

بررسی نقش عوامل پیش‌آگهی روی بقای زنان مبتلا به سرطان پستان پس از عمل جراحی توسط مدل بیز

نجف زارع^۱، سمیه خدارحمی^۲، عباس رضاییان‌زاده^۳

^۱ استاد گروه آمارزیستی، مرکز تحقیقات ناباروری، دانشگاه علوم پزشکی شیراز

^۲ کارشناس ارشد آمارزیستی، دانشگاه علوم پزشکی شیراز

^۳ دانشیار گروه اپیدمیولوژی، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی شیراز

نویسنده رابط: نجف زارع، استاد گروه آمارزیستی، مرکز تحقیقات ناباروری، دانشگاه علوم پزشکی شیراز، تلفن: ۰۷۱۳۳۳۰۵۸۸۶، پست الکترونیک: najafzare@sums.ac.ir

تاریخ دریافت: ۹۳/۰۸/۲۲؛ پذیرش: ۹۴/۰۲/۰۵

مقدمه و اهداف: سرطان پستان یکی از شایع‌ترین سرطان‌ها در بین زنان بوده و پس از سرطان ریه دومین علت مرگ‌ومیر را به خود اختصاص می‌دهد. هدف از این مطالعه، استفاده از مدل‌های بیز برای بررسی اثر عوامل پیش‌آگهی روی بقای زنان مبتلا به سرطان پستان در جنوب ایران پس از عمل جراحی است.

روش کار: طی سال‌های ۸۵-۱۳۸۰، داده‌های مربوط به ۱۱۹۲ بیمار مبتلا به سرطان پستان در مرکز تحقیقات سرطان بیمارستان نمازی جمع‌آوری شد. از این تعداد، داده‌های کامل مربوط به ۱۱۴۸ بیمار به طور کامل ثبت شد. داده‌ها توسط دو روش بیز پارامتری و کاکس بیزی و با در نظر گرفتن ۰/۰۵ به عنوان سطح معنی‌داری با استفاده از نرم‌افزار WinBUGS نسخه ۱۴ تجزیه و تحلیل شدند. **یافته‌ها:** میانگین سنی بیماران (سن در زمان تشخیص) در این مطالعه ۴۷ سال به دست آمد. در تحلیل تک‌متغیره کاکس ارتباط معنی‌داری بین متغیرهای سیگار کشیدن ($P=0/009$)، متاستاز به استخوان ($P=0/01$)، تعداد گره‌های لنفاوی درگیر ($P=0/001$)، درجه بدخیمی تومور (نوع یک: well-differentiated، نوع دو: moderately-differentiated، نوع سه: poorly-differentiated) ($P=0/001$)، روش جراحی ($P=0/015$)، وضع اقتصادی ($P=0/025$) و اندازه‌ی تومور ($P=0/001$) با مرگ‌ومیر مشاهده گردید و در ادامه با برازش مدل‌های بیز، تنها متغیرهای اندازه‌ی تومور، درجه‌ی بدخیمی تومور و تعداد گره‌های لنفاوی درگیر از نظر معنی‌دار شد.

نتیجه‌گیری: با توجه به نتایج این مطالعه، متغیرهای وابسته به ویژگی بالینی بیماری در مرگ‌ومیر تأثیر اصلی را داشتند و **واژگان کلیدی:** بقا، سرطان پستان، مدل بیز، درجه بدخیمی، گره‌های لنفاوی

مقدمه

پاتوبیولوژی آن با تحلیل‌های پیشرفته و دقیق‌تر آماری مطالعه‌های اندکی در ایران صورت گرفته است (۳،۶،۷).

از آن‌جا که اغلب بیماران به محض پی بردن به بیماری خود به دنبال پژوهش درمورد نتیجه درمان و آگاهی از مدت زمان بقای پس از درمان هستند؛ تعیین عوامل مؤثر بر زمان بقا و آگاهی از مدت زمان بقا پس از درمان ضرورت دارد و این یکی از اهداف تحلیل بقا به شمار می‌رود.

تحلیل بقا، مجموعه‌ای از روش‌های آماری است و برای تجزیه و تحلیل داده‌هایی به کار می‌رود که در آن‌ها متغیر مورد نظر زمان مورد انتظار تا وقوع پیشامد است. یکی از روش‌های معمول و

سرطان پستان یکی از شایع‌ترین سرطان‌ها در بین زنان بوده و پس از سرطان ریه دومین علت مرگ‌ومیر را به خود اختصاص می‌دهد. میزان بروز آن در کشورهای پیشرفته حدود ۹۰-۸۰ در یک‌صد هزار جمعیت و در کشورهای در حال توسعه ۲۰ در ۱۰۰،۰۰۰ جمعیت می‌باشد (۱). میزان بروز در ایران حدود ۲۲/۱۰۰،۰۰۰ و میزان شیوع ۱۲۰/۱۰۰،۰۰۰ برآورد شده است (۲).

بقای بیماران با سرطان پستان و بررسی عوامل مؤثر بر بقا آن‌ها پس از عمل جراحی در مطالعه‌های مختلف در سطح جهان بررسی شده است، که در تمامی آن‌ها ویژگی‌های فردی کم‌ترین نقش و عوامل پاتوبیولوژی بیش‌ترین اثر را در تداوم بقای بیماران پس از عمل داشته‌اند (۳-۵)، اما در رابطه با بقای بیماران مبتلا به سرطان پستان و کشف رابطه بقا با عوامل فردی، اجتماعی و

در عبارت بالا، x بردار ویژگی‌های افراد، β بردار پارامترهای مدل و $h_0(t)$ را تابع مخاطره پایه می‌نامند. در این مدل پارامترهای برآورد شده به واسطه ماکزیمم کردن تابع درست‌نمایی جزئی به دست می‌آیند (۹).

تحلیل بقای بیزی

در روش‌های کلاسیک مانند ماکزیمم درست‌نمایی استنباط برای پارامتر β تنها بر پایه‌ی تابع درست‌نمایی داده‌ها قرار دارد، اما در تحلیل بیزی علاوه بر داده‌ها از اطلاعات و تجربه‌های موجود پیشین در رابطه با پارامتر β استفاده شده که با توزیع پیشین $\pi(\beta)$ نشان می‌دهند. ترکیب داده‌های موجود در داده‌ها و توزیع پیشین منجر به تولید تابع توزیع پسین می‌گردد که اساس استنباط بیزی را تشکیل می‌دهد (۱۰).

در مدل‌های پیچیده برای دستیابی به توزیع پسین نیاز به نمونه‌گیری از توابع چگالی پسین وجود دارد. نرم‌افزارهای ویژه تحلیل بیزی- مانند WinBUGS- با روش نمونه‌گیری MCMC^۴ این امکان را فراهم می‌آورد که نمونه‌ای از چگالی‌های پسین تولید کرده و با استفاده از آن‌ها کمیت مورد نظر تقریب زده شود.

در تحلیل بیزی، توزیع احتمال پیشین به دو صورت انتخاب می‌شود: ۱. آگاهی‌بخش؛ و ۲. نا آگاهی‌بخش. اگر هیچ‌گونه داده‌ای راجع به پارامترها در دست نباشد؛ آن‌گاه پیشین‌ها را نا آگاهی بخش انتخاب می‌کنند، اما در استنباط آگاهی‌بخش داده‌های پیشین از راه مطالعه‌های قبلی، تجربه‌های گذشته و یا نظر متخصصان به دست می‌آید.

در برخی مدل‌های بقا فرض بر این است که زمان بقا دارای توزیع مشخصی است که از آن به عنوان مدل پارامتری یاد می‌شود. در تحلیل بقای بیزی نیز این امکان وجود دارد که توزیع زمان بقا مشخص باشد و با ترکیب این توزیع و توزیع پیشین به پسین‌های مناسب دسترسی پیدا شود. در این پژوهش، توزیع نمایی بررسی و مناسب تشخیص داده شد.

معیار مقایسه

برای مقایسه مدل‌های کاکس و بیز نرم‌افزار (WinBUGS) معیار DIC (Deviance Information Criterion) در اختیار قرار داده می‌شود؛ به طوری که همانند معیارهای آکائیکی، مدلی که

مرسوم تحلیل بقا، «رگرسیون کاکس»^۱ می‌باشد که در برخورد با داده‌های حذف شده^۲، انعطاف‌پذیری خوبی از خود نشان می‌دهد، اما بیش‌تر در داده‌های با طول دوره پیگیری کوتاه مناسب می‌باشد (۸)، و برای به‌کارگیری این روش باید نسبت مخاطره در طول زمان مطالعه ثابت باشد و متغیرهای توضیحی به‌کار رفته در مدل نباید به زمان بستگی داشته باشند، که در بیش‌تر پژوهش‌های پزشکی این امر امکان‌پذیر نخواهد بود و پیچیدگی‌های خاص خود را به همراه دارد. بنابراین به روش‌هایی نیاز است که بتوان به وسیله آن‌ها مدل‌های بقا را بهبود بخشید. بهترین گزینه‌ای که برای جانمایی کاکس در این زمینه معرفی شده، بیز می‌باشد. دلیل اصلی این معرفی ترکیب اطلاعات پیشین با داده‌های موجود در بیز است که موجب دقت بیش‌تر برآوردها می‌شود و یافته‌های تحقیق را غنی‌تر می‌سازد. واضح است که در این‌صورت مدل برازش شده با دقت بیش‌تری همراه است. امکان تعیین باقی‌مانده‌ها، پیش‌بینی، تحلیل مدل با داده‌های گمشده و متغیرهای مخدوش‌کننده همگی با مدل‌های بیز به راحتی امکان‌پذیر می‌باشد. اگرچه اغلب پژوهشگران امور بالینی و پزشکی به دلیل پیچیدگی‌های محاسباتی متمایل به استفاده از بیز نمی‌باشند.

هدف از این مطالعه، استفاده از مدل‌های بیز برای بررسی نقش عوامل پیش‌آگهی روی بقای زنان مبتلا به سرطان پستان در جنوب ایران پس از عمل جراحی است.

روش کار

رگرسیون کاکس

هدف تحلیل بقا در مطالعه‌های پزشکی، برآورد شانس زنده ماندن بیماران بر اساس تابعی از زمان و تعیین عواملی است که در بقای آن‌ها نقش دارند. در مدل کاکس خطر^۳ مرگ را در زمان t برای فرد با ویژگی‌های x به صورت زیر نوشته می‌شود:

$$h(t, x) = h_0(t) \exp\left(\sum_1^p \beta_i x_i\right)$$

^۱ Cox regression

^۲ Censored data

^۳ Risk; Hazard

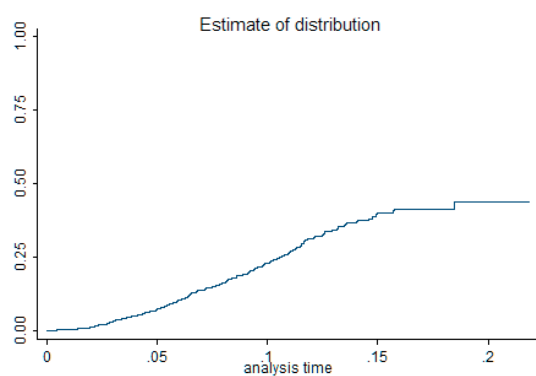
^۴ Markov Chain Monte Carlo

جدول‌های شماره ۱ و ۲ یافته‌های حاصل از برازش مدل تک‌متغیره را نشان می‌دهد.

برای برازش مدل بیز چه پارامتری و چه ناپارامتری به توزیع‌های پیشین مناسب احتیاج است. در این پژوهش با بررسی ۱۰ مطالعه در زمینه عوامل پیش‌آگهی سرطان پستان، میانگین و واریانس ضرایب متغیرهای معنی‌دار را مشخص کرده و توزیع نرمال را با پارامترهای به‌دست آمده، به عنوان توزیع پیشین انتخاب شدند، اما برای تعیین توزیع زمان بقا باید نمودار $-\ln[S(t)]$ در مقابل زمان t (ماه) رسم شود که این مهم در نمودار شماره ۱ نشان داده شده است و تقریباً بیانگر مناسب بودن توزیع نمایی برای زمان بقا می‌باشد.

در جدول شماره ۲ یافته‌های حاصل از برازش مدل کاکس بیزی و بیز پارامتری با توزیع نمایی نشان داده شده است. همان‌گونه که این جدول نشان می‌دهد، متغیرهای معنی‌دار در هر دو مدل یکسان هستند، اما با مقایسه فاصله‌های اطمینان داده شده برای نسبت مخاطره و معیار DIC می‌توان به عملکرد بهتر بیز نسبت به کاکس پی برد.

همان‌گونه که در جدول شماره ۲ آمده است، بیش‌ترین مقدار معنی‌داری مربوط به متغیرهای گره‌های لنفوی درگیر، اندازه‌ی تومور و درجه‌ی بدخیمی می‌باشد، که این مطلب نیز با سایر مطالعه‌های انجام شده در این زمینه مطابقت دارد. نمودار کاپلان-مایر بقای مربوط به این سه متغیر در ادامه رسم شده است.



نمودار شماره ۱- نمودار $-\ln[S(t)]$ بر حسب t با روش کاپلان-مایر

دارای کم‌ترین DIC باشد؛ بهترین عملکرد را دارا می‌باشد (۱۱).

داده‌ها

از دی‌ماه ۱۳۷۹ تا دی‌ماه ۱۳۸۴ از تعداد ۶۲۵۳ بیمار با تشخیص شایع‌ترین ۱۰ نوع سرطان، ۱۱۹۲ مورد با تشخیص سرطان پستان به مرکز تحقیقات سرطان بیمارستان نمازی شیراز مراجعه و ثبت‌نام نمودند. تمام بیماران با تشخیص سرطان پستان تهاجمی وارد مطالعه شده و در فاصله‌های زمانی ۳ ماهه به طور منظم در طول سال اول تشخیص و فاصله زمانی ۶ ماهه پس از آن پیگیری شدند. آخرین پیگیری تیرماه سال ۱۳۸۵ بود. در این مطالعه ۲۳ بیمار به دلیل سرطان پستان قبلی، ۱۴ به دلیل تومور دو جانبه، ۲ بیمار به دلایل بالینی و ۵ بیمار به دلیل سرطان قبلی از مطالعه خارج شدند. بنابراین مطالعه حاضر شامل ۱۱۴۸ زن با تشخیص اولیه سرطان پستان تهاجمی که تحت عمل جراحی پستان با تشریح گره‌های لنفوی زیر بغل و رادیوتراپی به جز گروه معدودی همه بیماران مورد شیمی‌درمانی قرار گرفتند.

سه انتخاب درمانی در سه دنباله پیشنهاد شد: عمل جراحی و به دنبال آن شیمی‌درمانی و سپس رادیوتراپی^۱، شیمی‌درمانی و به دنبال آن عمل جراحی^۲ و سپس رادیوتراپی، عمل جراحی و سپس رادیوتراپی^۳، که این سه روش با علم امروز در این ناحیه معمول بودند. در پایان مطالعه از این میان ۲۶۹ بیمار فوت شدند و ۸۵۹ نفر نیز زنده ماندند و ۲۰ بیمار هم در طول دوره حذف شدند که متغیر پاسخ نیز زمان بقا از زمان نخستین تشخیص تا زمان مرگ یا زمان پایان مطالعه و یا زمان حذف خواهد بود (۷).

یافته‌ها

طی سال‌های ۸۵-۱۳۸۰ اطلاعات مربوط به ۱۱۹۲ بیمار سرطان پستان در مرکز تحقیقات سرطان بیمارستان نمازی جمع‌آوری شد. از این تعداد اطلاعات کامل مربوط به ۱۱۴۸ بیمار به طور کامل ثبت گردید. در ابتدا با برازش مدل‌های تک‌متغیره توسط رگرسیون کاکس معمولی متغیرهایی با معنی‌داری کم‌تر از ۰/۲ مجوز ورود به مدل اصلی (بیز) را به دست آوردند که

^۱Surgery-chemo-radio

^۲Chemo-surgery-radio

^۳Surgery-radio

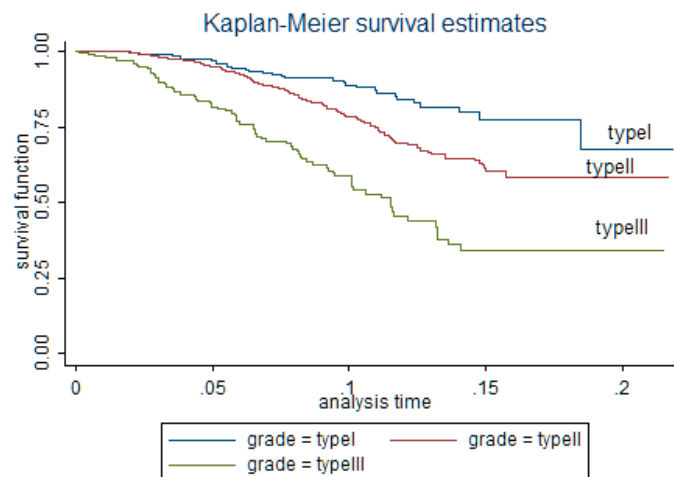
جدول شماره ۱- نتایج تحلیل تک متغیره با رگرسیون کاکس در تعیین نقش عوامل فردی و اجتماعی بر مخاطره مرگ و میر

P- value	فاصله اطمینان	میزان مخاطره	تعداد فوت شده (درصد)	تعداد (درصد)	متغیر
سن					
		۱	۴۱ (۰/۰۲۴)	۱۶۹ (۰/۱۴)	≤۲۰
۰/۲۴۱	۰/۶۷-۱/۳۷	۰/۰۹۶	۱۲۳ (۰/۰۲۴)	۵۱۰ (۰/۴۸)	۳۰-۵۰
۰/۱۲۵	۰/۶۹-۱/۴۹	۱/۰۱	۷۶ (۰/۰۲۲)	۳۳۶ (۰/۳۰)	۵۰-۶۵
۰/۲۲۶	۰/۸۱-۲/۲	۱/۳۴	۲۵ (۰/۰۳۰)	۸۳ (۰/۰۷)	≥۶۵
سیگار					
		۱/۴۴	۶۹ (۰/۲۹)	۲۳۵ (۰/۱۸)	بلی
۰/۰۰۹	۱/۰۹-۱/۸۹		۲۰۰ (۰/۲۲)	۸۹۰ (۰/۸۱)	خیر
میزان تحصیلات					
		۱	۳۸ (۰/۱۹)	۱۹۹ (۰/۳۲)	بی سواد
۰/۹۹۳	۰/۶۵-۱/۵۸	۱/۱	۴۰ (۰/۱۸)	۲۲۰ (۰/۳۱)	ابتدایی
۰/۹۶۲	۰/۷۱-۱/۸۵	۱/۱۴			
۰/۶۴۲	۰/۵۸-۱/۷۴	۱/۰۰۲	۳۳ (۰/۲۲)	۱۴۷ (۰/۲۲)	متوسطه
			۲۰ (۰/۲۳)	۸۴ (۰/۱۴)	دانشگاهی
شاخص BMI					
		۱	۱۰۶ (۰/۲۱)	۵۰۰ (۰/۵۳)	<۲۵
۰/۶۷۰	۰/۸-۱/۴	۱/۱	۸۱ (۰/۲۵)	۳۱۴ (۰/۳۱)	۲۵-۳۰
۰/۹۷۶	۰/۷۲-۱/۶	۱/۰۹	۲۸ (۰/۲۲)	۱۲۴ (۰/۱۴)	>۳۰
وضع تأهل					
		۱	۳۳ (۰/۳۰)	۱۰۴ (۰/۰۹)	مجرد
۰/۳۲۱	۰/۳۴-۰/۸۴	۰/۵۵	۲۰۸ (۰/۲۲)	۹۱۹ (۰/۸۱)	متاهل
۰/۳۶۱	۰/۲۹-۱/۱۴	۰/۵۸	۲۸ (۰/۲۶)	۱۰۴ (۰/۱۰)	مطلقه یا بیوه
وضع اقتصادی					
		۱	۱۲۵ (۰/۳۰)	۴۱۵ (۰/۳۶)	ضعیف
۰/۰۱۹	۰/۶۸-۱/۱۲	۰/۸۷	۱۳۵ (۰/۲۰)	۶۶۰ (۰/۵۸)	متوسط
۰/۰۴۸	۰/۲۲-۰/۸۶	۰/۴۳	۹ (۰/۱۸)	۴۸ (۰/۰۴)	خوب
تعداد فرزندان					
		۱	۱۳۱ (۰/۲۳)	۵۶۵ (۰/۵۶)	≤۳
۰/۰۰۸	۰/۷۳-۱/۲	۰/۹۵	۱۱۵ (۰/۲۲)	۵۰۶ (۰/۳۹)	۳-۸
۰/۰۰۵	۱/۱۷-۲/۹	۱/۸	۲۱ (۰/۴۰)	۵۲ (۰/۰۳)	≥۸

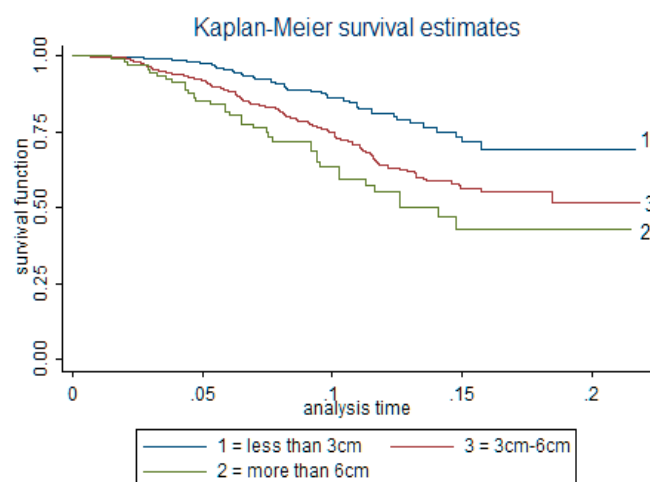
جدول شماره ۲ - نتایج تحلیل تک‌متغیره با رگرسیون کاکس در تعیین نقش عوامل بیولوژیک بر مخاطره مرگ‌ومیر

P- value	فاصله اطمینان	میزان مخاطره	تعداد فوت شده (درصد)	تعداد (درصد)	متغیر
متاستاز به استخوان					
		۱	۲۴۸ (۰/۲۲)	۱۰۹۲ (۰/۹۷)	ندارد
۰/۰۱۱	۱/۳۹-۳/۴۱	۲/۱۸	۲۱ (۰/۵۸)	۳۶ (۰/۰۳)	دارد
متاستاز به ریه					
		۳/۰۶	۱۰ (۰/۷۶)	۱۳ (۰/۰۲)	بلی
۰/۰۶۱	۱/۶-۵/۷	۱	۲۵۹ (۰/۲۳)	۱۱۱۵ (۰/۹۸)	خیر
متاستاز به کبد					
		۱	۲۵۹ (۰/۲۳)	۱۱۱۴ (۰/۹۸)	ندارد
۰/۱۲۲	۱/۴-۵/۲	۲/۸	۱۰ (۰/۷۱)	۱۴ (۰/۰۲)	دارد
تعداد گره‌های لنفاوی درگیر					
		۱	۲۰ (۰/۰۵)	۳۴۶ (۰/۳۵)	۰
۰/۰۰۲	۱/۸۱-۵/۰۴	۳/۰۳	۵۷ (۰/۱۶)	۳۴۳ (۰/۳۲)	۱-۵
۰/۰۰۱	۳/۸-۱۱/۱	۶/۵	۴۸ (۰/۳۳)	۱۴۲ (۰/۱۴)	۶-۱۰
۰/۰۰۱	۳/۱-۱۶/۸	۱۰/۱	۶۲ (۰/۵۲)	۱۱۹ (۰/۱۰)	۱۰-۱۵
۰/۰۰۱	۱۱/۲-۳۱/۴	۱۸/۸	۵۵ (۰/۶۷)	۸۲ (۰/۰۶)	>۱۵
درجه‌ی بدخیمی تومور					
		۱	۳۲ (۰/۱۲)	۲۴۸ (۰/۲۵)	نوع یک
۰/۰۰۱	۱/۲-۲/۷	۱/۴	۱۳۷ (۰/۴۱)	۶۲۷ (۰/۵۹)	نوع دو
۰/۰۰۲	۲/۹-۶/۸	۴/۵	۷۵ (۰/۴۴)	۱۶۹ (۰/۱۵)	نوع سه
اندازه‌ی تومور					
		۱	۵۵ (۰/۲۳)	۴۰۲ (۰/۴۲)	<۳
۰/۰۰۱	۱/۴-۲/۷	۱/۹	۱۵۱ (۰/۲۷)	۵۴۹ (۰/۴۹)	۳-۶
۰/۰۴	۱/۷-۴/۳	۲/۸	۳۶ (۰/۴۰)	۸۹ (۰/۰۸)	>۶
نوع درمان					
		۱	۱۹۹ (۰/۲۱)	۹۰۹ (۰/۸۴)	Chemo-radio-surgery
۰/۵۵۱	۱/۳-۲/۴	۱/۸	۵۹ (۰/۳۳)	۱۷۶ (۰/۱۳)	Chemo-surgery-radio
۰/۳۷۹	۰/۵۶-۲/۸	۱/۲	۷ (۰/۲۴)	۲۹ (۰/۰۲)	Surgery-radio
روش جراحی					
		۱	۱۵۷ (۰/۲۴)	۶۳۸ (۰/۵۵)	Modified mastectomy
۰/۰۹۴	۰/۶۴-۱/۸	۱/۰۹	۱۵ (۰/۲۴)	۶۲ (۰/۰۸)	Radical mastectomy
۰/۱۶۱	۱/۱-۲/۲	۱/۶	۳۹ (۰/۴۰)	۹۶ (۰/۰۷)	Total mastectomy
۰/۳۹۸	۰/۳۷-۰/۸۹	۰/۵۸	۶ (۰/۰۷)	۱۶۳ (۰/۱۶)	Lumpectomy
۰/۰۱۳	۰/۱۴-۰/۷۳	۰/۳۲	۳ (۰/۰۵)	۸۵ (۰/۱۰)	Quadrantectomy
۰/۰۰۳	۰/۸۴-۸/۳۵	۲/۶		۹ (۰/۰۱)	Partial mastectomy

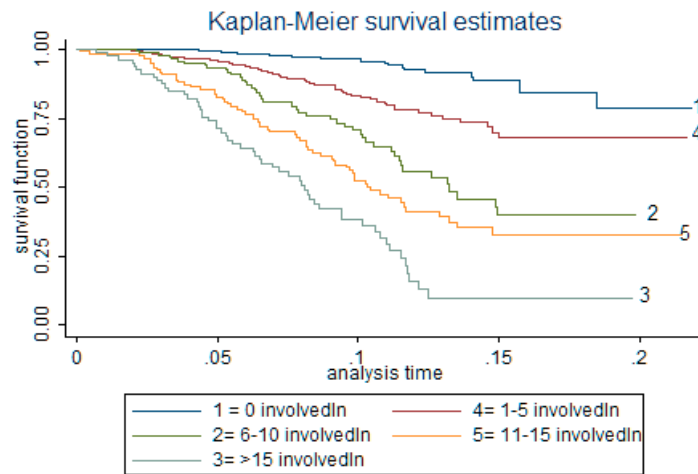
وضع یائسگی		پیش از یائسگی		یائسه	
۱	۱	۱۶۰ (۰/۲۴)	۶۵۷ (۰/۵۵)	۱۰۹ (۰/۴۲)	۴۷۱ (۰/۴۴)
۰/۳۷۱	۰/۸-۱/۴	۱/۱			
سن قاعدگی		≤۱۳		>۱۳	
۱	۱	۱۱۷ (۰/۲۱)	۵۵۱ (۰/۶۵)	۹۲ (۰/۲۴)	۳۷۱ (۰/۳۴)
۰/۹۳۱	۰/۷۴-۱/۳	۰/۹۸			
تعداد سقط جنین		بدون سقط		۱-۳	
۱	۱	۲۰۲ (۰/۲۵)	۸۰۲ (۰/۷۴)	۶۰ (۰/۲۳)	۲۶۶ (۰/۲۴)
۰/۶۵۶	۰/۶۳-۱/۱۳	۰/۸۴		۴ (۰/۲۲)	۱۸ (۰/۰۱)
۰/۸۵۹	۰/۳۱-۲/۲۵	۰/۸۳			



نمودار شماره ۲- نمودار کاپلان- مایر بقای بیماران بر حسب درجه‌ی بدخیمی تومور



نمودار شماره ۳- نمودار کاپلان- مایر بقای بیماران بر حسب اندازه تومور



نمودار شماره ۴- نمودار کاپلان- مایر بقای بیماران بر حسب تعداد گره‌های لنفاوی درگیر

جدول شماره ۲ - نتایج برازش مدل کاکس بیزی

DIC	فاصله اطمینان	p-value	میزان مخاطره	متغیر
۳۸۷/۸۴				اندازه‌ی تومور
			۱	<۳
	۰/۸-۱/۵	۰/۰۴۰	۱/۳	۳-۶
	۱/۰۱-۲/۶	۰/۰۷۹	۱/۶	>۶
				درجه‌ی بدخیمی تومور
			۱	نوع یک
	۰/۸-۲/۰۹	۰/۰۰۳	۱/۵	نوع دو
	۱/۲-۳/۳	۰/۰۰۱	۲/۰۸	نوع سه
				گره‌های لنفاوی درگیر
			۱	۰
	۵/۱-۲۵/۵	۰/۰۰۱	۱۱/۴	۱-۵
	۵/۱۴-۲۳/۱	۰/۰۰۱	۱۰/۹	۶-۱۰
	۶/۰۷-۲۴/۹	۰/۰۰۱	۱۲/۳	۱۱-۱۵
	۰۲-۴۵/۴	۰/۰۳۶	۲۱/۳	>۱۵

جدول شماره ۳- نتایج برازش مدل بیز پارامتری

DIC	فاصله اطمینان	P-value	میزان مخاطره	متغیر
۳۵۰/۲۸				اندازه‌ی تومور
			۱	<۳
	۰/۹-۱/۴	۰/۰۴۵	۱/۳	۳-۶
	۱/۱-۱/۹	۰/۰۰۱	۱/۴	>۶
				درجه‌ی بدخیمی تومور
			۱	نوع یک

۰/۹-۱/۵	۰/۰۰۱	۱/۳	نوع دو
۱/۹-۳/۱	۰/۰۰۱	۲/۲	نوع سه
گره‌های لنفاوی درگیر			
		۱	۰
۹/۵-۲۸/۲	<۰/۰۰۱	۱۴/۰۲	۱-۵
۱۰/۲-۱۹/۱۲	۰/۰۰۱	۱۲/۴	۶-۱۰
۹/۹-۱۴/۷	۰/۰۰۲	۱۰/۵	۱۱-۱۵
۱۲/۵-۳۶/۸	۰/۰۳۰	۲۰/۹	>۱۵

بحث

ایران صورت نگرفته است. باغستانی و همکاران در سال ۸۹ مدل‌های پارامتری بیز را روی داده‌های سرطان معده پیاده نموده و عوامل مؤثر بر میزان بقای بیماران را به دست آوردند. البته باید ذکر شود که در این پژوهش، پیشین‌های مدل ناآگاهی‌بخش در نظر گرفته شد، که در این صورت بر اساس مطالعه Ibrahim و همکاران ثابت شده است کاکس و بیز در این شرط یکسان عمل می‌کنند (۱۵). مزیت مطالعه پیش رو به نسبت دیگر مطالعه‌های انجام شده در این زمینه نیز به تعیین توزیع‌های پیشین آگاهی‌بخش باز می‌گردد.

در این پژوهش، پیشین‌های مورد نیاز برای هر کدام از مدل‌ها آگاهی‌بخش در نظر گرفته شد؛ اگرچه عوامل پیش‌آگاهی مؤثر در هر مدل یکسان به دست آمد، اما در نهایت با مقایسه معیار DIC می‌توان متوجه شد که بیز پارامتری عملکرد بهتری از خود به جا گذاشته است، چون کم‌ترین مقدار را به خود اختصاص داده است. بهتر است بیان شود که ابتدا با انجام تحلیل تک‌متغیره، فاکتورهایی مانند متاستاز به استخوان، ریه، کبد و متغیرهایی چون اندازه‌ی تومور، درجه‌ی بدخیمی تومور، گره‌های لنفاوی درگیر و نسبت گره‌های درگیر و عوامل دموگرافیک وضع اقتصادی و سیگار کشیدن از نظر آماری معنی‌دار شدند و مجوز ورود به مدل بیز را کسب نمودند.

میانگین سنی در این مطالعه ۴۷ سال به دست آمد که با سایر مطالعه‌های انجام شده در زمینه سرطان پستان در کشور هم‌خوانی دارد. در این مطالعه متغیر سن در هیچ‌کدام از تحلیل‌ها، چه تک‌متغیره و چه چند متغیره، از نظر آماری معنی‌دار نشده است که مطابق با مطالعه است که حیدری و همکاران در سال ۲۰۱۲ میلادی روی داده‌های بقای ۸۶۲ بیمار مبتلا به سرطان پستان در جنوب ایران انجام داده‌اند. هم‌چنین اکبری و همکاران

پژوهشگران در زمینه تحلیل بقا، اغلب استفاده از رگرسیون کاکس را به روش‌های پیچیده محاسباتی ترجیح می‌دهند، اما اگر پیش‌فرض‌های کاکس برقرار نباشد دیگر نمی‌توان به نتایج آن اعتماد کرد. در این‌جا مدل‌های بقای بیزی می‌توانند انتخاب‌های مناسب‌تری باشند.

هدف از این مطالعه مقایسه عملکرد کاکس بیزی (رگرسیون کاکس با مشخص بودن توزیع پارامترها) و بیز پارامتری روی داده‌های بقای سرطان پستان و بررسی عوامل پیش‌آگاهی مؤثر در هر یک از این مدل‌ها است. در ابتدا با رسم نمودار مخاطره کاپلان-مایر توزیع نمایی به عنوان مناسب‌ترین توزیع برای زمان بقای این داده‌ها در نظر گرفته شد.

چگونگی تحلیل مطالعه پیش رو شبیه پژوهش Omurlu و همکاران در سال ۲۰۰۹ میلادی است؛ با این تفاوت که در آن یک‌بار پیشین‌ها را آگاهی‌بخش و یک‌بار ناآگاهی‌بخش در نظر گرفته و به مقایسه آن‌ها با کاکس پرداخته است، و در نهایت به عملکرد بهتر بیز با پیشین‌های آگاهی‌بخش پی بردند. به علاوه عملکرد کاکس و بیز با پیشین‌های ناآگاهی‌بخش یکسان به دست آمد (۱۲).

Calle در سال ۲۰۰۵ میلادی و Ibrahim (۲۰۰۱) گزارش نموده‌اند که اگر هیچ اطلاعی در مورد پارامترها از مطالعه‌های پیشین به دست نیاید، و توزیع پیشین پارامترها را ناآگاهی‌بخش در نظر گرفته شد؛ آن‌گاه کاکس و بیز منجر به یافته‌های یکسان خواهند شد (۱۳، ۱۴).

بنا به اطلاعات نویسندگان تا به حال مطالعه‌ای برای مقایسه بیز و روش‌های متداول تحلیل بقا روی داده‌های سرطان پستان در

از معنی‌دارترین متغیرها به دست آمد.

با استناد به یافته‌ها می‌توان به این نتیجه رسید که عوامل پیش‌آگهی در هر مدل یکسان هستند، اما با بررسی فاصله‌ی اطمینان میزان مخاطره متغیرها می‌توان به این نکته رسید که دقت روش بیز در برآورد پارامترها بیش‌تر بوده به دلیل این‌که فاصله‌های اطمینان کوتاه‌تری از میزان مخاطره در اختیار قرار می‌دهد و تقریباً فاصله‌های به دست آمده در مدل‌های بیز ۲۰ درصد کوتاه‌تر از فاصله‌های اطمینان برازش مدل کاکس است. به علاوه با مقایسه معیار DIC در هر مدل می‌توان عملکرد بهتری برای بیز پارامتری قائل شد.

در گسترده‌ترین مطالعه در زمینه سرطان پستان در ایران، که توسط رضائیان‌زاده و همکاران در سال ۲۰۰۹ میلادی در بررسی بقا و عوامل مؤثر بر آن در مناطق جنوب ایران در استان فارس انجام دادند، سه عامل اصلی موجود در این مطالعه به عنوان اثرگذارترین فاکتورهای پاتوبیولوژیک در بقای بیماران به دست آمد، اما در آن مطالعه مقایسه‌ای بین مدل‌های مختلف انجام نگرفت و تنها بقای کلی بر اساس جدول عمر و نمودارهای کاپلان-مایر مورد بررسی قرار گرفت (۷).

نتیجه‌گیری

با توجه به یافته‌های این مطالعه، متغیرهای وابسته به ویژگی‌های بالینی بیماری در مرگ‌ومیر تأثیر اصلی را داشتند و بنابراین تشخیص زودرس سرطان و پیگیری در مراحل اولیه در افزایش بقای بیماران مهم به نظر می‌رسد.

تشکر و قدردانی

این مقاله قسمتی از پایان‌نامه کارشناسی ارشد آمار زیستی خانم سمیه خدارحمی با طرح شماره ۶۶۲۹-۹۲ می‌باشد که لازم است از معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی شیراز برای تأمین اعتبار این طرح و نیز همکاری صمیمانه خانم دکتر نعیمه اثماریان در کمک به برنامه‌نویسی این مطالعه، قدردانی به عمل آید.

در مطالعه‌ای با هدف مقایسه بقای بیماران سرطان پستان با عمل جراحی و بدون عمل جراحی، رابطه‌ی آماری معنی‌داری بین سن و بقا گزارش نکردند (۱۶، ۱۷).

در رابطه با درجه‌ی بدخیمی تومور باید عنوان کرد که در بیش‌تر مطالعه‌ها از نظر آماری معنی‌دار بوده است، مانند مطالعه‌ای که Rakha و همکاران روی ۱۸۳۱ بیمار انجام داده و در نهایت به این نتیجه رسیده‌اند که بیماران با درجه‌ی بدخیمی تومور نوع یک بقای بهتری نسبت به نوع ۲ و ۳ داشته‌اند (۱۸). در این مطالعه، هر سه سطح این متغیر (درجه‌ی بدخیمی) توسط تحلیل‌های تک‌متغیره و چند متغیره معنی‌دار نشان داده شد و نکته در خور توجه میزان مخاطره بیماران با درجه‌ی بدخیمی نوع سه است که تقریباً دو برابر نوع یک و دو می‌باشد.

در این پژوهش، گره‌های لنفوی درگیر که یکی از مهم‌ترین عوامل مؤثر بر بقای بیماران سرطان پستان است؛ از نظر آماری معنی‌دار گزارش شد که با یافته‌های مطالعه‌های حبیبی و همکاران (۲۰۰۸) و گوهری و همکاران (۲۰۰۹) که به بررسی بقای بدون بیماری بیماران سرطان پستان پرداخته‌اند، هم‌خوانی دارد (۱۹، ۲۰).

در این مطالعه از بین ۳۴۶ نفری که گره لنفوی درگیر نداشته‌اند، ۳۲۰ نفر زنده مانده و ۲۶ نفر فوت کردند، و در کل ۸۲ بیمار ۱۵ و یا بیش‌تر از ۱۵ گره درگیر داشتند که از میان آن‌ها ۲۷ نفر زنده مانده و ۵۵ نفر فوت نمودند. مطابق یافته‌های جدول‌های ۳ و ۲، احتمال زنده ماندن افراد بدون گره لنفوی درگیر تقریباً ۲۰ برابر از دسته‌ای است که بیش از ۱۵ گره لنفوی درگیر دارند.

در مطالعه خدابخشی و همکاران در سال ۹۰، که روی ۱۵۳ بیمار مبتلا به سرطان پستان انجام شد، متغیرهای درجه‌ی بدخیمی و تعداد گره‌های درگیر از نظر آماری معنی‌دار شده، اما به دلیل این‌که فقط ۲۰ درصد بیماران اندازه‌ی تومور بیش از ۵ سانتی‌متر داشتند، این متغیر ارتباطی با بقای بیمار نشان نداد (۲۱)؛ در حالی که در این مطالعه، چون بیش از ۴۵ درصد بیماران دارای اندازه‌ی تومور بین ۳-۶ سانتی‌متر بودند، اندازه‌ی تومور یکی

منابع

1. Boyd NF, Guo H, Martin LJ, Sun L, Stone J, Fishell E, et al. Mammographic density and the risk and detection of breast cancer. *New England Journal of Medicine*. 2007; 356: 227-36.
2. Zare N, Haem E, Lankarani KB, Heydari ST, Barooti E. Breast cancer risk factors in a defined population: weighted logistic regression approach for rare events. *Journal of breast cancer*. 2013; 16: 214-19.
3. Zare N, Ghanbari S, Salehi A. Effects of two chemotherapy regimens, anthracycline-based and CMF, on breast cancer

- disease free survival in the Eastern Mediterranean Region and Asia: a meta-analysis approach for survival curves. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2013; 14: 2013-17.
4. Blanchard DK, Shetty PB, Hilsenbeck SG, Elledge RM. Association of surgery with improved survival in stage IV breast cancer patients. *Annals of surgery.* 2008; 247: 732-38.
 5. Hasanpour Dehkordi A. Factors Affecting Quality of Life in Cancer Patients under Chemotherapy in Tehran (2004). *Journal of Kermanshah University of Medical Sciences.* 2006; 10: 110-19.
 6. Zare N, Doostfateme M, Rezaianzadeh A. Modeling of breast cancer prognostic factors using a parametric log-logistic model in Fars province, Southern Iran. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2012; 13: 1533-37.
 7. Rezaianzadeh A, Peacock J, Reidpath D, Talei A, Hosseini SV, Mehrabani D. Survival analysis of 1148 women diagnosed with breast cancer in Southern Iran. *BMC cancer.* 2009; 9: 168-178.
 8. Perperoglou A, Keramopoulos A, van Houwelingen HC. Approaches in modelling long-term survival: an application to breast cancer. *Statistics in medicine.* 2007; 26: 2666-85.
 9. Kleinbaum DG, Klein M. Evaluating the proportional hazards assumption. *Survival analysis: Springer;* 2012. 161-200.
 10. Ibrahim JG, Chen MH, Sinha D. Bayesian survival analysis: Wiley Online Library; 2005, 17-26, first edition.
 11. Kéry M, Schaub M. Bayesian population analysis using WinBUGS: a hierarchical perspective: Academic Press; 2012, 22-44, first edition.
 12. Omurlu IK, Ozdamar K, Ture M. Comparison of Bayesian survival analysis and Cox regression analysis in simulated and breast cancer data sets. *Expert systems with applications.* 2009; 36: 11341-46.
 13. Calle ML, Hough G, Curia A, Gómez G. Bayesian survival analysis modeling applied to sensory shelf life of foods. *Food quality and preference.* 2006; 17: 307-12.
 14. Ibrahim JG, Chen M-H, Sinha D. Criterion-based methods for Bayesian model assessment. *Statistica Sinica* 2011; 11: 419-44.
 15. Baghestani AR, Hajizadeh E, Fatemi SR. Bayesian analysis for survival of patients with gastric cancer in Iran. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention.* 2009; 10: 823-26.
 16. Heydari ST, Mehrabani D, Tabei S, Azarpira N, Vakili M. Survival of breast cancer in southern Iran. *Iranian Journal of Cancer Prevention.* 2012; 2: 51-54.
 17. Akbari M, Khayamzadeh M, Khoshnevis S, Nafisi N, Akbari A. Five and ten years survival in breast cancer patients mastectomies vs. breast conserving surgeries personal experience. *Iranian Journal of Cancer Prevention.* 2012; 1: 53-56.
 18. Rakha EA, El-Sayed ME, Lee AH, Elston CW, Grainge MJ, Hadi Z, et al. Prognostic significance of Nottingham histologic grade in invasive breast carcinoma. *Journal of Clinical Oncology.* 2008; 26: 3153-58.
 19. Gohari MR, Mahmoudi M, Mohammed K, Pasha E, Khodabakhshi R. Recurrence in breast cancer. Analysis with frailty model. *Saudi medical journal.* 2006; 27: 1187-93.
 20. Habibi G, Leung S, Law JH, Gelmon K, Masoudi H, Turbin D, et al. Redefining prognostic factors for breast cancer: YB-1 is a stronger predictor of relapse and disease-specific survival than estrogen receptor or HER-2 across all tumor subtypes. *Breast Cancer Res.* 2008; 10: R86- 93.
 21. Khodabakhshi R, Reza Gohari M, Moghadamifard Z, Foadzi H, Vahabi N. Disease-Free Survival of Breast Cancer Patients and Identification of Related Factors. *Razi Journal of Medical Sciences.* 2011; 18: 27-33.

The Role of Prognostic Factors on the Survival of Breast Cancer Patients: Bayesian Approach

zare N¹, Khodarahmi S², Rezaianzadeh A³

1- Department of Biostatistics, School of Medicine, Infertility Research Center, Shiraz University of Medical Sciences, Shiraz, Iran

2- Department of Biostatistics, School of Medicine, Shiraz University of Medical Sciences, Shiraz, Iran

3- Department of Epidemiology, School of Health, Shiraz University of Medical Sciences, Shiraz, Iran

Corresponding author: Zare N, najfzare@sums.ac.ir

Background and Objectives: Breast cancer is one of the most common cancers among women and is the second main cause of death after lung cancer. The objective of this study was to use the Bayes model to analyze the prognostic effects on the survival of the women with breast cancer after surgery in the south of Iran.

Methods: The data was collected 1192 women who had breast cancer in Namazi Hospital Research Center between 2001 and 2006. The complete information of only 1148 of them was registered. Parametric Bayes and Bayes Cox methods were used. Considering 0.05 as the level of significance, the data analysis was done using the WinBUGS14 software.

Results: The mean age of the patients (at the time of diagnosis) was 47 years in this study. Cox one-variable analysis showed a significant relationship between survival and smoking ($P=0.009$), bone metastasis ($P=0.01$), the number of lymph nodes ($P=0.001$), the tumoral level of malignancy ($P=0.001$), the surgical method ($P=0.015$), financial status ($P=0.025$), and the tumor size ($P=0.001$). By fitting Bayes models the variables tumor size, level of malignancy and number of lymph nodes were significant.

Conclusion: The results showed that clinicopathological features of cancer had a significant role in the survival of the patients.

Keywords: Survival, Breast cancer, Bayesian model, Level of malignancy, Lymph nodes