

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

Ghasemi F¹, Olfatbakhsh A², Rasekhi AA^{1*}, Haghighe 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_haghighe@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 ناآمیخته 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_haghigat@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 ناآمیخته 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 بودند. ابتدا با استفاده از مدل بقای کاکس به عنوان معمول ترین روش تحلیل بقا برآورد شد. سپس با محاسبه نسبت شفایافتگی از عود، تاثیر عوامل موثر بر بقا و شفای بیماران با استفاده از مدل‌های وایبل و شفایافتگی ناآمیخته بتا وایبل پواسون تحلیل شد. تحلیل داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار R ۳.۴.۱ 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 ۰/۹۲ برآورد شد.

نتیجه‌گیری: مطابق نتایج این مطالعه، متغیر گیرنده استروژن مثبت بعنوان عامل موثر بر شفای بیماری شناخته شد. مدل شفایافتگی 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

افرادی که پیشامد را تجربه کرده‌اند و چه افرادی سانسور شده‌اند) مورد بررسی قرار می‌گیرند.

مدل‌های رگرسیونی نقش مهمی در تحلیل داده‌های بقا ایفا می‌کنند. این مدل‌ها اغلب فرض می‌کنند که همه افراد مورد مطالعه مستعد به پیشامد مورد نظر هستند و در نهایت آن را تجربه خواهند کرد. با این حال موقعیت‌هایی وجود دارند که نسبتی از افراد پیشامد مورد نظر را تجربه نمی‌کنند. این افراد که پیشامد مورد نظر را تجربه نمی‌کنند، شفایافته نامیده می‌شوند (۱). در این گونه موارد استفاده از مدل‌های متداول بقا مانند مدل نیمه پارامتری کاکس و یا مدل‌های پارامتری وایبل و نمایی و غیره مناسب نیست. زیرا این مدل‌ها فرض بر این است که همه افراد مورد مطالعه تا پایان مطالعه پیشامد مورد نظر را تجربه می‌کنند. در نتیجه نسبتی از افراد که پیشامد مورد نظر را تجربه نکرده‌اند در مدل به حساب نمی‌آیند (۷، ۸) و برآوردهای نادرستی از پارامترهای مدل به دست خواهد آمد.

برای این گونه داده‌ها از مدل‌های شفایافته (cure) استفاده می‌کنیم (۹). در تحلیل داده‌ها، اغلب بقای بیش از ۵ سال به عنوان شفایافتگی در نظر گرفته می‌شود (۱). هدف اصلی مدل‌های شفایافته برآورد نسبت افراد شفایافته (ایمن) و برآورد تابع بقا برای افراد مستعد و بررسی عوامل موثر بر این دو است (۲). مدل‌های شفا به دو گروه کلی مدل‌های شفایافته آمیخته (mixture) و مدل شفایافته ناآمیخته (non-mixture) تقسیم‌بندی می‌شوند (۳) که تفاوت اساسی بین آن‌ها وجود دارد. در مدل شفایافته آمیخته جامعه به دو گروه افراد شفایافته و غیرشفایافته تقسیم می‌شوند که هر کدام از این دو بخش پارامترهای مربوط به خود را دارند و با داده‌ها برآورد می‌شوند. مدل شفایافته ناآمیخته این تفکیک را در نظر نمی‌گیرند و با خواص توزیع‌های آماری ساخته می‌شود. 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 رقباتی نامعلوم (مانند پیامدهای روان‌شناختی همچون اضطراب، افسردگی، بلا TLCI، کاهش کیفیت زندگی، نگرانی‌های مرتبط با تصویر بدنی و...) که با توزیع پواسون مدل‌بندی می‌شود یکی از این مدل‌ها است. مدل شفایافته ناآمیخته بتا وایبل پواسون باعث می‌شود سیر طبیعی بیماری بهتر توصیف

آمار سلطان برای برآورد نرخ شیوع مرگ و میر و بقا امری ضروری است. سلطان پستان یکی از شایع‌ترین بدخیمی و علت اصلی مرگ و میر زنان در دنیا است (۱). سلطان پستان حدود ۲۵٪ از کل سلطان در زنان را تشکیل می‌دهد و سالیانه تعداد قابل توجهی بر اثر این بیماری از دنیا می‌روند. تشخیص و درمان به موقع سلطان پستان یکی از مهم‌ترین چالش‌های محققین علوم پایه پژوهشی به شمار می‌رود (۲). بعد از سلطان پوست سلطان پستان شایع‌ترین سلطان 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 سلطان پستان را به عنوان شایع‌ترین سلطان زنان معرفی کرده‌اند و در برخی مطالعات به خصوص در کشورهای منطقه خاورمیانه نیز روند بروز این بیماری را رو به افزایش اعلام کرده‌اند (۴). جراحی، درمان اصلی این بیماری است. چند نوع جراحی وجود دارد که شامل جراحی با حفظ پستان و ماستکتومی رادیکال تعديل یافته است. معاینات مرتب و تشخیص زود هنگام از جمله عوامل حیاتی در پیشگیری و کنترل این بیماری می‌باشد (۵، ۶).

تحلیل بقا از نظر علم آمار مجموعه‌ای از روش‌های آماری است که داده‌های مربوط به فاصله زمانی ورود به مطالعه تا وقوع پیشامد مورد نظر را تحلیل می‌کند. از جمله مواردی که می‌تواند مصدق پیشامد مورد نظر باشد، زمان عود یک بیماری، مرگ و مثالهایی از این قبیل است. در تحلیل بقا، اغلب با پدیدهای به نام سانسور مواجه هستیم. سانسور ویژگی خاص داده‌های بقا به ویژه در علوم زیستی است و هنگامی رخ می‌دهد 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 می‌شوند. در این صورت زمان بقای این افراد نامعلوم بوده و یا به اصطلاح زمان بقای آن‌ها سانسور شده است. شفا به صورت عدم رخداد پیشامد مورد نظر در طی مدت مطالعه تعریف می‌شود. بنابراین در تحلیل بقا تنها افرادی مورد بررسی قرار می‌گیرند که پیشامد مورد نظر را تجربه کرده‌اند، اما در تحلیل شفا تمام افرادی که وارد مطالعه شده‌اند (چه

حضور فرد در مطالعه از زمان ورود بیمار تا عود موضوعی تومور سرطان پستان) و متغیرهای سن، وضعیت تأهل، تحصیلات، سابقه فامیلی (درگیری در فamilie 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 شفایافتگی این بیماران پس از درمان تعیین می‌شود و آن‌هایی که در پایان دوره مورد بررسی هنوز عود نداشتند به عنوان افراد شفایافت و کسانی که پس از زمان معینی اطلاعاتی در مورد آنها وجود ندارد سانسور راست در نظر گرفته می‌شوند.

در این مطالعه، برای شناسایی وجود افراد شفایافت 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 شفایافت خواهد بود. سپس مدل رگرسیون کاکس و مدل‌های وایبل و بتا وایبل پواسون به داده‌ها برازش داده شد و پارامترهای مدل با روش بیشینه درستنمایی برآورد شد. برای مقایسه مدل‌ها از معیار اطلاعات آکائیکه (AIC) استفاده شد. هر چه مقدار AIC کمتر باشد مدل پیشنهادی کارایی بهتری دارد. برای تحلیل داده‌ها از نرم‌افزارهای R 3.4.1 استفاده و همچنین سطح معنی‌داری ۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

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 آن‌ها دارای عود نبودند که به عنوان سانسور از راست در نظر گرفته می‌شود. جدول ۱ مشخصات جمعیتی و بالینی افراد تحت مطالعه را در جمعیت کلی و به تفکیک افراد با و بدون عود نمایش می‌دهد. همان‌گونه که در اطلاعات ارایه شده در جدول مشاهده می‌شود اکثرب افراد (۶۵/۳٪) سن ۵۰ سال و بالاتر داشتند. اندازه تومور ۲-۵ سانتی‌متر، 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 دقیق‌تری به منظور انتخاب استراتژی‌های درمانی مناسب در اختیار محققین قرار داد. جزئیات و جنبه‌های نظری این مدل به تفصیل در مطالعه Ortega ذکر شده است (۱). مدل شفایافت پواسن بتا وایبل می‌تواند بر پایه تعداد سلول‌های سرطانی باقی مانده بعد از درمان نیز در نظر گرفته شود. دیدگاه نظری این مدل بر این اساس شکل می‌گیرد که می‌توان بیماری را به تعداد سلول‌های سرطانی باقی‌مانده پس از درمان ربط داد و تعداد سلول‌ها را با توزیع پواسون مدل‌بندی کرد (۴) زیرا این توزیع برای شمارش تعداد یک پدیده به کار می‌رود. اگر مرگ یا عود تومور رخ ندهد، بیمار به عنوان شفایافت در نظر گرفته شود (۱).

جنبه‌های ریاضی این مدل در مقاله‌ای که در سال ۱۳۹۸ در خصوص پیامد مرگ منتشر شد، بیان شده است (۴). از مزیت‌های مدل شفایافت، این است که در این مدل‌ها عوامل موثر بر توابع بقا و نسبت شفایافتگی همزمان بررسی می‌شود (۸، ۱۰). در این مطالعه هدف تعیین عوامل موثر بر شفای (عدم رخداد عود) بیماران مبتلا به سرطان پستان با استفاده توزیع آماری بتا وایبل پواسون است. نتایج این تحقیق می‌تواند به معرفی یک مدل آماری مناسب در مطالعات بقا منجر شود.

مواد و روش‌ها

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 جمع‌آوری شده است. به دلیل داده گمشده در مجموعه کل داده‌ها 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 بوده‌اند. این بیماران در یکی از مراحل ۱-۳ سرطان پستان بودند، تحت یکی از عمل‌های جراحی ماستکتومی رادیکال تعدیل یافته یا حفظ پستان قرار گرفته و سپس درمان‌های کمکی از قبیل شیمی‌درمانی، رادیوتراپی، هورمون‌ترابی 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) تعريف شد. مدت زمان

شفایافته پواسن بتا وایبل نیز همین متغیر را به عنوان متغیر معنی دار نشان داد. جدول ۲ نتایج برآش مدل‌های ذکر شده را نشان می‌دهد. نتایج این تحلیل‌ها نشان داد که در بین مدل‌های برآش داده شده بر اساس معیار AIC مدل پواسن بتا وایبل (با کمترین مقدار) بهترین برآش را به داده‌ها 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.

شرکت‌کننده مشاهده شد. همچنین ۹۴/۵٪ و ۸۰/۴٪ از بیماران شیمی‌درمانی، رادیوتراپی و هورمون درمانی دریافت کرده بودند. شکل ۱ نمودار بقای کاپلان- مایر برآورد شده از داده‌ها را نشان می‌دهد. همان‌طور که مشاهده می‌شود مسطح شدن نمودار قبل از رسیدن به نقطه صفر بیانگر حضور افراد شفایافته در مطالعه است.

در این تحلیل مدل‌های کاکس، وایبل و پواسن بتا وایبل به داده‌ها برآش داده شد. لازم به ذکر است که انجام هر یک از درمان‌های جدول ۱ با مرحله و مشخصات تومور هم خطی داشتند که بنابراین وارد مدل نشد. نتایج تحلیل مدل‌های کاکس و وایبل داد متغیر گیرنده استروژن از عوامل موثر بر میزان شفایافتگی بود. نتایج تحلیل مدل

جدول ۱: جدول مشخصات جمعیتی و بالینی شرکت‌کنندگان در مطالعه

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

جدول ۲: نتایج برآش مدل‌های کاکس، شفایافته نا آمیخته وایبل و بتا وایبل پواسون در حضور متغیرهای پیشگو

												پارامتر
		بنا وایبل پواسون	بنا وایبل	وایبل	مدل کاکس	مدل کاکس	رسته					
		HR	p-مقدار	HR	p-مقدار	HR	p-مقدار	HR	p-مقدار	برآورد	رسته	
		-	-	۳/۵۰۳	-	-	-	-	-	-	-	شكل بتا a
		-	-	۴/۴۹۵	-	-	-	-	-	-	-	شكل بتا b
		-	-	۰/۷۴۹	-	-	۰/۷۸۴	-	-	-	-	شكل وایبل
		-	-	۰/۰۴۷	-	-	/۰۰۷	-	-	-	-	مقیاس وایبل
		-	-	-۲/۴۹۷	-	-	-	-	-	-	-	مقدار ثابت
		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	۰۵ سال و بالاتر*
	سن	۰/۷۷	۰/۶۴۸	-۰/۲۵۹	۰/۹۳	۰/۹۰۰	۰/۰۷۰	۰/۹۶	۰/۹۴	-۰/۰۳۹	-	کمتر از ۵۰ سال
	تحصیلات	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	دیپلم و بالاتر*
		۰/۹۸	۰/۹۷۳	-۰/۰۱۷	۱/۰۸	۰/۸۸۰	۰/۰۷۶	۱/۱۹	۰/۷۳	۰/۱۷۳	-	زیر دیپلم
	وضعیت تأهل	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	مجرد*
		۱/۰۶	۰/۹۳۲	۰/۰۵۹	۱/۳۹	۰/۶۷۱	۰/۳۳۳	۱/۴۴	۰/۶۴	۰/۳۶۷	-	متاهل
		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	کمتر از ۴۲
		۰/۶۹	۰/۴۹۴	۰/۵۲۳	۱/۹۳	۰/۴۱۴	۰/۶۵۸	۲/۱۵	۰/۳۴	۰/۷۶۷	-	۲-۵
	اندازه تومور	۰/۹۵	۰/۹۵۶	-۰/۰۵۴	۰/۸۵	۰/۸۸۲	۰/۱۶۰	۰/۹۷	۰/۹۸	-۰/۰۳۲	-	بزرگتر از ۵
		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	*۱
	درجه تومور	۱/۳۷	۰/۷۰۵	۰/۳۱۲	۲/۲۵	۰/۴۴۴	۰/۸۱۳	۲/۲۶	۰/۴۴	۰/۸۱۷	-	۲
		۱/۶۲	۰/۴۸۰	۰/۴۸۰	۳/۰۸	۰/۳۰۲	۱/۱۲۵	۲/۷۵	۰/۳۵	۱/۰۱۳	-	۳
	درگیری غدد	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	ندارد*
	لنفاوی	۱/۱۳	۰/۸۰۷	۰/۱۲۵	۱/۳۰	۰/۶۲۵	۰/۲۵۹	۱/۲۴	۰/۶۸	۰/۲۲۰	-	دارد
	نوع جراحی	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	ماستکتومی رادیکال
		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	تعديل یافته*
		۰/۷۱	۰/۶۳۳	-۰/۳۴۲	۰/۹۲	۰/۹۰۰	۰/۰۸۵	۰/۹۸	۰/۹۸	-۰/۰۱۷	-	حفظ پستان
		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	منفی*
	گیرنده استروژن	۰/۲۷	۰/۰۱۱*	-۱/۳۱۵	۰/۳۱	۰/۰۲۳*	۱/۱۸۷	۰/۲۹	۰/۰۲*	-۱/۲۲۰	-	ثبت
				۲۸۳	۲۸۵		-				AIC	

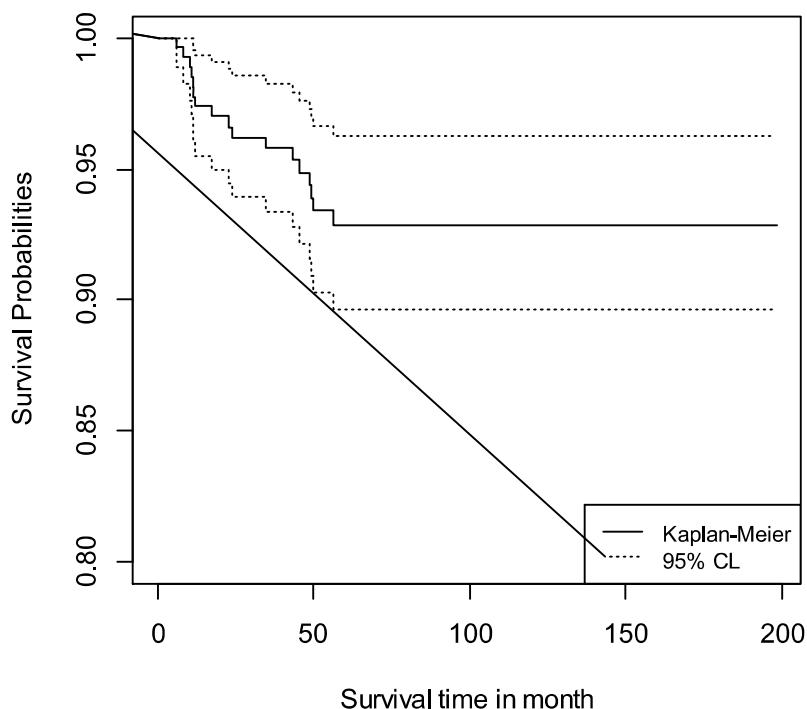
*: معنی داری در سطح ۰/۰۵ رده مرجع HR: نسبت مخاطره

شكل ۲ مدل پواسن بتا وایبل برآش داده شده را به همراه برآورد کاپلان-میر و نسبت شفای برآورد شده نشان می‌دهد. شکل ۳ نیز برآورد نسبت شفایافتگی 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 برآش دارد و نسبت شفایافتگی را برای گیرنده استروژن مثبت ۹۶٪ و برای

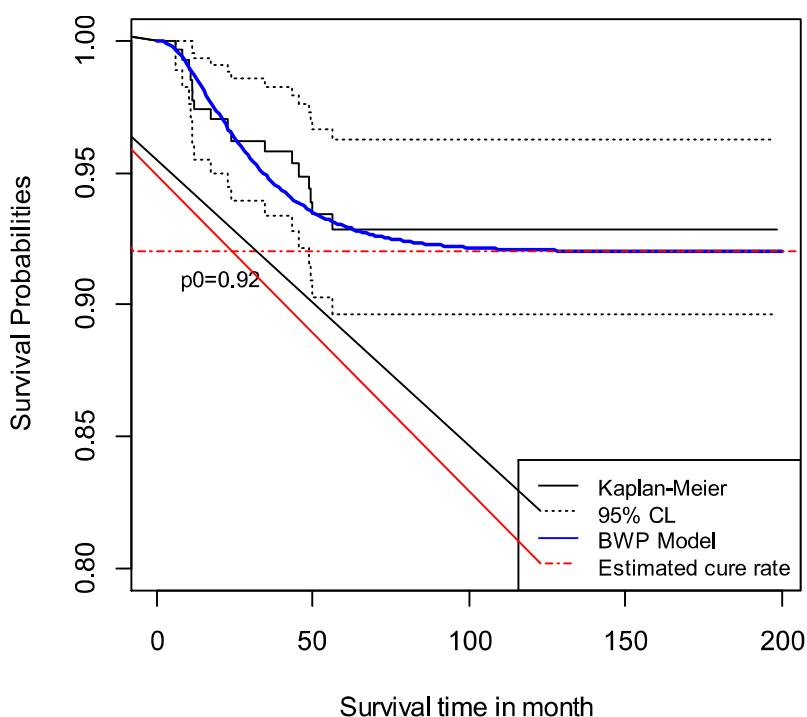
ضریب برآورد شده گیرنده استروژن مثبت مقدار -۰/۳۱۵ برآورد شد که با مقدار احتمال ۱۱/۰۰ معنی دار است. در نتیجه، مخاطره گیرنده استروژن مثبت ۰/۲۷ نسبت به گیرنده استروژن منفی برآورد شد که نشان‌دهنده تأثیر آن در کاهش مخاطره عود و افزایش احتمال شفای بیماران است. نسبت شفایافتگی نیز ۹۲٪ بدست آمد.

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.

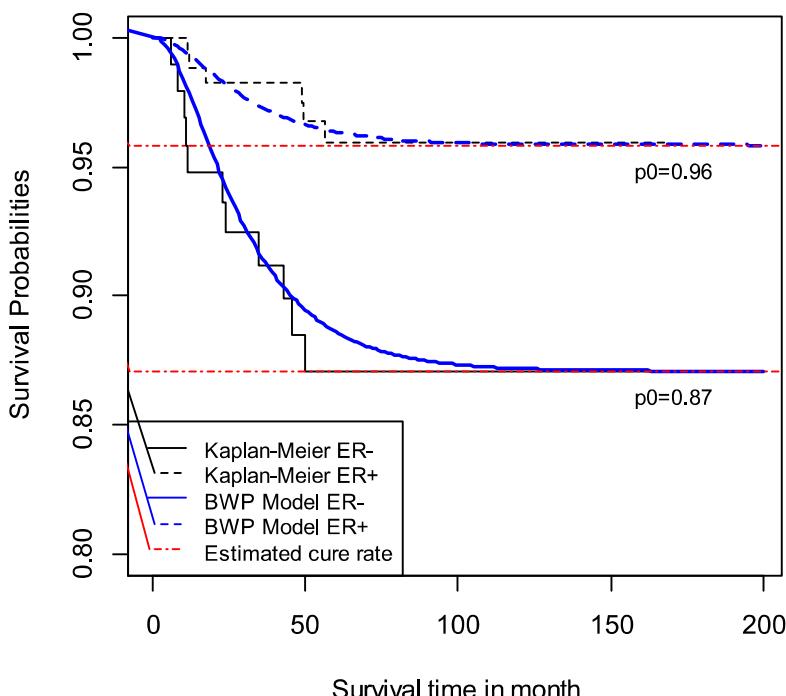
گیرنده استروژن منفی ۸۷٪ برآورد کرده است. شکل ۲ منحنی برآورد کاپلان‌مایر و منحنی تابع بقا حاصل از برآش مدل شفایافت نامیخته بتا وایبل پواسون را نشان



شکل ۱: نمودار بقای کاپلان-مایر برآورده از داده‌ها



شکل ۲: منحنی‌های کاپلان-مایر، تابع بقای پواسن بتا وایبل و نسبت شفایافتگی برآورده 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 چین) به همراه نسبت شفای برآورده شده در هر گروه

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

بحث

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

(analysis) انجام شود زیرا مرحله بیماری و سایر عوامل مخدوش‌گر موثر هستند و نوع عمل جراحی به تنها یک عامل عود نیست.

مطالعه حاضر نشان داد که مثبت بودن گیرنده استروژن با خطر عود کمتر و شفای بیشتر ارتباط دارد. در مورد معنی‌دار بودن ارتباط گیرنده استروژن با عود بیشتر مطالعات نشان می‌دهند که در تومورهای لومینال A,B که گیرنده مثبت هستند، بیشترین موارد عود بعد از ۵ سال اتفاق می‌افتد و عودهای قبل از ۵ سال در تومورهای گیرنده منفی اتفاق می‌افتد (۲۳). علیرغم اینکه در این مطالعه فاصله زمانی تا عود مطابق تقسیم‌بندی فوق مدنظر محققین نبوده است، معهذا این ارتباط قابل توجیه است. به عبارت دیگر شاید گیرنده استروژنی به تنها یک نباید به عنوان عامل پرونگنوتیک عود در نظر گرفته شود. بطور قطع وارد کردن نتایج نشانگرهایی چون HER2, KI67 می‌توانست برآورد دقیق‌تری از عوامل موثر بر عود ارایه نماید که در مطالعه‌ی حاضر به علت عدم دسترسی به این نشانگرهای امکان‌پذیر نبود و بررسی آنها در مطالعات آتی پیشنهاد می‌شود. مدل‌های شفایافتہ منعطف مانند مدل بتا وایبل پواسون که در این مطالعه به کار رفت، باعث می‌شوند سیر طبیعی بیماری بهتر توصیف شود و اطلاعات دقیق‌تری به منظور انتخاب استراتژی‌های درمانی مناسب در اختیار محققین قرار داد. یکی از محدودیت‌های 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. بطور قطع تکرار چنین مطالعه‌ای با تعداد بیشتری از داده‌های احتمالی موثر بر عود بیماری در معرفی یک مدل ایده‌آل آماری کمک‌کننده خواهد بود.

نتیجه‌گیری

مطابق نتایج این مطالعه، متغیر گیرنده استروژن مثبت به عنوان عامل موثر بر شفای بیماری شناخته شد. به نظر می‌رسد مدل پواسون بتا وایبل با دقت بیشتری می‌تواند داده‌هایی با رخ داد کم عود را تبیین نماید. با وجود این بررسی با داده‌های با حجم بالاتر و در نظر گرفتن سایر عوامل مرتبط احتمالی در عود می‌تواند در معرفی بهتر یک مدل کارا در شناسایی عوامل پرونگنوتیک کمک‌کننده باشد.

بدون در نظر گرفتن سانسورشدنگی زیاد انجام شده است (۱۳، ۱۴). در این مدل‌ها اغلب روی پیشامد مورد نظر (مرگ) متتمرکز می‌شوند و در آن‌ها توجهی به درصد بالای سانسور شدگی در مطالعه نمی‌شود (۱۵). مطالعات بسیاری با درصد بالای بیماران سانسور شده پایان می‌پذیرد که عدم توجه به درصد بالای سانسور شدگی در مطالعه می‌تواند نتایج نهایی را تحت تاثیر قرار دهند و در تحلیل داده‌ها اربیبی ایجاد کند (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 می‌پذیرند، مدل‌های شفایافتہ می‌توانند سلول‌های سرطانی باقی مانده بعد از درمان را با استفاده از در نظر گرفتن یک متغیر پنهان بررسی کنند (۱۲). در مطالعه مقدمی 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 متابستاز در عضو دیگر دیده می‌شود (۲۰). ظهور متابستاز یا به دلیل ضعف بیمار و یا به عنوان عاملی برای شکننده‌تر شدن بیمار، سبب در معرض خطر قرار گرفتن بیشتر بیمار می‌شود (۲۱). در اکثر مطالعات مدل‌های شفایافتہ، برای سرطان پروسات و سرطان پستان به کار می‌روند، اما اسپاستو از مدل‌های شفایافتہ بر بقای مبتلایان سرطان پستان از آزمون‌های لگاریتم رتبه‌ای و تحلیل کاکس استفاده می‌کنند. مدل به کار گرفته شده در این مطالعه از سایر مدل‌های موجود (مدل‌های متداول بقا) انعطاف پذیرتر است؛ به این مفهوم که با بررسی عوامل موثر بر رخداد عود و احتمال شفایافتگی بیماران می‌تواند برآورد دقیق‌تری 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 ساختاریافتہ چند مطالعه بزرگ است، به نظر می‌رسد در مورد عمل جراحی باید آنالیز در زیر گروه‌ها (Subgroup)

تعارض منافع

نویسنده‌گان این مقاله هیچ‌گونه تعارض منافعی در خصوص مالکیت داده‌های مورد استفاده و نتایج ارایه شده ندارند.

تشکر و قدردانی

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

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, Haghigat 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, Shojaee 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. Spoto 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.