

برآورد احتمالات وقوع توأم دو حادثه متاستاز و مرگ در فواصل زمانی معین بعد از جراحی در بیماران مبتلا به سرطان پستان

سمانه حسین زاده: دانشجوی دکترای آمار زیستی، گروه آمار زیستی، دانشکده پزشکی، دانشگاه تربیت مدرس
 *سقراط فقیه زاده: استاد آمار زیستی، گروه آمار زیستی، دانشکده پزشکی، دانشگاه تربیت مدرس
 مهدی رهگذر: دانشیار آمار و کامپیوتر، گروه آمار و کامپیوتر، دانشگاه علوم بهزیستی و توانبخشی
 ابراهیم حاجی زاده: دانشیار آمار زیستی، گروه آمار زیستی، دانشکده پزشکی، دانشگاه تربیت مدرس
 شهپر حقیقت: استادیار پژوهش، مرکز تحقیقات سرطان پستان، جهاد دانشگاهی واحد علوم پزشکی تهران

چکیده

مقدمه: سرطان پستان یکی از شایع‌ترین انواع سرطان‌ها و از علل مهم مرگ در زنان است. یکی از مشکلات مهم، متاستاز سلول‌های سرطانی به ارگان‌های دیگر است. وجود مکانیسم‌های مختلف در شروع، پیشرفت و متاستاز آن باعث شده است که سرنوشت نهایی و طول عمر بیمار به طور مشخص تعیین نگردد گرچه حادثه پیش روی بیماران را می‌توان با کمک احتمالات تخمین زد. هدف مطالعه حاضر برآورد احتمال رخداد متاستاز و مرگ پشت سرهم در فواصل زمانی معین ۵ سال بعد از جراحی و ۵ سال بعد از متاستاز در بیماران مبتلا به سرطان پستان می‌باشد.

روش بررسی: در این مطالعه از اطلاعات ۶۰۸ زن مبتلا به سرطان پستان مراجعه‌کننده به مرکز بیماری‌های پستان جهاد دانشگاهی از سال ۱۳۸۰ تا ۱۳۸۸ به صورت گذشته‌نگر استفاده شد. زمان شروع مطالعه برای تمام بیماران زمان انجام جراحی و دو حادثه پشت سرهم بررسی شده به ترتیب متاستاز و مرگ بود که فاصله زمانی بین زمان جراحی تا متاستاز و زمان متاستاز تا مرگ ناشی از سرطان یا پایان پیگیری (برای بیمارانی که مرگ را تجربه نکردند) برحسب ماه اندازه‌گیری و آنالیز گردید. احتمال توأم این دو فاصله زمانی با روش نیمه پارامتری پیشنهاد شده توسط اونا-الوارز (۲۰۱۱) با استفاده از نرم افزار آماری R برآورد گردید.

یافته‌ها: میانه زمان رخداد متاستاز بعد از عمل جراحی ۳۴ ماه و مدت پیگیری ۶۶ ماه بود. در کل نمونه، ۹۳ متاستاز و ۴۶ مرگ رخ داده بود. دامنه احتمالات توأم برای کل نمونه صفر تا ۰/۰۸۷ به دست آمد. مشاهده شد که احتمال توأم رخداد این دو حادثه در بیماران بالاتر از ۵۰ سال، با اندازه تومور بیش از ۵ سانتی‌متر، درگیری غدد لنفاوی، مرحله بالای بیماری، تحت درمان نبودن با رادیوتراپی، HER2 مثبت و ER منفی بیشتر از گروه‌های مقابل آن‌ها بوده است.

بحث و نتیجه‌گیری: با توجه به احتمالات توأم برآورد شده به نظر می‌رسد که عواملی نظیر سن بیش از ۵۰ سال، اندازه تومور بیش از ۵ سانتی‌متر، درگیربودن غدد لنفاوی، تشخیص دادن سرطان در مراحل بالای بیماری، HER2 مثبت و ER منفی، احتمال رخداد متاستاز و مرگ را در بیماران مبتلا به سرطان پستان افزایش می‌دهد.

واژه‌های کلیدی: حوادث بازگشتی، احتمال، مرحله بالای بیماری، درگیری غدد لنفاوی، HER2، ER

مقدمه

سرطان پستان یکی از شایع‌ترین انواع سرطان‌ها می‌باشد و علیرغم پیشرفت‌هایی که در تشخیص زود هنگام و درمان این بیماری صورت گرفته است، همچنان یکی از علل مهم مرگ در بین زنان است [۱]. سالیانه در جهان ۱/۱۵ میلیون ابتلای جدید به این سرطان مشاهده می‌شود [۲]. در ایران، بر اساس آخرین گزارش نظام ثبت سرطان کشور در سال ۱۳۸۷، سرطان پستان با فراوانی نسبی ۲۴/۸ درصد از سرطان‌های زنان، شایع‌ترین سرطان این جنس را تشکیل می‌دهد. در سال ۱۳۸۷، ۸۶۱۶ مورد جدید سرطان پستان شناسایی شده است که ۸۴۲۴ مورد آن در زنان رخ داده است و بروز اختصاصی سنی آن ۳۲/۲۱ در صد هزار نفر گزارش شده است [۳].

محقق (۲۰۰۹) پنج سرطان اول با بروز اختصاصی سنی بالا در زنان شهر تهران را به ترتیب سرطان پستان (۳۱/۴) در صد هزار نفر) و سپس با اختلاف قابل توجهی سرطان‌های معده (۱۰)، ریه (۷)، تخمدان (۶/۸) و مری (۵/۳) معرفی نمود که ملاحظه می‌شود سرطان پستان جزء سرطان‌های اصلی در تهران است [۴]. یکی از مهم‌ترین مشکلات و رویدادها در این سرطان، متاستاز سلول‌های سرطانی به ارگان‌های دیگر است که در حقیقت یکی از علت‌های اصلی شکست در درمان می‌باشد و نتیجه آن مرگ بیشتر از ۴۰۰۰۰ فرد فقط در آمریکا است [۲]. بیشترین متاستاز مربوط به ریه با شیوع ۶۰-۷۰ درصد است [۵] و یکی از بدترین متاستازهای این بیماری، متاستاز مغز است [۶]. برخی از عوامل پیشگویی کننده بروز متاستاز عبارت از درگیری غدد لنفاوی، اندازه تومور اولیه، مدت زمان سپری شده از جراحی، میزان بیان انکوژن^۱ HER2، گیرنده‌های استروژن^۲ ER و حتی نوع روش درمان و جراحی می‌باشد، با این وجود مشاهده می‌شود که متاستاز در افرادی که کمترین عوامل خطر را دارند، نیز ایجاد می‌شود. [۷ و ۸].

مطالعات دو دهه اخیر نشان داده است که مکانیسم‌های مختلفی در شروع و پیشرفت سرطان پستان نقش دارند [۹] و سیر بالینی آن در بیماران متفاوت می‌باشد و تعیین سرنوشت نهایی و طول عمر بیمار مشخص نیست. حدود نیمی از بیماران بقاء طولانی بدون بیماری و متاستاز دارند و گروهی دیگر به علت عود سریع می‌میرند [۱۰ و ۱۱]. لذا، شناخت عواملی که بتوانند سرنوشت نهایی بیماران را پیش‌بینی کنند، در تصمیم‌گیری بالینی و انتخاب درمان مفید می‌باشد [۱۱]. جهت بررسی و تعیین سرنوشت نهایی بیماران می‌توان از احتمالات بهره جست. با استفاده از اطلاعات بیماران در گذشته می‌توان احتمال رخ دادن متاستاز و مرگ را به دست آورد که این

احتمالات می‌تواند برای پیش‌بینی وضعیت بیماران در آینده مفید باشد. به عنوان مثال احتمال توام رخ دادن پشت سرهم متاستاز و مرگ در بیماران، که هدف تحقیق حاضر نیز می‌باشد، بیان می‌کند که به صورت توأم در چه فاصله زمانی بعد از جراحی احتمال رخداد متاستاز بیشتر است و با چه احتمالی مرگ در مدت زمان معینی بعد از متاستاز رخ می‌دهد. روش آماری که برای محاسبه اینگونه احتمالات وجود دارد، روش آماری حوادث بازگشتی^۳ است. منظور از حوادث بازگشتی که در بسیاری از مطالعات طولی اپیدمیولوژی و علوم بالینی دیده می‌شود، حادثی است که بیمار با آن‌ها در دوره پیگیری و در ترتیب خاصی مواجه می‌شود و گاهی ممکن است یکی یا همه حوادث در طول مدت پیگیری برای بیمار رخ ندهد که به اصطلاح موضوع سانسور از راست پیش می‌آید. این حوادث می‌توانند از یک نوع یا از انواع مختلف باشند. در حوادث بازگشتی تعداد حوادث رخ داده و یا زمان وقوع آن‌ها مهم است و همچنین محقق می‌تواند به فاصله زمانی بین این حوادث نیز توجه نماید. در این مطالعه حوادث موردنظر شامل متاستاز و مرگ ناشی از آن در بیماران مبتلا به سرطان پستان می‌باشد و زمان شامل فاصله زمانی بین جراحی تا متاستاز و متاستاز تا مرگ است و هدف از بررسی این حوادث برآورد احتمال توأم فاصله زمانی بین جراحی تا متاستاز و متاستاز تا مرگ می‌باشد.

روش بررسی

در این مطالعه اطلاعات ۶۰۸ بیمار مبتلا به سرطان پستان مراجعه کننده به مرکز بیماری‌های پستان جهاد دانشگاهی از سال ۱۳۸۰ تا ۱۳۸۸ به صورت گذشته نگر جمع آوری شده است. این اطلاعات شامل زمان جراحی، زمان متاستاز، زمان مرگ یا زمان پایان پیگیری، سن در زمان جراحی، اندازه تومور اولیه و درگیری غدد لنفاوی، مرحله بیماری، نوع جراحی انجام شده، انجام شیمی درمانی و رادیوتراپی، HER2 و ER است. به علت تعداد کم بیماران با عود تومور در همان محل قبلی، این نوع حادثه بررسی نگردید و لذا از مطالعه حذف شدند. همچنین بیمارانی که بدون متاستاز فوت نموده بودند از مطالعه حذف شدند. زمان شروع مطالعه برای تمام بیماران، زمان انجام جراحی و دو حادثه پشت سرهم بررسی شده به ترتیب متاستاز و مرگ بود و فاصله زمانی بین جراحی تا تشخیص متاستاز و تشخیص متاستاز تا مرگ ناشی از سرطان یا پایان پیگیری (برای بیمارانی که مرگ را تجربه نکردند) برحسب ماه محاسبه شد. فواصل زمانی درنظر گرفته شده برای وقوع توأم این دو حادثه و محاسبه احتمال به این صورت می‌باشد: زمان رخداد

^۱ Human epidermal growth factor receptor-2^۲ Estrogen receptor^۳ Recurrent events

متاستاز برای ۵ سال اول بعد از جراحی، ماه‌های ۶، ۹، ۱۲، ۱۸، ۲۴، ۳۰، ۳۶، ۴۲، ۴۸، ۵۴ و ۶۰ و زمان رخداد مرگ نیز برای ۵ سال اول بعد از متاستاز، ماه‌های ۱۲، ۱۸، ۲۴، ۳۰، ۳۶، ۴۲، ۴۸، ۵۴ و ۶۰ است. علت اینکه فاصله جراحی تا متاستاز بعد از ۶ ماه و فاصله بین متاستاز تا مرگ بعد از ۱۲ ماه در نظر گرفته شده است و زمان‌های قبل از آن حذف شده‌اند این است که در بررسی‌های اولیه و احتمالات برآورد شده توسط محقق، احتمال وقوع توأم این دو حادثه در زمان‌های مذکور صفر بود لذا، این زمان‌ها حذف گردیدند. برآورد احتمال توأم دو فاصله زمانی مطرح شده با روش نیمه پارامتری^۴ پیشنهاد شده توسط اونا-الوارز^۵ (۲۰۱۱) با استفاده از نرم افزار آماری R انجام گردید [۱۲]. اگر متغیر تصادفی زمان رخداد متاستاز با $T1$ و زمان رخداد مرگ با $T2$ نشان داده شود، احتمال توأم این دو حادثه عبارت است از: $P(T1 \leq t1, T2 \leq t2)$. احتمال توأم فاصله زمانی بین این دو حادثه هم برای کل نمونه‌ها و هم برای زیرگروه‌های برخی متغیرها برآورد گردیده است.

یافته‌ها

میانگین سن بیماران در زمان جراحی ۴۶ با انحراف معیار ۱۰/۸ سال بود. ۳۷ نفر (۶ درصد) مجرد، ۴۹۶ نفر (۸۲ درصد) متأهل و بقیه مطلقه بودند. تحصیلات ۳۱۰ نفر (۵۱ درصد) زیر دیپلم و بقیه بالاتر از دیپلم بود. میانه رخداد متاستاز بعد از عمل جراحی ۳۴ ماه با فاصله اطمینان ۹۵ درصد (۴۲/۶-۲۵/۴ ماه) می‌باشد. میانه مدت پیگیری ۶۶ ماه با دامنه ۱-۳۱۲ ماه بود. در کل نمونه ۹۳ حادثه متاستاز و ۴۶ حادثه مرگ رخ داده است. احتمالات علاوه بر کل نمونه در زیرگروه‌های برخی متغیرهای مهم (سن، اندازه تومور اولیه، درگیری غدد لنفاوی، مرحله بیماری، نوع جراحی، انجام شیمی‌درمانی، انجام رادیوتراپی، HER2 و ER) نیز به دست آمده است. در داده‌ها مشاهده شد که ۶۶ درصد بیماران در مرحله صفر و یک، ۸۲ درصد بیماران در مرحله دو و ۹۱ درصد بیماران در مرحله سه بیماری به روش ماستکتومی رادیکال مدیفیه^۶ MRM^۶ و بقیه به روش حفظ پستان B. preserve^۷ جراحی شده‌اند که آزمون کای-دو نشان داد که این سه نسبت در سه گروه مرحله بیماری تفاوت معنی‌داری دارند ($P.value < 0/0001$) که بیان می‌کند اکثر بیماران در مرحله دو و سه به روش MRM جراحی شده‌اند. همچنین ۶۰ درصد بیماران در مرحله صفر و یک، ۹۲ درصد بیماران در مرحله دو و ۹۹ درصد بیماران در مرحله سه بیماری تحت شیمی‌درمانی قرار گرفته بودند و آزمون کای-دو نشان داد که این سه نسبت در سه گروه مرحله

بیماری تفاوت معنی‌داری دارند ($P.value < 0/0001$) به عبارتی ملاحظه می‌گردد که تعداد افراد با مراحل دو و سه که شیمی‌درمانی دریافت نکردند، بسیار اندک می‌باشد. در جدول یک سایر اطلاعات شامل تعداد نمونه‌ها، تعداد حوادث رخ داده و تعداد سانسورها، میانه و دامنه فاصله زمانی بین جراحی تا متاستاز و بین متاستاز تا مرگ در گروه‌ها و در جداول ۲ تا ۷ احتمالات توأم برآورد شده، ارائه داده شده‌اند. جدول ۲ احتمالات توأم برآورد شده این دو حادثه در زمان‌های مورد نظر را برای کل نمونه‌ها (۶۰۸ نفر) نشان می‌دهد. به‌عنوان مثال عدد ۰/۰۲۲ در این جدول به این معنی است که احتمال توأم وقوع متاستاز تا ۲ سال بعد از جراحی و مرگ تا ۳ سال بعد از متاستاز ۰/۰۲۲ است. در کل، دامنه احتمالات توأم بین صفر تا ۰/۰۸۷ است. احتمالات توأم گروه سنی کمتر از ۵۰ سال (۴۰۴ نفر) در مقایسه با سن ۵۰ سال و بالاتر (۲۰۴ نفر) نیز محاسبه شده است. در گروه کمتر از ۵۰ سال احتمال توأم رخداد متاستاز تا ۶ ماه بعد از جراحی و ۵ سال بعد از متاستاز صفر است ولی در گروه ۵۰ سال و بالاتر این احتمال از همان ماه‌های اولیه بعد از جراحی آغاز می‌شود. احتمال توأم متاستاز مرگ در بیماران مبتلا با سن بیشتر از ۵۰ سال بیشتر می‌باشد و از صفر تا ۰/۱۴ است ولی در افراد کمتر از ۵۰ سال بین صفر تا ۰/۰۶ است. احتمال رخداد توأم این دو حادثه در افراد ۵۰ سال و بیشتر نسبت به گروه دیگر در طی زمان با روند بیشتری افزایش می‌یابد. براساس اندازه تومور اولیه، بیماران به سه گروه (زیر ۲ سانتی‌متر، ۲ تا ۵ سانتی‌متر و بیشتر از ۵ سانتی‌متر) تقسیم شده‌اند که تعداد نمونه‌ها در این سه گروه به ترتیب برابر با ۱۱۲، ۲۳۴ و ۵۹ است. احتمالات توأم به‌دست‌آمده برای گروه بیماران با اندازه تومور زیر ۲ سانتی‌متر بین صفر تا ۰/۱۲ است و احتمال توأم رخداد این دو حادثه در کمتر از ۶ ماه بعد از جراحی وجود ندارد. در گروه بیماران با اندازه تومور بین ۲ تا ۵ سانتی‌متر، کمتر از دو گروه دیگر است و بین صفر تا ۰/۰۷ قرار دارد و مثل گروه اول با اندازه تومور زیر ۲ سانتی‌متر، احتمال رخداد برای کمتر از ۶ ماه بعد از جراحی صفر است. احتمالات در گروه با اندازه تومور بیشتر از ۵ سانتی‌متر، بیشتر از دو گروه دیگر است و بین صفر تا ۰/۱۴ قرار دارد و برای کمتر از ۹ ماه بعد از جراحی احتمال رخداد این دو حادثه صفر است ولی احتمالات در طول زمان با روند بیشتری افزایش می‌یابد.

^۴ Semi-parametric

^۵ Uña-Álvarez

^۶ Modified Radical Mastectomy

^۷ Breast preservation

جدول ۱: مشخصات زمان جراحی تا متاستاز و زمان متاستاز تا مرگ در بیماران مبتلا به سرطان پستان در هریک از زیرگروه‌ها

متغیر	زیرگروه	تعداد نمونه	متاستاز			مرگ		
			تعداد	میانگین (ماه)	دامنه (ماه)	تعداد	میانگین (ماه)	دامنه (ماه)
سن	کل نمونه	۶۰۸	۹۳	۳۴	۱-۲۳۳	۴۶	۱۱	۱-۶۳
	کمتر از ۵۰ سال و بیشتر	۲۰۴	۴۱	۲۸	۱-۱۰۷	۱۹	۸	۱-۴۳
	۵۰-۵۰	۴۰۴	۵۲	۳۸	۸-۲۳۳	۲۷	۱۵	۱-۶۳
اندازه تومور	کمتر از ۲	۱۱۲	۱۴	۴۲	۸-۷۶	۳	۱۶	۹-۱۷
	۲-۵	۲۳۴	۳۳	۳۰	۹-۱۱۱	۱۸	۱۰	۱-۶۳
	بیشتر از ۵	۵۹	۱۴	۳۱	۱۰-۱۱۹	۷	۱۱	۱-۳۲
درگیری غدد لنفاوی	ندارد	۲۲۱	۱۹	۴۸	۹-۱۴۶	۴	۱۰	۵-۲۷
	دارد	۲۵۷	۵۴	۳۴	۴-۱۱۹	۲۷	۱۱	۱-۶۳
مرحله بیماری	۰ و ۱	۱۱۸	۱۰	۴۸	۹-۲۳۳	۲	۵	۵-۱۰
	۲	۳۰۲	۳۹	۴۰	۱۴-۱۱۰	۱۶	۱۶	۱-۴۱
	۳	۱۵۶	۴۱	۲۴	۱-۱۱۹	۲۵	۹	۱-۶۳
نوع جراحی	Preserve	۱۰۸	۱۴	۴۱	۱۴-۱۱۰	۶	۲۰	۱-۳۹
	MRM	۴۷۴	۷۳	۳۱	۴-۲۳۳	۳۶	۱۱	۱-۶۳
شیمی درمانی	ندارد	۶۱	۴	۴۸	۲۱-۲۳۳	۰	-	-
	دارد	۴۵۱	۸۴	۳۱	۱-۱۴۶	۴۴	۱۱	۱-۶۳
رادیوتراپی	ندارد	۱۱۸	۱۶	۴۱	۱۰-۲۳۳	۴	۵	۱-۳۵
	دارد	۳۷۵	۶۹	۳۱	۴-۱۴۶	۳۷	۱۲	۱-۶۳
HER2	منفی	۱۰۲	۱۷	۴۳	۴-۸۰	۵	۱۱	۸-۶۳
	مثبت	۷۶	۱۶	۳۴	۹-۵۷	۸	۶	۱-۲۹
ER	منفی	۱۳۷	۳۰	۲۴	۴-۱۱۹	۱۷	۸	۱-۶۳
	مثبت	۲۵۴	۳۴	۴۲	۹-۱۱۱	۱۳	۱۷	۵-۳۲

جدول ۲: برآورد توزیع توأم دو فاصله زمانی بین زمان جراحی تا متاستاز و متاستاز تا مرگ برای کل نمونه‌ها

فاصله زمانی بین جراحی تا متاستاز	۱۲	۱۸	۲۴	۳۰	۳۶	۴۲	۴۸	۵۴	۶۰	فاصله زمانی بین متاستاز تا مرگ
										۶
۰/۰۰۱	۰/۰۰۱	۰/۰۰۱	۰/۰۰۱	۰/۰۰۲	۰/۰۰۲	۰/۰۰۲	۰/۰۰۳	۰/۰۰۳	۰/۰۰۳	۰/۰۰۱
۰/۰۰۱	۰/۰۰۱	۰/۰۰۳	۰/۰۰۳	۰/۰۰۴	۰/۰۰۴	۰/۰۰۴	۰/۰۰۶	۰/۰۰۶	۰/۰۰۶	۰/۰۰۱
۰/۰۰۳	۰/۰۰۳	۰/۰۰۴	۰/۰۰۴	۰/۰۰۵	۰/۰۰۵	۰/۰۰۵	۰/۰۰۸	۰/۰۰۸	۰/۰۰۸	۰/۰۰۳
۰/۰۱۰	۰/۰۱۰	۰/۰۱۳	۰/۰۱۳	۰/۰۱۴	۰/۰۱۴	۰/۰۱۵	۰/۰۱۸	۰/۰۱۸	۰/۰۱۸	۰/۰۱۰
۰/۰۱۴	۰/۰۱۴	۰/۰۱۸	۰/۰۲۰	۰/۰۲۲	۰/۰۲۲	۰/۰۲۵	۰/۰۳۱	۰/۰۳۱	۰/۰۳۱	۰/۰۱۴
۰/۰۱۷	۰/۰۱۷	۰/۰۲۴	۰/۰۲۶	۰/۰۲۸	۰/۰۲۸	۰/۰۳۳	۰/۰۳۹	۰/۰۳۹	۰/۰۳۹	۰/۰۱۷
۰/۰۱۸	۰/۰۱۸	۰/۰۲۵	۰/۰۲۷	۰/۰۳۰	۰/۰۳۲	۰/۰۳۹	۰/۰۴۵	۰/۰۴۵	۰/۰۴۵	۰/۰۱۸
۰/۰۲۲	۰/۰۲۲	۰/۰۳۳	۰/۰۳۵	۰/۰۴۰	۰/۰۴۲	۰/۰۵۳	۰/۰۶۰	۰/۰۶۰	۰/۰۶۰	۰/۰۲۲
۰/۰۲۳	۰/۰۲۳	۰/۰۳۴	۰/۰۳۷	۰/۰۴۷	۰/۰۴۸	۰/۰۶۰	۰/۰۶۶	۰/۰۶۶	۰/۰۶۶	۰/۰۲۳
۰/۰۳۰	۰/۰۳۰	۰/۰۴۱	۰/۰۴۷	۰/۰۵۶	۰/۰۶۰	۰/۰۷۲	۰/۰۷۸	۰/۰۷۸	۰/۰۷۸	۰/۰۳۰
۰/۰۳۶	۰/۰۳۶	۰/۰۵۶	۰/۰۶۵	۰/۰۶۹	۰/۰۶۹	۰/۰۸۱	۰/۰۸۷	۰/۰۸۷	۰/۰۸۷	۰/۰۳۶

با درگیری غدد لنفاوی احتمال از همان ماه‌های ابتدایی وجود دارد و با روند بیشتری افزایش می‌یابد و دامنه آن بین صفر تا ۰/۱۳ است. بر اساس مرحله بیماری، بیماران به سه گروه مرحله صفر و یک (۱۱۸ نفر)، مرحله دو (۳۰۲ نفر) و مرحله سه (۱۵۶ نفر) تقسیم شده‌اند.

جدول ۳ احتمالات توأم را به تفکیک درگیری غدد لنفاوی در دو گروه بیماران (بدون درگیری و با درگیری) نشان می‌دهد. تعداد نمونه‌ها در این گروه‌ها به ترتیب ۲۲۱ و ۲۵۷ بود. با توجه به احتمالات توأم برآورد شده در گروه بدون درگیری، احتمالات بین صفر تا ۰/۰۶ است و احتمال توأم در این گروه تا ۱۲ ماه بعد از جراحی و ۴۲ ماه بعد از متاستاز صفر است ولی در گروه

جدول ۳: برآورد احتمالات توأم دو فاصله زمانی جراحی تا متاستاز و متاستاز تا مرگ به تفکیک درگیری غدد لنفاوی

درگیری غدد لنفاوی	فاصله زمانی بین متاستاز تا مرگ / فاصله زمانی بین جراحی تا متاستاز								
	۶۰	۵۴	۴۸	۴۲	۳۶	۳۰	۲۴	۱۸	۱۲
ندارد (۲۲۱ نفر)	۰	۰	۰	۰	۰	۰	۰	۰	۰
	۰/۰۰۵	۰/۰۰۵	۰/۰۰۵	۰	۰	۰	۰	۰	۰
	۰/۰۰۵	۰/۰۰۵	۰/۰۰۵	۰	۰	۰	۰	۰	۰
	۰/۰۱۱	۰/۰۱۱	۰/۰۱۱	۰/۰۰۶	۰/۰۰۶	۰/۰۰۶	۰/۰۰۶	۰/۰۰۶	۰/۰۰۶
	۰/۰۲۷	۰/۰۲۷	۰/۰۲۷	۰/۰۱۰	۰/۰۱۰	۰/۰۱۰	۰/۰۱۰	۰/۰۰۶	۰/۰۰۶
	۰/۰۳۰	۰/۰۳۰	۰/۰۳۰	۰/۰۱۳	۰/۰۱۳	۰/۰۱۳	۰/۰۱۳	۰/۰۰۹	۰/۰۰۹
	۰/۰۳۰	۰/۰۳۰	۰/۰۳۰	۰/۰۱۳	۰/۰۱۳	۰/۰۱۳	۰/۰۱۳	۰/۰۰۹	۰/۰۰۹
	۰/۰۳۰	۰/۰۳۰	۰/۰۳۰	۰/۰۱۳	۰/۰۱۳	۰/۰۱۳	۰/۰۱۳	۰/۰۰۹	۰/۰۰۹
	۰/۰۴۱	۰/۰۴۱	۰/۰۴۱	۰/۰۲۴	۰/۰۲۴	۰/۰۲۴	۰/۰۱۷	۰/۰۱۳	۰/۰۱۳
	۰/۰۵۶	۰/۰۵۶	۰/۰۵۶	۰/۰۳۹	۰/۰۳۹	۰/۰۳۹	۰/۰۳۲	۰/۰۲۱	۰/۰۲۱
دارد (۲۵۷ نفر)	۰/۰۶۳	۰/۰۶۳	۰/۰۶۳	۰/۰۴۶	۰/۰۴۶	۰/۰۴۶	۰/۰۳۸	۰/۰۲۸	۰/۰۲۱
	۰/۰۰۲	۰/۰۰۲	۰/۰۰۲	۰/۰۰۲	۰/۰۰۲	۰/۰۰۲	۰/۰۰۲	۰/۰۰۲	۰
	۰/۰۰۹	۰/۰۰۹	۰/۰۰۹	۰/۰۰۹	۰/۰۰۹	۰/۰۰۹	۰/۰۰۹	۰/۰۰۹	۰/۰۰۴
	۰/۰۱۲	۰/۰۱۲	۰/۰۱۲	۰/۰۱۲	۰/۰۱۲	۰/۰۱۲	۰/۰۱۲	۰/۰۱۲	۰/۰۰۸
	۰/۰۳۰	۰/۰۳۰	۰/۰۳۰	۰/۰۳۰	۰/۰۳۰	۰/۰۳۰	۰/۰۳۰	۰/۰۳۰	۰/۰۲۳
	۰/۰۰۵	۰/۰۰۵	۰/۰۰۵	۰/۰۰۵	۰/۰۴۶	۰/۰۴۶	۰/۰۴۲	۰/۰۴۲	۰/۰۳۲
	۰/۰۵۶	۰/۰۵۶	۰/۰۵۶	۰/۰۵۶	۰/۰۵۲	۰/۰۵۲	۰/۰۴۸	۰/۰۴۸	۰/۰۳۲
	۰/۰۶۹	۰/۰۶۹	۰/۰۶۹	۰/۰۶۹	۰/۰۵۹	۰/۰۵۵	۰/۰۴۸	۰/۰۴۸	۰/۰۳۲
	۰/۰۹۴	۰/۰۹۴	۰/۰۹۴	۰/۰۹۴	۰/۰۷۸	۰/۰۷۴	۰/۰۶۳	۰/۰۶۳	۰/۰۴
	۰/۱۰۲	۰/۱۰۲	۰/۱۰۲	۰/۱۰۲	۰/۰۸۷	۰/۰۸۳	۰/۰۶۷	۰/۰۶۳	۰/۰۴
۰/۱۰۹	۰/۱۰۹	۰/۱۰۹	۰/۱۰۹	۰/۰۹۳	۰/۰۸۹	۰/۰۷۳	۰/۰۷۰	۰/۰۴۷	
۰/۱۲۶	۰/۱۲۶	۰/۱۲۶	۰/۱۲۶	۰/۱۱۰	۰/۱۰۶	۰/۰۹	۰/۰۸۶	۰/۰۵۹	

توأم در دو گروه تقریباً برابر است و بین صفر تا ۰/۰۹ قرار دارد ولی در روش جراحی preserve احتمال توأم رخداد متاستاز تا ۱۲ ماه بعد از جراحی و رخداد مرگ تا ۵ سال بعد از متاستاز صفر است و بعد از آن با روند بیشتری افزایش می‌یابد تا به ۰/۰۹ می‌رسد ولی در گروه جراحی MRM بعد از جراحی این احتمالات شروع می‌شوند. احتمالات مربوط به دو گروه از بیماران که بعد از عمل جراحی تحت شیمی‌درمانی بوده‌اند (۴۵۱ نفر) و گروهی که تحت درمان شیمی‌درمانی نبوده‌اند (۶۱ نفر) برآورد شده است. احتمال توأم متاستاز و مرگ در افرادی

احتمالات توأم در جدول ۴ نشان داده شده‌اند. دامنه احتمالات برای بیماران در مرحله صفر و یک بیماری بین صفر تا ۰/۰۷، در مرحله دو بیماری بین صفر تا ۰/۰۹ و در مرحله سه بیماری بین صفر تا ۰/۱۴ می‌باشد که ملاحظه می‌شود با افزایش مرحله بیماری، احتمالات توأم نیز بیشتر می‌شوند. احتمالات توأم براساس نوع جراحی انجام شده بر روی بیماران نیز محاسبه شده است. بیماران براساس نوع جراحی به دو گروه تقسیم شده‌اند که ۱۰۸ نفر به روش جراحی preserve و ۴۷۴ نفر به روش MRM جراحی شده بودند. دامنه احتمالات

که بعد از جراحی، شیمی‌درمانی نشده‌اند کمتر از افرادی است که بعد از جراحی شیمی‌درمانی شده‌اند. با توجه به محاسبات به‌عمل‌آمده در گروهی که شیمی‌درمانی ندارند، احتمال توأم متاستاز و مرگ تا ۱۸ ماه بعد از جراحی صفر است و احتمال توأم رخداد این دو حادثه در این

گروه ۱۸ ماه بعد از جراحی و ۳۶ ماه بعد از متاستاز شروع می‌شود. دامنه احتمالات بین صفر تا ۰/۰۵ می‌باشد. در گروه دریافت‌کننده شیمی‌درمانی این احتمال بین صفر تا ۰/۱ است و شروع احتمال توأم از همان ماه‌های اول بعد از جراحی آغاز می‌شود.

جدول ۴: برآورد احتمالات توأم دو فاصله زمانی جراحی تا متاستاز و متاستاز تا مرگ به تفکیک مرحله بیماری

مرحله بیماری	فاصله زمانی بین متاستاز تا مرگ		فاصله زمانی بین جراحی تا متاستاز		۶۰	۵۴	۴۸	۴۲	۳۶	۳۰	۲۴	۱۸	۱۲	
	۶	۹	۱۲	۱۸										
صفر و یک (۱۱۸ نفر)	۰	۰	۰	۰	۰	۰	۰	۰	۰	۰	۰	۰	۰	
	۰/۰۱۲	۰/۰۱۲	۰/۰۱۲	۰	۰	۰	۰	۰	۰	۰	۰	۰	۰	
	۰/۰۱۲	۰/۰۱۲	۰/۰۱۲	۰	۰	۰	۰	۰	۰	۰	۰	۰	۰	
	۰/۰۱۲	۰/۰۱۲	۰/۰۱۲	۰	۰	۰	۰	۰	۰	۰	۰	۰	۰	
	۰/۰۱۲	۰/۰۱۲	۰/۰۱۲	۰	۰	۰	۰	۰	۰	۰	۰	۰	۰	
	۰/۰۱۲	۰/۰۱۲	۰/۰۱۲	۰	۰	۰	۰	۰	۰	۰	۰	۰	۰	
	۰/۰۱۲	۰/۰۱۲	۰/۰۱۲	۰	۰	۰	۰	۰	۰	۰	۰	۰	۰	
	۰/۰۱۲	۰/۰۱۲	۰/۰۱۲	۰	۰	۰	۰	۰	۰	۰	۰	۰	۰	
	۰/۰۳۹	۰/۰۳۹	۰/۰۳۹	۰/۰۲۷	۰/۰۲۷	۰/۰۲۷	۰/۰۱۱	۰/۰۱۱	۰/۰۱۱	۰/۰۱۱	۰/۰۱۱	۰/۰۱۱	۰/۰۱۱	۰/۰۱۱
	۰/۰۵۱	۰/۰۵۱	۰/۰۵۱	۰/۰۳۹	۰/۰۳۹	۰/۰۳۹	۰/۰۲۳	۰/۰۲۳	۰/۰۲۳	۰/۰۲۳	۰/۰۲۳	۰/۰۲۳	۰/۰۲۳	۰/۰۲۳
۰/۰۶۶	۰/۰۶۶	۰/۰۶۶	۰/۰۵۴	۰/۰۵۴	۰/۰۵۴	۰/۰۳۸	۰/۰۳۸	۰/۰۳۸	۰/۰۳۸	۰/۰۳۸	۰/۰۳۸	۰/۰۳۸	۰/۰۳۸	
دو (۳۰۲ نفر)	۰	۰	۰	۰	۰	۰	۰	۰	۰	۰	۰	۰	۰	
	۰	۰	۰	۰	۰	۰	۰	۰	۰	۰	۰	۰	۰	
	۰	۰	۰	۰	۰	۰	۰	۰	۰	۰	۰	۰	۰	
	۰/۰۰۴	۰/۰۰۴	۰/۰۰۴	۰/۰۰۴	۰/۰۰۴	۰/۰۰۴	۰/۰۰۴	۰/۰۰۴	۰/۰۰۴	۰/۰۰۴	۰/۰۰۴	۰/۰۰۴	۰/۰۰۴	
	۰/۰۲۴	۰/۰۲۴	۰/۰۲۴	۰/۰۱۶	۰/۰۱۲	۰/۰۱۲	۰/۰۱۰	۰/۰۰۷	۰/۰۰۷	۰/۰۰۷	۰/۰۰۷	۰/۰۰۷	۰/۰۰۷	
	۰/۰۳۱	۰/۰۳۱	۰/۰۳۱	۰/۰۲۴	۰/۰۱۶	۰/۰۱۶	۰/۰۱۳	۰/۰۱۱	۰/۰۰۹	۰/۰۰۹	۰/۰۰۹	۰/۰۰۹	۰/۰۰۹	
	۰/۰۴	۰/۰۴	۰/۰۴	۰/۰۳۳	۰/۰۲۱	۰/۰۲۱	۰/۰۱۵	۰/۰۱۳	۰/۰۱۱	۰/۰۱۱	۰/۰۱۱	۰/۰۱۱	۰/۰۱۱	
	۰/۰۶۱	۰/۰۶۱	۰/۰۶۱	۰/۰۵۳	۰/۰۳۰	۰/۰۳۰	۰/۰۲۵	۰/۰۲۳	۰/۰۱۵	۰/۰۱۵	۰/۰۱۵	۰/۰۱۵	۰/۰۱۵	
	۰/۰۶۱	۰/۰۶۱	۰/۰۶۱	۰/۰۵۳	۰/۰۳۰	۰/۰۳۰	۰/۰۲۵	۰/۰۲۳	۰/۰۱۵	۰/۰۱۵	۰/۰۱۵	۰/۰۱۵	۰/۰۱۵	
	۰/۰۷۸	۰/۰۷۸	۰/۰۷۸	۰/۰۷۰	۰/۰۴۸	۰/۰۴۲	۰/۰۳۶	۰/۰۳۰	۰/۰۲۳	۰/۰۲۳	۰/۰۲۳	۰/۰۲۳	۰/۰۲۳	
۰/۰۸۵	۰/۰۸۵	۰/۰۸۵	۰/۰۷۷	۰/۰۵۴	۰/۰۴۸	۰/۰۴۳	۰/۰۳۷	۰/۰۲۵	۰/۰۲۵	۰/۰۲۵	۰/۰۲۵	۰/۰۲۵		
سه (۱۵۶ نفر)	۰/۰۱۲	۰/۰۱۲	۰/۰۱۲	۰/۰۰۸	۰/۰۰۸	۰/۰۰۸	۰/۰۰۳	۰/۰۰۳	۰	۰	۰	۰	۰	
	۰/۰۲۲	۰/۰۲۲	۰/۰۲۲	۰/۰۱۷	۰/۰۱۷	۰/۰۱۷	۰/۰۱۳	۰/۰۱۳	۰/۰۰۶	۰/۰۰۶	۰/۰۰۶	۰/۰۰۶	۰/۰۰۶	
	۰/۰۳۱	۰/۰۳۱	۰/۰۳۱	۰/۰۲۶	۰/۰۲۶	۰/۰۲۶	۰/۰۲۲	۰/۰۲۲	۰/۰۱۵	۰/۰۱۵	۰/۰۱۵	۰/۰۱۵	۰/۰۱۵	
	۰/۰۵۵	۰/۰۵۵	۰/۰۵۵	۰/۰۵۰	۰/۰۵۰	۰/۰۵۰	۰/۰۴۶	۰/۰۴۶	۰/۰۳۵	۰/۰۳۵	۰/۰۳۵	۰/۰۳۵	۰/۰۳۵	
	۰/۰۷۴	۰/۰۷۴	۰/۰۷۴	۰/۰۶۹	۰/۰۶۹	۰/۰۶۹	۰/۰۶۵	۰/۰۶۱	۰/۰۴۶	۰/۰۴۶	۰/۰۴۶	۰/۰۴۶	۰/۰۴۶	
	۰/۰۸۳	۰/۰۸۳	۰/۰۸۳	۰/۰۷۸	۰/۰۷۸	۰/۰۷۸	۰/۰۷۴	۰/۰۶۹	۰/۰۴۶	۰/۰۴۶	۰/۰۴۶	۰/۰۴۶	۰/۰۴۶	
	۰/۰۸۸	۰/۰۸۸	۰/۰۸۸	۰/۰۸۳	۰/۰۸۳	۰/۰۷۸	۰/۰۷۴	۰/۰۶۹	۰/۰۴۶	۰/۰۴۶	۰/۰۴۶	۰/۰۴۶	۰/۰۴۶	
	۰/۱۰۶	۰/۱۰۶	۰/۱۰۶	۰/۱۰۱	۰/۱۰۱	۰/۱۰۱	۰/۰۹۶	۰/۰۸۶	۰/۰۵۳	۰/۰۵۳	۰/۰۵۳	۰/۰۵۳	۰/۰۵۳	
	۰/۱۱۸	۰/۱۱۸	۰/۱۱۸	۰/۱۱۳	۰/۱۱۳	۰/۱۰۷	۰/۰۹۲	۰/۰۸۲	۰/۰۵۳	۰/۰۵۳	۰/۰۵۳	۰/۰۵۳	۰/۰۵۳	
	۰/۱۲۲	۰/۱۲۲	۰/۱۲۲	۰/۱۱۷	۰/۱۱۷	۰/۱۱۲	۰/۰۹۶	۰/۰۸۷	۰/۰۵۸	۰/۰۵۸	۰/۰۵۸	۰/۰۵۸	۰/۰۵۸	
۰/۱۳۶	۰/۱۳۶	۰/۱۳۶	۰/۱۳۱	۰/۱۳۱	۰/۱۲۶	۰/۱۱۰	۰/۱۰۰	۰/۰۷۲	۰/۰۷۲	۰/۰۷۲	۰/۰۷۲	۰/۰۷۲		

گروه HER2 منفی بین صفر تا ۰/۱۴ است. احتمال‌های توأم در گروه HER2 مثبت بیشتر از گروه HER2 منفی است و در طی زمان با روند بیشتری افزایش می‌یابد.

در جدول ۷ احتمالات توأم دو حادثه به تفکیک مثبت یا منفی بودن ER بیماران محاسبه گردید. تعداد نمونه‌ها در گروه ER مثبت ۲۵۴ و در گروه ER منفی ۱۳۷ نفر می‌باشد. ملاحظه می‌شود که احتمالات در گروه ER منفی بین صفر تا ۰/۱۳ و در گروه ER مثبت بین صفر تا ۰/۰۹ است به عبارتی احتمال توأم برای ER منفی بیشتر از ER مثبت است. در گروه ER مثبت احتمال توأم متاستاز و مرگ تا ۹ ماه بعد از جراحی و تا ۴۲ ماه بعد از متاستاز صفر است.

جدول ۵ احتمالات توأم برای دو گروه از بیماران که بعد از جراحی، رادیوتراپی داشته‌اند (۳۷۵ نفر) یا نداشته‌اند (۱۱۸ نفر) را نشان می‌دهد. احتمال توأم برای گروه درمان بدون رادیوتراپی بین صفر تا ۰/۰۹۹ و در گروه درمان با رادیوتراپی بین صفر تا ۰/۰۹۲ می‌باشد. احتمالات توأم در کل به جز ۹ ماه اول بعد از جراحی، در گروه بدون رادیوتراپی بیشتر است. به عبارت دیگر احتمال توأم رخداد این دو حادثه در گروه بدون رادیوتراپی دیرتر آغاز می‌شود ولی در طی زمان روند سریع‌تری پیدا می‌کند.

در جدول ۶ احتمالات توأم برآوردشده مربوط به گروه‌هایی است که HER2 مثبت (۷۶ نفر) و منفی (۱۰۲ نفر) داشتند. دامنه احتمالات در گروه HER2 مثبت بین صفر تا ۰/۲ و در

جدول ۵: برآورد احتمالات توأم دو فاصله زمانی جراحی تا متاستاز و متاستاز تا مرگ به تفکیک درمان با رادیوتراپی

۶۰	۵۴	۴۸	۴۲	۳۶	۳۰	۲۴	۱۸	۱۲	فاصله زمانی بین متاستاز تا مرگ		رادیوتراپی
									فاصله زمانی بین جراحی تا متاستاز		
۰	۰	۰	۰	۰	۰	۰	۰	۰	۰	۶	ندارند (۱۱۸ نفر)
۰	۰	۰	۰	۰	۰	۰	۰	۰	۰	۹	
۰/۰۰۳	۰/۰۰۳	۰/۰۰۳	۰/۰۰۳	۰/۰۰۳	۰/۰۰۳	۰/۰۰۳	۰/۰۰۳	۰/۰۰۳	۰/۰۰۳	۱۲	
۰/۰۱۱	۰/۰۱۱	۰/۰۱۱	۰/۰۱۱	۰/۰۱۱	۰/۰۱۱	۰/۰۱۱	۰/۰۱۱	۰/۰۱۱	۰/۰۱۱	۱۸	
۰/۰۱۹	۰/۰۱۹	۰/۰۱۹	۰/۰۱۹	۰/۰۱۱	۰/۰۱۱	۰/۰۱۱	۰/۰۱۱	۰/۰۱۱	۰/۰۱۱	۲۴	
۰/۰۳۲	۰/۰۳۲	۰/۰۳۲	۰/۰۳۲	۰/۰۲۳	۰/۰۲۳	۰/۰۲۳	۰/۰۲۳	۰/۰۱۶	۰/۰۱۶	۳۰	
۰/۰۴۰	۰/۰۴۰	۰/۰۴۰	۰/۰۴۰	۰/۰۳۲	۰/۰۳۲	۰/۰۲۳	۰/۰۲۳	۰/۰۱۶	۰/۰۱۶	۳۶	
۰/۰۴۸	۰/۰۴۸	۰/۰۴۸	۰/۰۴۸	۰/۰۴۰	۰/۰۴۰	۰/۰۳۱	۰/۰۳۱	۰/۰۲۴	۰/۰۲۴	۴۲	
۰/۰۶۱	۰/۰۶۱	۰/۰۶۱	۰/۰۶۱	۰/۰۵۲	۰/۰۵۲	۰/۰۳۱	۰/۰۳۱	۰/۰۲۴	۰/۰۲۴	۴۸	
۰/۰۸۷	۰/۰۸۷	۰/۰۸۷	۰/۰۸۷	۰/۰۷۹	۰/۰۶۳	۰/۰۴۲	۰/۰۳۱	۰/۰۲۴	۰/۰۲۴	۵۴	
۰/۰۹۹	۰/۰۹۹	۰/۰۹۹	۰/۰۹۹	۰/۰۹۱	۰/۰۷۵	۰/۰۵۴	۰/۰۴۳	۰/۰۲۴	۰/۰۲۴	۶۰	
۰/۰۰۳	۰/۰۰۳	۰/۰۰۳	۰/۰۰۳	۰/۰۰۳	۰/۰۰۳	۰/۰۰۱	۰/۰۰۱	۰	۰	۶	دارند (۳۷۵ نفر)
۰/۰۰۸	۰/۰۰۸	۰/۰۰۸	۰/۰۰۶	۰/۰۰۶	۰/۰۰۶	۰/۰۰۴	۰/۰۰۴	۰/۰۰۲	۰/۰۰۲	۹	
۰/۰۱۰	۰/۰۱۰	۰/۰۱۰	۰/۰۰۸	۰/۰۰۸	۰/۰۰۸	۰/۰۰۶	۰/۰۰۶	۰/۰۰۴	۰/۰۰۴	۱۲	
۰/۰۲۰	۰/۰۲۰	۰/۰۲۰	۰/۰۱۸	۰/۰۱۸	۰/۰۱۸	۰/۰۱۶	۰/۰۱۶	۰/۰۱۲	۰/۰۱۲	۱۸	
۰/۰۳۹	۰/۰۳۹	۰/۰۳۹	۰/۰۳۱	۰/۰۳۱	۰/۰۳۱	۰/۰۲۷	۰/۰۲۴	۰/۰۱۸	۰/۰۱۸	۲۴	
۰/۰۴۶	۰/۰۴۶	۰/۰۴۶	۰/۰۳۸	۰/۰۳۵	۰/۰۳۵	۰/۰۳۲	۰/۰۲۸	۰/۰۱۹	۰/۰۱۹	۳۰	
۰/۰۵۳	۰/۰۵۳	۰/۰۵۳	۰/۰۴۵	۰/۰۳۹	۰/۰۳۶	۰/۰۳۳	۰/۰۲۹	۰/۰۲۱	۰/۰۲۱	۳۶	
۰/۰۷۱	۰/۰۷۱	۰/۰۷۱	۰/۰۶۳	۰/۰۵۰	۰/۰۴۷	۰/۰۴۱	۰/۰۳۸	۰/۰۲۵	۰/۰۲۵	۴۲	
۰/۰۷۴	۰/۰۷۴	۰/۰۷۴	۰/۰۶۶	۰/۰۵۲	۰/۰۵۰	۰/۰۴۱	۰/۰۳۸	۰/۰۲۵	۰/۰۲۵	۴۸	
۰/۰۸۲	۰/۰۸۲	۰/۰۸۲	۰/۰۷۴	۰/۰۶۱	۰/۰۵۸	۰/۰۴۹	۰/۰۴۶	۰/۰۳۳	۰/۰۳۳	۵۴	
۰/۰۹۲	۰/۰۹۲	۰/۰۹۲	۰/۰۸۴	۰/۰۷۰	۰/۰۶۸	۰/۰۵۹	۰/۰۵۵	۰/۰۴۰	۰/۰۴۰	۶۰	

جدول ۶: برآورد احتمالات توأم دو فاصله زمانی جراحی تا متاستاز و متاستاز تا مرگ به تفکیک HER2 مثبت و منفی

۶۰	۵۴	۴۸	۴۲	۳۶	۳۰	۲۴	۱۸	۱۲	فاصله زمانی بین متاستاز تا مرگ جراحی تا متاستاز		HER2
									فاصله زمانی بین متاستاز تا مرگ	جراحی تا متاستاز	
۰/۰۱۰	۰/۰۱۰	۰/۰۱۰	۰/۰۱۰	۰/۰۱۰	۰/۰۱۰	۰/۰۱۰	۰/۰۱۰	۰	۶	منفی (۱۰۲ نفر)	
۰/۰۲۲	۰/۰۲۲	۰/۰۲۲	۰/۰۱۰	۰/۰۱۰	۰/۰۱۰	۰/۰۱۰	۰/۰۱۰	۰	۹		
۰/۰۲۲	۰/۰۲۲	۰/۰۲۲	۰/۰۱۰	۰/۰۱۰	۰/۰۱۰	۰/۰۱۰	۰/۰۱۰	۰	۱۲		
۰/۰۴۱	۰/۰۴۱	۰/۰۴۱	۰/۰۲۸	۰/۰۲۸	۰/۰۲۸	۰/۰۲۸	۰/۰۲۸	۰/۰۱۹	۱۸		
۰/۰۵۵	۰/۰۵۵	۰/۰۵۵	۰/۰۲۸	۰/۰۲۸	۰/۰۲۸	۰/۰۲۸	۰/۰۲۸	۰/۰۱۹	۲۴		
۰/۰۵۵	۰/۰۵۵	۰/۰۵۵	۰/۰۲۸	۰/۰۲۸	۰/۰۲۸	۰/۰۲۸	۰/۰۲۸	۰/۰۱۹	۳۰		
۰/۰۵۵	۰/۰۵۵	۰/۰۵۵	۰/۰۲۸	۰/۰۲۸	۰/۰۲۸	۰/۰۲۸	۰/۰۲۸	۰/۰۱۹	۳۶		
۰/۰۷۸	۰/۰۷۸	۰/۰۷۸	۰/۰۵۱	۰/۰۲۸	۰/۰۲۸	۰/۰۲۸	۰/۰۲۸	۰/۰۱۹	۴۲		
۰/۱۱۰	۰/۱۱۰	۰/۱۱۰	۰/۰۸۴	۰/۰۶۱	۰/۰۶۱	۰/۰۲۸	۰/۰۲۸	۰/۰۱۹	۴۸		
۰/۱۲۱	۰/۱۲۱	۰/۱۲۱	۰/۰۹۴	۰/۰۷۲	۰/۰۷۲	۰/۰۳۹	۰/۰۳۹	۰/۰۲۹	۵۴		
۰/۱۴۳	۰/۱۴۳	۰/۱۴۳	۰/۱۱۶	۰/۰۹۳	۰/۰۹۳	۰/۰۶۱	۰/۰۶۱	۰/۰۵۱	۶۰		
۰	۰	۰	۰	۰	۰	۰	۰	۰	۶	مثبت (۷۶ نفر)	
۰/۰۰۷	۰/۰۰۷	۰/۰۰۷	۰/۰۰۷	۰/۰۰۷	۰/۰۰۷	۰/۰۰۷	۰/۰۰۷	۰	۹		
۰/۰۰۷	۰/۰۰۷	۰/۰۰۷	۰/۰۰۷	۰/۰۰۷	۰/۰۰۷	۰/۰۰۷	۰/۰۰۷	۰	۱۲		
۰/۰۱۸	۰/۰۱۸	۰/۰۱۸	۰/۰۱۸	۰/۰۱۸	۰/۰۱۸	۰/۰۱۸	۰/۰۱۸	۰/۰۱۱	۱۸		
۰/۰۳۳	۰/۰۳۳	۰/۰۳۳	۰/۰۳۳	۰/۰۳۳	۰/۰۳۳	۰/۰۳۳	۰/۰۲۲	۰/۰۱۵	۲۴		
۰/۰۴۸	۰/۰۴۸	۰/۰۴۸	۰/۰۴۸	۰/۰۴۸	۰/۰۴۸	۰/۰۴۸	۰/۰۳۷	۰/۰۲۰	۳۰		
۰/۰۸۸	۰/۰۸۸	۰/۰۸۸	۰/۰۸۸	۰/۰۶۲	۰/۰۶۲	۰/۰۴۸	۰/۰۳۷	۰/۰۲۰	۳۶		
۰/۰۱۵۴	۰/۰۱۵۴	۰/۰۱۵۴	۰/۰۱۵۴	۰/۰۹۳	۰/۰۹۳	۰/۰۶۱	۰/۰۵۰	۰/۰۲۰	۴۲		
۰/۰۱۵۴	۰/۰۱۵۴	۰/۰۱۵۴	۰/۰۱۵۴	۰/۰۹۳	۰/۰۹۳	۰/۰۶۱	۰/۰۵۰	۰/۰۲۰	۴۸		
۰/۱۷۰	۰/۱۷۰	۰/۱۷۰	۰/۱۷۰	۰/۱۱۰	۰/۱۱۰	۰/۰۷۷	۰/۰۵۰	۰/۰۲۰	۵۴		
۰/۲۰۲	۰/۲۰۲	۰/۲۰۲	۰/۲۰۲	۰/۱۴۱	۰/۱۴۱	۰/۱۰۸	۰/۰۸۱	۰/۰۳۵	۶۰		

جدول ۷: برآورد احتمالات توأم دو فاصله زمانی جراحی تا متاستاز و متاستاز تا مرگ به تفکیک نتیجه ER

ER	فاصله زمانی بین متاستاز تا مرگ		فاصله زمانی بین جراحی تا متاستاز							
	۱۲	۱۸	۲۴	۳۰	۳۶	۴۲	۴۸	۵۴	۶۰	
منفی (۱۳۷ نفر)	۰	۰/۰۰۴	۰/۰۰۴	۰/۰۰۴	۰/۰۰۴	۰/۰۰۴	۰/۰۰۴	۰/۰۰۴	۰/۰۰۴	۶
	۰/۰۰۶	۰/۰۱۳	۰/۰۱۳	۰/۰۱۳	۰/۰۱۳	۰/۰۱۳	۰/۰۱۳	۰/۰۱۳	۰/۰۱۳	۹
	۰/۰۱۲	۰/۰۲۰	۰/۰۲۰	۰/۰۲۰	۰/۰۲۰	۰/۰۲۰	۰/۰۲۰	۰/۰۲۰	۰/۰۲۰	۱۲
	۰/۰۳۸	۰/۰۴۵	۰/۰۴۵	۰/۰۴۵	۰/۰۴۵	۰/۰۴۵	۰/۰۴۵	۰/۰۴۵	۰/۰۴۵	۱۸
	۰/۰۴۲	۰/۰۴۹	۰/۰۵۴	۰/۰۵۴	۰/۰۵۴	۰/۰۵۴	۰/۰۵۴	۰/۰۵۴	۰/۰۶۱	۲۴
	۰/۰۵۰	۰/۰۶۲	۰/۰۶۷	۰/۰۶۷	۰/۰۶۷	۰/۰۶۷	۰/۰۶۷	۰/۰۶۷	۰/۰۸۱	۳۰
	۰/۰۵۰	۰/۰۶۲	۰/۰۶۷	۰/۰۶۷	۰/۰۶۷	۰/۰۶۷	۰/۰۶۷	۰/۰۶۷	۰/۰۸۹	۳۶
	۰/۰۵۰	۰/۰۶۷	۰/۰۷۲	۰/۰۷۹	۰/۰۷۹	۰/۰۷۹	۰/۱۰۴	۰/۱۱۱	۰/۱۱۱	۴۲
	۰/۰۵۰	۰/۰۶۷	۰/۰۷۲	۰/۰۷۹	۰/۰۷۹	۰/۰۷۹	۰/۱۰۴	۰/۱۱۱	۰/۱۱۱	۴۸
	۰/۰۵۰	۰/۰۶۷	۰/۰۷۹	۰/۰۸۶	۰/۰۸۶	۰/۰۸۶	۰/۱۱۲	۰/۱۱۹	۰/۱۱۹	۵۴
مثبت (۲۵۴ نفر)	۰	۰	۰	۰	۰	۰	۰	۰	۰	۶
	۰/۰۰۲	۰/۰۰۲	۰/۰۰۲	۰/۰۰۲	۰/۰۰۲	۰/۰۰۲	۰/۰۰۲	۰/۰۰۲	۰/۰۰۴	۹
	۰/۰۰۲	۰/۰۰۲	۰/۰۰۲	۰/۰۰۲	۰/۰۰۲	۰/۰۰۲	۰/۰۰۲	۰/۰۰۲	۰/۰۰۶	۱۲
	۰/۰۰۸	۰/۰۱۳	۰/۰۱۶	۰/۰۱۶	۰/۰۱۶	۰/۰۱۶	۰/۰۱۸	۰/۰۲۷	۰/۰۱۰	۱۸
	۰/۰۰۸	۰/۰۱۳	۰/۰۱۶	۰/۰۱۶	۰/۰۱۶	۰/۰۱۶	۰/۰۱۸	۰/۰۲۷	۰/۰۱۰	۲۴
	۰/۰۰۸	۰/۰۱۳	۰/۰۱۶	۰/۰۲۰	۰/۰۲۰	۰/۰۲۰	۰/۰۲۹	۰/۰۳۰	۰/۰۳۰	۳۰
	۰/۰۰۸	۰/۰۱۳	۰/۰۱۶	۰/۰۲۰	۰/۰۲۵	۰/۰۲۵	۰/۰۲۹	۰/۰۳۸	۰/۰۳۸	۳۶
	۰/۰۰۸	۰/۰۲۰	۰/۰۲۴	۰/۰۲۷	۰/۰۳۲	۰/۰۳۲	۰/۰۴۳	۰/۰۵۲	۰/۰۵۲	۴۲
	۰/۰۰۸	۰/۰۲۰	۰/۰۲۴	۰/۰۳۸	۰/۰۴۳	۰/۰۴۳	۰/۰۵۴	۰/۰۶۳	۰/۰۶۳	۴۸
	۰/۰۱۶	۰/۰۲۹	۰/۰۳۲	۰/۰۴۷	۰/۰۵۱	۰/۰۵۱	۰/۰۶۳	۰/۰۷۲	۰/۰۷۲	۵۴
۰/۰۲۳	۰/۰۴۵	۰/۰۴۸	۰/۰۶۳	۰/۰۶۸	۰/۰۶۸	۰/۰۷۹	۰/۰۸۸	۰/۰۸۸	۶۰	

بحث و نتیجه‌گیری

مطابق مطالعات انجام شده انتظار می‌رود با بهبود روش‌های درمان سرطان پستان، بقای بیماران افزایش یابد ولی با رخداد متاستاز که غالباً با شکست درمان مواجه است بقاء کاهش می‌یابد [۱۳ و ۱۴]. مطالعه حاضر نیز با بررسی احتمالات توأم متاستاز و مرگ برای کل نمونه نتایج مشابهی را تأیید می‌نماید. احتمالات توأم در دو گروه سنی نشان داد که در گروه با سن زمان جراحی ۵۰ سال و بیشتر، احتمال وقوع متاستاز و مرگ بیشتر است. مطابق نتایج اکثر محققان، سن زیر ۵۰ سال به‌عنوان یک عامل پیشگویی‌کننده بقای کمتر بیماران مطرح می‌باشد [۱۴]. حال آنکه کورو^۸ و همکاران (۲۰۰۸) که بقا و عوامل پیش‌آگهی کننده آن را در بیماران مبتلا به سرطان پستان، بعد از جراحی و بعد از متاستاز به صورت جداگانه و نه توأم بررسی نموده بودند، این مطلب را تایید می‌کنند که با

افزایش سن، بقای بیمار بعد از جراحی و بعد از متاستاز کاهش می‌یابد [۱۵]. نام^۹ (۲۰۰۸) نیز افزایش سن را یک عامل خطر برای بقای بیماران معرفی نمود که با افزایش احتمال وقوع متاستاز و کاهش مدت بقای بیمار مرتبط می‌باشد [۱۶]. شاید نوع طراحی متفاوت مطالعه حاضر یعنی بررسی احتمال توأم دو رخداد و نیز عدم بررسی سایر علل زمینه‌ساز مرگ در سنین بالا توجیه‌کننده نتایج متفاوت با مطالعات فوق باشد.

اندازه تومور عامل بعدی مورد بررسی در مطالعه و اثر آن بر احتمال وقوع توأم متاستاز و مرگ بود. تقریباً احتمال توأم برای افراد با اندازه تومور زیر ۵ سانتی‌متر یکسان و در گروه با اندازه تومور ۵ سانتی‌متر بیشتر از دو گروه دیگر بود. در مطالعه‌ای که در شیراز بر روی ۱۱۴۸ زن مبتلا به سرطان پستان انجام شد، تومورهای بزرگ‌تر از ۵ سانتی‌متر احتمال بروز مرگ در ۵ سال

^۹ Nam^۸ Kuru

اول بعد از تشخیص را نسبت به تومورهای کوچک‌تر از ۲ سانتی‌متر، ۲/۰۷ برابر می‌کردند ($p < 0.001$) [۱۷].

هارپوتلوگو^{۱۰} (۲۰۰۸) ۱۴۴ بیمار مبتلا به سرطان پستان با متاستاز مغز و زمان ابتلا تا متاستاز (فقط مغز) و زمان بقاء بعد از متاستاز را به صورت جداگانه و گذشته‌نگر بررسی کرد ولی ارتباطی بین اندازه تومور و زمان بقا نیافت [۱۸]. شاید علت این اختلاف این باشد که فقط ابتلا به متاستاز مغز مورد بررسی قرار گرفته است. کورو (۲۰۰۸) نیز در مطالعه خود ارتباط معنی‌داری بین اندازه تومور با میانه مدت بقاء بعد از جراحی ($P.value = 0.99$) و با مدت بقاء بعد از اولین متاستاز دوردست (استخوانی یا احشایی) ($P.value = 0.79$) مشاهده نکرد. کان^{۱۱} و همکاران (۲۰۱۰) در مطالعه‌ای مدت بقاء در سرطان پستان ۶۶ بیمار با متاستاز مغز را بررسی نمودند و ارتباط معنی‌داری با اندازه تومور نیافتند [۱۵ و ۱۹] تفاوت نتایج مطالعات مختلف می‌تواند به علت اختلاف نحوه طراحی و جمعیت تحت مطالعه باشد. از سویی لازم به ذکر است که مطالعه حاضر احتمال توأم دو پیامد را مورد بررسی قرار داده است که در هیچیک از مقالات فوق مد نظر نبوده است. در مطالعه حاضر احتمال توأم متاستاز و مرگ در گروه با درگیری غدد لنفاوی بیشتر از گروه بدون درگیری بود. مطالعات مشاهده‌ای و گذشته‌نگر نشان می‌دهند که درگیری غدد لنفاوی مخفی^{۱۲} یک عامل پیشگویی‌کننده مهم برای عود و بقاء در بیماران مبتلا به سرطان پستان است. ویور^{۱۳} (۲۰۱۱) نشان داد که بقاء در این دو گروه تفاوت معنی‌داری دارد و در گروه با درگیری غدد لنفاوی، کمتر است [۲۰]. کورو (۲۰۰۸) نیز بین درگیری غدد لنفاوی با بقاء بعد از جراحی و بعد از متاستاز ارتباط معنی‌داری یافته است [۱۵]. در مطالعه رضائیان زاده و همکاران نیز تعداد غدد لنفاوی درگیر به‌عنوان عامل مؤثر بر بقای مبتلایان به سرطان پستان معرفی شده است [۱۷].

همانطور که ملاحظه شد احتمال توأم متاستاز و مرگ با افزایش مرحله بیماری بیشتر می‌شود (یعنی بقاء کمتر می‌شود) که با نتایج حاصل از کان (۲۰۱۰) و هارپوتلوگو (۲۰۰۸) مغایر است ولی با نتیجه کورو (۲۰۰۸) و لی^{۱۴} (۲۰۱۰) موافق است [۱۴، ۱۵، ۱۸ و ۱۹]. تفاوت نتایج مطالعات مختلف در این زمینه می‌تواند به علت به‌کارگیری تعاریف و روش‌های مختلف در مرحله‌بندی بیماری یا تفاوت توزیع فراوانی بیماران در این مطالعات باشد. در بررسی اثر نوع جراحی در احتمال بقای بیماران بعد از جراحی و بعد از متاستاز به صورت توأم، تفاوت

قابل توجهی مشاهده نشد. در مطالعات کارآزمایی بالینی تصادفی شده با پیگیری ۲۰ ساله نیز نشان داده شده است که بقای کلی بیمارانی که تحت درمان با جراحی حفظ پستان به همراه رادیوتراپی قرار گرفته‌اند با افرادی که جراحی ماستکتومی رادیکال مدیفیه شده‌اند، تفاوت معنی‌داری ندارد [۱۴]. این مطلب می‌تواند تأییدی بر اهمیت جراحی حفظ پستان و احتمال بقای بیماری مشابه جراحی ماستکتومی باشد که غالباً مورد توجه، بحث و حتی نگرانی متخصصان مرتبط و مبتلایان سرطان پستان می‌باشد. البته بایستی اشاره نمود که مرحله بیماری در انتخاب نوع جراحی نقش مهمی دارد و در داده‌ها نیز مشاهده شد که تعداد بیماران با جراحی حفظ پستان در بیماران مرحله صفر و یک بیشتر بوده است (۳۴ درصد) و در مراحل پیشرفته‌تر بیماری بیشتر جراحی نوع MRM انجام شده است (۸۶ درصد). لذا بهتر بود که احتمالات در انواع جراحی به تفکیک مرحله بیماری برآورد گردند که با توجه به تعداد اندک بیماران با جراحی حفظ پستان در بیماران مرحله دو و سه برآورد دقیق احتمالات امکان‌پذیر نبود. در این زمینه بایستی اشاره شود که یکی دیگر از چالش‌های مطرح در اثربخشی جراحی حفظ پستان، تفاوت میزان عود موضعی آن با روش MRM می‌باشد که با داده‌های مطالعه حاضر قابل بررسی نمی‌باشد. احتمالات برآورد شده در گروه‌های تحت شیمی‌درمانی و بدون شیمی‌درمانی نشان داد که بقاء در بیمارانی که تحت شیمی‌درمانی قرار نمی‌گیرند، بیشتر است که با کورو (۲۰۰۸)، هارپوتلوگو (۲۰۰۸) و کان (۲۰۱۰) مغایر است [۱۵، ۱۸ و ۱۹].

بایستی به این نکته اشاره نمود که تجویز شیمی‌درمانی توسط متخصصان و جراحان قطعاً با توجه به مرحله بیماری صورت می‌گیرد و در این مطالعه نیز در بیماران مرحله صفر و یک، ۵۹ درصد و در مراحل بالاتر، ۹۵ درصد افراد تحت شیمی‌درمانی قرار گرفته بودند. لذا، احتمال بقای کمتر در افرادی که شیمی‌درمانی دریافت نموده‌اند، ممکن است مربوط به مرحله بالاتر بیماری باشد و این یافته نمی‌تواند تأثیر شیمی‌درمانی در افزایش بقای بیماران را نفی نماید. اگر احتمالات توأم رخداد این دو حادثه در دو گروه با و بدون شیمی‌درمانی به تفکیک مرحله بیماری برآورد می‌گردید، نتایج دقیق‌تری حاصل می‌شد ولی با توجه به تعداد کم بیماران بدون شیمی‌درمانی در مراحل دو و سه این اقدام امکان‌پذیر نبود. انجام دادن رادیوتراپی باعث افزایش احتمال بقای بعد از متاستاز و جراحی به صورت توأم می‌شد. در اغلب کارآزمایی‌های بالینی بزرگ نقش رادیوتراپی در کاهش عود موضعی و احتمال مرگ ناشی از سرطان پستان اثبات شده است [۱۴]. در این مطالعه مشاهده شد که در بیماران با HER2 مثبت

¹⁰ Harputluoglu

¹¹ Kwon

¹² occult

¹³ Weaver

¹⁴ Li

راهگشای ارزشمندی برای متخصصان مربوطه در انتخاب پروتکل درمان مناسب این بیماران باشد. با توجه به نتایج حاصل از احتمالات توأم برآورد شده، درکل می‌توان نتیجه‌گیری نمود که سن بیشتر از ۵۰سال، اندازه تومور بیش از ۵ سانتی‌متر، درگیری غدد لنفاوی، تشخیص بیماری در مراحل بالا، انجام ندادن رادیوتراپی، HER2 مثبت و ER منفی در ابتلا به متاستاز و نهایتاً مرگ از عوامل پیشگویی‌کننده مهم در بقای بیماران می‌باشند که بایستی توسط متخصصان و جراحان مورد توجه ویژه قرار گیرند. درانتها بایستی متذکر شد که احتمالات در مطالعه حاضر با وجود محدودیت‌هایی برآورد گردیده‌اند. از مهم‌ترین این محدودیت‌ها کامل نبودن اطلاعات بیماران در متغیرهای پیشگویی‌کننده به علت گذشته‌نگر بودن مطالعه بود که باعث گردید برآورد احتمالات توأم با دقت لازم امکان‌پذیر نگردد. همچنین به همین علت تعداد نمونه‌هایی که اطلاعات کامل در سطوح متغیرهای مورد مطالعه داشتند کم شد و لذا احتمالات توأم فقط برای هر متغیر به صورت تک متغیره برآورد گردید و امکان بررسی و برآورد احتمالات برای ترکیب دو یا چند زیرگروه به‌طور همزمان و چندمتغیره وجود نداشت. پیشنهاد می‌گردد در این زمینه در کشور مطالعات آینده‌نگر انجام گردد به طوری که اطلاعات با دقت بالاتری جمع‌آوری گردند. همچنین برآورد احتمالات حاشیه‌ای این حوادث نیز می‌تواند در تصمیم‌گیری مؤثر باشد.

احتمال وقوع توأم مرگ و متاستاز بالاتر از بیماران HER2 منفی می‌باشد. این یافته با اغلب تحقیقات موجود که بیان بالاتر انکوژن HER2 را پیشگویی‌کننده عود زودرس و بروز پیامدهای بدتر بیماری می‌دانند، همخوانی دارد [۱۴]. هر چند هارپوتلوگو (۲۰۰۸) و همکاران در مطالعه خود ارتباط معنی‌داری بین بیان این متغیر با بقای بیماران نیافتند [۱۸]. امروزه داروی Trastuzumab به عنوان درمان مؤثر در افزایش بقای بیماران HER2 مثبت مطرح می‌باشد اما، به علت هزینه بالا و عدم پوشش سازمان‌های بیمه‌گر، کاربرد آن در اکثر کشورها محدود شده است. لازم به ذکر است که در سال‌های انجام مطالعه، به علت مشکلات دستیابی و هزینه بالای داروی Trastuzumab اغلب بیماران مورد مطالعه نیز تحت درمان با این دارو قرار نگرفته‌اند. لذا، نتایج این مطالعه می‌تواند تأکیدی بر ضرورت تحقیق بیشتر در زمینه هزینه-اثربخشی داروی Trastuzumab به‌عنوان یکی از عوامل مؤثر در بقای مبتلایان به سرطان پستان باشد. نقش بیان بالاتر گیرنده‌های هورمونی استروژن و پروژسترون در بهبود بقای عاری از بیماری و بقای کلی مبتلایان به سرطان پستان در مطالعات متعدد به اثبات رسیده است [۱۴، ۱۵ و ۱۸]. این مطالعه نیز نشان داد که احتمال توأم وقوع متاستاز و مرگ بعد از تشخیص سرطان پستان در گروه با ER منفی بالاتر است. شناخت این عامل پیش‌آگهی‌دهنده بقاء می‌تواند

References

1. Mirmalek SA, ElhamKani F. Clinical Application of Breast Cancer Biology, Review of Literature. Journal of Surgery 2009; 17(1): 1-17.
2. Rugo HS. The importance of distance metastases hormon-sensitive breast cancer. The breast 2008; 17(51): 53-8.
3. Iranian annual national cancer registration report H.a.T.D. ISLAMIC REPUBLIC of IRAN Ministry of Health and Medical Education and Center, Editors. 2008-2009, 2011.
4. Mohagheghi MA. Cancer Incidence in Tehran Metropolis: The First Report from the Tehran Population-Based Cancer Registry, 1998 – 2001. Arch Iranian Med 2009; 12(1): 15-23.
5. Gao D. Risk Factors for Initial Lung Metastasis from Breast Invasive Ductal Carcinoma in Stages I–III of Operable Patients. Jpn J Clin Oncol 2009; 39(2): 97-104.
6. Oltean, D, Dicu T, Eniu D. Brain metastases secondary to breast cancer: symptoms, prognosis and evolution. Tumori 2009; 95: 697-701.
7. Goldfarb Y, Ben-Eliyahu S. Surgery as a Risk Factor for Breast Cancer Recurrence and Metastasis: Mediating Mechanisms and Clinical Prophylactic Approaches. Breast Disease journal 2005; 24: 1-16.
8. Mirzaiee H, Hajian S, Mofid B. The role of prognostic factors in breast cancer recurrence in patients referred to radiotherapy-Oncology in Imam Hossein Hospital. Iranian Journal of Breast Disease 2008. 1(2): 18-23.
9. JalaliNadoushan M., Davati A, Tavakolyfar A. Expression of Bcl-2 gen in primary breast cancer and its correlation with prognostic factors. Journal of Mazandaran University of Medical Sciences 2007; 17(1): 30-6.
10. JalaliNadoushan M, Davati A, bakhshaiesh S. Expression status of Katpsyn D in primary breast cancer and its correlation with prognostic factors. Journal of Hamedan University of Medical Sciences 2007; 14(3): 48-53.

11. JalaliNadoushan M, Davati A, Akhavan F. Expression of E-cadherin in primary breast cancer and its correlation with prognostic factors. *Journal of Shahrekord University of Medical Sciences* 2009; 11(3): 55-60.
12. Un˜a-A/lvarez Jd, Amorim AP. A semiparametric estimator of the bivariate distribution function for censored gap times. *Biometrical Journal* 2011; 53(1): 113-27.
13. Welch DR. Breast cancer metastasis to bone: Evolving models and research challenges. *J Musculoskel Neuron Interact* 2003; 3(1): 30-8.
14. Li CI. *Breast Cancer Epidemiology* 2010, New York: Springer.
15. Kuru B. Prognostic factors for survival in breast cancer patients who developed distant metastasis subsequent to definitive surgery. *Singapore Med J* 2008; 49(11): 904-11.
16. Nam BH. Breast cancer subtypes and survival in patients with brain metastases. *Breast Cancer Research* 2008; 10(1): 1-8.
17. Rezaianzadeh A. Survival analysis of 1148 women diagnosed with breast cancer in Southern Iran. *BMC Cancer* 2009; 9: 168-79.
18. Harputluoglu H. Characteristics of Breast Cancer Patients with Central Nervous System Metastases: A Single-Center Experience. *Journal Of The National Medical Association* 2008; 100(5): 521-6.
19. Kwon HC. Clinical Outcomes in Patients with Triple-negative Breast Cancer and Brain Metastases. *J Breast Cancer* 2010; 13(2): 160-6.
20. Weaver DL. Effect of Occult Metastases on Survival in Node-Negative Breast Cancer. *The new engl and journal of medicine* 2011.