

Determining the Factors Correlated with Breast Cancer Recurrence Using the Poisson Beta-Weibull Non-Mixture Cure Model

Ghasemi F¹, Olfatbakhsh A², Rasekhi AA^{1*}, Haghighat Sh^{2*}

¹ Department of Biostatistics, Faculty of Medical Sciences, Tarbiat Modares University, Tehran, Iran

² Clinical Research Department, Breast Cancer Research Center, Motamed Cancer Institute, ACECR, Tehran, Iran

Receive: 22/4/2020
Accepted: 15/7/2020

*Corresponding Author:
sha_haghighat@yahoo.com
rasekhi@modares.ac.ir

Ethics Approval:
IR.TMU.REC.1396.547

Abstract

Introduction: Therapies for many of diseases, especially cancer, have been improved significantly in the recent years, resulting in an increase in the number of patients who do not experience mortality. Therefore, the application of cure models is more suitable for survival analysis in this population than the usual survival models are. The aim of this study was to estimate the recurrence-free cure rate of breast cancer using the Poisson Beta Weibull (PBW) cure model and to determine the correlating factors.

Methods: The data for this study came from a cohort of 271 breast cancer patients who had visited Motamed Cancer Institute, Tehran, between 1997 and 2006 and were followed up from 2013 to 2017. In this study, the time interval between diagnosis and recurrence of the disease was calculated, and the effect of factors was estimated using a Cox survival model as the most common method of survival analysis. Then, by calculating the cure rate from recurrence, the effect of factors on patients' survival and cure was analyzed using Weibull and PBWcure models. Data were analyzed using R, v 3.4.1, at a significance level of 5%.

Results: The results showed that 17 (6.3%) of patients experienced relapse after treatment. One-, 3-, and 5-year survival rates for the patients were 0.97, 0.96, and 0.93, respectively. The results of this study showed that PBW Model has a better fit to data with the smallest AIC. Based on this model, estrogen receptor positivity was a significant factor affecting patients' cure (HR = 0.27) and the cure fraction was estimated to be 92%.

Conclusion: Estrogen receptor positivity is the most important factor affecting patients' cure. The Poisson Beta Weibull cure model has a better fit to data. Since the model analyzes factors affecting both survival and cure, using this model is recommended in the analysis of the events with low incidence.

Keywords: Breast Cancer, Cure Fraction, Survival Analysis

بررسی عوامل موثر بر عود بیماری در مبتلایان به سرطان پستان با استفاده از مدل شفا یافته نامیخته پواسن بتا وایبل

فهیمه قاسمی^۱، آسیه الفت بخش^۲، علی اکبر راسخی^{۱*}، شهپر حقیقت^{۲*}

^۱ گروه آمار زیستی، دانشکده علوم پزشکی، دانشگاه تربیت مدرس، تهران، ایران

^۲ گروه پژوهشی بیماری‌های پستان، پژوهشکده سرطان معتمد، جهاد دانشگاهی، تهران، ایران

چکیده

تاریخ ارسال: ۹۹/۲/۳

تاریخ پذیرش: ۹۹/۴/۲۵

* نویسنده مسئول:

sha_haghighat@yahoo.com

rasekhi@modares.ac.ir

مقدمه: در سال‌های اخیر درمان در بسیاری از بیماری‌ها بویژه سرطان‌ها پیشرفت قابل توجهی یافته است، بنابراین تعداد بیمارانی که مرگ را تجربه نمی‌کنند افزایش یافته است و در نتیجه بکارگیری مدل‌های شفایافتگی مؤثرتر از مدل‌های معمول بقا است. هدف از این مطالعه برآورد نسبت شفای بدون عود سرطان پستان با استفاده از مدل شفا یافته نامیخته پواسن بتا وایبل و بررسی عوامل موثر آن می‌باشد.

روش بررسی: در این مطالعه کوهورت از اطلاعات ۲۷۱ بیمار مبتلا به سرطان پستان استفاده شد که در سال‌های ۱۳۸۵-۱۳۷۶ به پژوهشکده سرطان معتمد جهاد دانشگاهی مراجعه کرده بودند. فاصله زمانی تشخیص بیماری تا رخداد عود بیماری محاسبه شد و تاثیر عوامل موثر بر آن ابتدا با استفاده از مدل بقای کاکس به عنوان معمول‌ترین روش تحلیل بقا برآورد شد. سپس با محاسبه نسبت شفایافتگی از عود، تاثیر عوامل موثر بر بقا و شفای بیمارانی با استفاده از مدل‌های وایبل و شفایافته نامیخته بتا وایبل پواسون تحلیل شد. تحلیل داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار R 3.4.1 انجام شد و سطح معنی‌داری ۵ درصد در نظر گرفته شد.

یافته‌ها: نتایج این مطالعه نشان داد که ۱۷٪ (۶/۳٪) نفر از بیماران پس از درمان دارای عود بودند. بقای یک، سه و پنج ساله بیماران به ترتیب ۰/۹۷، ۰/۹۶ و ۰/۹۳ بود. نتایج نشان داد مدل بتا وایبل پواسون با کمترین معیار آکائیکه، بهترین برازش را به داده‌ها دارد. براساس این مدل، گیرنده استروژن مثبت از عوامل موثر بر شفایافتگی بود ($HR=0.27$) و نسبت شفایافتگی ۹۲٪ برآورد شد.

نتیجه‌گیری: مطابق نتایج این مطالعه، متغیر گیرنده استروژن مثبت بعنوان عامل موثر بر شفای بیماری شناخته شد. مدل شفایافته بتا وایبل پواسون برازش بهتری به داده‌ها داشت. به دلیل این که این مدل علاوه بر عوامل مؤثر بقا، عوامل مؤثر بر شفایافتگی را نیز تحلیل می‌کند، استفاده از این مدل در بررسی پیامدهایی با رخداد کم پیشنهاد می‌شود.

واژه‌های کلیدی: تحلیل بقا، سرطان پستان، نسبت شفایافتگی

مقدمه

آمار سرطان برای برآورد نرخ شیوع مرگ و میر و بقا امری ضروری است. سرطان پستان یکی از شایع ترین بدخیمی و علت اصلی مرگ و میر زنان در دنیا است (۱). سرطان پستان حدود ۲۵٪ از کل سرطان در زنان را تشکیل می دهد و سالیانه تعداد قابل توجهی بر اثر این بیماری از دنیا می روند. تشخیص و درمان به موقع سرطان پستان یکی از مهم ترین چالش های محققین علوم پایه پزشکی به شمار می رود (۲). بعد از سرطان پوست سرطان پستان شایع ترین سرطان در ایران است. اما هنوز مرگ و میر کمتری نسبت به کشورهای صنعتی غربی دارد (۳). در مطالعاتی که در سایر کشورها انجام شده است سرطان پستان را به عنوان شایع ترین سرطان زنان معرفی کرده اند و در برخی مطالعات به خصوص در کشورهای منطقه خاورمیانه نیز روند بروز این بیماری را رو به افزایش اعلام کرده اند (۴). جراحی، درمان اصلی این بیماری است. چند نوع جراحی وجود دارد که شامل جراحی با حفظ پستان و ماستکتومی رادیکال تعدیل یافته است. معاینات مرتب و تشخیص زود هنگام از جمله عوامل حیاتی در پیشگیری و کنترل این بیماری می باشند (۵، ۶).

تحلیل بقا از نظر علم آمار مجموعه ای از روش های آماری است که داده های مربوط به فاصله زمانی ورود به مطالعه تا وقوع پیشامد مورد نظر را تحلیل می کند. از جمله مواردی که می تواند مصداق پیشامد مورد نظر باشد، زمان عود یک بیماری، مرگ و مثال هایی از این قبیل است. در تحلیل بقا، اغلب با پدیده های به نام سانسور مواجه هستیم. سانسور ویژگی خاص داده های بقا به ویژه در علوم زیستی است و هنگامی رخ می دهد که در جریان مطالعه برخی از افراد پیشامد مورد نظر را تا پایان زمان پیگیری تجربه نکنند. برای مثال اگر پیشامد مورد نظر مرگ باشد، بعضی از بیماران ممکن است در پایان دوره پیگیری هنوز زنده باشند. گاهی نیز در یک مطالعه افرادی قبل از اتمام دوره پیگیری از دسترس خارج می شوند. در این صورت زمان بقای این افراد نامعلوم بوده و یا به اصطلاح زمان بقای آن ها سانسور شده است. شفا به صورت عدم رخداد پیشامد مورد نظر در طی مدت مطالعه تعریف می شود. بنابراین در تحلیل بقا تنها افرادی مورد بررسی قرار می گیرند که پیشامد مورد نظر را تجربه کرده اند، اما در تحلیل شفا تمام افرادی که وارد مطالعه شده اند (چه

افرادی که پیشامد را تجربه کرده اند و چه افرادی سانسور شده اند) مورد بررسی قرار می گیرند.

مدل های رگرسیونی نقش مهمی در تحلیل داده های بقا ایفا می کنند. این مدل ها اغلب فرض می کنند که همه افراد مورد مطالعه مستعد به پیشامد مورد نظر هستند و در نهایت آن را تجربه خواهند کرد. با این حال موقعیت هایی وجود دارند که نسبتی از افراد پیشامد مورد نظر را تجربه نمی کنند. این افراد که پیشامد مورد نظر را تجربه نمی کنند، شفایافته نامیده می شوند (۱). در این گونه موارد استفاده از مدل های متداول بقا مانند مدل نیمه پارامتری کاکس و یا مدل های پارامتری وایبل و نمایی و غیره مناسب نیست. زیرا این مدل ها فرض بر این است که همه افراد مورد مطالعه تا پایان مطالعه پیشامد مورد نظر را تجربه می کنند. در نتیجه نسبتی از افراد که پیشامد مورد نظر را تجربه نکرده اند در مدل به حساب نمی آیند (۷، ۸) و برآوردهای نادرستی از پارامترهای مدل به دست خواهد آمد.

برای این گونه داده ها از مدل های شفایافته (cure) استفاده می کنیم (۹). در تحلیل داده ها، اغلب بقای بیش از ۵ سال به عنوان شفایافتگی در نظر گرفته می شود (۱). هدف اصلی مدل های شفایافته برآورد نسبت افراد شفایافته (ایمن) و برآورد تابع بقا برای افراد مستعد و بررسی عوامل موثر بر این دو است (۲). مدل های شفا به دو گروه کلی مدل های شفایافته آمیخته (mixture) و مدل شفایافته نآمیخته (non-mixture) تقسیم بندی می شوند (۳) که تفاوت اساسی بین آن ها وجود دارد. در مدل شفایافته آمیخته جامعه به دو گروه افراد شفایافته و غیرشفایافته تقسیم می شوند که هر کدام از این دو بخش پارامترهای مربوط به خود را دارند و با داده ها برآورد می شوند. مدل شفایافته نآمیخته این تفکیک را در نظر نمی گیرند و با خواص توزیع های آماری ساخته می شود. در این مقاله از ترکیب توزیع شمارشی پواسون و توزیع بتا وایبل استفاده شده است. مدل بتا وایبل پواسون با شناسایی عوامل موثر بر رخداد و در نظر گرفتن عوامل رقابتی نامعلوم (مانند پیامدهای روان شناختی همچون اضطراب، افسردگی، بلا تکلیفی، کاهش کیفیت زندگی، نگرانی های مرتبط با تصویر بدنی و...) که با توزیع پواسون مدل بندی می شود یکی از این مدل ها است. مدل شفایافته نآمیخته بتا وایبل پواسون باعث می شود سیر طبیعی بیماری بهتر توصیف

حضور فرد در مطالعه از زمان ورود بیمار تا عود موضعی تومور سرطان پستان) و متغیرهای سن، وضعیت تاهل، تحصیلات، سابقه فامیلی (درگیری در فامیل درجه یک یا دو)، درجه تومور، اندازه تومور، درگیری غدد لنفاوی، گیرنده استروژن و نوع جراحی به عنوان متغیر مستقل در نظر گرفته شد.

نسبت شفا یافتگی این بیماران پس از درمان تعیین می شود و آنهایی که در پایان دوره مورد بررسی هنوز عود نداشتند به عنوان افراد شفا یافته و کسانی که پس از زمان معینی اطلاعاتی در مورد آنها وجود ندارد سانسور راست در نظر گرفته می شوند.

در این مطالعه، برای شناسایی وجود افراد شفا یافته از نمودار کاپلان-مایر استفاده شد. به این صورت که اگر نمودار تابع بقا قبل از رسیدن به صفر به صورت خط افقی و مستقیم ادامه یابد بیانگر حضور افراد شفا یافته خواهد بود. سپس مدل رگرسیون کاکس و مدل های وایبل و بتا وایبل پواسون به داده ها برازش داده شد و پارامترهای مدل با روش بیشینه درست نمایی برآورد شد. برای مقایسه مدل ها از معیار اطلاعات آکائیکه (AIC) استفاده شد. هر چه مقدار AIC کمتر باشد مدل پیشنهادی کارایی بهتری دارد. برای تحلیل داده ها از نرم افزارهای R 3.4.1 استفاده و همچنین سطح معنی داری ۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

یافته ها

در این مطالعه ۲۷۱ زن مبتلا به سرطان پستان مورد بررسی قرار گرفتند. میانگین، انحراف معیار و میانه سن بیماران به ترتیب ۴۶/۱۰، ۱۱/۰۶۹ و ۴۶ سال بود. در این مطالعه بقای عاری از عود ۱، ۳ و ۵ ساله به ترتیب با ۰/۹۷، ۰/۹۶ و ۰/۹۲ به دست آمد.

از تعداد ۲۷۱ بیمار ۱۷ (۶/۳٪) نفر دارای عود بودند و تعداد ۲۵۴ (۹۳/۷٪) نفر از آن ها دارای عود نبودند که به عنوان سانسور از راست در نظر گرفته می شود. جدول ۱ مشخصات جمعیتی و بالینی افراد تحت مطالعه را در جمعیت کلی و به تفکیک افراد با و بدون عود نمایش می دهد. همان گونه که در اطلاعات ارایه شده در جدول مشاهده می شود اکثریت افراد (۶۵/۳٪) سن ۵۰ سال و بالاتر داشتند. اندازه تومور ۵-۲ سانتی متر، درگیری غدد لنفاوی، جراحی ماستکتومی، و مثبت بودن گیرنده استروژن به ترتیب در ۶۱/۳٪، ۵۹٪، ۸۳/۴٪ و ۶۴/۶٪ افراد

شود و اطلاعات دقیق تری به منظور انتخاب استراتژی های درمانی مناسب در اختیار محققین قرار داد. جزئیات و جنبه های نظری این مدل به تفصیل در مطالعه Ortega ذکر شده است (۱). مدل شفا یافته پواسن بتا وایبل می تواند بر پایه تعداد سلول های سرطانی باقی مانده بعد از درمان نیز در نظر گرفته شود. دیدگاه نظری این مدل بر این اساس شکل می گیرد که می توان بیماری را به تعداد سلول های سرطانی باقی مانده پس از درمان ربط داد و تعداد سلول ها را با توزیع پواسون مدل بندی کرد (۴) زیرا این توزیع برای شمارش تعداد یک پدیده به کار می رود. اگر مرگ یا عود تومور رخ ندهد، بیمار به عنوان شفا یافته در نظر گرفته شود (۱).

جنبه های ریاضی این مدل در مقاله ای که در سال ۱۳۹۸ در خصوص پیامد مرگ منتشر شد، بیان شده است (۴). از مزیت های مدل شفا یافته، این است که در این مدل ها عوامل موثر بر توابع بقا و نسبت شفا یافتگی همزمان بررسی می شود (۸، ۱۰). در این مطالعه هدف تعیین عوامل موثر بر شفا (عدم رخداد عود) بیماران مبتلا به سرطان پستان با استفاده از توزیع آماری بتا وایبل پواسون است. نتایج این تحقیق می تواند به معرفی یک مدل آماری مناسب در مطالعات بقا منجر شود.

مواد و روش ها

این مطالعه یک مطالعه طولی از نوع بقا است و جامعه آماری در این مطالعه عبارت است از بیماران مبتلا به سرطان پستان که توسط پژوهشکده سرطان معتمد جهاد دانشگاهی شهر تهران جمع آوری شده است. به دلیل داده گمشده در مجموعه کل داده ها و کامل نبودن اطلاعات بیماران، تعداد ۲۷۱ زن مورد مطالعه قرار گرفتند که در یک دوره ۱۰ ساله بین ۱۳۷۶ تا ۱۳۸۵ به این کلینیک مراجعه کرده بودند و تا سال ۱۳۹۲ تحت پیگیری بوده اند. این بیماران در یکی از مراحل ۱-۳ سرطان پستان بودند، تحت یکی از عمل های جراحی ماستکتومی رادیکال تعدیل یافته یا حفظ پستان قرار گرفته و سپس درمان های کمکی از قبیل شیمی درمانی، رادیوتراپی، هورمون تراپی دریافت نموده بودند و حداقل به مدت ۵ سال پیگیری شدند. متغیر پاسخ، زمان عود تومور بیمار بود که فاصله زمانی بین تشخیص بیماری تا بروز عود موضعی یا تاریخ پیگیری انجام شده (در موارد عدم بروز عود) تعریف شد. مدت زمان

شرکت کننده مشاهده شد. همچنین ۹۴/۵٪، ۹٪ و ۸۰/۴٪ از بیماران شیمی درمانی، رادیوتراپی و هورمون درمانی دریافت کرده بودند. شکل ۱ نمودار بقای کاپلان-مایر برآورد شده از داده ها را نشان می دهد. همان طور که مشاهده می شود مسطح شدن نمودار قبل از رسیدن به نقطه صفر بیانگر حضور افراد شفایافته در مطالعه است. در این تحلیل مدل های کاکس، وایبل و پواسن بتا وایبل به داده ها برازش داده شد. لازم به ذکر است که انجام هر یک از درمان های جدول ۱ با مرحله و مشخصات تومور هم خطی داشتند که بنابراین وارد مدل نشد. نتایج تحلیل مدل های کاکس و وایبل داد متغیر گیرنده استروژن از عوامل موثر بر میزان شفایافتگی بود. نتایج تحلیل مدل

شفایافته پواسن بتا وایبل نیز همین متغیر را به عنوان متغیر معنی دار نشان داد. جدول ۲ نتایج برازش مدل های ذکر شده را نشان می دهد. نتایج این تحلیل ها نشان داد که در بین مدل های برازش داده شده بر اساس معیار AIC مدل پواسن بتا وایبل (با کمترین مقدار) بهترین برازش را به داده ها دارد.

همچنین، در این مدل علاوه بر نسبت مخاطره (HR)، احتمال شفا (نسبت شفایافتگی) هم به صورت کلی و هم به ازای مقادیر خاص متغیر نیز قابل برآورد است. اگر ضریب رگرسیونی برای یک متغیر منفی باشد، اثر کاهشی بر روی مخاطره عود و بنابراین اثر افزایشی روی بقا و شفایافتگی دارد.

جدول ۱: جدول مشخصات جمعیتی و بالینی شرکت کنندگان در مطالعه

پارامتر	رسته	کل جمعیت تعداد(درصد)	افراد عود کرده تعداد(درصد)	افراد بدون عود تعداد(درصد)
سن	۵۰ سال و بالاتر	۱۷۷ (۶۵/۳)	۱۲ (۷۰/۶)	۱۶۵ (۶۵)
	کمتر از ۵۰ سال	۹۴ (۳۴/۷)	۵ (۲۹/۴)	۸۹ (۳۵)
تحصیلات	دیپلم و بالاتر	۱۳۵ (۴۹/۸)	۸ (۴۷/۱)	۱۲۷ (۵۰)
	زیر دیپلم	۱۳۶ (۵۰/۲)	۹ (۵۲/۹)	۱۲۷ (۵۰)
وضعیت تاهل	مجرد	۴۶ (۱۷)	۲ (۱۱/۸)	۴۴ (۱۷/۳)
	متاهل	۲۲۵ (۸۳)	۱۵ (۸۸/۲)	۲۱۰ (۸۲/۷)
اندازه تومور	کمتر از ۲	۵۲ (۱۹/۲)	۲ (۱۱/۸)	۵۰ (۱۹/۷)
	۲-۵	۱۶۶ (۶۱/۳)	۱۳ (۷۶/۵)	۱۵۳ (۶۰/۲)
	بزرگتر از ۵	۵۳ (۱۹/۵)	۲ (۱۱/۷)	۵۱ (۲۰/۱)
درجه تومور	۱	۴۳ (۱۵/۹)	۱ (۵/۹)	۴۲ (۱۶/۵)
	۲	۱۵۰ (۵۵/۴)	۹ (۵۲/۹)	۱۴۱ (۵۵/۵)
	۳	۷۸ (۲۸/۸)	۷ (۴۱/۲)	۷۱ (۲۸)
درگیری غدد لنفای	ندارد	۱۱۱ (۴۱)	۶ (۳۵/۳)	۱۰۵ (۴۱/۳)
	دارد	۱۶۰ (۵۹)	۱۱ (۶۴/۷)	۱۴۹ (۵۸/۷)
نوع جراحی	ماستکتومی رادیکال تعدیل یافته	۲۲۶ (۸۳/۴)	۱۴ (۸۲/۴)	۲۱۲ (۸۳/۵)
	حفظ پستان	۴۵ (۱۶/۶)	۳ (۱۷/۶)	۴۲ (۱۶/۵)
گیرنده استروژن	مثبت	۱۷۵ (۶۴/۶)	۶ (۳۵/۳)	۱۶۹ (۶۶/۵)
	منفی	۹۶ (۳۵/۴)	۱۱ (۶۴/۷)	۸۵ (۳۳/۵)
شیمی درمانی	ندارد	۱۵ (۵/۵)	۰ (۰)	۱۵ (۵/۹)
	دارد	۲۵۶ (۹۴/۵)	۱۷ (۱۰۰)	۲۳۹ (۹۴/۱)
رادیوتراپی	ندارد	۶۸ (۲۷)	۵ (۳۳/۳)	۶۳ (۲۶/۶)
	دارد	۱۸۴ (۷۳)	۱۰ (۶۶/۷)	۱۷۴ (۷۳/۴)
هورمون درمانی	ندارد	۵۳ (۱۹/۶)	۷ (۴۱/۲)	۴۶ (۱۸/۱)
	دارد	۲۱۸ (۸۰/۴)	۱۰ (۵۸/۸)	۲۰۸ (۸۱/۹)

جدول ۲: نتایج برازش مدل‌های کاکس، شفا یافته نا آمیخته و ایبل و بتا و ایبل پواسون در حضور متغیرهای پیشگو

پارامتر	رسته	مدل کاکس			وایبل			بتا و ایبل پواسون		
		برآورد	p-مقدار	HR	برآورد	p-مقدار	HR	برآورد	p-مقدار	HR
شکل بتا a		-	-	-	-	-	-	۳/۵۰۳	-	-
شکل بتا b		-	-	-	-	-	-	۴/۴۹۵	-	-
شکل وایبل		-	-	-	۰/۷۸۴	-	-	۰/۷۴۹	-	-
مقیاس وایبل		-	-	-	۰/۰۰۷	-	-	۰/۰۴۷	-	-
مقدار ثابت		-	-	-	-	-	-	-۲/۴۹۷	-	-
سن	۵۰ سال و بالاتر†	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	کمتر از ۵۰ سال	-۰/۰۳۹	۰/۹۴	۰/۹۶	۰/۰۷۰	۰/۹۰۰	۰/۹۳	-۰/۲۵۹	۰/۶۴۸	۰/۷۷
تحصیلات	دیپلم و بالاتر†	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	زیر دیپلم	۰/۱۷۳	۰/۷۳	۱/۱۹	۰/۰۷۶	۰/۸۸۰	۱/۰۸	-۰/۰۱۷	۰/۹۷۳	۰/۹۸
وضعیت تاهل	مجرد†	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	متاهل	۰/۳۶۷	۰/۶۴	۱/۴۴	۰/۳۳۳	۰/۶۷۱	۱/۳۹	۰/۰۵۹	۰/۹۳۲	۱/۰۶
اندازه تومور	کمتر از ۲†	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	۲-۵	۰/۷۶۷	۰/۳۴	۲/۱۵	۰/۶۵۸	۰/۴۱۴	۱/۹۳	۰/۵۲۳	۰/۴۹۴	۰/۶۹
	بزرگتر از ۵	-۰/۰۳۲	۰/۹۸	۰/۹۷	۰/۱۶۰	۰/۸۸۲	۰/۸۵	-۰/۰۵۴	۰/۹۵۶	۰/۹۵
درجه تومور	۱†	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	۲	۰/۸۱۷	۰/۴۴	۲/۲۶	۰/۸۱۳	۰/۴۴۴	۲/۲۵	۰/۳۱۲	۰/۷۰۵	۱/۳۷
	۳	۱/۰۱۳	۰/۳۵	۲/۷۵	۱/۱۲۵	۰/۳۰۲	۳/۰۸	۰/۴۸۰	۰/۴۸۰	۱/۶۲
درگیری غدد لنفاوی	ندارد†	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	دارد	۰/۲۲۰	۰/۶۸	۱/۲۴	۰/۲۵۹	۰/۶۲۵	۱/۳۰	۰/۱۲۵	۰/۸۰۷	۱/۱۳
نوع جراحی	ماستکتومی رادیکال	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	تعدیل یافته†	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	حفظ پستان	-۰/۰۱۷	۰/۹۸	۰/۹۸	۰/۰۸۵	۰/۹۰۰	۰/۹۲	-۰/۳۴۲	۰/۶۳۳	۰/۷۱
	منفی†	-	-	-	-	-	-	-	-	-
گیرنده استروژن	مثبت	-۱/۲۲۰	۰/۰۲*	۰/۲۹	۱/۱۸۷	۰/۰۲۳*	۰/۳۱	-۱/۳۱۵	۰/۰۱۱*	۰/۲۷
AIC		-				۲۸۵			۲۸۳	

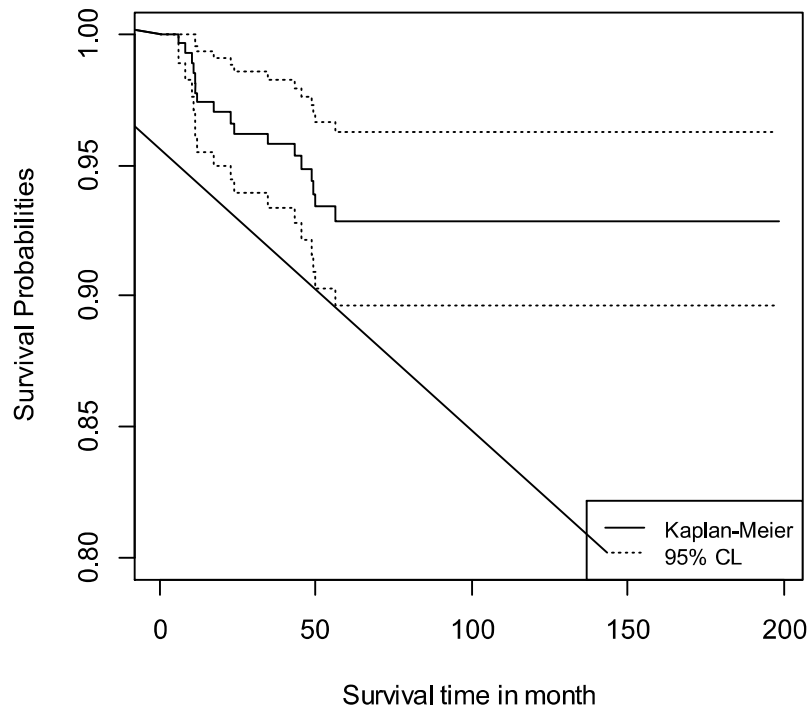
*: معنی داری در سطح ۰/۰۵ †: رده مرجع HR: نسبت مخاطره

شکل ۲ مدل پواسن بتا وایبل برازش داده شده را به همراه برآورد کاپلان-میر و نسبت شفا برآورد شده نشان می‌دهد. شکل ۳ نیز برآورد نسبت شفا یافتگی برای گیرنده استروژن مثبت و منفی را با استفاده از مدل پواسن بتا وایبل به همراه برآورد کاپلان-میر نشان می‌دهد. مدل به کار گرفته شده به خوبی به داده‌ها برازش دارد و نسبت شفا یافتگی را برای گیرنده استروژن مثبت ۹۶٪ و برای

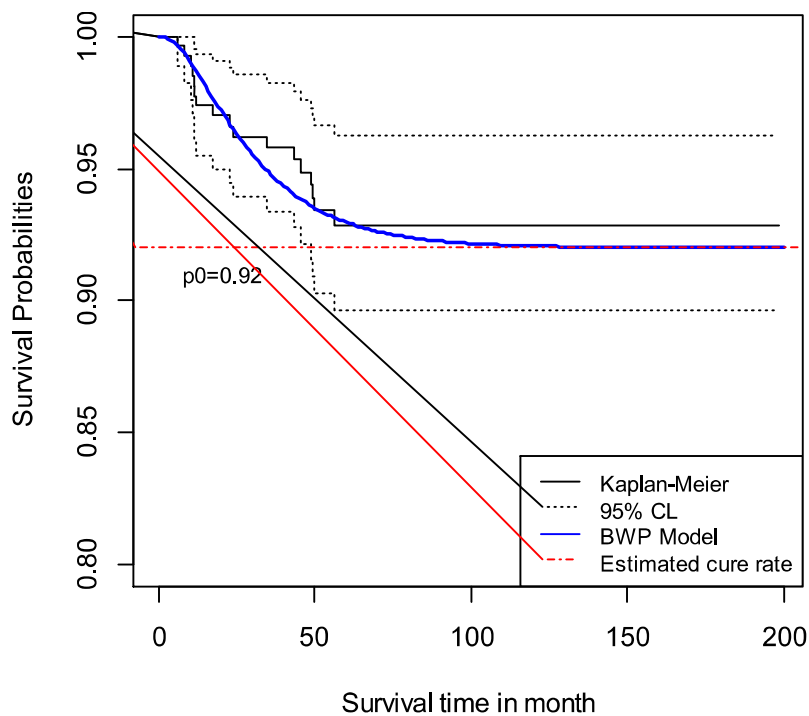
ضریب برآورد شده گیرنده استروژن مثبت مقدار ۰/۳۱۵- برآورد شد که با مقدار احتمال ۰/۰۱۱ معنی دار است. در نتیجه، مخاطره گیرنده استروژن مثبت ۰/۲۷ نسبت به گیرنده استروژن منفی برآورد شد که نشان‌دهنده تأثیر آن در کاهش مخاطره عود و افزایش احتمال شفا بیماران است. نسبت شفا یافتگی نیز ۹۲٪ بدست آمد.

می‌دهد. همان‌طور که مشاهده می‌شود نسبت شفایافتگی ۹۲٪ را نشان می‌دهد. شکل ۳ نشان‌دهنده این تحلیل در دو گروه گیرنده استروژن منفی و مثبت است.

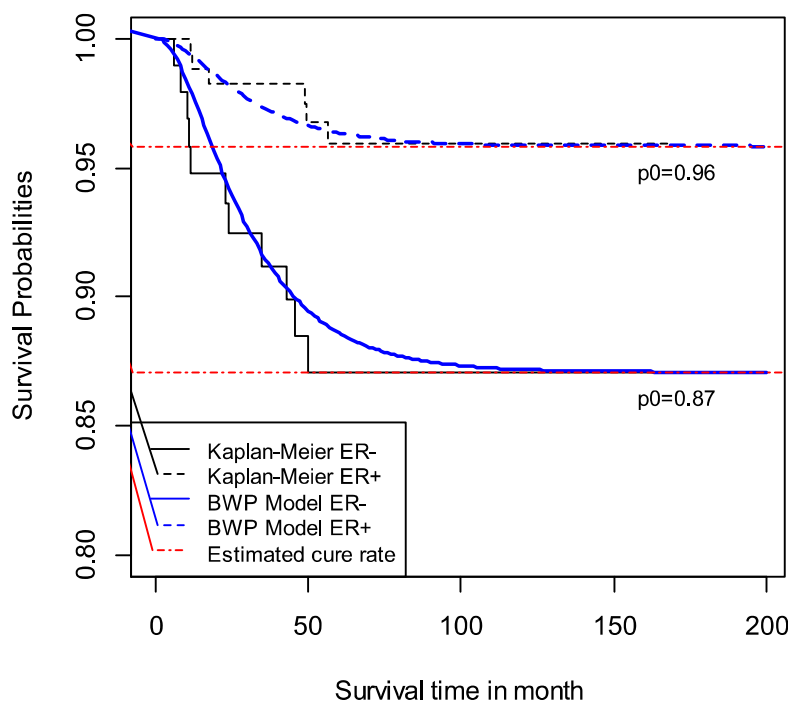
گیرنده استروژن منفی ۸۷٪ برآورد کرده است. شکل ۲ منحنی برآورد کاپلان مایر و منحنی تابع بقا حاصل از برازش مدل شفایافته ناآمیخته بتا وایبل پواسون را نشان



شکل ۱: نمودار بقای کاپلان-مایر برآورد شده از داده‌ها



شکل ۲: منحنی‌های کاپلان-مایر، تابع بقای پواسن بتا وایبل و نسبت شفایافتگی برآورد شده برای مبتلایان سرطان پستان



شکل ۳: منحنی‌های کاپلان-مایر، تابع بقای پواسن بتا وایبل و نسبت شفایافتگی برآورد شده در دو گروه گیرنده استروژن منفی (خط ممتد) و گیرنده استروژن منفی (خط چین) به همراه نسبت شفای برآورد شده در هر گروه

بحث

هدف از این مطالعه شناسایی عوامل موثر بر شفا (عدم رخداد عود) بیماران مبتلا به سرطان پستان با استفاده از مدل شفایافته پواسن بتا وایبل بود. در این مطالعه مدل‌های کاکس و وایبل نیز به داده‌ها برازش داده شد. نتایج مطالعه نشان داد که مدل شفایافته پواسن بتا وایبل برازش بهتری دارد. براساس این مدل، گیرنده استروژن مثبت از عوامل موثر بر نسبت شفایافتگی (عدم رخداد عود) بیماران شناخته شد. این مدل می‌تواند نسبت شفا یافتگی در متغیرهای مختلف زمینه‌ای را به ما با دقت بالاتری برآورد کند. با توجه به اینکه عدم رخ داد عود در طول ۵ سال پیگیری به عنوان شفایافته در نظر گرفته می‌شود و جامعه مورد بررسی در این مطالعه حداقل ۵ سال پیگیری شده است بنابراین دوره پیگیری کافی است و مدل شفایافته به‌خوبی می‌تواند داده‌ها را تحلیل کند. نسبت شفایافتگی در این مدل ۹۲٪ به‌دست آمد. که می‌تواند مبنایی برای پیش‌بینی زمان بقا و رخداد مرگ در زنان مبتلا به سرطان پستان باشد. شاید این مسئله تأکیدی بر اهمیت تشخیص زودهنگام سرطان پستان باشد که می‌توان با تعدیل عوامل مؤثر، احتمال عود بیماری را

کاهش و بنابراین شفا را افزایش داد. یکی از راه‌های مفید و مناسب برای بررسی هرگونه پیشرفت در درمان سرطان نظارت بر روند بقا بیماران در طول زمان است (۵). از زمان تشخیص تا رخداد پیشامد مورد نظر مهم‌ترین معیار درمان برای بیماران، پزشکان و سیاست‌گذاران است (۶). در سال‌های اخیر درمان در بسیاری از بیماری‌ها بویژه سرطان پیشرفت قابل توجهی یافته است. بنابراین با نسبتی از بیمارانی که پیشامد مورد نظر را تجربه نمی‌کنند مواجه هستیم. به عنوان مثال افرادی که مستعد ابتلا به رخداد پیشامد مورد نظر نیستند (۷). در ۲۰ سال اخیر مطالعات متعددی بر روی مدل‌های آماری شفا انجام شده است و پیشرفت‌های قابل توجهی حاصل شده است (۸). همچنین می‌توان به آشکار و همکاران (۹) اخلاقی و همکاران (۱۰)، یو و همکاران (۱۱)، رحیم‌زاده و همکاران (۱۲) اشاره نمود.

اما این مدل‌ها در همه زمینه‌ها رایج نیستند و بیشتر بر موضوعات مرتبط با سرطان متمرکز هستند. روش‌های آماری مختلفی برای برآورد و بررسی عوامل موثر بر رخداد مرگ و عود در این بیماران وجود دارد که بیشتر توسط مدل‌های استاندارد بقا (مدل کاکس، مدل‌های پارامتری) و

(analysis) انجام شود زیرا مرحله بیماری و سایر عوامل مخدوش گر موثر هستند و نوع عمل جراحی به تنهایی عامل عود نیست.

مطالعه حاضر نشان داد که مثبت بودن گیرنده استروژن با خطر عود کمتر و شفای بیشتر ارتباط دارد. در مورد معنی دار بودن ارتباط گیرنده ی استروژنی با عود بیشتر مطالعات نشان می دهند که در تومورهای لومینال A,B که گیرنده مثبت هستند، بیشترین موارد عود بعد از ۵ سال اتفاق می افتد و عودهای قبل از ۵ سال در تومورهای گیرنده منفی اتفاق می افتد (۲۳). علیرغم اینکه در این مطالعه فاصله زمانی تا عود مطابق تقسیم بندی فوق مدنظر محققین نبوده است، معیذا این ارتباط قابل توجیه است. به عبارت دیگر شاید گیرنده استروژنی به تنهایی نباید به عنوان عامل پروگنوستیک عود در نظر گرفته شود. بطور قطع وارد کردن نتایج نشانگرهایی چون HER2, KI67 می توانست برآورد دقیق تری از عوامل موثر بر عود ارایه نماید که در مطالعه ی حاضر به علت عدم دسترسی به این نشانگرها امکان پذیر نبود و بررسی آنها در مطالعات آتی پیشنهاد می شود. مدل های شفا یافته منعطف مانند مدل بتا وایبل پواسون که در این مطالعه به کار رفت، باعث می شوند سیر طبیعی بیماری بهتر توصیف شود و اطلاعات دقیق تری به منظور انتخاب استراتژی های درمانی مناسب در اختیار محققین قرار داد. یکی از محدودیت های مطالعه حاضر عدم ثبت دقیق اطلاعات و متغیرها در پرونده بیماران بود. ثبت ناقص اطلاعات باعث شد اطلاعات بسیاری از بیماران و همچنین متغیرهایی از مطالعه خارج شوند. به طور قطع تکرار چنین مطالعه ای با تعداد بیشتری از داده های احتمالی موثر بر عود بیماری در معرفی یک مدل ایده آل آماری کمک کننده خواهد بود.

نتیجه گیری

مطابق نتایج این مطالعه، متغیر گیرنده استروژن مثبت به عنوان عامل موثر بر شفای بیماری شناخته شد. به نظر می رسد مدل پواسون بتا وایبل با دقت بیشتری می تواند داده هایی با رخ داد کم عود را تبیین نماید. با وجود این بررسی با داده های با حجم بالاتر و در نظر گرفتن سایر عوامل مرتبط احتمالی در عود می تواند در معرفی بهتر یک مدل کارا در شناسایی عوامل پروگنوستیک کمک کننده باشد.

بدون در نظر گرفتن سانسورشدگی زیاد انجام شده است (۱۳، ۱۴). در این مدل ها اغلب روی پیشامد مورد نظر (مرگ) متمرکز می شوند و در آنها توجهی به درصد بالای سانسور شدگی در مطالعه نمی شود (۱۵). مطالعات بسیاری با درصد بالای بیماران سانسور شده پایان می پذیرد که عدم توجه به درصد بالای سانسور شدگی در مطالعه می تواند نتایج نهایی را تحت تاثیر قرار دهند و در تحلیل داده ها ارببی ایجاد کند (۱۳، ۱۶، ۱۷). به طور کلی پیشگیری و درمان سرطان پستان مستلزم مطالعه دقیق فرآیند این بیماری است. در مطالعاتی که با درصد بالای سانسور شدگی زیادی پایان می پذیرند، مدل های شفا یافته می توانند سلول های سرطانی باقی مانده بعد از درمان را با استفاده از در نظر گرفتن یک متغیر پنهان بررسی کنند (۱۲). در مطالعه مقدماتی فرد و همکاران، نرخ ۳ ساله و ۵ ساله بقای عاری از عود، برای سرطان پستان ۰/۷۸ و ۰/۷۲ به دست آمد (۱۸). همچنین گوهری و همکاران نرخ بقای ۵ ساله بقای عاری از عود را ۰/۷۲ گزارش کردند (۱۹). در این مطالعه میزان بقای طولانی مدت (شفا) ۵ ساله عاری از عود سرطان پستان با استفاده از مدل بتا وایبل پواسون ۹۲٪ برآورد شد. در سرطان، بازگشت بیماری به صورت عود در همان عضو یا متاستاز در عضو دیگر دیده می شود (۲۰). ظهور متاستاز یا به دلیل ضعف بیمار و یا به عنوان عاملی برای شکننده تر شدن بیمار، سبب در معرض خطر قرار گرفتن بیشتر بیمار می شود (۲۱). در اکثر مطالعات مدل های شفا یافته، برای سرطان پروستات و سرطان پستان به کار می روند، اما اسپاستو از مدل های شفا یافته برای تحلیل داده های گروه سرطان کودکان استفاده می کند (۲۲). در اکثر مطالعات برای شناسایی عوامل موثر بر بقای مبتلایان سرطان پستان از آزمون های لگاریتم رتبه ای و تحلیل کاکس استفاده می کنند. مدل به کار گرفته شده در این مطالعه از سایر مدل های موجود (مدل های متداول بقا) انعطاف پذیرتر است؛ به این مفهوم که با بررسی عوامل موثر بر رخداد عود و احتمال شفا یافتگی بیماران می تواند برآورد دقیق تری از فرآیند سرطان پستان بدست آورد. در این مطالعه ارتباط معنی داری بین نوع عمل جراحی با عود بیماری مشاهده نشد. با توجه به نتایج مطالعه اخیر و مطالعات مشابه که مرور ساختاریافته چند مطالعه بزرگ است، به نظر می رسد در مورد عمل جراحی باید آنالیز در زیر گروه ها (Subgroup)

تشکر و قدردانی

این مطالعه برگرفته از پایان نامه کارشناسی ارشد در رشته آمار زیستی مصوب در دانشگاه تربیت مدرس با کد اخلاق IR.TMU.REC.1396.547 است.

تعارض منافع

نویسندگان این مقاله هیچ گونه تعارض منافی در خصوص مالکیت داده های مورد استفاده و نتایج ارائه شده ندارند.

References

- Ortega E, Cordeiro G, Campelo A, Kattan M, Cancho V. A power series beta Weibull regression model for predicting breast carcinoma. *Statistics in medicine*, 2015, 34.8: 1366-1388.
- Atoof F, Mahmoudi M, Zeraati H, Foroushani AR, Moravveji SA. Survival analysis of gastric cancer patients referring to Emam-Khomeini hospital using Weibull cure model. *Feyz Journals of Kashan University of Medical Sciences*. 2011;14(4).
- Martinez EZ, Achcar JA, Jácome AA, Santos JS. Mixture and non-mixture cure fraction models based on the generalized modified Weibull distribution with an application to gastric cancer data. *Computer methods and programs in biomedicine*. 2013; 112(3): 343-55.
- Ghasemi F, Rasekhi A, Haghighat S. Analyzing the Survival of Breast Cancer Patients Using Weibull and Poisson Beta-Weibull Non-Mixture Cure Models. *Research in Medicine*. 2018; 42 (4) :236-242.
- Abu Bakar M, Salah KA, Ibrahim NA. Cure fraction, modelling and estimating in a population-based cancer survival analysis. *Malaysian J Math Sci*. 2008;2:113-34.
- Andersson TM, Dickman PW, Eloranta S, Lambert PC. Estimating and modelling cure in population-based cancer studies within the framework of flexible parametric survival models. *BMC medical research methodology*. 2011;11(1):96.
- Asano J, Hirakawa A, Hamada C. Assessing the prediction accuracy of cure in the Cox proportional hazards cure model: an application to breast cancer data. *Pharmaceutical statistics*. 2014;13(6):357-63.
- Rama R, Swaminathan R, Venkatesan P. Cure models for estimating hospital-based breast cancer survival. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2010; 11(2):387-91.
- Achcar JA, Coelho-Barros EA, Mazucheli J. Cure fraction models using mixture and non-mixture models. *Tatra Mountains Mathematical Publications*. 2012;51(1):1-9.
- Akhlaghi AA, Najafi I, Mahmoodi M, Shojae A, Yousefifard M, Hosseini M. Survival analysis of Iranian patients undergoing continuous ambulatory peritoneal dialysis using cure model. *Journal of research in health sciences*. 2013;13(1):32-6.
- Yu X, De Angelis R, Andersson T, Lambert P, O'Connell D, Dickman P. Estimating the proportion cured of cancer: some practical advice for users. *Cancer epidemiology*. 2013; 37(6): 836-42.
- Rahimzadeh M, Baghestani AR, Gohari MR, Pourhoseingholi MA. Estimation of the cure rate in Iranian breast cancer patients. *Asian Pacific journal of cancer prevention*. 2014; 15(12):4839-42.
- Klein J, Moeschberger M. *Survival analysis techniques for censored and truncated data*. Second edition. Springer-Verlag: US, 2006.
- Kleinbaum D, Klein M. *Survival Analysis: A self-learning, Text, Third edition*. Springer: US, 2003.
- Collett D. *Modelling survival data in medical research text in statistical science*, Second edition. Chapman and Hall/CRC: UK, 2003.
- Maller R, Zhou X. *Survival analysis with long-term survivors*. Wiley & Sons: US, 1996.
- Collett D. *Modelling survival data in medical research*. Boca Raton: CRC press, Taylor & Francis group: UK, 2015.
- Abolghasemi J, Asadi Lari M, Mohammadi M, Salehi M. Effective factors in the appearance of metastasis in patients with breast cancer using frailty model. *Journal of Arak University of Medical Sciences*. 2013; 15(8):85-94.
- 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(89).
- Lamont EB, Herndon JE, Weeks JC, Henderson IC, Earle CC, Schilsky RL, et al. Measuring disease-free survival and cancer relapse using Medicare claims from CALGB

- breast cancer trial participants (companion to 9344). Journal of the National Cancer Institute. 2006;98(18):1335-8.
21. Gohari MR, Abolghasemi J, Mohammadi M. Prognostic factors of metastases in breast cancer patients using the recurrent Andersen-Gill model. Koomesh. 2013;14(4):483-9.
22. Sposto R. Cure model analysis in cancer: an application to data from the Children's Cancer Group. Statistics in medicine. 2002; 21(2):293-312.
23. Yang SH, Yang KH, Li YP, Zhang YC, He XD, Song AL, et al. Breast conservation therapy for stage I or stage II breast cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials. Ann Oncol. 2008;19(6):1039-44.