

بررسی تأثیر نشانگرهای تومور ER، Her2 و Ki67 بر روی بقای بلند مدت و کوتاه مدت زنان مبتلا به سرطان پستان با استفاده از مدل شفا یافته‌ی Bayesian

مرتضی محمدزاده^۱، حسین فلاح‌زاده^۲، نیما پهلوانی^۳، فریبا بینش^۴، ویدا پهلوانی^۱

مقاله پژوهشی

چکیده

مقدمه: سرطان پستان، دومین علت عمده‌ی مرگ ناشی از سرطان در بین زنان است که عوامل مختلفی در ایجاد آن دخالت دارند. هدف از انجام این مطالعه، بررسی اثر نشانگرهای تومور مهم بر روی بقای زنان مبتلا به این سرطان با استفاده از واکاوی شفا یافته‌ی Bayesian (Bayesian cure analysis) بود.

روش‌ها: این مطالعه به صورت تحلیل بقای گذشته‌نگر با استفاده از روش Kaplan-Meier و مدل شفا یافته‌ی Bayesian انجام شد. اطلاعات لازم برای تمامی ۵۰۰ زن مبتلا به سرطان پستان مراجعه کننده به مرکز پرتودرمانی شهید رمضان‌زاده یزد از سال‌های ۹۴-۱۳۸۹ ثبت گردید. از نرم‌افزار R نسخه‌ی ۳٫۶٫۱ برای واکاوی داده‌ها استفاده و $P < 0/050$ به عنوان سطح معنی‌داری در نظر گرفته شد.

یافته‌ها: با استفاده از روش Kaplan-Meier میزان بقای ۶ ساله‌ی زنان مبتلا به سرطان پستان $0/737$ برآورد گردید. میانگین سنی $48/03 \pm 11/16$ سال و میانگین زمان بقا، $4/23 \pm 97/64$ ماه بود. نتایج حاصل از واکاوی شفا یافته‌ی Bayesian نشان داد که متغیرهای $Ki67$ Prediction intervals = $1/01-2/28$ یا 95 PI = $1/34$ درصد، Hazard ratio یا HR و Estrogen receptor (ER) $PI = 1/99-2/36$ درصد، $HR = 2/11$ بر روی مخاطره‌ی مرگ و متغیر ER $PI = 0/26-0/57$ درصد، $OR = 0/38$ روی بهبودی بیماران تأثیر معنی‌داری داشتند.

نتیجه‌گیری: طبق واکاوی شفا یافته‌ی Bayesian در این مطالعه، متغیر گیرنده‌ی استروژن، بر روی بقای کوتاه مدت و بهبودی بیماران مؤثر بود. می‌توان از مدل‌های شفا یافته، در شرایط مناسب برای تحلیل بقای بیماران با درصد بالای بهبودی استفاده و بقای بلند مدت بیماران را از بقای کوتاه مدت آنان جدا نمود. این روش آماری، می‌تواند تفسیر دقیق‌تری از آن چه در بقای داده‌ها وجود دارد، ارائه نماید.

واژگان کلیدی: سرطان پستان، آنالیز بقا، روش Bayesian، گیرنده‌ی استروژن

ارجاع: محمدزاده مرتضی، فلاح‌زاده حسین، پهلوانی نیما، بینش فریبا، پهلوانی ویدا. بررسی تأثیر نشانگرهای تومور ER، Her2 و Ki67 بر روی بقای بلند مدت و کوتاه مدت زنان مبتلا به سرطان پستان با استفاده از مدل شفا یافته‌ی Bayesian. مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۸؛ ۳۷ (۵۴۲): ۱۰۷۴-۱۰۷۹

مرگ در زنان ۴۴-۴۰ ساله در بسیاری از کشورهای پیشرفته و در حال توسعه و همچنین، دومین علت مرگ ناشی از سرطان پس از سرطان ریه می‌باشد و یک مشکل بزرگ سلامت عمومی در سراسر جهان به شمار می‌آید که بر طبق آمار سازمان بهداشت جهانی، میزان بروز آن ۲-۱/۸ درصد در سال رو به افزایش است (۲). بر اساس آخرین آمار اعلام شده، میزان ابتلا به سرطان پستان در زنان ایرانی،

مقدمه

سرطان‌ها بیماری‌های مزمنی هستند که در دهه‌های اخیر در بسیاری از جوامع، میزان بالایی از مرگ‌ها را به خود اختصاص می‌دهند. درمان‌های موجود در مورد سرطان نیز اغلب ضمن دارا بودن عوارض متعدد، هزینه‌بر می‌باشند و میزان پاسخ‌دهی به درمان نیز در بسیاری از موارد کامل نیست (۱). در این میان، سرطان پستان شایع‌ترین علت

۱- دانشجوی دکتری، گروه آمار زیستی، دانشکده‌ی علوم پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

۲- استاد، گروه آمار زیستی و اپیدمیولوژی، دانشکده‌ی بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد، یزد، ایران

۳- دانشجوی پزشکی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کاشان، کاشان، ایران

۴- استادیار، گروه پاتولوژی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد، یزد، ایران

نویسنده‌ی مسؤول: ویدا پهلوانی

Email: vida.pahlevani@gmail.com

بلکه تعبیری ریاضی است به این مفهوم که در زمان معقولی رخداد مرگ را تجربه نمی‌کنند. بخش دوم مدل، درصد باقی‌مانده‌ی بیماران خواهد بود که در معرض رخداد حادثه قرار دارند و می‌تواند تابعی از متغیرهای مطالعه باشد (۷). وجود بیماران با بقای بلند مدت و کافی بودن مدت زمان مطالعه با استفاده از آزمون‌های آماری قابل بررسی است. از آن جایی که در مطالعات بقا اغلب افزایش حجم نمونه نیازمند صرف هزینه‌های زیادی است و همچنین، مدل شفا یافتگی به صورت هم‌زمان نقش متغیرهای توضیحی بر روی بقای طولانی مدت و کوتاه مدت را برآورد می‌کند، تخمین متغیرهای مدل با مشکل مواجه می‌شود.

هدف از انجام این مطالعه، استفاده از رهیافت Bayesian در تعیین میزان بقای بلند مدت (شفا یافتگی) و کوتاه مدت بیماران مبتلا به سرطان پستان و عوامل مرتبط با آن، به ویژه نشانگرهای تومور، با استفاده از مدل شفا یافته‌ی آمیخته بود. روش بیز، با استفاده از توزیع‌های پیشین که در مقالات و طرح‌های مشابه قابل دسترس، ضرورت تکرار نمونه‌گیری با حجم بالا را به حداقل رسانده است (۸). در این روش، امکان استفاده از ترکیب اطلاعات قبلی در نتیجه‌گیری و استنباط وجود دارد (۹).

روش‌ها

این مطالعه به صورت تحلیل بقای گذشته‌نگر (Retrospective survival analysis) با روش Kaplan-Meier و مدل شفا یافته‌ی Bayesian (Bayesian cure analysis) انجام شد و در مرداد ماه سال ۱۳۹۵ با کد اخلاق IR.SSU.SPH.REC.1395.64 تصویب شد. چک لیستی شامل مشخصات بیماران، عوامل مورد بررسی (Ki67, Her2)، گیرنده‌ی استروژن (ER یا Estrogen receptor)، سن ($40 < \text{سال} \leq 40$ سال)، روش جراحی شامل ماستکتومی یا Breast conserving therapy (BCT)، مرحله‌ی بیماری (اولیه یا پیشرفته) و درگیری غدد لنفاوی (دارد یا ندارد) تهیه شد. شرط ورود به مطالعه، تشخیص سرطان پستان با استفاده از آزمون (ImmunoHistoChemistry یا IHC) است و شرط خروج، داشتن عوارض جانبی ناشی از درمان همراه (مانند پرتودرمانی) در کنار درمان اصلی (جراحی و ماستکتومی) بود.

در این مطالعه، افراد دارای عوارض جانبی به عنوان سانسور در نظر گرفته شدند. سپس، از پرونده‌های بیماران موجود در بایگانی مرکز پرتودرمانی شهید رمضان‌زاده در شهر یزد که مبتلا به سرطان پستان بودند، از ابتدای سال ۱۳۸۹ تا پایان سال ۱۳۹۴ را بررسی و تماس تلفنی جهت بررسی بقای ۵۰۰ نفر از بیماران به صورت سرشماری انجام شد. این مطالعه، به صورت تحلیلی و هم‌گروهی از

۲۷/۵ در ۱۰۰۰ نفر است. میزان بقای ۵ ساله در این بیماران، در مراکز مختلف بین ۴۸-۸۴ درصد و میزان بقای کلی ۷۲ درصد است (۳). این سرطان، نوعی بیماری وابسته به هورمون و پرولیفراسیون بدخیم آن دسته از سلول‌های اپی‌تلیال است که مجاری یا لوبول‌های پستان را می‌پوشاند (۴). از آن جایی که روش‌های مناسب‌تر غربالگری و پیش‌گیری از وقوع این بیماری و همچنین، روش‌های تشخیصی و درمانی جدید و دقیق‌تری برای سرطان پستان به وجود آمده است (۵)، به نظر می‌رسد که در آینده‌ی نزدیک و در سال‌های آتی، میزان مرگ و میر ناشی از این بیماری به خصوص در کشورهای توسعه یافته، کاهش چشم‌گیری داشته و میزان بقا در این بیماری رو به افزایش باشد (۶).

از عواملی که با کاهش بقا در این بیماری در ارتباط هستند، می‌توان به مراحل بالاتر بیماری، سن بالا، افزایش تعداد غدد لنفاوی درگیر، افزایش شدت بالاتر تومور، بیان گیرنده‌های منفی استروژنی و پروژسترونی، بیان بالای انکوژن‌هایی نظیر عامل رشد اپیدرمی انسانی، دریافت انواع درمان‌ها مانند جراحی، پرتودرمانی، شیمی‌درمانی، وضعیت اقتصادی و اجتماعی پایین مانند تحصیلات پایین اشاره کرد (۳). تحلیل بقا، مجموعه‌ای از روش‌های آماری برای تحلیل داده‌هایی است که متغیر پیامد در آن‌ها زمان تا رخداد یک پیشامد خاص است. منظور از زمان در تحلیل بقا، می‌تواند تعداد سال‌ها، ماه‌ها، هفته‌ها یا روزها از شروع پی‌گیری یک فرد تا رخداد پیشامد مورد نظر برای وی باشد. در تحلیل‌های بقا، به طور معمول، متغیر زمان را زمان بقا می‌نامیم؛ چرا که این متغیر، تعیین کننده‌ی مدت زمانی است که یک فرد در طول دوره‌ی پی‌گیری «بقا یافته» است؛ چرا که به طور معمول در این نوع تحلیل‌ها، پیشامدهای مورد نظر مرگ، وقوع بیماری یا سایر تجربه‌های فردی است. پیشامد مورد نظر را شکست می‌نامیم. در حالی که زمان بقا ممکن است زمان تا برگشت به کار پس از یک عمل جراحی باشد که در این صورت، شکست یک پیشامد مثبت خواهد بود (۴).

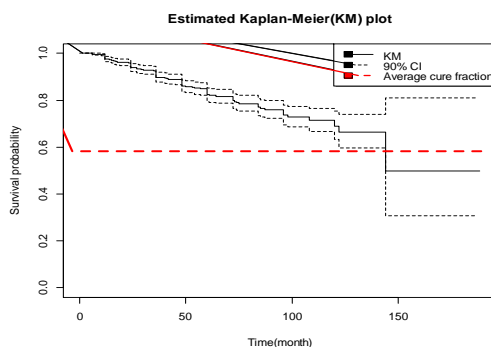
ایده‌ی وجود بقای طولانی مدت یا وجود افراد شفا یافته، هنگامی که در داده‌های بقا سانسور شدگی وجود دارد، یک ایده‌ی قدیمی است. مدل‌های شفا یافته، به دو دسته‌ی کلی مدل‌های شفا یافته‌ی آمیخته و مدل‌های شفا یافته‌ی ناآمیخته تقسیم می‌شوند. در مدل‌های شفا یافته‌ی آمیخته، فرض بر این است که جامعه از دو دسته بیماران ناهمگن تشکیل شده است. دسته‌ی اول، بیمارانی هستند که در معرض رخداد مرگ قرار دارند و در مدت زمان معقولی پس از شروع مطالعه مرگ را تجربه خواهند کرد و دسته‌ی دوم، بیمارانی هستند که در معرض رخداد حادثه قرار ندارند. البته، در معرض رخداد حادثه نبودن این افراد، به معنی تجربه نکردن مرگ تا زمان بی‌نهایت نیست؛

با بقای بلند با فرض مدل سانسور شدگی مستقل با روش پیشنهادی Maller و Zhou انجام شد. با توجه به شکل ۱، برآورد نقطه‌ی بیماران با بقای بلند مدت ۰/۵۸ به دست آمد.

جدول ۱. فراوانی بیماران مبتلا به سرطان پستان به تفکیک عوامل خطر

عوامل خطر	تعداد (درصد)	زمان بقا میانگین ± انحراف معیار
سن (سال)	< ۴۰	۸۴/۸۱ ± ۶/۱۷
	۴۰ ≤	۳/۹۸ ± ۳/۹۸
گیرنده‌ی استروژن (ER)	مثبت	۱۰۴/۲۴ ± ۴/۳۱
	منفی	۹۰/۹۷ ± ۷/۲۹
Ki67	مثبت	۸۷/۷۴ ± ۴/۴۵
	منفی	۸۷/۲۶ ± ۸/۲۲
درگیری غدد	ندارد	۱۰۲/۴۸ ± ۶/۲۶
	دارد	۹۸/۱۶ ± ۳/۵۸
روش جراحی	BCT	۱۰۰/۷۱ ± ۳/۴۳
	ماستکتومی	۹۳/۵۲ ± ۳/۸۰
پستان Her2	مثبت	۹۸/۷۸ ± ۳/۹۴
	منفی	۷۸/۰۶ ± ۲/۴۸
مرحله‌ی بیماری (Stage)	مرحله‌ی اولیه	۴۱/۲۱۰ ± ۶/۵۶
	مرحله‌ی پیشرفته	۳۷/۱۲۳ ± ۳/۷۷

همچنین، از ۵۰۰ بیمار تحت درمان، ۱۰۹ زمان مرگ سانسور نشده وجود داشت. بنابراین، درصد سانسور شدگی ۷۹ درصد بود. این اطلاعات، با جدول پیشنهادی Maller و Zhou منطبق شد (۱۲). در ادامه، بررسی شد که «آیا مدت زمان پی‌گیری کافی بوده یا وجود بیماران زنده در انتهای مطالعه تنها به خاطر کوتاه بودن طول مطالعه است؟». با توجه به جدول پیشنهادی Maller و Zhou در سطح ۰/۰۵، می‌توان فرض کافی بودن مدت زمان پی‌گیری را پذیرفت. بنابراین، از نظر آماری دو پیش فرض لازم برای مدل شفا یافته برقرار است.



شکل ۱. نمودار بقا با استفاده از روش Kaplan-Meier

نوع واکاوی بقا می‌باشد. فرض کنیم داده‌ها سانسور راست باشند. تابع احتمال مدل شفای آمیخته را می‌توان به صورت زیر نوشت:

$$S(t | X = x) = S(t | X = x, Z = 1)p + (1 - p)S(t | X = x, Z = 0) = p + (1 - p)S(t | X = x, Z = 0),$$

و تابع درست‌نمایی مدل شفای آمیخته برای فرد i ام به صورت زیر است:

$$L(\theta, p) = \prod_{i=1}^n (f(t_i | \theta, X_i, Z_i = 0)(1 - p))^{\delta_i} (p^{Z_i} S(t_i | \theta, X_i, Z_i = 0)(1 - p)^{1 - Z_i})^{1 - \delta_i}$$

به طوری که $\delta = 0$ بیانگر سانسور و در غیر این صورت رویداد است. همچنین، با استفاده از تابع ربط Logit داریم:

$$p_i = \frac{\exp(x_i^T \theta)}{1 + \exp(x_i^T \theta)}$$

$S(\cdot)$ تابع بقای Vibol و x ماتریس متغیرهای مستقل است. در دیدگاه Bayesian، توزیع‌های پیشین آگاهی‌بخش برای θ در نظر گرفته شد و با استفاده از نمونه‌گیری Markov chain Monte Carlo (MCMC) با ۵۰۰۰ تکرار، توزیع پیسین تقریب زده شد. شاخص‌های آماری و نمودارهای مناسب جهت بهینه بودن مدل Bayesian بررسی شدند. متغیرهای اصلی در این مطالعه، نشانگرهای تومور Ki67، Her2، ER بودند. با این وجود، مدل شفای Bayesian بر اساس متغیرهای مخدوش‌گری نظیر سن، مرحله‌ی بیماری، نحوه‌ی جراحی و تعداد گره‌های لنفاوی تصحیح شده است. از بسته‌های R2OpenBugs (۱۰) و Coda (۱۱) تحت نرم‌افزار R برای واکاوی شفای آمیخته Bayesian در این مطالعه استفاده شد. برای آزمون بررسی اثر متغیرهای مستقل بر روی بقای بلند مدت و کوتاه مدت، $P < 0/05$ به عنوان سطح معنی‌داری در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

در این پژوهش، ۵۰۰ بیمار مبتلا به سرطان پستان وارد مطالعه شدند که 78 درصد آن‌ها سانسور شدند. با استفاده از روش Kaplan-Meier، میزان بقای ۶ ساله‌ی زنان مبتلا به سرطان پستان ۰/۷۳۷ برآورد شد. در این مطالعه، بیماران با میانگین سنی $48/03 \pm 11/16$ سال حضور داشتند. میانگین زمان بقای بیماران $97/64 \pm 4/23$ ماه و میانگین نرخ شفا یافتگی، ۰/۵۸ ماه به دست آمد. نتایج آمار توصیفی، در جدول ۱ ارائه شده است.

نتایج بررسی عوامل مؤثر بر بقای بیماران بر اساس تحلیل بیسی بر ای مدل شفا یافته‌ی آمیخته در جدول ۲ آمده است. برآورد Kaplan-Meier برای بقای بیماران با فاصله‌ی اطمینان ۹۰ درصد در قالب نمودار شکل ۱ رسم شده است. آزمون وجود بیماران

جدول ۲. نتایج برازش مدل COX شفا یافته‌ی Bayesian

عوامل خطر	مدل Bayesian COX برای افراد مستعد		مدل Bayesian Logistic برای افراد ایمن (شفا یافته)	
	فاصله‌ی اطمینان ۹۵ درصد	نسبت مخاطره	فاصله‌ی اطمینان ۹۵ درصد	نسبت شفا یافتگی
عرض از مبدأ	(۰/۰۰۶-۰/۰۰۷)	۰/۰۰۷	(۰/۲۵۰-۱/۲۶۰)	۰/۵۸۰
گیرنده‌ی استروژن	(۱/۹۹۰-۲/۳۶۰) [°]	۲/۱۱۰	(۰/۲۶۰-۰/۵۷۰) [°]	۰/۳۸۰
	مثبت		۱	
	منفی		۱	
Ki67	(۱/۰۱۰-۲/۲۸۰) [°]	۱/۳۴۰	(۰/۳۷۰-۱/۸۶۰)	۰/۸۹۰
	مثبت		۱	
	منفی		۱	
Her2	(۰/۶۱۰-۱/۰۹۰)	۰/۷۵۰	(۰/۹۱۰-۲/۳۹۰)	۱/۴۹۰
	مثبت		۱	
	منفی		۱	

° معنی‌داری در سطح $P < ۰/۰۵۰$

بر روی شفای بیماران معنی دار یافتند. در مطالعه‌ی حاضر، همانند مطالعات سعادت‌مند و همکاران (۱۸) و نیز فلاح‌زاده و همکاران (۱۶)، متغیر Her2 بر روی بقای زنان مبتلا به این بیماری معنی‌دار نشد، اما در مطالعه‌ی Unni و همکاران (۱۹)، متغیر Her2 بر روی شفای درصد کمی از بیماران مبتلا به سرطان پستان تأثیرگذار بود.

در این مطالعه، تأثیر متغیر ER هم بر روی بقا و هم بر روی شفای بیماران معنی‌دار شد. مخاطره‌ی مرگ برای بیماران با ER مثبت، ۲/۱۱ برابر بیماران با ER منفی به دست آمد. همچنین، شانس شفا یافتن برای بیماران با ER مثبت، ۰/۸۳ درصد بیماران با ER منفی شد. در بیشتر مطالعات نظیر مطالعات Vostakolaei و همکاران (۲۰) و نیز Candido Dos Reis و همکاران (۲۱)، این نتایج که بیماران با ER مثبت مخاطره‌ی بیشتری را نسبت به سایر بیماران تجربه می‌کنند، تأیید شده است، اما در مطالعه‌ی جعفری کوشکی و همکاران (۲۲) که از مدل شفا یافته‌ی Bayesian برای یافتن عوامل خطر این بیماری استفاده شده بود، تفاوت معنی‌داری حاصل نشد که این تفاوت، می‌تواند ناشی از اختلاف در حجم نمونه باشد.

یکی از محدودیت‌های اصلی پژوهش‌ها، پایین بودن حجم نمونه است. روش Bayesian با تکیه به اطلاعات برگرفته از متآنالیزها و منابع علمی، امکان نتایج دقیق حتی در نمونه‌های کم را می‌دهد (۲۳). از آن جایی که نمونه‌گیری با حجم بالا با محدودیت‌هایی نظیر هزینه‌های هنگفت، زمان طولانی و بروز مشکلات با تأخیر همراه است، استفاده از مدل Bayesian، این مشکل را جبران می‌نماید.

تشکر و قدردانی

نگارندگان مقاله بر خود لازم می‌دانند از کلیه‌ی کارکنان بیمارستان شهید صدوقی یزد که زمینه‌های لازم برای اجرا و جمع‌آوری اطلاعات مورد نیاز این مطالعه را فراهم نمودند، تشکر و قدردانی نمایند.

بحث

این پژوهش، به منظور بررسی عوامل مؤثر بر سرطان پستان با استفاده از روش شفا یافته‌ی آمیخته‌ی Bayesian مورد ارزیابی قرار گرفت. این مطالعه، اولین مطالعه در شهرستان یزد بود که تأثیر نشانگرهای تومور را بر روی شانس شفا یافتگی بیماران سرطان سینه با دیدگاه Bayesian مورد مطالعه قرار داد. در تحلیل داده‌های بقایی که در آن‌ها به دلیل وجود افراد شفا یافته، سانسور شدگی در پایان مطالعه زیاد است، مدل‌های شفا یافته برازش بهتری به داده‌ها دارند و روش کاربردی در حیطه‌ی پزشکی به شمار می‌آید. همچنین، در گذشته مطالعات در زمینه‌ی بقای بیماران کمتر بوده‌اند، اما در دهه‌ی اخیر، استفاده از تحلیل‌های شفا یافتگی بسیار حایز اهمیت می‌باشد و روشی نوینی محسوب می‌شود (۱۳).

بر طبق تحلیل بقای کوتاه مدت Bayesian، متغیرهای Ki67 و ER معنی‌دار شدند و در واکاوی شفا یافتگی این مطالعه، فقط متغیر ER معنی‌دار شد و مخاطره‌ی مرگ برای بیمارانی با Ki67 مثبت، ۱/۳۴ برابر بیماران با Ki67 منفی به دست آمد. همچنین، شانس شفا یافتن برای بیماران با Ki67 مثبت، ۰/۸۹ درصد بیماران با Ki67 منفی شد. بر روی نقش Ki67 در سرطان پستان، همواره اختلاف نظرهای زیادی مطرح بوده است.



در پژوهش‌های Nishimura و همکاران (۱۴) و نیز Jurikova و همکاران (۱۵)، بالاتر بودن Ki67 با درجه‌ی بدخیمی بیشتر و بقای کمتر همراه بوده است. فلاح‌زاده و همکاران (۱۶) در پژوهش مشابهی، همسو با یافته‌های مطالعه‌ی حاضر دریافتند که بیماران با Ki67 مثبت، مخاطره‌ی بیشتری دارند. تمامی مطالعات پیش‌گفته، فقط بقای کوتاه مدت بیماران را محاسبه کردند و نسبت شفا یافتگی را برای این بیماران به دست نیاوردند.

Savci-Heijink و همکاران (۱۷)، در مطالعاتی نقش Ki67 را

References

1. Harirchi I, Karbakhsh M, Kashefi A, Momtahan AJ. Breast cancer in Iran: Results of a multi-center study. *Asian Pac J Cancer Prev* 2004; 5(1): 24-7.
2. Asadi-Samani M, Rafieian-Kopaei M, Lorigooini Z, Shirzad H. A screening for discovering anticancer herbal drugs. *J Pharm Pharmacogn Res* 2019; 7(3): 213-22.
3. Campone M, Fumoleau P, Bourbouloux E, Kerbrat P, Roche H. Taxanes in adjuvant breast cancer setting: Which standard in Europe? *Crit Rev Oncol Hematol* 2005; 55(3): 167-75.
4. Kleinbaum DG, Klein M. *Survival analysis: A self-learning text*. vol 3. New York, NY: Springer; 2010.
5. von Minckwitz G, Huang CS, Mano MS, Loibl S, Mamounas EP, Untch M, et al. Trastuzumab emtansine for residual invasive HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2019; 380(7): 617-28.
6. Mohammadpour M, Yaseri M, Mahmoudi M, Entezar Mahdi R. Estimation of survival in women diagnosed with breast cancer with cure survival in West-Azerbaijan and East-Azerbaijan Provinces. *J Sch Public Health Inst Public Health Res* 2018; 16(1): 63-74. [In Persian].
7. Wienke A. *Frailty models in survival analysis*. Boca Raton, FL: Chapman and Hall/CRC; 2010.
8. Lunn D, Jackson C, Best N, Thomas A, Spiegelhalter D. *The BUGS book: A practical introduction to Bayesian analysis*. Boca Raton, FL: Chapman and Hall/CRC; 2012.
9. van Ravenzwaaij D, Cassey P, Brown SD. A simple introduction to Markov Chain Monte-Carlo sampling. *Psychon Bull Rev* 2018; 25(1): 143-54.
10. Sturtz S, Ligges U, Gelman A. R2WinBUGS: A package for running WinBUGS from R. *J Stat Softw* 2005; 1(3): 1-16.
11. Plummer M, Best N, Cowles K, Vines K. CODA: Convergence diagnosis and output analysis for MCMC. *R News* 2005; 6(1): 7-11.
12. Maller RA, Zhou X. *Survival analysis with long-term survivors*. Chichester, NY: Wiley; 1996.
13. Rahimzadeh M, Baghestani AR, Gohari MR, Pourhoseingholi MA. Estimation of the cure rate in Iranian breast cancer patients. *Asian Pac J Cancer Prev* 2014; 15(12): 4839-42.
14. Nishimura R, Osako T, Okumura Y, Hayashi M, Toyozumi Y, Arima N. Ki-67 as a prognostic marker according to breast cancer subtype and a predictor of recurrence time in primary breast cancer. *Exp Ther Med* 2010; 1(5): 747-54.
15. Jurikova M, Danihel L, Polak S, Varga I. Ki67, PCNA, and MCM proteins: Markers of proliferation in the diagnosis of breast cancer. *Acta Histochem* 2016; 118(5): 544-52.
16. Fallahzadeh H, Mohammadzadeh M, Pahlavan V, Pahlavani N. A study on the prognostic factors of breast cancer survival time using Bayesian Cox model. *J Isfahan Med Sch* 2018; 36(466): 49-55. [In Persian].
17. Savci-Heijink CD, Halfwerk H, Hooijer GK, Horlings HM, Wesseling J, van de Vijver MJ. Retrospective analysis of metastatic behaviour of breast cancer subtypes. *Breast Cancer Res Treat* 2015; 150(3): 547-57.
18. Saadatmand S, Bretveld R, Siesling S, Tilanus-Linthorst MM. Influence of tumour stage at breast cancer detection on survival in modern times: Population based study in 173,797 patients. *BMJ* 2015; 351: h4901.
19. Unni N, Sudhan DR, Arteaga CL. Neratinib: Inching Up on the Cure Rate of HER2(+) Breast Cancer? *Clin Cancer Res* 2018; 24(15): 3483-5.
20. Vostakolaei FA, Broeders MJ, Rostami N, van Dijk JA, Feuth T, Kiemeny LA, et al. Age at diagnosis and breast cancer survival in Iran. *Int J Breast Cancer* 2012; 2012: 517976.
21. Candido Dos Reis FJ, Wishart GC, Dicks EM, Greenberg D, Rashbass J, Schmidt MK, et al. An updated PREDICT breast cancer prognostication and treatment benefit prediction model with independent validation. *Breast Cancer Res* 2017; 19(1): 58.
22. Jafari-Koshki T, Mansourian M, Mokarian F. Exploring factors related to metastasis free survival in breast cancer patients using Bayesian cure models. *Asian Pac J Cancer Prev* 2014; 15(22): 9673-8.
23. Ibrahim JG, Chen MH, Sinha D. *Bayesian survival analysis*. In: Balakrishnan N, Colton T, Everitt B, Piegorsch W, Ruggeri F, Teugels JL, editors. *Wiley StatsRef: Statistics Reference Online*. Hoboken, NJ: Wiley; 2014.

The Effect of Tumor Markers ER, Her2, and Ki67 on Long-Term and Short-Term Survival of Women with Breast Cancer Using Bayesian Cure Model

Morteza Mohammadzadeh¹, Hossein Fallahzadeh², Nima Pahlavani³,
Fariba Binesh⁴, Vida Pahlavani¹

Original Article

Abstract

Background: Breast cancer is the second leading cause of death from cancer among women, and many factors are involved in its creation. The purpose of this study was to evaluate the effect of tumor markers on the survival of women with this cancer using Bayesian cure analysis.

Methods: This was a population-based cohort study on 500 women with breast cancer registered in Shahid Ramazanzadeh hospital, Yazd City, Iran, from the April 2010 until March 2015, using Kaplan-Meier method and Bayesian cure model. The data were analyzed using R software. $P < 0.050$ was considered as the significance level.

Findings: Based on Kaplan-Meier method, the 6-year cumulative survival for patients with breast cancer was 0.737. The mean age of breast cancer diagnosis was 48.03 ± 11.16 years, and the mean survival period was 97.64 ± 4.23 months. Bayesian cure model showed that Ki67 [hazard ratio (HR) = 1.34, 95% prediction interval (PI): 1.01-2.28] and ER (HR = 2.11, PI 95%: 1.99-2.36) were significantly related to hazard, and ER was significantly related to cure (OR = 0.38, PI 95%: 0.26-0.57).

Conclusion: According to Bayesian cure analysis in this study, ER variable is also effective on short-term survival and long-term survival of patients. Cure models have the ability to analyze patients' survival data, and can differentiate long-term survival from short-term survival. The interpretation of survival data with these statistical models could be more accurate.

Keywords: Breast cancer, Survival analysis, Bayesian method, Estrogen receptors

Citation: Mohammadzadeh M, Fallahzadeh H, Pahlavani N, Binesh F, Pahlavani V. **The Effect of Tumor Markers ER, Her2, and Ki67 on Long-Term and Short-Term Survival of Women with Breast Cancer Using Bayesian Cure Model.** J Isfahan Med Sch 2019; 37(542): 1074-9.

1- PhD Student, Department of Biostatistics, School of Medical Sciences, Tarbiat Modares University, Tehran, Iran

2- Professor, Department of Biostatistics and Epidemiology, School of Health, Shahid Sadoughi University of Medical Sciences, Yazd, Iran

3- Student of Medicine, School of Medicine, Kashan University of Medical Sciences, Kashan, Iran

4- Assistant Professor, Department of Pathology, School of Medicine, Shahid Sadoughi University of Medical Sciences, Yazd, Iran

Corresponding Author: Vida Pahlavani, Email: vida.pahlavani@gmail.com