶	۳۶۰

متغیر وضعیت گیرنده استروژن از عوامل مؤثر بر عود موضعی است ($P\text{-value} = 0/05$). نسبت بخت بروز عود موضعی در افرادی که

استروژن مثبت هستند. تفاوت این ضرایب مقدار ۱/۱ می‌شود که اگر مثبت باشد یعنی اثر وضعیت گیرنده استروژن برای متاستاز بیشتر از اثر آن برای پاسخ عود موضعی است. اگر اثر یک متغیر بر دو پاسخ فرقی نکند می‌توان جمله IX آن متغیر را از مدل حذف کرد. این مدل مزیت‌ها و ویژگی‌های دارد از جمله اینکه از تمام اطلاعات تمام پاسخ‌ها تنها در یک آنالیز استفاده می‌کند. امکان محاسبه اثراختصاصی هر متغیر مستقل بر هر پاسخ و همچنین یک اثر کلی را دارد. اندازه‌هایی از تفاوت ارتباط بین عوامل خطر و چند پاسخ را محاسبه می‌کند. درجه وابستگی بین پاسخ‌های هر فرد با نسبت بخت به جای همبستگی اندازه‌گیری می‌شود چون نسبت بخت تفسیر ساده‌تری داشته و یک روش ذاتی برای وابستگی درونی در پاسخ‌های دوحالتی است. همبستگی بین پاسخ‌ها با درنظر گرفتن ساختار کواریانس پاسخ‌ها ارزیابی می‌شود. همچنین اگر مدل "معادلات برآورد تعمیم یافته GEE" به روش مرسوم برای دو پاسخ دوحالتی همبسته برازش شود، مشخص نیست که کدام یک از متغیرهای مستقل بر کدام یک از متغیرهای وابسته اثر معنی‌دار دارند و نتیجه آن به طور کلی ظاهر می‌شود ولی در این مدل اثر هر متغیر مستقل بر هر پاسخ به طور جداگانه به طور مشخص ذکر می‌شود (۱۷).

مدل در نرم افزار اس پی اس اس نسخه ۲۱ برازش شد. علت برازش مدل معادلات برآورد تعمیم یافته در نرم افزار اس پی اس اس این است که "شاخص اطلاعات شبه درست‌نمایی (QIC, Quasi-Likelihood Information Criterion) که نشان دهنده مقدار نیکویی برازش مدل است، ارائه می‌شود که برای مقایسه مدل‌ها با متغیرهای مستقل مختلف، استفاده می‌شود ولی در نرم افزار R اینگونه نیست. ماتریس همبستگی بین پاسخ‌ها در این مدل Unexchangable درنظر گرفته شد چرا که QIC مدل آن نسبت به سایر مدل‌ها با ماتریس‌های همبستگی دیگر کمتر بود. سطح معنی‌داری ۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

میانگین سن بیماران مورد بررسی ۴۵/۲ سال (انحراف معیار ۱۰/۲) بود. اکثر آندازه تومور آن‌ها بین ۲ تا ۵ سانتیمتر (۶۲ درصد)، بدون درگیری غدد لنفاوی (۴۵ درصد)، مرحله بیماری ۲ (۵۱/۴ درصد)، وضعیت گیرنده استروژن مثبت (۶۷ درصد)، وضعیت گیرنده پروژسترون مثبت (۶۲ درصد) داشتند (جدول ۱).

در بین ۳۶۰ بیمار ۱۸ نفر (۵ درصد) عود موضعی و ۵۶ نفر (۱۵/۶ درصد) متاستاز را تجربه کرده‌اند. در کل حدود ۲ درصد هر دو پیامد، ۱۴ درصد فقط متاستاز و ۳ درصد فقط عود موضعی را تجربه کرده‌اند. آزمون کای-دو نشان می‌دهد که بین این دو متغیر ارتباط معنی‌داری وجود دارد ($P\text{-value} = 0/033$) و نسبت بخت برابر است با $2/92 = OR$ که نشان می‌دهد بخت ابتلا به متاستاز در افرادی که عود موضعی داشتند حدود ۳ برابر بخت ابتلا به متاستاز در افرادی است که عود موضعی نداشتند ($95\% CI = 1/05 - 8/14$) (جدول ۲).

نتایج مدل برازش شده در جدول ۳ ارائه شده است. در این مدل ابتدا تمامی متغیرهای مستقل در مدل وارد شدند و متغیرهایی که اثر معنی‌دار نداشتند، تک تک از مدل حذف شدند. در نهایت دو متغیر در مدل باقی ماند که البته این مدل نسبت به متغیرهای قبلی دارای QIC

جدول ۳: نتیجه برازش مدل رگرسیون لجستیک دومتغیره با روش "معادلات برآورد تعمیم یافته GEE" با پاسخ‌های عود موضعی و متاستاز

متغیرهای مستقل		متغیر پاسخ: عود موضعی		متغیر پاسخ: اثر متقابل (IX)		متغیر پاسخ: متاستاز	
نسب بخت	P-Value	ضرب (SE)	نسب بخت	P-Value	ضرب (SE)	نسب بخت	P-Value
درگیری غدد لنفاوی							
دارد	۰/۰۵۹	۲/۴۳۰	(۰/۵۴)	۰/۹۵۲	(۰/۵۱)	۰/۰۹۲	۲/۳۶۳
			-۰/۰۳		۰/۸۶		۰/۸۹
وضعیت گیرنده استروژن							
منفی	(۰/۴۸)	<۰/۰۰۰۱	۸/۳۵۶	(۰/۴۶)	<۰/۰۰۰۱	(۰/۴۷)	۰/۷۷۷
	۲/۱۲			-۱/۹۹		۰/۱۳	۱/۱۳۹

یافته زیاد بحث شده است (۱۷). در این مقاله مدل لجستیک دومتغیره حاشیه‌ای برای دو پاسخ عود موضعی و متاستاز در داده‌های سرطان پستان استفاده گردید.

سرطان پستان یکی از شایع‌ترین انواع سرطان‌ها بوده و علیرغم پیشرفت‌هایی که در تشخیص زودهنگام و درمان این بیماری صورت گرفته همچنان یکی از علل مهم مرگ در بین زنان است. بروز سرطان با توجه به شیوه‌های زندگی و افزایش سن بیش‌تر می‌شود (۲۵). در مطالعات کمی رابطه بین عود موضعی و متاستاز به صورت آماری بررسی شده است Veronesi و همکاران در مطالعه خود دریافتند که این دو حادثه اصولاً مستقل از هم هستند چون در زمان‌های مختلفی رخ می‌دهد هرچند که زنانی که دارای عود موضعی هستند در معرض خطر بیشتری برای متاستاز هستند (۲۶). Touboul و همکاران بیان نمودند خطر متاستاز با افزایش بروز عود موضعی افزایش می‌یابد ولی عوامل مؤثر بر عود و متاستاز متفاوت است همچنین فاصله زمانی بدون بیماری از آغاز درمان تا عود موضعی، بر روی بقا اثر می‌گذارد (۲۷). Koscielny & Etubiana نسبت بخت بین متاستاز در دو گروه بدون عود و با عود را ۲/۹ برآورد کردند (۸). Tubiana & Koscielny در بیمارانی که عود موضعی نداشتند، نشان دادند که میزان بروز ماهانه عود موضعی با افزایش زمان بعد از جراحی اولیه کاهش می‌یابد (۲۸). در مطالعه حاضر رابطه بین عود و متاستاز با نسبت بخت بررسی شد که نشان داده شد بخت ابتلا به متاستاز در افرادی که عود موضعی داشتند حدود ۳ برابر بخت ابتلا به متاستاز در افرادی است که عود موضعی نداشتند که نشان دهنده رابطه قوی بین عود موضعی و متاستاز است و با وقوع عود موضعی بخت وقوع متاستاز بیشتر می‌شود.

اکثر مطالعات اثر عوامل بر بقای بیماران یا زمان بروز عود موضعی یا متاستاز را بررسی کردند. نتایج مطالعه Samaan و همکاران نشان داد که مدت بدون بیماری در افراد با وضعیت گیرنده استروژن مثبت خیلی بیشتر از بیماران با وضعیت گیرنده استروژن منفی است (۱۲). Veronesi و همکاران می‌نویسند که اندازه تومور و درگیری غدد لنفاوی رابطه‌ای با عود موضعی ندارد ولی عوامل مهمی برای متاستاز هستند (۲۶). Arriagada و همکاران اثر نوع جراحی را بر عود موضعی بررسی نمودند. سن در کل عامل معنی داری برای عود نبود ولی دو

وضعیت گیرنده استروژن منفی دارند حدود ۸ برابر زنانی است که وضعیت گیرنده استروژن مثبت دارند. با توجه به اینکه ضریب اثر متقابل وضعیت گیرنده استروژن در مدل منفی است نشان می‌دهد که اثر وضعیت گیرنده استروژن بر متاستاز کمتر از اثر آن بر بروز عود موضعی است و معنی دار بودن آن نشان دهنده این است که اثر وضعیت گیرنده استروژن بر عود و متاستاز متفاوت است. همانطور که ملاحظه می‌شود این متغیر بر متاستاز اثر معنی داری ندارد (P-value = ۰/۷۷۷). اثر درگیری غدد لنفاوی برای هر دو پاسخ نزدیک ۰/۰۵ و لب مرز است. نسبت خطر بروز عود محلی و متاستاز بر افرادی که درگیری غدد لنفاوی دارند به ترتیب ۲/۴۳ و ۲/۳۶ برابر افرادی است که درگیری غدد لنفاوی ندارند. با توجه به اثر متقابل درگیری غدد لنفاوی (P-value = ۰/۹۵۲)، اثر این متغیر بر عود موضعی و متاستاز تقریباً یکسان است و منفی بودن ضریب اثر متقابل نشان دهنده این است که اثر درگیر بودن غدد لنفاوی بر عود بیشتر از متاستاز است گرچه مقدار آن خیلی کوچک است (جدول ۳).

بحث

پژوهش در حیطه علوم پزشکی اغلب با هدف کسب اطلاعات در مورد چندین نوع از شرایط مثل وجود یا عدم وجود چند بیماری، وجود چند رفتار بهداشتی سالم یا ناسالم، مواجهه یا عدم مواجهه با چندین عامل خطر، ... صورت می‌گیرد. معمولاً پاسخ‌ها به یکدیگر وابسته هستند، نادیده گرفتن این همبستگی منجر به برآوردهایی ناکارا (خطای استاندارد ضرایب بزرگ‌تر از واقعیت می‌شود) در ساخت مدل یعنی تعیین رابطه هر پاسخ با متغیر مستقل می‌شود (۱۷، ۲۳). مدل‌های حاشیه‌ای (متوسط-جامعه) با استفاده از روش معادلات برآورد تعمیم یافته و مدل‌های شرطی با اثر تصادفی مثل مدل‌های تعمیم یافته مختلط (Generalized Mixed Model) از جمله مدل‌هایی هستند که برای برازش داده‌های همبسته استفاده می‌شوند. مزیت روش معادلات برآورد تعمیم یافته این است که برآوردهای متوسطی از وضع موجود جامعه محاسبه می‌کند. لذا برای مواقعی که نوع همبستگی بین پاسخ‌ها نامشخص است، یک روش استوار "Robust" است. از نظر محاسباتی ساده‌تر و در اکثر نرم افزارهای آماری نیز قابل اجرا است (۱۷). در مورد کارایی نسبی برآوردها در روش معادلات برآورد تعمیم

خطر بر متاستاز بعد از بروز عود محلی را بررسی کردند. در بین بیماران با عود، ۳۳/۲ دچار متاستاز شدند. برخی عوامل خطر عبارت بودند از نوع جراحی اولیه، اندازه اولیه تومور، وضعیت لنف و انجام شیمی درمانی اولیه و فاصله زمانی بدون بیماری بین جراحی اولیه تا عود محلی، مرحله تومور (مرحله سه) ولی وضعیت پذیرندگی هورمون و فاکتور رشد اپیدرمی انسانی عوامل معنی داری نبودند (۳۲).

با توجه به مطالعات گذشته ملاحظه می شود که در اکثر آن ها وضعیت گیرنده استروژن منفی، اندازه اولیه تومور و درگیری غدد لنفاوی از عوامل مؤثر بر عود و متاستاز بیان شده اند. البته در تمام این مطالعات برای هر پاسخ یک مدل جداگانه برازش شده است و پاسخ اکثر آن ها زمان بوده است. برخی از مطالعات نیز سن، فاکتور رشد اپیدرمی انسانی و فاصله بین جراحی تا عود را از عوامل مؤثر و معنی دار بر عود و متاستاز معرفی کرده اند. در مطالعه حاضر نتیجه برازش مدل لجستیک دومتغیره با روش معادلات برآورد تعمیم یافته برای دو پاسخ دوحالتی عود موضعی و متاستاز نشان داد که متغیرهای درگیری غدد لنفاوی و وضعیت گیرنده استروژن منفی از عوامل مؤثر بر عود موضعی و درگیری غدد لنفاوی از عوامل مؤثر بر متاستاز هستند که با اکثریت مطالعات همسو بوده است، ولی اثر متغیرهای اندازه تومور اولیه و سن بر متاستاز و عود موضعی معنی دار نبود. همچنین در نتیجه برازش مدل مشخص شد که اثر متغیرهای وضعیت گیرنده استروژن منفی و درگیری غدد لنفاوی بر وقوع عود موضعی از اثر آن ها بر متاستاز بیشتر است. هر چند نتیجه این مطالعه با اکثر مطالعات همخوانی دارد، کاربرد مدل مذکور باعث دقیق تر برآورد شدن ضرایب و خطای استاندارد ضرایب و افزایش کارایی مدل می گردد.

نتیجه گیری

در این مطالعه، دو عامل وضعیت گیرنده استروژن و درگیری غدد لنفاوی از عوامل مؤثر بر بروز عود و متاستاز بودند. با بررسی این عوامل می توان در افراد پرخطر درمان های لازم را زودتر از موقع شروع شود. با توجه به اینکه دوپاسخ همبسته هستند، مدل لجستیک دومتغیره حاشیه ای نتایج معتبری فراهم می آورد.

از محدودیت های این مطالعه ناقص بودن اطلاعات ثبت شده در پرونده بیماران بود طوریکه لازم شد برخی متغیرها که پیشینه مهمی در بروز عود موضعی و متاستاز داشتند مثل اندازه اولیه تومور، فاکتور رشد اپیدرمی انسانی و فاصله زمانی بین جراحی و تشخیص عود موضعی از مطالعه حذف شوند.

پیشنهاد می شود این مدل برای شناسایی عوامل خطر در سایر بیماری ها یا شرایط بهداشتی مرتبط به هم استفاده شود.

سپاسگزاری

این مقاله برگرفته از طرحی با عنوان کاربرد مدل لجستیک دومتغیره برای داده های سرطان پستان با کد ۱۰۱۴ می باشد که در تاریخ ۹۵/۰۳/۱۹ در دانشگاه علوم بهزیستی و توانبخشی تصویب شده است. از کارکنان مرکز بیماری های پستان جهاد دانشگاهی که ما را در جمع آوری داده ها و تهیه این مقاله یاری نمودند، تشکر می شود.

گروه از بیماران با جراحی های متفاوت، میانگین سن های متفاوتی داشتند و نرخ عود در بیماران جوان تر در جراحی (Conservative) بیشتر بود (۲۹). نتایج مطالعه Engel و همکاران نشان داد که بروز عود موضعی و متاستاز با اندازه تومور، وضعیت درگیری غدد لنفاوی، درجه بیماری و وضعیت گیرنده استروژن رابطه دارد. با افزایش اندازه تومور، درصد بیماران با پیش آگهی ضعیف تر، بیشتر می شود (۹). Engel و همکاران عوامل مؤثر بر بقا و زمان تا متاستاز و عود را بررسی کردند. آن ها نشان دادند که بقا بیمار بعد از متاستاز به اندازه اولیه تومور ارتباطی ندارد. ولی زمان تا بروز متاستاز به اندازه اولیه تومور مرتبط است (۷). Slimane و همکاران عوامل خطر برای بروز متاستاز به مغز در بیماران سرطان پستان را بررسی کردند. متاستاز به ریه و وضعیت گیرنده استروژن منفی از عوامل مهم بودند (۱۳). Dai و همکاران در مطالعه خود بین "وضعیت گیرندگی استروژن" (مقدار واقعی) و سن رابطه ای مشاهده کردند. آن ها افراد را به دو گروه تقسیم نمودند (وضعیت گیرنده استروژن و سن بالا) "وضعیت گیرندگی استروژن" و سن پایین) و نتیجه گرفتند که تکثیر سلولی در افرادی که در گروه وضعیت گیرنده استروژن و سن بالا قرار دارند با احتمال بیشتری رخ می دهد (۱۰). Dent و همکاران زمان مرگ و عود (موضعی و متاستاز) گروهی از بیماران مبتلا به سرطان را به صورت گذشته نگر بررسی کردند. نتایج نشان داد که بیماران با سه مارکر زیستی منفی (ER، PR، Her2) احتمال فوت بیشتری دارند. میزان متاستاز در بیماران با سه مارکر زیستی منفی بیشتر از گروه دیگر بود. ولی نرخ عود محلی در این دو گروه یکسان بود هر چند میانگین زمان عود در گروه با سه مارکر زیستی منفی کوتاه تر از گروه دیگر بود (۱۴). Shamlivan و همکاران پنج کارآزمایی بالینی و ۶۴ مطالعه مشاهده ای را بررسی و با مطالعه فراتحلیلی (متاآنالیز) روابط نشان دادند که زنان جوان تر، خطر عود موضعی بیشتری دارند. خطر عود ۸۹ درصد در زنان بالای ۴۰ سال بیشتر است. زنان با اندازه تومور بیشتر و درجه بیماری بدتر، پیامد بدتری داشتند. برای اثر فاکتور رشد اپیدرمی انسانی مثبت و وضعیت گیرنده استروژن منفی بر پیامد بد در بیماران مدرک قوی پیدا نکرد. خطر عود موضعی در زنان مجرد بیشتر است و فقط در یک مقاله بین عود و سابقه فامیلی ارتباط معنی داری وجود داشت. اندازه تومور گرچه با عود رابطه مثبتی داشت ولی در اکثر مطالعات رابطه آن ها معنی دار نبود (۱۱). Akbari و همکاران تعداد گره های لنفاوی درگیر و اندازه تومور را به عنوان عوامل بالینی مهم و تعیین کننده وضعیت بیمار گزارش کردند (۳۰). Park و همکاران اثر عوامل خطر متاستاز را در بیماران سرطانی مراحل اولیه برسی نمودند. زمان بروز متاستاز را به عنوان پاسخ در نظر گرفته است. مرحله تومور، فاکتور رشد اپیدرمی انسانی مثبت و تعداد غدد لنفاوی درگیر از عوامل معنی دار مؤثر بر متاستاز بودند (۱۵). Yang و همکاران اندازه تومور، وضعیت غدد لنفاوی، وضعیت گیرنده استروژن و وضعیت گیرندگی فاکتور رشد اپیدرمی انسانی (Her2) را به عنوان عواملی کمک کننده در بهبود پیش آگهی سرطان پستان گزارش کردند (۳۱). Park و همکاران عوامل

References

- Mirmalek SA, Kani EF. Clinical application of breast cancer biology review of literature. *J Surg.* 2009;17(1):1-17.
- Jafari-Koshki T, Schmid VJ, Mahaki B. Trends of breast cancer incidence in Iran during 2004-2008: a Bayesian space-time model. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2014;15(4):1557-61. [PMID: 24641367](#)
- Alizadeh H, Hosseini M, Tizmaghz A, Shabestanipour G, Noori H. A review on metastatic breast cancer in Iran. *Asian Pac J Trop Biomed.* 2015;5(6):429-33. [http://dx.doi.org/10.1016/j.apjtb.2015.02.001](#)
- Rugo HS. The importance of distant metastases in hormone-sensitive breast cancer. *Breast.* 2008;17 Suppl 1:S3-8. [http://dx.doi.org/10.1016/S0960-9776\(08\)70002-X](#) [PMID: 18279764](#)
- Zangeneh M, Islam MT, Awang N. Dependence in binary outcomes: A Quadratic Exponential Model Approach. *Bullet Malaysian Math Sci Soci.* 2014;37(1):129-37.
- Cardoso F, Harbeck N, Fallowfield L, Kyriakides S, Senkus E, Group EGW. Locally recurrent or metastatic breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2012;23 Suppl 7:vii11-9. [http://dx.doi.org/10.1093/annonc/mds232](#) [PMID: 22997442](#)
- Engel J, Eckel R, Kerr J, Schmidt M, Furstenberger G, Richter R, et al. The process of metastasisation for breast cancer. *Eur J Cancer.* 2003;39(12):1794-806. [PMID: 12888376](#)
- Koscielny S, Tubiana M. The link between local recurrence and distant metastases in human breast cancer. *Int J Radiation Oncol Biol Phys.* 1999;43(1):11-24.
- Engel J, Eckel R, Aydemir U, Aydemir S, Kerr J, Schlesinger-Raab A, et al. Determinants and prognoses of locoregional and distant progression in breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2003;55(5):1186-95. [PMID: 12654426](#)
- Dai H, van't Veer L, Lamb J, He YD, Mao M, Fine BM, et al. A cell proliferation signature is a marker of extremely poor outcome in a subpopulation of breast cancer patients. *Cancer Res.* 2005;65(10):4059-66. [http://dx.doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-04-3953](#) [PMID: 15899795](#)
- Shamliyan T, Wang SY, Virnig BA, Tuttle TM, Kane RL. Association between patient and tumor characteristics with clinical outcomes in women with ductal carcinoma in situ. *J Natl Cancer Inst Monogr.* 2010;2010(41):121-9. [http://dx.doi.org/10.1093/jncimonographs/lgq034](#) [PMID: 20956815](#)
- Samaan NA, Buzdar AU, Aldinger KA, Schultz PN, Yang KP, Romsdahl MM, et al. Estrogen receptor: a prognostic factor in breast cancer. *Cancer.* 1981;47(3):554-60. [PMID: 7226005](#)
- Slimane K, Andre F, Delaloge S, Dunant A, Perez A, Grenier J, et al. Risk factors for brain relapse in patients with metastatic breast cancer. *Ann Oncol.* 2004;15(11):1640-4. [http://dx.doi.org/10.1093/annonc/mdh432](#) [PMID: 15520065](#)
- Dent R, Trudeau M, Pritchard KI, Hanna WM, Kahn HK, Sawka CA, et al. Triple-negative breast cancer: clinical features and patterns of recurrence. *Clin Cancer Res.* 2007;13(15 Pt 1):4429-34. [http://dx.doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-06-3045](#) [PMID: 17671126](#)
- Park H, Chang SK, Kim JY, Lee BM, Shin HS. Risk factors for distant metastasis as a primary site of treatment failure in early-stage breast cancer. *Chonnam Med J.* 2014;50(3):96-101. [http://dx.doi.org/10.4068/cmj.2014.50.3.96](#) [PMID: 25568845](#)
- Hosseinzadeh S, Faghihzadeh S, Rahgozar M, Hajizadeh E, Haghighat S. [Estimate of joint probability of metastasis and detach occurrence in defined period after surgery in patients with breast cancer]. *Iran J Breast Dis.* 2011;3(3, 4):16-27.
- Lu M, Yang W. Multivariate logistic regression analysis of complex survey data with application to BRFSS data. *J Data Sci.* 2012;10(2):157-73.
- Susila MR, Kuswanto H, Fithriarsari K. The comparison of classical and bayesian bivariate binary logistic regression prediction for unbalanced response (case study: Customers of antivirus software 'X' company). *International Conference on Science, Technology and Humanity Petertsburg; Russia* 2015. p. 206-16.
- Lalonde TL, Nguyen AQ, Yin J, Irimata K, Wilson JR. Modeling correlated binary outcomes with time-dependent covariates. *J Data Sci.* 2013;11:715-38.
- Prentice RL. Correlated binary regression with covariates specific to each binary observation. *Biometrics.* 1988;44(4):1033-48. [PMID: 3233244](#)
- Lipsitz SR, Laird NM, Harrington DP. Generalized estimating equations for correlated binary data: using the odds ratio as a measure of association. *Biometrika.* 1991;78(1):153-60.
- Liang KY, Zeger SL, Qaqish B. Multivariate regression analyses for categorical data. *J Royal Stat Soci* 1992;54(1):3-40.
- Carey V, Zeger SL, Diggle P. Modelling multivariate binary data with alternating logistic regressions. *Biometrika.* 1993;80(3):517-26.
- Rao Chaganty N, Joe H. Efficiency of generalized estimating equations for binary responses. *J Royal Stat Soci.* 2004;66(4):851-60.
- Ghanbari S, Kazemi F, Irak A, Mosavian S. [Survey of the effect of occupational therapy program pamphlet on quality of life in women with breast cancer]. *Iran J Breast Dis.* 2013;6(2):43-9.
- Veronesi U, Marubini E, Del Vecchio M, Manzari A, Andreola S, Greco M, et al. Local recurrences and distant metastases after conservative breast cancer treatments: partly independent events. *J National Cancer Inst.* 1995;87(1):19-27.
- Touboul E, Buffat L, Belkacemi Y, Lefranc JP, Uzan S, Lhuillier P, et al. Local recurrences and distant metastases after breast-conserving surgery and radiation therapy for early breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1999;43(1):25-38. [PMID: 9989511](#)
- Tubiana M, Koscielny S. The natural history of breast cancer and the link between local recurrence and distant metastases: implications for therapy. *Report Pract Oncol Radiother.* 2001;6(4):181-95.
- Arriagada R, Le MG, Contesso G, Guinebretiere JM, Rochard F, Spielmann M. Predictive factors for local

- recurrence in 2006 patients with surgically resected small breast cancer. *Ann Oncol.* 2002;13(9):1404-13. [PMID: 12196366](#)
30. Akbari M, Mozaffar M. [Recurrence and survival effect in breast conserving surgery: What are the predictive and/or prognostic factors?] *Iran J Cancer Prev.* 2011;4(2):49-54.
31. Yang ZY, Di MY, Yuan JQ, Shen WX, Zheng DY, Chen JZ, et al. The prognostic value of phosphorylated Akt in breast cancer: a systematic review. *Sci Rep.* 2015;5:7758. <http://dx.doi.org/10.1038/srep07758> [PMID: 25582346](#)
32. Park S, Han W, Kim J, Kim MK, Lee E, Yoo TK, et al. Risk Factors Associated with Distant Metastasis and Survival Outcomes in Breast Cancer Patients with Locoregional Recurrence. *J Breast Cancer.* 2015;18(2):160-6. <http://dx.doi.org/10.4048/jbc.2015.18.2.160> [PMID: 26155292](#)