**Iranian Journal of Breast Diseases. 2022; 14(1):21-35.**

**Original Article**

# Comparison of Random Survival Forests for Competing Risks and Regression Models in Determining Mortality Risk Factors in Breast Cancer Patients in Mahdieh Center, Hamedan, Iran

**Yaghoubi A[1], Rafiei M[1], Roshanaei Gh[2*], Sedighi Pashaki A[3]**

[1]Statistics, Department of Biostatistics, Faculty of Medical, Arak University of Medical Sciences, Arak, Iran
[2]Statistics, Department of Statistics and Epidemiology, School of Health, Hamadan University of Medical Sciences, Hamadan, Iran
[3]Radiovancology, School of Medicine, Hamadan University of Medical Sciences, Hamadan, Iran

**Receive:** 30/9/2020
**Accepted:** 15/3/2021

[*]**Corresponding Author:**
gh.roshanaei@umsha.ac.ir

**Ethics Approval:**
IR.ARAKMU.REC.1394.226

## Abstract

**Introduction**: Breast cancer is one of the most common cancers among women worldwide. Patients with cancer may die due to disease progression or other types of events. These different event types are called competing risks. This study aimed to determine the factors affecting the survival of patients with breast cancer using three different approaches: cause-specific hazards regression, subdistribution hazards regression, and the random survival forest for competing risks.

**Methods:** A historical cohort study was conducted on 527 breast cancer patients diagnosed in Mahdieh Medical Center, Hamadan, between 2004 and 2015. To determine risk factors for death due to cancer progression or other competing risks, cause-specific hazards and substandard hazards models and a random survival forest for competing risk were fitted. Data analysis was performed with R 3.4.3.

**Results**: Findings showed that for death from the progression of breast cancer, age and number of involved lymph nodes were significant in both models ($P < 0.05$), and in the random survival forest model for death due to cancer progression, tumor size, number of involved lymph nodes, progesterone, estrogen, and family history were the important identified variables.

**Conclusion**: In the presence of competing risks, when the underlying assumptions of cause-specific and subdistribution hazard regression models are not established, the use of random survival forest for competing events data to determine the risk factors affecting survival according to the coordination index and Brier score is more appropriate.

**Keywords:** Competing Risks, Cause-specific Hazard, Subdistribution Hazard, Random Survival Forest, Breast Cancer

[ Downloaded from ijbd.ir on 2028-01-06 ]

[ DOR: 20.1001.1.17359406.1400.14.1.2.9 ]
[ DOI: 10.30699/ijbd.14.1.21 ]

فصلنامه بیماری های پستان ایران
۱۴۰۰؛ ۱۴(۱): ۲۱-۳۵

مقاله پژوهشی

# مقایسه روش‌های انباشت تصادفی بقا در حضور ریسک‌های رقابتی و مدل‌های رگرسیون در تعیین عوامل خطر مرگ در بیماران مبتلا به سرطان پستان در مرکز مهدیه همدان

آزاده یعقوبی[۱]، محمد رفیعی[۱]، قدرت‌اله روشنایی[۲*]، عبدالعظیم صدیقی پاشاکی[۳]

[۱] گروه آمار زیستی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اراک، اراک، ایران
[۲] گروه آمار زیستی، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی همدان، همدان، ایران
[۳] رادیوانکولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی همدان، همدان، ایران

تاریخ ارسال: : ۹۹/۷/۱۵
تاریخ پذیرش: : ۹۹/۱۲/۲۴

* نویسنده مسئول:
gh.roshanaei@umsha.ac.ir

## چکیده

**مقدمه:** سرطان پستان یکی از شایع‌ترین سرطان‌های زنان در سراسر جهان است. افراد مبتلا به سرطان ممکن است به دلیل پیشرفت بیماری یا به سایر دلایل بمیرند که به این‌گونه از رخدادهای چندگانه ریسک‌های رقابتی می‌گویند. این مطالعه با هدف تعیین عوامل مرتبط با بقای بیماران مبتلا به سرطان پستان با استفاده از سه مدل رگرسیون مخاطرات علت- ویژه، زیرتوزیع و مدل انباشت تصادفی بقا انجام شده است.

**روش بررسی:** مطالعه هم‌گروهی تاریخی بروی ۵۲۷ بیماران سرطان پستان در همدان طی سال‌های ۱۳۹۴-۱۳۸۳ انجام شد. برای تعیین عوامل خطر مرگ به‌دلیل پیشرفت سرطان و مرگ بدون پیشرفت سرطان از مدل‌های مخاطرات علت- ویژه، مخاطرات زیرتوزیع و انباشت تصادفی بقا در حضور ریسک‌های رقابتی برازش داده شد. تحلیل داده‌ها با نرم‌افزار R3.4.3 انجام شد.

**یافته‌ها**: نتایج نشان داد که برای پیشامد مرگ ناشی از سرطان پستان، سن و تعداد غدد لنفاوی درگیر در هر دو مدل مخاطره علت- ویژه و زیرتوزیع معنادار است ($p<۰/۰۵$) و در مدل انباشت تصادفی با قاعده تقسیم لگ- رتبه و مدل انباشت تصادفی بقا با قاعده تقسیم Gray، برای پیشامد مرگ بر اثر سرطان متغیرهای سایز تومور، تعداد غدد لنفاوی درگیر، پروژسترون، استروژن و سابقه خانوادگی متغیرهای مهم شناسایی شدند.

**نتیجه‌گیری:** نتیجه مدل‌های مختلف در مطالعه حاضر نشان داد که تشخیص زودهنگام و مراجعات دوره‌ای یکی از مهم‌ترین عوامل برای جلوگیری از پیشرفت بیماری در این بیماران است. در حضور ریسک‌های رقابتی در صورتی که فروض زیربنایی استفاده از مدل‌های رگرسیون علت- ویژه و زیرتوزیع برقرار نباشد استفاده از مدل انباشت تصادفی بقا برای داده‌های رخدادهای رقابتی به‌منظور تعیین عوامل خطر موثر بر بقا با توجه به شاخص هماهنگی و شاخص نمره بریر مناسب‌تر است. همچنین آنالیز بقا متوسط زمان پیگیری ۴۹/۳ ماه بود.

**واژه‌های کلیدی**: مخاطره رقابتی، مخاطره علت-ویژه، مخاطره زیرتوزیع، انباشت تصادفی بقا، سرطان پستان

[ Downloaded from ijbd.ir on 2028-01-06 ]
[ DOR: 20.1001.1.17359406.1400.14.1.2.9 ]
[ DOI: 10.30699/ijbd.14.1.21 ]

## مقدمه

امروزه سرطان پستان شایع‌ترین سرطان در میان زنان محسوب می‌شود که می‌تواند مهم‌ترین عامل تهدیدکننده سلامتی آنان باشد. ۲۵/۱٪ کل سرطان‌ها در دنیا مربوط به سرطان پستان است و دومین علت سرطان در جهان است (۱). در ایران بر اساس آمار مرکز مدیریت بیماری‌های وزارت بهداشت، بروز سرطان پستان بین تمام سرطان‌ها در زنان، در رتبه اول قرار دارد (۲، ۳). به‌طوری‌که ۱۶٪ از کل سرطان‌ها مربوط به سرطان پستان است اگرچه بروز سرطان پستان در استان‌های مختلف متفاوت است (۴).

در بررسی بقای بیماران سرطانی ممکن است مرگ بیماران بعد از پیشرفت بیماری (با متاستاز) رخ دهد یا بیمار بدون پیشرفت بیماری مرگ را در طول دوره پیگیری تجربه کند. لذا در مطالعاتی که ریسک‌های رقابتی را در نظر می‌گیرند مرگ مرتبط با سرطان به‌عنوان رخداد مورد نظر محقق و مرگ بدون پیشرفت سرطان یا علل نامشخص به‌عنوان سایر علل در نظر گرفته می‌شود زیرا ممکن است برخی از بیماران قبل از مرگ بر اثر پیشرفت سرطان، به دلایلی غیر از سرطان بمیرند (۵، ۹).

لذا مرگ به سایر علل از مرگ بر اثر سرطان جلوگیری کرده و بحث ریسک‌های رقابتی به میان می‌آید. در تحلیل ریسک‌های رقابتی، از روش‌های معمول آماری برای تحلیل داده‌های بقا نمی‌توان استفاده کرد، زیرا وقتی یک فرد پیشامدی غیر از پیشامد مورد نظر را تجربه کند، احتمال پیشامد مورد نظر تغییر می‌کند. داده‌های سرطان پستان یک نمونه از ریسک‌های رقابتی است، در ریسک‌های رقابتی رخ دادن یک پیشامد، از رخ‌دادن بقیه پیشامدها جلوگیری می‌کند و برای هر فرد تنها یک زمان شکست و یک علت شکست وجود دارد. شکست‌ها در سرطان پستان می‌تواند مرگ ناشی از سرطان و مرگ ناشی از سایر علل باشد (۱۰، ۱۳).

در اکثر مطالعات بقا که هدف ارزیابی اثر عوامل خطر بر بقاست از مدل مخاطرات متناسب کاکس استفاده می‌شود اما استفاده از مدل کاکس در حضور ریسک‌های رقابتی باعث ایجاد اریبی در نتایج می‌شود. مهم‌ترین ایراد مدل کاکس سانسور کردن رخدادها به علت سایر علل در تحلیل ریسک‌های رقابتی است (۱۴- ۱۶). همچنین اعتبار روش رگرسیون کاکس وابسته به برقراری فرض متناسب بودن خطر برای تمام متغیرهای مستقل موجود در مدل است (۱۶).

دو روش علت- ویژه و زیرتوزیع برای تحلیل ریسک‌های رقابتی در تحلیل بقا وجود دارد (۱۷). در مدل علت- ویژه، برای مقایسه میزان بقای دو یا چند گروه از آزمون لگ-رتبه و در مدل زیرتوزیع برای مقایسه بروز تجمعی در زیرگروه‌های مختلف از آزمون گری (۱۹۹۸) استفاده می‌شود. همچنین فاین و گری (۱۹۹۹) برای ارزیابی تاثیر عوامل خطر بر بروز تجمعی مدل رگرسیون زیرتوزیع را ارائه دادند (۱۸، ۲۰).

همچنین برای شناسایی مهم‌ترین عوامل موثر بر بقا مدل انباشت تصادفی بقا توسط ایشواران در سال ۲۰۰۸ معرفی شد که یک مدل یادگیری ماشین و روشی ناپارامتری است که برای داده‌های بقا با سانسور راست استفاده می‌شود. این مدل هیچ‌گونه پیش‌فرضی ندارد و برای داده‌هایی که تعداد متغیرهای پیشگو نسبت به تعداد نمونه زیاد است، متغیرهای پیشگو همبستگی بالا و اثرات غیرخطی دارند بسیار کارآمد است (۲۱، ۲۲).

مکاردل و همکاران مطالعه‌ای بر روی بیماران مبتلا به سرطان پستان با به‌کارگیری مدل مخاطره علت-ویژه انجام دادند و نسبت خطر برای متغیرهای مختلف را بررسی نمودند (۲۳). همچنین ناظمی‌پور و همکاران به تحلیل بقای بیماران مبتلا به سرطان معده پس از عمل جراحی با استفاده از سه مدل کاکس، بروز تجمعی و مدل انعطاف‌پذیر پرداختند و نشان دادند که مدل کاکس در چنین وضعیتی چندان مناسب نیست (۲۴). مطالعات اندکی در خصوص چگونگی استفاده از مدل بروز تجمعی در تحلیل بقا انجام شده اگرچه در سال‌های اخیر استفاده از این مدل‌های مختلف رواج یافته است. مل و همکاران با به‌کارگیری مدل بروز تجمعی به بررسی عوامل خطر در سرطان پستان پرداختند (۲۵). جعفرآبادی و همکاران به بررسی بقای ۵ ساله بیماران مبتلا به سرطان کولون و رکتال با استفاده از مدل بروز تجمعی پرداختند و به این نتیجه رسیدند که استفاده از تابع مخاطره بروز تجمعی با توجه به ویژگی مطلوب آن در مدل‌سازی عوامل خطر در سرطان مناسب است (۲۶). ایمیرلو و همکاران برای تعیین عوامل موثر بر بقای بیماران مبتلا به سرطان پستان از مدل تک متغیره (تعدیل نشده) رگرسیون کاکس و انباشت تصادفی بقا استفاده کردند (۲۷).

[ Downloaded from ijbd.ir on 2028-01-06 ]
[ DOR: 20.1001.1.17359406.1400.14.1.2.9 ]
[ DOI: 10.30699/ijbd.14.1.21 ]

با توجه به این‌که مطالعه‌ای برای مقایسه روش‌های تحلیل بقا و انباشت تصادفی بقا در حضور ریسک‌های رقابتی انجام نشده است و با توجه به اینکه با داشتن مدل مناسب می‌توان سریع‌تر تاثیر متغیرهای مربوط به بروز و شدت سرطان پستان را پیش‌بینی کرده و اقدامات درمانی را هرچه سریع‌تر شروع کرد تا نتیجه بهتر در درمان دیده شود، لذا هدف این مطالعه به‌کارگیری مدل انباشت تصادفی برای داده‌های بقای بیماران مبتلا به سرطان پستان در حضور ریسک‌های رقیب برای شناسایی دقیق‌تر متغیرهای پیشگوی مهم و با اهمیت و همچنین تعیین متغیرهای معنی‌دار بر بقا با استفاده از مدل ریسک‌های رقابتی علت-ویژه و زیرتوزیع و مقایسه نتایج این مدل‌ها است. از خصوصیات دیگر این مدل پیچیدگی کم و تفسیر ساده آن است که برای تحقیقات پزشکی که امروزه با حجم و بعد عظیمی از داده‌ها روبروست مناسب است.

## مواد و روش‌ها

مطالعه حاضر به صورت کوهورت تاریخی انجام شد و دارای کد اخلاق IR.ARAKMU.REC.1394.226 مورخ ۹۴/۹/۲ از دانشگاه علوم پزشکی اراک می‌باشد. داده‌های این مطالعه مربوط به ۵۲۷ بیمار مبتلا به سرطان پستان که طی سال‌های ۱۳۹۰ -۱۳۸۳ در مرکز تشخیصی درمانی دارالایتام مهدیه همدان بستری بودند، استخراج شد. پیگیری بقای بیماران تا سال ۱۳۹۴ بر اساس مراجعات دوره‌ای یا تماس تلفنی موارد مجهول در پرونده بیمار کامل شده و از ادامه روند درمان در شهرستان‌های دیگر اطلاعاتی گرفته شد. اطلاعات بیماران شامل سن بیمار در زمان تشخیص، وضعیت تأهل، سابقه خانوادگی سرطان، وضعیت متاستاز، نوع متاستاز (دور (متاستاز به اندام دیگر) یا نزدیک (متاستاز به پستان))، نوع جراحی: برداشتن کامل پستان یا رادیکال ماستکتومی تعدیل شده (MRM[1]) و یا لامپکتومی یا درمان حفظ پستان (BCT[2])، اندازه تومور(۲=>، ۲< سانتی‌متر)، وضعیت گیرنده‌های استروژن، پروژسترون و فاکتور رشد اپیدرمی انسانی (HER2[3])، تعداد غدد لنفاوی درگیر(۲≤، ۶-۷،۳≥)، نوع پاتولوژی تومور(داکتال، لوبولار، مدولار)، از پرونده بیماران استخراج شد. فاصله زمانی از تاریخ تشخیص تا مرگ بر اثر سرطان یا مرگ بر اثر سایر علل به‌عنوان متغیرهای وابسته در نظر گرفته شدند. همچنین اطلاعات ناقص بیماران و وضعیت حیات آن‌ها از طریق تماس تلفنی پیگیری شد. از آنجاکه هیچ برنامه منظم غربالگری در ایران وجود ندارد، بیشتر در چک لیست جمع‌آوری داده‌ها متغیری با عنوان علت مرگ ثبت شده بود و با توجه به نظر متخصص آنکولوژی علت به‌صورت مرگ به دلیل پیشرفت سرطان، مرگ به سایر علل و مرگ به علت ناشناخته ثبت شد. لذا در این مطالعه منظور از مرگ به سایر علل مرگ‌هایی بوده که بدون پیشرفت بیماری رخ داده است لذا در این مطالعه بیمارانی در نظر گرفته شده اند که از ابتدای تشخیص غیرمتاستیک بوده اند و مرگ بعد از پیشرفت بیماری (با متاستاز) مرگ مرتبط با سرطان درنظر گرفته شده و مرگ بدون پیشرفت سرطان به عنوان سایر علل درنظر گرفته شده است. در این مطالعه مرگ به دلیل پیشرفت سرطان به عنوان ریسک مورد نظر و مرگ به سایر علل و علت ناشناخته به عنوان ریسک رقیب در نظر گرفته شده است.

از مدل رگرسیون مخاطره علت- ویژه برای تعیین اثر عوامل بر مخاطره لحظه‌ای مبتنی بر مدل کاکس و از مدل رگرسیونی مخاطره زیرتوزیع برای تعیین عوامل موثر بر بروز تجمعی علت مورد نظر (مرگ به علت سرطان) و علت رقیب (مرگ به سایر علل) استفاده شد. همچنین با استفاده از مدل انباشت تصادفی بقا با روش تقسیم لگ-رتبه و Gray متغیرهای مهم و تاثیرگذار در بقای بیماران دارای سرطان پستان برای دو ریسک رقیب مرگ بر اثر سرطان و مرگ بر اثر سایر علل تعیین و نتایج با هم مقایسه شدند. مدل انباشت تصادفی بقا برخلاف مدل مخاطره علت-ویژه و مدل بروز تجمعی، نسبت مخاطره و مقدار احتمال را گزارش نمی‌کند و با محاسبه مقدار اهمیت متغیر (variable important (VIMP)[4])، متغیرها را بر اساس مقدار اهمیت‌شان مرتب

[1] Modified Radical Mastectomy
[2] Breast Conservation Therapy
[3] فاکتور رشد اپیدرمی انسانی

[4] متغیرها را می‌توان با فیلتر کردن انتخاب کرد بر اساس اهمیت متغیر آن‌ها (VIMP). برای محاسبه VIMP برای یک متغیر x، موارد OOB را روی درخت بقای کیسه‌های خود بیندازید. هر وقت الف تقسیم برای x روبرو می‌شود، یک گره دختر را به طور تصادفی اختصاص دهید CHF. از هر یک از این درختان محاسبه و میانگین گرفته می‌شود VIMP. برای x پیش‌بینی است خطای گروه اصلی از خطای پیش‌بینی برای گروه جدید با استفاده از تکالیف تصادفی x به‌دست آمده است.



[ Downloaded from ijbd.ir on 2028-01-06 ]
[ DOR: 20.1001.1.17359406.1400.14.1.2.9 ]
[ DOI: 10.30699/ijbd.14.1.21 ]

می‌کند، VIMP مثبت و بزرگ نشان می‌دهد متغیر پیشگو توانایی پیش‌بینی بالایی دارد و مقدار صفر و منفی نشان می‌دهد که متغیر توانایی پیش‌بینی‌کنندگی ندارد (۲۸).

اهمیت متغیرها با به‌کارگیری مدل انباشت تصادفی بقا برای ریسک‌های رقابتی مرگ بر اثر پیشرفت سرطان و مرگ بر اثر سایر علل به‌دست آمد و برای تقسیم در هر گره و ایجاد گره‌های دختر از قاعده‌های «لگ-رتبه» و "Gray" استفاده شد. شرط توقف برای رشد درخت بقا d=3 مرگ در نظر گرفته شد یعنی حداقل ۳ مرگ (به علت رخداد مورد نظر) در هر برگ وجود داشته باشد. در هر گره، ۲ متغیر از بین متغیرهای موجود به‌طور تصادفی برای تقسیم انتخاب شد (q=2) و به تعداد B نمونه بوت‌استرپ از داده‌های اصلی انتخاب شد. در هر نمونه بوت‌استرپ حدود ۳۷٪ از نمونه‌ها خارج می‌ماند که نمونه خارج از کیسه (OOB[5]) گفته می‌شود و از این داده‌ها برای پیش‌بینی و اعتبارسنجی و ۶۳٪ نمونه‌ها برای ساخت درخت استفاده می‌شود. در این مطالعه به تعداد ۱۰۰۰ نمونه بوت‌استرپ انتخاب شد (B=1000) و برای هر نمونه بوت‌استرپ یک درخت بقا رشد داده شده است. همچنین برای بررسی کارایی و مقایسه سه مدل رگرسیون علت-ویژه، زیرتوزیع و انباشت تصادفی بقا از شاخص هماهنگی (C-index[6]) و نمره بریر (IBS[7]) استفاده شد، که محاسبه شاخص هماهنگی با داده‌های خارج از جیب (OOB) انجام می‌شود. هرچه شاخص هماهنگی مدل بیشتر و نمره بریر آن کمتر باشد، آن مدل کارایی بهتری دارد و پیش‌بینی توسط آن مدل دقیق‌تر خواهد بود (۲۹). برای تحلیل داده‌ها از نرم‌افزار R3.4.3 و بسته نرم‌افزارهای survival، cmprsk و Random Survival Forest نسخه ۲۰۱۶ استفاده شده است.

## یافته‌ها

میانگین (انحراف معیار) سن در ۵۲۷ بیمار مورد بررسی برابر ۴۶/۱ (۱۰/۹) سال بود. ۳۵۲ نفر (۶۶/۸٪) کمتر از ۵۰ سال سن داشتند. از لحاظ نوع پاتولوژی، ۴۶۸ نفر از نوع داکتال (۸۸/۸٪) بودند. ۱۹۲ بیمار تا پایان مطالعه فوت شدند که ۱۰۹ مورد به دلیل سرطان و بقیه به علل دیگر فوت شده بودند. جدول ۱ ویژگی‌های بیماران مورد مطالعه را نشان می‌دهد.

میزان بقای یک، دو، سه، پنج و ده ساله بیماران مورد بررسی با استفاده از روش کاپلان مایر به ترتیب ۹۷٪، ۹۱٪، ۸۶٪، ۷۰٪ و ۳۴٪ به‌دست آمد. همچنین میانگین (انحراف معیار) و میانه طول عمر بیماران به‌ترتیب ۱۰۴/۹(۶/۳) و ۱۰۹/۷ ماه بود. نمودار ۱ احتمال بقای بیماران سرطان پستان را طی دوره پیگیری نشان می‌دهد.

در ادامه قبل از برازش مدل جهت تعیین تاثیر عوامل بر مخاطره مرگ در بیماران فرض‌های پایه‌ای مدل بررسی شد. برای بررسی فرض مخاطرات متناسب در مدل علت- ویژه و مدل زیرتوزیع، نتایج بررسی نشان داد که فرض متناسب بودن نسبت مخاطرات در طول زمان در داده‌های تحت بررسی برقرار است. لذا برای تعیین عوامل خطر بر مخاطره لحظه‌ای در هر یک از علل مرگ (مرگ ناشی از پیشرفت سرطان و مرگ ناشی از سایر علل) ابتدا مدل رگرسیون علت-ویژه برازش شد که نتایج در جدول ۲ آمده است.

در جدول ۲ نتایج بررسی همزمان متغیرها با مدل رگرسیون علت- ویژه، نشان داد که در رخداد مرگ به علت پیشرفت سرطان سن و تعداد غدد لنفاوی و اندازه تومور معنی‌دار شدند. به‌طوری‌که نسبت خطر مرگ به علت سرطان در افراد بالای ۵۰ سال ۱/۰۳ برابر افراد کمتر از ۵۰ سال، در بیماران دارای غدد لنفاوی درگیر بیشتر از ۲، ۱/۹۷ برابر بیماران دارای غدد لنفاوی درگیر کمتر از ۲ بود همچنین بیمارانی که سایز تومور بیشتر از ۲ سانتی‌متر داشتند خطر مرگ به دلیل سرطان در آن‌ها ۱/۵ برابر افرادی بود که سایز تومور آن‌ها کمتر از ۲ سانتی‌متر داشتند. همچنین در مورد رخداد مرگ براثر سایر علل تنها متغیر سن معنی‌دار شد.

در ادامه برای تعیین عوامل خطر بر بروز تجمعی، مدل مخاطره زیر توزیع برای هر یک از علل مرگ برازش شد که نتایج در جدول ۳ آمده است.

در جدول ۳ نتایج بررسی همزمان متغیرها در مدل زیرتوزیع نشان داد که در رخداد مرگ به علت سرطان، متغیرهای سن اندازه تومور و تعداد غدد لنفاوی بر بروز تجمعی مرگ تاثیر معنی‌دار داشتند و در رخداد مرگ بر اثر سایر علل هیچ یک از متغیرها معنادار نشدند.

[5] Out of Bag
[6] Coordination Index
[7] Integration Brier Score

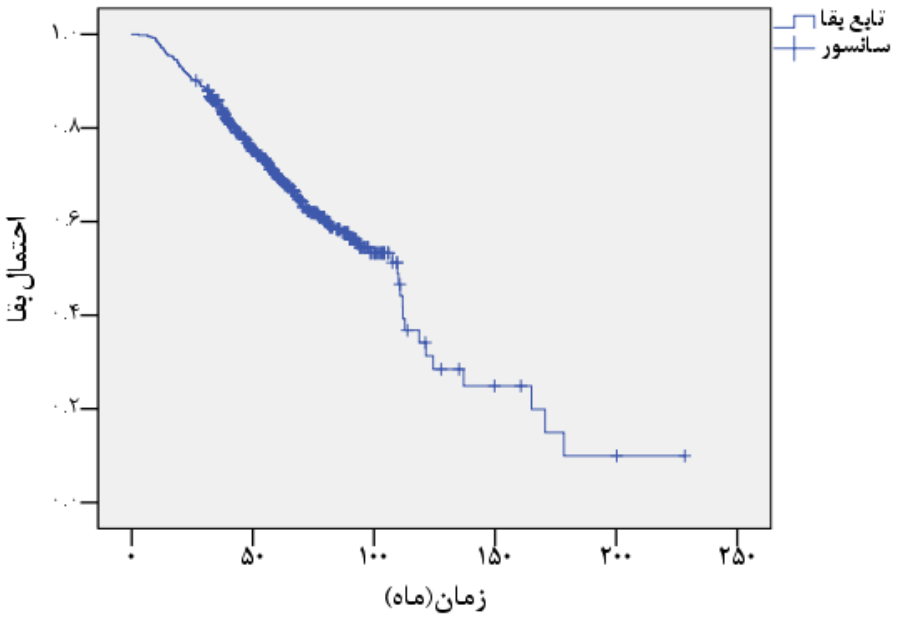
[ Downloaded from ijbd.ir on 2028-01-06 ]
[ DOR: 20.1001.1.17359406.1400.14.1.2.9 ]
[ DOI: 10.30699/ijbd.14.1.21 ]

**جدول۱: توزیع فراوانی ویژگی‌های دموگرافیک و بالینی بیماران مبتلا به سرطان پستان**

| متغیرها | رده | تعداد | درصد |
|---|---|---|---|
| **سن** | کمتر از ۵۰ سال | ۳۵۲ | ۶۶/۸ |
| | ۵۰ سال و بیشتر | ۱۷۵ | ۳۳/۲ |
| **وضعیت تاهل** | مجرد | ۲۱ | ۴ |
| | متاهل | ۵۰۶ | ۹۶ |
| **نوع پاتولوژی** | داکتال یا مدولار | ۴۶۸ | ۸۸/۸ |
| | لوبولار | ۵۹ | ۱۱/۲ |
| **سابقه خانوادگی ابتلا به سرطان** | دارند | ۵۸ | ۱۱ |
| | ندارند | ۴۶۹ | ۸۹ |
| **وضعیت گیرنده استروژن** | ER+ مثبت | ۱۶۱ | ۳۰/۶ |
| | ER- منفی | ۱۸۱ | ۳۴/۳ |
| | نامعلوم | ۱۸۵ | ۳۵/۱ |
| **وضعیت گیرنده پروژسترون** | مثبت | ۱۳۹ | ۲۶/۴ |
| | منفی | ۱۹۲ | ۳۶/۴ |
| | نامعلوم | ۱۹۶ | ۳۷/۲ |
| **وضعیت فاکتور رشد اپیدرمی انسانی** | مثبت | ۱۷۷ | ۳۳/۶ |
| | منفی | ۱۰۹ | ۲۰/۷ |
| | نامعلوم | ۲۴۱ | ۴۵/۷ |
| **رادیوتراپی** | بعد از جراحی | ۸۰ | ۱۵/۲ |
| | بعد از جراحی | ۴۴۷ | ۸۴/۸ |
| **مرحله بیماری** | I | ۲۳۳ | ۴۴/۲ |
| | II | ۱۲۰ | ۲۲/۸ |
| | III | ۱۴۲ | ۲۶/۹ |
| | نامشخص | ۳۲ | ۶/۱ |
| **تعداد غدد لنفاوی درگیر** | <=۲ | ۲۳۸ | ۴۵/۲ |
| | ۳-۶ | ۱۱۳ | ۲۱/۴ |
| | >=۷ | ۸۵ | ۱۶/۱ |
| | نامشخص | ۹۱ | ۱۷/۳ |
| *** نوع جراحی** | Modified Radical Mastectomy | ۴۶۶ | ۸۸/۴ |
| | Breast conserving therapy | ۶۱ | ۱۱/۶ |
| **سایز تومور** | کمتر از ۲ سانتی‌متر | ۳۱۹ | ۶۰/۵ |
| | بیشتر از ۲سانتی‌متر | ۲۰۸ | ۳۹/۵ |

*** ماستکتومی پارشیال برای بیمارانی که از سرطان پستان بدخیم رنج می‌برند، می‌باشد در این روش قسمتی از بافت پستان که دچار ضایعه است به همراه کمی بافت سالم اطراف آن، برداشته می‌شود. اما در ماستکتومی سگمنتال صرفا قطعه حاوی توده از پستان برداشته می‌شود.**

[ Downloaded from ijbd.ir on 2028-01-06 ]
[ DOR: 20.1001.1.17359406.1400.14.1.2.9 ]
[ DOI: 10.30699/ijbd.14.1.21 ]




نمودار۱: احتمال بقای بیماران سرطان پستان

جدول۲: تعیین اثر عوامل خطر هر یک از علل مرگ با روش مدل رگرسیون علت-ویژه در بیماران مبتلا به سرطان پستان

| متغیر | علت سرطان | سایر علت‌ها |
|---|---|---|
| | HR(95% CI) | HR( 95% CI) |
| سن برابر یا بیشتر از ۵۰ سال | ۱/۰۳(۱/۰۱۳ ،۱/۰۵)* | ۱/۰۷(۱/۰۲ ،۱/۱۵)* |
| سن کمتر از ۵۰ سال | ۱ | ۱ |
| وضعیت گیرنده استروژن مثبت+ER | ۰/۸۱(۰/۴۳ ،۱/۵۱) | ۰/۸۱(۰/۴۳ ،۱/۵۱) |
| وضعیت گیرنده استروژن منفی یا نامعلوم -ER | ۱ | ۱ |
| وضعیت فاکتور رشد اپیدرمی انسانی مثبت | ۱/۰۹(۰/۷۳ ،۱/۶۲) | ۱/۱(۰/۷۴ ،۱/۶۲) |
| وضعیت فاکتور رشد اپیدرمی انسانی منفی یا نامعلوم | ۱ | ۱ |
| Modified Radical Mastectomy نوع جراحی | ۱/۱(۰/۶۷ ،۱/۸۱) | ۱/۰۳(۰/۵۹ ،۱/۸۰) |
| Breast-Conserving Therapy نوع جراحی | ۱ | ۱ |
| تعداد غدد لنفاوی درگیر بین ۳ تا ۷ عدد یا بیشتر | ۱/۹۷(۱/۱۸ ،۳/۳۲)* | ۰/۶۴(۰/۳۹ ،۱/۲) |
| تعداد غدد لنفاوی درگیر کمتر از ۲ عدد | ۱ | ۱ |
| وضعیت گیرنده پروژسترون مثبت | ۱/۴۲(۰/۷۵ ،۲/۷۱) | ۱/۰۵(۰/۴۱ ،۲/۷۲) |
| وضعیت گیرنده پروژسترون منفی و یا نامعلوم | ۱ | ۱ |
| بعد از جراحی رادیوتراپی دریافت کرده‌اند | ۰/۶۴(۰/۳۹ ،۱/۰۶) | ۰/۶۸(۰/۳۸ ،۱/۲۲) |
| بعد از جراحی رادیوتراپی دریافت نکرده‌اند | ۱ | ۱ |
| مرحله II یا III تومور | ۱/۰۴(۰/۶ ،۱/۸۲) | ۱/۰۶(۰/۵۸ ،۱/۹۹) |
| مرحله I تومور | ۱ | ۱ |
| اندازه تومور بیشتر از ۲ سانتی‌متر | ۱/۵۸(۱/۲۱ ،۱/۹۴)* | ۰/۹۷(۰/۷۹ ،۱/۲) |
| اندازه تومور کمتر از ۲ سانتی‌متر | ۱ | ۱ |
| متاهل | ۱/۶۲(۰/۳۹ ،۶/۶۷) | ۰/۶۹(۰/۲۳ ،۲/۰۷) |
| مجرد | ۱ | ۱ |

* عوامل خطر معنی‌دار، HR: نسبت مخاطرات؛ CI: فاصله اطمینان

[ Downloaded from ijbd.ir on 2028-01-06 ]
[ DOR: 20.1001.1.17359406.1400.14.1.2.9 ]
[ DOI: 10.30699/ijbd.14.1.21 ]

جدول۳: تعیین اثر عوامل بر مرگ با مدل رگرسیون زیرتوزیع در بیماران سرطان پستان

| متغیر | علت سرطان | سایر علل |
|---|---|---|
| | HR (95%CI) | HR (95%CI) |
| سن بیشتر از ۵۰ سال | ۱/۰۳(۱/۰۱، ۱/۰۵)* | ۱/۰۲(۰/۹۹، ۱/۰۳) |
| سن کمتر از ۵۰ سال | ۱ | ۱ |
| وضعیت گیرنده استروژن مثبت +ER | ۰/۸۳(۰/۴۲، ۱/۶۳) | ۰/۷۲(۰/۳، ۱/۴۸) |
| وضعیت گیرنده استروژن منفی یا نامعلوم -ER | ۱ | ۱ |
| وضعیت فاکتور رشد اپیدرمی انسانی مثبت | ۱/۰۷(۰/۷۱، ۱/۶۲) | ۱/۲۳(۰/۷۲، ۱/۹) |
| وضعیت فاکتور رشد اپیدرمی انسانی منفی یا نامعلوم نیست | ۱ | ۱ |
| Modified Radical Mastectomy نوع جراحی | ۱/۱(۰/۶۵، ۱/۸۵) | ۰/۹۲(۰/۵۹، ۱/۶۷) |
| Breast-Conserving Therapy نوع جراحی | ۱ | ۱ |
| تعداد غدد لنفاوی درگیر بین ۳ تا ۷ عدد یا بیشتر | ۲/۱۲(۱/۲۶، ۳/۵۷)* | ۰/۷۵(۰/۳، ۱/۶۶) |
| تعداد غدد لنفاوی درگیر کمتر از ۲ عدد | ۱ | ۱ |
| وضعیت گیرنده پروژسترون مثبت | ۱/۴(۰/۶۹، ۲/۸۴) | ۱/۲۵(۰/۴۷، ۲/۴۹) |
| وضعیت گیرنده پروژسترون منفی و یا نامعلوم | ۱ | ۱ |
| بعد از جراحی رادیوتراپی دریافت کرده‌اند | ۰/۷(۰/۴۳، ۱/۱۴) | ۰/۷۹(۰/۴۱، ۱/۳۴) |
| بعد از جراحی رادیوتراپی دریافت نکرده‌اند | ۱ | ۱ |
| مرحله II یا III تومور | ۱/۳۴(۰/۵۴، ۲/۵) | ۱/۲۲(۰/۸، ۱/۶۴) |
| مرحله I تومور | ۱ | ۱ |
| اندازه تومور بیشتر از ۲ سانتی‌متر | ۱/۴۴(۱/۲۳، ۱/۶۹)* | ۰/۹۰(۰/۷۳، ۱/۲۲) |
| اندازه تومور کمتر از ۲ سانتی‌متر | ۱ | ۱ |
| متاهل | ۱/۸۳(۰/۴۱، ۷/۵۸) | ۰/۵۵(۰/۲۱، ۱/۷۶) |
| مجرد | ۱ | ۱ |

* عوامل خطر معنی‌دار، HR: نسبت مخاطرات؛ CI: فاصله اطمینان

**تعیین متغیرهای مهم با به‌کارگیری قاعده «لگ-رتبه» برای مدل مخاطره علت-ویژه**

با استفاده از قاعده تقسیم لگ-رتبه برای پیشامد مرگ بر اثر سرطان، متغیرهای سایز تومور، تعداد غدد لنفاوی درگیر، پروژسترون، استروژن و سابقه خانوادگی متغیرهای با اهمیت (VIMP) شناخته شدند. نمودار ۲ ترتیب اهمیت متغیرها را برای پیشامد مرگ بر اثر سرطان نشان می‌دهد.

با به‌کارگیری قاعده لگ-رتبه برای پیشامد مرگ بر اثر سایر علل متغیرهای سایز تومور، غدد لنفاوی درگیر، سابقه خانوادگی متغیر با اهمیت (VIMP) شناخته شدند. نمودار ۳ ترتیب اهمیت متغیرها را برای پیشامد مرگ بر اثر سایر علل نشان می‌دهد.

**تعیین متغیرهای مهم با به‌کارگیری قاعده "Gray" برای مدل مخاطره زیرتوزیع**

با به‌کارگیری قاعده Gray برای پیشامد مرگ بر اثر سرطان متغیرهای سایز تومور، غدد لنفاوی، سابقه خانوادگی، فاکتور رشد اپیدرمی انسانی، پروژسترون متغیرهای مهم (VIMP) شناخته شدند. نمودار۴ ترتیب اهمیت متغیرها را برای پیشامد مرگ بر اثر سرطان نشان می‌دهد.

با به‌کارگیری قاعده Gray برای پیشامد مرگ بر اثر سایر علل، متغیرهای سایز تومور، غدد لنفاوی، سابقه خانوادگی، رادیوتراپی، سن و نوع تومور متغیرهای مهم (VIMP) تعیین شدند. نمودار ۵ ترتیب اهمیت متغیرها را در پیشامد مرگ بر اثر سایر علل نشان می‌دهد.

**مقایسه مدل‌ها**

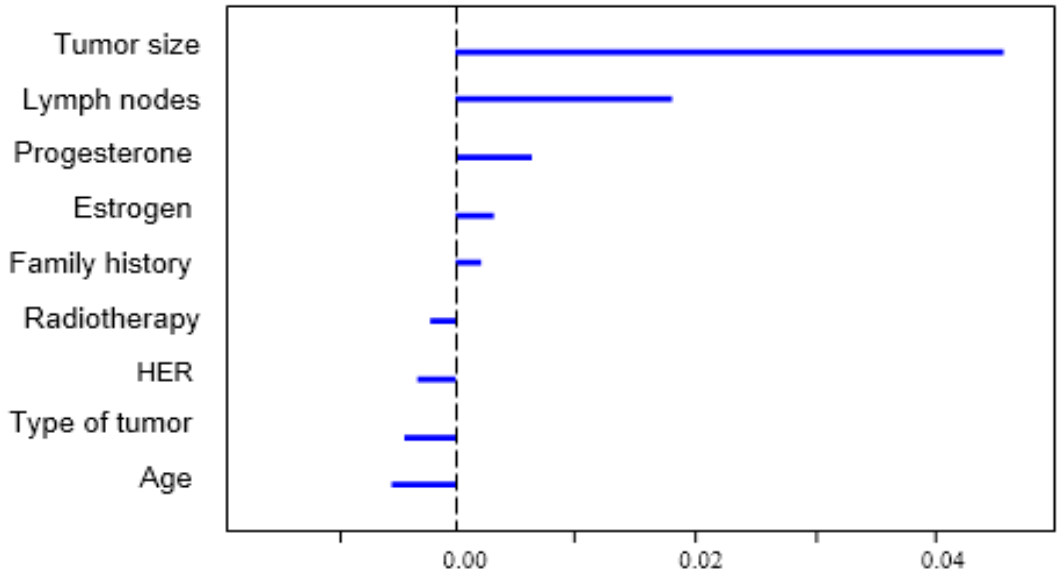
برای بررسی $\hat{\zeta}_j(t)$ و مقایسه مدل‌ها از شاخص‌های $IBS_j(t)$ استفاده شد. جدول۴ این دو شاخص را برای مدل‌های رگرسیون مخاطره علت- ویژه (CS[8])، زیرتوزیع

[8] Cause-Specific

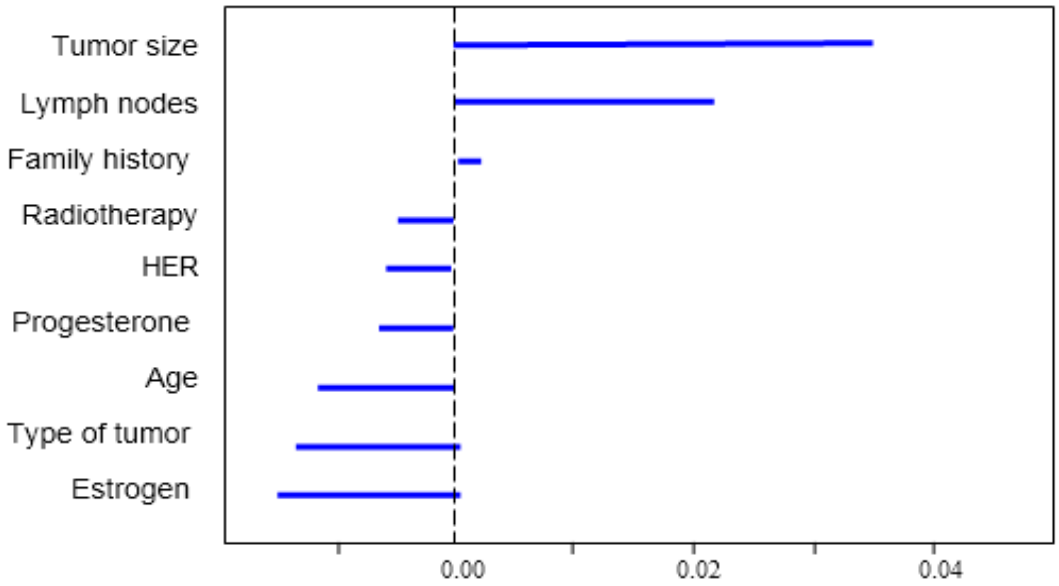


[ Downloaded from ijbd.ir on 2028-01-06 ]
[ DOR: 20.1001.1.17359406.1400.14.1.2.9 ]
[ DOI: 10.30699/ijbd.14.1.21 ]

(FG)، مدل انباشت تصادفی با روش تقسیم لگ- رتبه ($RSF^{LR}$) و مدل انباشت تصادفی با روش تقسیم Gray ($RSF^{G}$) رای پیشامد مرگ بر اثر سرطان و پیشامد مرگ بر اثر سایر علل به‌طور جداگانه نشان می‌دهد. در پیشامد مرگ بر اثر پیشرفت سرطان مدل مخاطره علت-ویژه با $\widehat{C_1}$ =77/1 و $IBS_1 = 9/8$ و مدل مخاطره زیرتوزیع با $\widehat{C_1}$ =75 و $IBS_1 = 11/1$ کارایی بهتری دارند. در پیشامد مرگ بر اثر سایر علل نیز مدل مخاطره علت- ویژه با $\widehat{C_2}$ =70/5 و $IBS_2 = 11$ و مدل زیرتوزیع با $\widehat{C_2}$ =69/4 و $IBS_1 = 10/8$ کارایی بهتری دارند و در هر دو پیشامد مدل انباشت تصادفی بقا با قاعده تقسیم لگ-رتبه و مدل انباشت تصادفی بقا با قاعده تقسیم Gray دارای کارایی کمتری از مدل‌های مخاطره علت-ویژه و زیرتوزیع هستند.

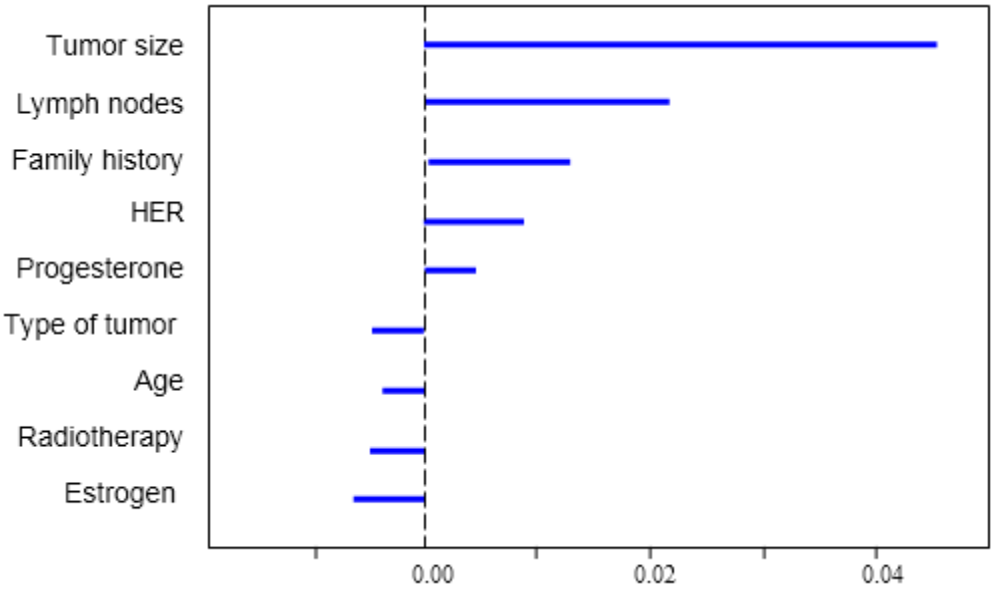



**نمودار ۲: ترتیب اهمیت متغیرها برای پیش‌بینی مرگ بر اثر پیشرفت سرطان بر اساس قاعده لگ-رتبه**

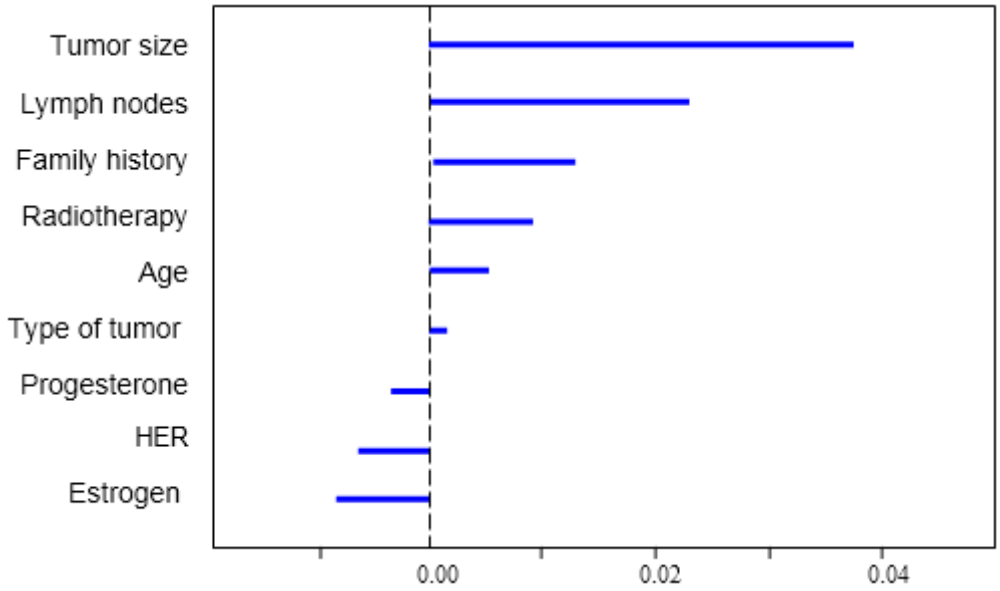



**نمودار ۳: ترتیب اهمیت متغیرها برای پیش‌بینی مرگ بر اثر سایر علل بر اساس قاعده لگ-رتبه**

[ Downloaded from ijbd.ir on 2028-01-06 ]
[ DOR: 20.1001.1.17359406.1400.14.1.2.9 ]
[ DOI: 10.30699/ijbd.14.1.21 ]




**نمودار ۴: ترتیب اهمیت متغیرها برای پیش‌بینی مرگ بر اثر پیشرفت سرطان بر اساس قاعده Gray**




**نمودار ۵: ترتیب اهمیت متغیرها برای پیش‌بینی مرگ بر اثر سایر علل بر اساس قاعده Gray**

**جدول ۴: شاخص‌های ارزیابی مدل‌های مورد بررسی**

| پیشامد مرگ بر اثر پیشرفت سرطان | | | پیشامد مرگ بر اثر سایر علل | | |
|---|---|---|---|---|---|
| مدل | $\hat{C}_1(t)$ | $IBS_1(t)$ | مدل | $\hat{C}_2(t)$ | $IBS_2(t)$ |
| مدل رگرسیون مخاطره علت-ویژه CS | ۷۷/۱ | ۹/۸ | مدل رگرسیون مخاطره علت-ویژه CS | ۷۰/۵ | ۱۱/۰ |
| مدل رگرسیون زیرتوزیع FG | ۷۵/۰ | ۱۱/۱ | مدل رگرسیون زیرتوزیع FG | ۶۹/۴ | ۱۰/۸ |
| مدل انباشت تصادفی لگ رنک $RSF^{LR}$ | ۶۳/۱ | ۱۲ | مدل انباشت تصادفی لگ رنک $RSF^{LR}$ | ۶۷/۸ | ۱۶/۱ |
| مدل انباشت تصادفی گری $RSF^{G}$ | ۵۹/۳ | ۱۳/۱ | مدل انباشت تصادفی گری $RSF^{G}$ | ۴۳/۱ | ۱۵/۳ |

[ Downloaded from ijbd.ir on 2028-01-06 ]
[ DOR: 20.1001.1.17359406.1400.14.1.2.9 ]
[ DOI: 10.30699/ijbd.14.1.21 ]

## بحث

در مطالعه حاضر با میانگین سن ۴۶/۱ سال میزان بقای یک، دو، سه، پنج ساله بیماران به‌ترتیب ۹۷٪، ۹۱٪، ۸۶٪، ۷۰٪ و ۳۴٪ به‌دست آمد. در مطالعه رام‌پیشه و همکاران که میانگین سن بیماران مبتلا ۵۱ سال بود، میزان بقاء ۱، ۲، ۳، ۵ ساله زنان مبتلا به ترتیب ۹۵، ۸۸، ۷۸ و ۶۸ درصد برآورد شد (۳۰). در مطالعه خدابخشی میزان بقای ۵ ساله ۷۲٪ بود (۳۱). در مطالعه قاسمی و همکاران که میانگین سن تشخیص ۴۶ سال بود میزان بقای ۱، ۳ و ۵ ساله زنان مبتلا به ترتیب ۹۹، ۸۷، ۸۳ به‌دست آمد (۳۲). در مطالعه فردمال و همکاران میزان بقای ۱، ۳ و ۵ ساله برابر ۹۰، ۷۳ و ۶۲/۵ درصد به‌دست آمد (۳۳). اکثر مطالعات بررسی شده دارای نتایج مشابهی هستند و اندک تفاوت‌های مشاهده شده ممکن است به دلیل سن تشخیص بیماران در آن مطالعات باشد که در برخی از مطالعات سن تشخیص بالاتر بوده است.

در مطالعه حاضر میانگین و میانه طول عمر بیماران به‌ترتیب ۱۰۴/۹ و ۱۰۹/۷ ماه بود. در مطالعه رام پیشه و همکاران ۸۷/۲ ماه برآورد شد (۳۰). در مطالعه قربانی و همکاران با میانگین سن تشخیص ۴۹ سال، میانه بقا ۷۵ ماه به‌دست آمد(۳۴). در مطالعه خدابخشی با میانگین سن ۵۱/۳ سال، میانه بقا ۶۴ ماه به‌دست آمد (۳۱). علت تفاوت در میانه بقا ممکن است به دلیل تفاوت در سن تشخیص که در این مطالعه نسبت به سایر مطالعات پایین‌تر بوده است و همچنین سایر ویژگی‌های دموگرافی و بالینی بیماران و درمان‌های متفاوتی باشد که بعد از تشخیص بیماران دریافت کرده‌اند باشد.

در مطالعه حاضر متغیرهای سن، تعداد غدد لنفاوی درگیر و اندازه تومور بر مرگ به علت پیشرفت سرطان در بیشتر مدل‌های مورد استفاده موثر بودند. در مطالعه قاسمی، سن و تعداد غدد لنفاوی درگیر معنی‌دار نبود ولی اندازه تومور معنی‌دار بود. در مطالعه فردمال و همکاران سن، اندازه تومور و تعداد گره‌های لنفاوی درگیر بر بقا تاثیر معنی‌دار داشتند (۳۳). در مطالعه رام پیشه رابطه‌ای بین سن و بقا مشاهده نشد (۳۰). در مطالعه باغستانی و همکاران تنها اندازه تومور بر بقا موثر بود (۳۵) و در مطالعه خدابخشی تعداد گره‌های لنفاوی درگیر بر بقا موثر بود (۳۱). نتایج تاثیر این متغیرها بر بقا نشان از اهمیت تشخیص زودهنگام بیماری است که باعث جلوگیری از پیشرفت عواملی خواهد شد که بر بقا تاثیر مخرب دارد و همچنین اقدام به اعمال درمان موثر را تسریع می‌نماید.

در این مطالعه با استفاده از مدل مخاطرات متناسب علت-ویژه، زیرتوزیع و مدل انباشت تصادفی بقا با قاعده تقسیم لگ-رتبه و Gray متغیرهای مهم و تاثیرگذار در بقای بیماران دارای سرطان پستان برای دو ریسک رقیب مرگ بر اثر سرطان و مرگ بر اثر سایر علل تعیین شد.

نتایج ارزیابی متغیرهای مورد بررسی در مدل رگرسیون علت-ویژه و زیرتوزیع نشان داد که در رخداد مرگ بر اثر سرطان سن یک متغیر موثر بر بقاست اگرچه بر اساس روش RSF در هر دو مدل علت-ویژه و زیرتوزیع این متغیر به‌عنوان متغیر مهم و موثر بر بقا تعیین نکرد. در مطالعه ایمیرلو و همکاران هم مدل کاکس این متغیر را بر بقای بیماران موثر دانست ولی مدل RSF نشان داد که اثر این متغیر بر بقا دارای اهمیت پایینی است (۲۷). اگرچه نتایج این دو مطالعه همخوانی دارد ولی در مطالعه حاضر ریسک‌های رقیب هم درنظر گرفته شد و همان‌طور که نتایج نشان داد عوامل موثر بر مرگ به سایر علل با متغیرهای موثر بر مرگ به دلیل پیشرفت سرطان متفاوت بود. ولی در مطالعه ایمیرلو علل مرگ متمایزی در نظر گرفته نشده و علت مرگ به صورت مرکب از تمام علل بوده است.

در هر دو مدل رگرسیون علت-ویژه و زیرتوزیع، تعداد غدد لنفاوی درگیر بر مخاطره مرگ بیماران بر اثر سرطان تاثیر معنی‌دار داشت به‌طوری که افراد دارای تعداد غدد لنفاوی درگیر بالا بیش از دو برابر در معرض مخاطره مرگ بر اثر سرطان بودند و این متغیر بر اساس مدل RSF هم جزو متغیرهای تاثیرگذار بود. مطالعه ایمیرلو هم نشان داد که طبق مدل کاکس مخاطره افراد دارای غدد درگیر ۲ برابر افرادی است که غدد درگیر ندارند و نتیجه مدل RSF هم این نتیجه را در مدل آن‌ها تایید کرد (۲۷). همچنین نتایج مطالعه بالدی هم اهمیت این متغیر در پیش‌بینی مرگ را تایید کرد (۲۹).

در این مطالعه اندازه تومور در هر دو مدل مخاطرات علت-ویژه و زیرتوزیع بر مخاطره مرگ بر اثر سرطان تاثیر معنی‌داری داشت ولیکن بر مخاطره مرگ به سایر علل در هر دو مدل موثر نبود. همچنین روش RSF این متغیرها را جزو متغیرهای با اهمیتشناسایی کرد. نتایج مطالعه ایمیرلو و همکاران نیز نشان داد که این متغیرا در هر دو

[ Downloaded from ijbd.ir on 2028-01-06 ]
[ DOR: 20.1001.1.17359406.1400.14.1.2.9 ]
[ DOI: 10.30699/ijbd.14.1.21 ]

مدل کاکس و RSF بر مخاطره مرگ اثر دارد. اگرچه در هر دو مطالعه اندازه تومور بر مخاطره تاثیر معنی‌داری داشت ولی اندازه تاثیر این متغیر بر مخاطره مرگ در این مطالعه از مطالعه ایمیرلو کمتر بود که این اختلاف به دلیل درنظر گرفتن مخاطرات رقیب در مطالعه حاضر بود (۲۷).

قائده انشعاب Gray و logrank متغیرهای سایز تومور، درگیری غدد لنفاوی، سابقه خانوادگی، فاکتور اپیدرمی انسانی و هورمون‌های پروژسترون را به‌عنوان متغیرهای موثر و بااهمیت برای بقای بیماران مبتلا به سرطان پستان در پیشامد مرگ بر اثر سرطان شناسایی کرد. این متغیر با متغیرهایی که در مطالعه ایمیرلو به‌عنوان متغیرهای موثر در بقای بیماران مبتلا با سرطان پستان شناسایی شدند همخوانی دارد (۲۷). با این تفاوت که در این مطالعه انباشت تصادفی بقا با حضور ریسک‌های رقابتی در نظر گرفته شده است.

برای بررسی کارایی مدل‌ها در این مطالعه شاخص‌های C و IBS برای همه مدل‌ها به‌دست آمد. هرقدر که مقدار C در مدل بیشتر و IBS مدل کمتر باشد کارایی مدل بیشتر است. مدل مخاطره علت-ویژه در بین مدل‌ها بیشترین کارایی و مدل گری کمترین کارایی را داشت. در مطالعه ایمیرلو کارایی مدلRSF بالاتر از مدل کاکس بود (۲۷).

با توجه به این‌که مدل RSF برای داده‌هایی با بعد بالا کارایی بهتری دارد در کاربرد برای سایر داده‌ها طبیعی است که میزان کارایی این مدل با مدل‌های مرسوم تفاوت قابل ملاحظه‌ای نداشته باشد. در داده‌های با بعد متوسط مزیت روش RSF این است که متغیرهای تاثیرگذار را بر اساس اهمیت، بدون در نظر گرفتن ارتباط بین متغیرها مرتب می‌کند که مدل کاکس این کارایی را ندارد. دلیل کارایی هرچند ناچیز مدل رگرسیون علت-ویژه و مدل زیرتوزیع نسبت به مدل‌های انباشت تصادفی در این مطالعه، پایین بودن تعداد متغیرهای مورد بررسی است که تنها ۹ متغیر پیشگوی ثبت شده است. این موضوع را می‌توان در مطالعه داتما و همکاران در سال ۲۰۱۲ دید، آن‌ها در مطالعه خود برای بررسی متغیرهای اثرگذار در بقای بیماران مبتلا به سرطان سر و گردن از ۸ متغیر پیشگو استفاده کردند و نشان دادند کارایی مدل رگرسیون کاکس به میزان ناچیزی بهتر از مدل انباشت تصادفی است (۳۹). همچنین کالپاتی و همکاران در ۲۰۰۸ تاثیر ۶ متغیر پیشگو را در بقای بیماران مبتلا به سرطان کیسه صفرا مورد بررسی قرار دادند که کارایی یکسانی برای مدل رگرسیون کاکس و مدل انباشت تصادفی به‌دست آوردند (۴۰). اما مطالعات زیادی همچون مطالعه صفری و همکاران در سال ۲۰۲۰ با ۱۲ متغیر پیشگو (۴۱)، روشنایی و همکاران در سال ۲۰۱۸ با ۱۶ متغیر پیشگو (۴۲) و ایمیرلو در سال ۲۰۰۹ با ۱۶ متغیر پیشگو نشان دادند که مدل انباشت تصادفی از روش‌های مرسوم تحلیل بقا دارای کارایی بهتری است (۲۷). همچنین ایشواران در مطالعه خود با ۲۰ هزار بیمار و بیش از ۶۰ متغیر پیشگو و در مطالعه دیگری با ۱۰۰۰ بیمار و ۲۵۰ متغیر پیشگو نشان دادند که عملکرد مدل انباشت تصادفی بقا بسیار سریع‌تر و کاراتر از مدل‌های مرسوم است (۲۱). هرچند ایشواران و همکاران در سال ۲۰۰۸ برای معرفی متغیرهای اثرگذار از مدل انباشت تصادفی بقا و مدل‌های رگرسیون کاکس اصلاح‌شده استفاده کردند و نشان دادند که مدل انباشت تصادفی کارایی و عملکرد بهتری در داده‌هایی با همبستگی بالا دارد (۲۸).

در این مطالعه هم در پیشامد مرگ بر اثر سرطان و هم در پیشامد مرگ بر اثر سایر علل، مدل کاکس و مدل بروز تجمعی (فاین-گری) کارایی بهتری داشتند، همچنین در هر دو پیشامد، مدل انباشت تصادفی بقا با قاعده تقسیم لگ-رتبه و Gray دارای کارایی کمتری از مدل‌های کاکس و بروز تجمعی بودند. این موضوع با مطالعه ایشواران و همکاران در سال ۲۰۱۴ همخوانی دارد (۲۲).

از جمله محدودیت‌های مطالعه حاضر تعداد نمونه کم با توجه به این‌که مطالعه از یک مرکز درمانی جمع‌آوری شده، عدم ثبت برخی از متغیرهای موثر برای بیماران سرطانی و وجود مقادیر گمشده در برخی متغیرها به دلیل ثبت ناقص اطلاعات است همچنین از محدودیت‌های دیگر این مطالعه می‌توان به این موضوع اشاره کرد که با توجه به نبود مطالعات مشابه در مورد انباشت تصادفی بقا در حضور ریسک‌های رقابتی بر روی این نوع از بیماران سرطانی، امکان مقایسات بیشتر نتایج بالینی برای بیماری سرطان پستان وجود نداشت.

## نتیجه‌گیری

نتیجه مدل‌های مختلف در مطالعه حاضر نشان داد که تشخیص زودهنگام و مراجعات دوره‌ای یکی از مهم‌ترین عوامل جلوگیری از پیشرفت بیماری و مرگ ناشی از آن در

[ Downloaded from ijbd.ir on 2028-01-06 ]
[ DOR: 20.1001.1.17359406.1400.14.1.2.9 ]
[ DOI: 10.30699/ijbd.14.1.21 ]

این بیماران است. آنالیز بقا مخصوص سرطان پستان، متوسط زمان پیگیری ۴۹/۳ ماه بود. همچنین میانگین (انحراف معیار) و میانه طول عمر بیماران به‌ترتیب (۶/۳)۱۰۴/۹ و ۱۰۹/۷ ماه بود. میزان بقای یک، دو، سه، پنج و ده ساله بیماران مورد بررسی با استفاده از روش کاپلان مایر به ترتیب ۹۷٪، ۹۱٪، ۸۶٪، ۷۰٪ و ۳۴٪ به دست آمد.

همچنین استفاده از مدل‌های ناپارامتری انباشت تصادفی بقا برای ریسک‌های رقابتی همواره به خوبی مدل‌های مرسوم است، اما برای داده‌هایی با حجم زیاد (تعداد نمونه زیاد) و بعد بالا (تعداد پیشگوهای زیاد) این مدل دارای سرعت و کارایی بهتری است و می‌تواند مشکلات محاسباتی که در روش‌های مرسوم برای داده‌های با بعد بالا وجود دارد را به خوبی برطرف نماید.

از خصوصیات دیگر این مدل پیچیدگی کم و تفسیر ساده آن است که برای تحقیقات پزشکی که امروزه با حجم و بعد عظیمی از داده‌ها روبروست مناسب است. لذا در حضور ریسک‌های رقابتی درصورتی که فروض زیربنایی استفاده از مدل‌های رگرسیون علت- ویژه و زیرتوزیع برقرار نباشد استفاده از مدل انباشت تصادفی بقا برای داده‌های رخدادهای رقابتی به‌منظور تعیین عوامل خطر موثر بر بقا پیشنهاد می‌شود.

## تشکر و قدردانی

نویسندگان مقاله بر خود لازم می‌دانند از مدیریت محترم مرکز تشخیصی درمانی مهدیه همدان که در جمع‌آوری اطلاعات مورد نیاز این تحقیق همکاری کرده‌اند، تشکر و قدردانی نمایند. همچنین از معاونت محترم تحقیقات و فناوری دانشگاه‌های علوم پزشکی اراک و همدان که در انجام این تحقیق محققان را حمایت نمودند تقدیر و تشکر به عمل می‌آید.

## تعارض منافع

نویسندگان اعلام می‌دارند که هیچ‌گونه تعارض منافعی در پژوهش حاضر وجود ندارد.

## References

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods andmajor patterns in GLOBOCAN 2012. Int J Cancer. 2015; 136: 359-86.
2. Taques Pessoa da Silveira J, Sanches Maziero EC, Loewen Wall M, Souza RK, Regina S, Forlin DC, de Morais Chaves AC .Application of theories in studies on breast cancer: integrative eview. JNUOL. 2014; 8(5): 1357-63.
3. Entezar-Mahdi R, Shamshiri AR, Ramezani R, Eaatemad K. [National breast cancer control program in IR IRAN, operational planning & guideline for breast cancer screening with CBE & Mammography]. Ministry Health, Treatment & Education Medicines Center for Disease Control & Prevention Noncommunicable Diseases Unit Cancer Office. 2011;12(3): 127-32.
4. Thomas E, Escandón S, Lamyian M, Ahmadi F, Setoode SM, Golkho S. Exploring Iranianwomen's perceptions regarding control and prevention of breast cancer. Qual Rep. 2011; 16(5):1214.
5. Provencio M, Millán, I, España P, Sánchez AC, Sánchez JJ, Cantos B and et al., Analysis of Competing Risks of Causes of Death and their Variation Over Different Time Periods in Hodgkin's Disease; Clin Cancer Res. 2008; 10(6): 5300-5.
6. de Glas NA., Kiderlen M, Vandenbroucke JP, de Craen AJM, Portielje JEA, Cornelis J. H. vand et al., Performing Survival Analyses in the Presence of Competing Risks: A Clinical Example in Older Breast Cancer Patients, *JNCI:* Journal of the National Cancer Institute. 2016; 108(5): 20-6.
7. Berry SD, Ngo L, Samelson EJ, Kiel DP. Competing risk of death: an important consideration in studies of older adults. J Am Geriatr Soc. 2010; 58:783-7.

[ Downloaded from ijbd.ir on 2028-01-06 ]
[ DOR: 20.1001.1.17359406.1400.14.1.2.9 ]
[ DOI: 10.30699/ijbd.14.1.21 ]

10. Pallis AG, Ring A, Fortpied C et al. EORTC workshop on clinical trial methodology in older individuals with a diagnosis of solid tumors. Ann Oncol. 2011; 22:1922-6.
11. Van de Water W, Markopoulos C, van de Velde CJ, et al. Association between age at diagnosis and disease-specific mortality among postmenopausal women with hormone receptor-positive breast cancer. JAMA. 2012; 307(6):579-97.
12. Kleinbaum DG , Klein M. Survival Analysis: A Self-Learning Text, Third Edition (Statistics for Biology and Health). New York. 2012.
13. Wolbers M, Koller MT, Stel VS, Schaer B, Jager KJ, Leffondré K, Heinze G. Competing risks analyses: objectives and approaches. Eur Heart J. 2014; 35:2936-41.
14. Latouche A, Allignol A, Beyersmann J, Labopin M, Fine JP. A competing risks analysis should report results on all cause-specific hazards and cumulative incidence functions. J Clin Epidemiol. 2013; 66:648-53.
15. Haller B, Schmidt G, Ulm K. Applying competing risks regression models: an overview. Lifetime Data Anal. 2013;19:33-58.
16. Yaghoubi A, Roshanaei G, Rafiee M, Tapak L, Sedigipashaki A. Factors Related to the Survival of Patients with Breast Cancer in Hamedan Based on the Competitive Risks. J Adv Med Biomed Res. 2018; 26(115):129-39.
17. Faradmal J, Mafi M, Sadighi-Pashaki A, Karami M, Roshanaei G. Factors Affecting Survival in Breast Cancer Patients Referred to the Darol Aitam-e Mahdieh Center. J Adv Med Biomed Res. 2014; 22(93):105-15.
18. Kleinbaum DG. Survival Analysis, a Self-Learning Text. 3th ed. 2012.
19. Fine JP, Gray RJ. A proportional hazards model for the subdistribution of a competing risk. J Am Stat Assoc. 1999 ;94:496-509.
20. Ronald B. Geskus, Data Analysis with Competing Risks and Intermediate States. New York: Chapman and Hall/CRC, 2016.
21. Beyersmann J, Allignol A, Schumacher M. Competing Risks and Multistate Models with R. Springer New York Dordrecht Heidelberg London, 2012.
22. Pintilie M. Competing risks: a practical perspective, John Wiley & Sons 2006; 5: 45-8.
23. Ishwaran H, Kogalur UB, Blackstone EH, Lauer MS. Random survival forests. The annals of applied Statics. 2008: 841-60.
24. Ishwaran H, Gerds,TA, Kogalur UB, Moore RD, Gange SJ, Lau BM. Random survival forests for competing risks. Biostatics. 2014; 2:10-6.
25. McArdle CS, McMillan DC, Greenlaw N, Morrison DS. Adjuvant radiotherapy and chemotherapy in breast cancer: 30 year follow-up of survival. BMC Cancer. 2010; 10: 398.
26. Nazemipour M, Mahmoudi M, Zeraati H, Rahimi Foroushani A. Survival Analysis of Gastric Cancer Patients following Surgery Based on a Flexible Model in Competing Risks: Scientific Journal of School of Public Health and Institute of Public Health Research. 2013; 11- 2.
27. Mell LK, Jeong JH, Nichols MA, Polite BN, Weichselbaum RR, Chmura SJ. Predictors of
28. competing mortality in early breast cancer. Cancer. 2010; 116(23): 5365-73.
29. Jafarabadi M, Mohammadi M, Hajizadeh E, Fatemi R. An evulation of 5-year survival of metastatic colon and rectal cancer patients using cumulative incidence models. 2013, 14(2):207-14.
30. Kurt Omurlu I, Ture M, Tokatli F. The comparison of random survival forests and cox regression analysis with simulation and an application related to breast cancer. Expert System with Application. 2009; 36(4):8247-54.
31. Ishwaran H, Kogalur UB, Blackstone EH, Lauer MS. Random survival forests. The Annals of Applied Statistics. 2008, 2:841-60.
32. Baldi I, Ciccone G, Ponti A, Rosso S, Zanetti R, Gregori D. An Application of theCox-Aalen Model for Breast Cancer Survival. Austrian journal of statistics. 2006; 35(1):77-88.
33. Rampisheh Z, Motamed N, Amiri M, Ostovar A, Azarnoush A, Bahramian F et al . Breast cancer survival rate according to data of cancer registry and death registry systems in Bushehr province, 2001-2013. Iran South Med J. 2015; 18 (4) :729-37
34. Khodabakhshi R, Gohari MR, Moghadamifard Z, Foadzi H, Vahabi N. Disease-Free Survival of Breast Cancer Patients and Identification of Related Factors.

[ Downloaded from ijbd.ir on 2028-01-06 ]
[ DOR: 20.1001.1.17359406.1400.14.1.2.9 ]
[ DOI: 10.30699/ijbd.14.1.21 ]

Razi Journal of Medical Sciences. 2011; 18(89): 28-33.
35. Ghasemi F, Rasekhi A, Haghighat S. Analysis of the Survival of Breast Cancer Patients Using Weibull and Poisson Beta-Weibull Non-Mixture Cure Models. Research in Medicine. 2019; 4(4): 236-42.
36. Faradmal J, Roshanaei G, Mafi M,Sadighi-Pashaki A,KaramiM.Application of Censored Quantile Regression to Determine Overall Survival Related Factors in Breast Cancer. J Res Health Sci. 2016; 16(1):36-40
37. Ghorbani N, Yazdani Cherati J, Anvari K, Ghorbani N. Factors Affecting Recurrence in Breast Cancer Using Cox Model. J Mazandaran Univ Med Sci. 2015; 25(131): 32-9
38. Baghestani AR, Shahmirzalou P, Sayad S, Akbari ME, Zayeri F. Comparison Cure Rate Models by DIC Criteria in Breast Cancer Data. Asian Pac J Cancer Prev. 2018; 19(6): 1601.
39. Dolatkhah R, Somi MH, Asghari-Jafarabadi M, Hosseinalifam M, Sepahi S, Belalzadeh M and et al. Breast Cancer Survival and Incidence: 10 Years Cancer Registry Data in the Northwest, Iran. International Journal of Breast Cancer. 2020; 5(15): 14-9
40. Chen C, Xu Y, Huang X, Mao F, Shen S, Xu Y, Sun Q. Clinical characteristics and survival outcomes of patients with both primary breast cancer and primary ovarian cancer. Medicine. 2020; 99(32):e21560.
41. He ZY, Lian CL, Wang J, Lei J, Hua L, Zhou J, Wu SG. Incorporation of biologic factors for the staging of de novo stage IV breast cancer. NPJ Breast Cancer. 2020; 6:43. DOI: 10.1038/s41523-020-00186-5.
42. Safari M, Abbasi M, Gohari Ensaf F, Berangi Z, Roshanaei G. Identification of Factors Affecting Metastatic Gastric Cancer Patients' Survival Using the Random Survival Forest and Comparison with Cox Regression Model. Iranian Journal of Epidemiology. 2020; 15(4):343-51.
43. Roshanaei G, Omidi T, Faradmal J, Safari M, Poorolajal J. Determining affected factors on survival of kidney transplant in living donor patients using a random survival forest. Koomesh. 2018; 20(3):517-23.

[ Downloaded from ijbd.ir on 2028-01-06 ]
[ DOR: 20.1001.1.17359406.1400.14.1.2.9 ]
[ DOI: 10.30699/ijbd.14.1.21 ]