

بررسی عوامل مؤثر بر بقای زنان مبتلا به سرطان پستان با استفاده از مدل Bayesian Cox

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

مقاله پژوهشی

چکیده

مقدمه: سرطان پستان یکی از بیماری‌های شایع در میان زنان است که عوامل مختلفی در ایجاد آن دخالت دارند. هدف از انجام این مطالعه، بررسی تأثیر نشانگرهای تومور Estrogen receptor 2 (ER)، Human epidermal growth factor receptor 2 (Her2) و آنتی ژن Ki67 و دیگر عوامل تأثیرگذار بر روی بقای بیماران شهر یزد با استفاده از روش آنالیز Bayesian Cox چندگانه بود.

روش‌ها: از میان مراجعه کنندگان به مرکز پرتودرمانی شهید رمضانزاده، ۵۳۸ نفر از بیماران مبتلا به سرطان پستان شناسایی شدند و اطلاعات آنان از سال‌های ۹۱-۱۳۸۴ ثبت شد. از نرم‌افزار R نسخه ۳.۴.۲ برای آنالیز داده‌ها استفاده گردید. همچنین، $P < 0.05$ به عنوان سطح معنی‌داری در نظر گرفته شد.

یافته‌ها: میانگین سن شرکت کنندگان $48/03 \pm 11/16$ سال و میانگین زمان بقا $4/23 \pm 97/64$ ماه بود. با استفاده از روش Kaplan-Meier میزان بقای ۱، ۳، ۵ و ۸ ساله‌ی زنان مبتلا به سرطان پستان به ترتیب $0/976$ ، $0/898$ ، $0/823$ و $0/737$ برآورد گردید. نتایج حاصل از آنالیز چندگانه‌ی Bayesian Cox نشان داد که متغیرهای Ki67 ($1/630-6/372$) Prediction interval یا $95\text{ PI} = 3/260$ درصد، ER ($2/023-3/354$) $95\text{ PI} = 95$ درصد، $2/592$ (HR = $2/592$)، مرحله‌ی بیماری ($4/079-7/730$) $95\text{ PI} = 4/079$ درصد، $5/620$ (HR = $5/620$)، درگیری غدد لنفاوی ($1/127-2/790$) $95\text{ PI} = 1/127$ درصد، $1/761$ (HR = $1/761$) و جراحی ($1/102-2/422$) $95\text{ PI} = 1/102$ درصد، $1/631$ (HR = $1/631$) روی زمان بقا تأثیر معنی‌داری داشتند.

نتیجه‌گیری: طبق آنالیز Bayesian Cox چندگانه، متغیرهای مرحله‌ی بیماری و درگیری غدد لنفاوی و نوع عمل جراحی و نشانگرهای ER و Ki67 بر روی مخاطره‌ی مرگ تأثیر مثبت دارند. با تلفیق روش Bayesian Cox و نیمه پارامتری در آنالیز بقا، به دلیل استفاده از اطلاعات پیشین و عدم نیاز به برقراری شروط روش پارامتری، مدل انعطاف‌پذیری و نیرومندی بیشتری در برابر اختصاص اشتباه احتمالات را دارد. این امر به نتایج اعتبار بیشتری می‌بخشد.

واژگان کلیدی: سرطان پستان، آنالیز بقا، آنالیز Regression، آنتی ژن Ki67، Estrogen receptor

ارجاع: فلاحزاده حسین، محمدزاده مرتضی، پهلوانی ویدا، پهلوانی نیما. بررسی عوامل مؤثر بر بقای زنان مبتلا به سرطان پستان با استفاده از مدل

Bayesian Cox. مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۷؛ ۳۶ (۴۶۶): ۴۹-۵۵

مقدمه

سرطان به عنوان یک بیماری کشنده، توأم با درد و ناتوانی در اذهان مردم جای گرفته است که در دهه‌های اخیر، در بسیاری از جوامع میزان بالایی از مرگ‌ها را به خود اختصاص می‌دهد. درمان‌های موجود در مورد سرطان نیز اغلب ضمن داشتن عوارض متعدد، هزینه‌بر است و میزان پاسخ‌دهی به درمان نیز در بسیاری از موارد کامل نیست (۱).

در این میان، سرطان پستان از شایع‌ترین بدخیمی‌های زنان و از علل اصلی مرگ و میر ناشی از سرطان در زنان ۴۴-۴۰ ساله در

بسیاری از کشورهای پیشرفته و در حال توسعه به حساب می‌آید. سرطان پستان به تکنیک غیر طبیعی و بدخیم سلول‌های بافت پستان گفته می‌شود که به طور کلی به دو گروه کارسینوم درجا (غیر تهاجمی) و سرطان مهاجم تقسیم می‌گردد. بر اساس آخرین آمار اعلام شده، میزان ابتلا به سرطان پستان در زنان ایرانی 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 گزارش شده است. این سرطان، نوعی بیماری وابسته به هورمون و پرولیفراسیون بدخیم آن

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

۲- دانشجوی دکتری تخصصی، گروه آمار زیستی، دانشکده‌ی علوم پزشکی، دانشگاه تربیت مدرس، تهران، ایران

۳- دانشجوی کارشناسی ارشد، گروه آمار زیستی، دانشکده‌ی بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی، یزد، ایران

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

روش‌ها

مطالعه‌ی حاضر، به صورت تحلیلی و هم‌گروهی از نوع آنالیز بقا بود. برای اجرای مطالعه، ابتدا چک لیستی شامل مشخصات بیماران، عوامل مورد بررسی (سن، اندازه‌ی تومور، درگیری غدد لنفاوی، متاستاز اولیه، مراحل بیماری، پاتولوژی، تهاجم لنفی - عروقی و عصبی، درجه‌ی تومور، نشانگرهای تومور نظیر Human epidermal growth factor receptor 2 (Her2)، گیرنده‌ی استروژن (ER یا Estrogen receptor) و آنتی‌ژن Ki67. روش برداشتن غدد لنفاوی، وضعیت غدد لنفاوی درگیر، درگیری پستان مقابل، نوع روش جراحی پستان شامل ماستکتومی یا (BCT) Breast conservation therapy، درمان‌های همراه (پرتودرمانی بعد از جراحی، شیمی درمانی از بعد جراحی، هورمون درمانی)، عود موضعی، متاستاز دوردست، پیشامد و بقای بیماران و داشتن بیماری بافت همبند) تهیه گردید.

سپس، پرونده‌های بیماران موجود در بایگانی مرکز پرتودرمانی شهید رمضانزاده یزد که مبتلا به سرطان پستان بودند، از ابتدای سال ۱۳۸۴ تا پایان سال ۱۳۹۱ بررسی شد و جهت بررسی بقای ۵۳۸ نفر از بیماران به صورت سرشماری، با آنان تماس تلفنی حاصل گردید. همچنین، مراجعه به مرکز بهداشت استان جهت ثبت دقیق زمان فوت بیماران صورت گرفت.

آن‌گاه، اطلاعات به دست آمده توسط نرم‌افزارهای Excel و R پیرایش شد. قبل از انجام Regression بقا، به علت زیاد بودن تعداد متغیرهای پیش‌گو برای ورود به مدل، ابتدا از تحلیل عاملی اکتشافی جهت تشخیص متغیرهای پیش‌گوی همبسته و جلوگیری از پیامدهای هم‌خطی در Regression و کاهش بعد داده‌ها استفاده گردید. با استفاده از تحلیل عاملی اکتشافی، متغیرها به پنج عامل مستقل تخصیص یافتند و از هر عامل، یک متغیر با توجه به بار عاملی آن کاندیدای ورود به مدل Regression شد. در نهایت، با توجه به نتایج حاصل از تحلیل عاملی و نظر پزشک خبره، هفت متغیر شامل Her2، Ki67، ER، سن (کمتر از ۴۰ یا بیشتر و مساوی ۴۰ سال)، روش جراحی (ماستکتومی یا BCT)، مرحله‌ی بیماری (اولیه یا پیشرفته) و درگیری غدد لنفاوی (دارد یا ندارد)، به عنوان عوامل خطر احتمالی بر زمان بقای سرطان پستان در نظر گرفته شد. در قسمت مدل‌بندی Regression نیز متغیرها هم به صورت تک تک و هم به صورت هم‌زمان وارد شدند. با وارد کردن این ۷ متغیر، مدل برازش داده شد و نتایج هر دو روش ساده و چندگانه در جدول ارائه گردید. از بسته‌های نرم‌افزاری SurvMisc (۵)، SpBayesSurv (۶) و Coda (۷) تحت نرم‌افزار R، برای آنالیز بقای Bayes در این پژوهش استفاده شد. در تمام آزمون‌ها، $P < 0.05$ به عنوان سطح معنی‌داری در نظر گرفته شد.

دسته از سلول‌های اپیتلیال است که مجاری یا لوبول‌های پستان را می‌پوشاند. در ایران، ۱۶ درصد از کل سرطان‌ها مربوط به سرطان پستان می‌باشد که رتبه‌ی اول را در بین زنان دارد (۲).

تحلیل بقا، مجموعه‌ای از روش‌های آماری برای تحلیل داده‌هایی است که متغیر پیامد در آن‌ها زمان تا رخداد یک پیشامد خاص است. 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 (۳). یکی از روش‌های معمول تحلیل بقا، Cox regression می‌باشد که در برخورد با داده‌های حذف شده، انعطاف‌پذیری بهتری از خود نشان می‌دهد که البته محدودیت‌هایی نیز دارد. بهترین گزینه برای جانشینی محدودیت‌های Cox، استفاده از روش Bayes می‌باشد.

دلیل اصلی این معرفی، ترکیب اطلاعات پیشین با داده‌های موجود در روش Bayes است که موجب دقت برآوردها می‌شود و یافته‌های تحقیق را غنی‌تر می‌سازد و با مشاهده‌ی یک داده‌ی جدید و استدلال در مورد توزیع احتمال آن، می‌توان تصمیمات بهینه‌ای اتخاذ کرد. از آن جایی که در علوم طبیعی و به خصوص پزشکی، اطلاعات قبلی از اهمیت بسیار زیادی برخوردارند، با استفاده از اطلاعات گذشته‌ی بیمار و اطلاعات جانبی مفید، به محاسبه‌ی عامل Bayes پرداخته می‌شود و شواهد کافی برای نسبت دادن هر بیماری جمع‌آوری می‌گردد و با احتمال بالاتری تشخیص بیان می‌شود.

همچنین، با تکیه بر قدرت استفاده از توزیع‌های پیشین در مقالات مشابه قابل دسترس، ضرورت تکرار نمونه‌گیری با حجم بالا به حداقل می‌رسد. در تحلیل Bayes، توزیع احتمال پیشین به دو صورت آگاهی‌بخش و غیر آگاهی‌بخش انتخاب می‌شود. اگر هیچ گونه اطلاعاتی راجع به پارامترها و داده‌ها در دست نباشد، داده‌های پیشین را غیر آگاهی‌بخش انتخاب می‌کنند، اما در استنباط آگاهی‌بخش، توزیع‌های پیشین از راه مطالعات قبلی و تجارب گذشته، به دست می‌آید (۴). اغلب مطالعات انجام شده در کشور که از روش غیر Bayes (فراوانی‌گرا) استفاده کرده‌اند، ایرادهایی همچون عدم دخالت نظر کارشناس خبره در آزمون‌های آماری، حساس بودن نتایج به خطای نمونه‌گیری و انواع تورش‌ها و کاهش توان آزمون به ویژه در بیماری‌هایی نظیر سرطان پستان که نرخ مرگ بسیار کم است، دارند.

از این رو، به دلیل جلوگیری از مشکلات پیش‌گفته، ضرورت ترویج روش Bayes بسیار حایز اهمیت می‌باشد. در این مطالعه، با در نظر گرفتن توزیع‌های پیشین متفاوت بر روی داده‌ها و استفاده از متآنالیزها، مدل Bayesian Cox برازش داده شد. هدف از انجام این مطالعه، تعیین میزان بقای سرطان پستان و عوامل مرتبط بر مخاطره‌ی آن در بیماران شهر یزد با استفاده از مدل Bayesian Cox بود.

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

عوامل خطر	تعداد (درصد)	زمان بقا (میانگین ± انحراف معیار)	مقدار P*
سن	کمتر از ۴۰ سال	۸۴/۸۱ ± ۶/۱۷	۰/۳۷۴
	بیشتر یا مساوی ۴۰ سال	۸۶/۹۸ ± ۳/۹۸	
گیرنده‌ی استروژن (ER)	مثبت	۱۰۴/۲۴ ± ۴/۳۱	۰/۰۷۸
	منفی	۹۰/۹۷ ± ۷/۲۹	
Ki67	مثبت	۸/۷۴ ± ۴/۴۵	۰/۸۲۶
	منفی	۸/۲۶ ± ۸/۲۲	
درگیری غدد لنفاوی	ندارد	۱۰۲/۴۸ ± ۶/۲۶	۴/۰/۲۴
	دارد	۹۸/۱۶ ± ۳/۵۸	
روش جراحی پستان	BCT	۱۰۰/۷۱ ± ۳/۴۳	۰/۰۰۸
	ماستکتومی	۹۳/۵۲ ± ۳/۸۰	
Her2	مثبت	۹/۸۷ ± ۳/۹۴	۰/۹۷۰
	منفی	۷/۸۰ ± ۲/۴۸	
مرحله‌ی بیماری (Stage)	مرحله اولیه	۴/۱۲ ± ۶/۵۶	۰/۰۷۵
	مرحله پیشرفته	۳۷/۱۲ ± ۳/۷۷	

ER: Estrogen receptor; Her2: Human epidermal growth factor receptor 2; BCT: Breast conserving therapy

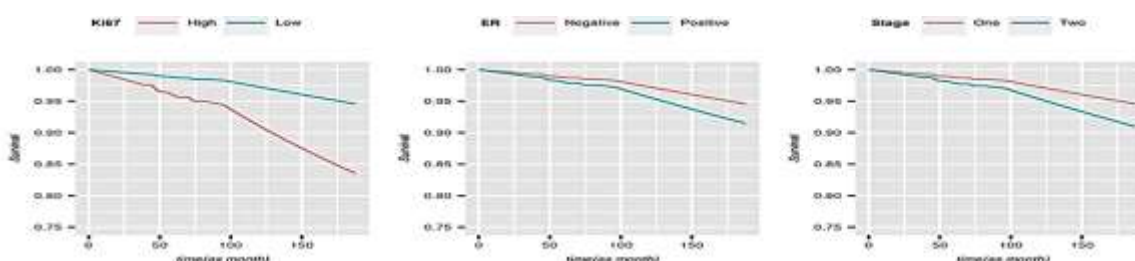
* مقدار P با تصحیح Renyi برای منحنی‌های بقای متقاطع؛ ° سطح معنی‌داری با $P < ۰/۰۵۰$ برای آزمون Fleming-Harrington

نشان داد فرض متناسب بودن مخاطرات برقرار می‌باشد ($P = ۰/۳۹۹$). در روش Bayes از Markov chain Monte Carlo (MCMC) استفاده می‌شود؛ به طوری که با انجام نمونه‌گیری‌های بسیار زیاد، از توزیع پسین پارامترها، آن‌ها را تحت تابع زیان مشخص تخمین می‌زند. در این پژوهش، نمونه‌گیری Gibbs sampling انجام شد و تابع زیان مربع خطا در نظر گرفته شد. بنابراین، میانگین توزیع پسین به عنوان برآورد نهایی مقدار Hazard ratio (HR) برای هر متغیر محاسبه گردید. این نمونه‌ها باید تصادفی و بدون روند خاصی باشند (خود همبستگی نداشته باشند). استفاده از شاخص‌های Geweke و Raftery Lewis به منظور تصادفی بودن نمونه‌ها (نزدیک به ۱) و عدم خودهمبستگی (کمتر از ۲/۵۶) زنجیر Markov chain (Markov chain) تولید شده استفاده شد. همچنین، استنباط‌های آماری به جای مقدار P و فاصله‌ی اطمینان، با فاصله‌ی احتمال (Credible interval) یا Probability interval (PI) انجام گرفت. شکل ۱، نمودار بقای Bayes را برای متغیرهای مهم در این پژوهش نشان می‌دهد و جدول ۲، صحت برازش را تأیید می‌کند.

یافته‌ها

در این پژوهش، ۵۳۸ بیمار مبتلا به سرطان پستان وارد مطالعه شدند. در این بین، تعداد ۱۰۹ نفر (۲۰/۳ درصد) بر اثر این بیماری فوت کردند. رویداد مورد نظر در این مطالعه مرگ بر اثر سرطان پستان می‌باشد. با استفاده از روش Kaplan-Meier میزان بقای ۱، ۵، ۳ و ۸ ساله‌ی زنان مبتلا به سرطان پستان به ترتیب ۰/۹۷۶، ۰/۸۹۸، ۰/۸۲۳ و ۰/۷۳۷ و برآورد گردید. میانگین سن بیماران $۴۸/۰۳ \pm ۱۱/۱۶$ سال و میانگین زمان بقای بیماران $۴/۲۳ \pm ۹۷/۶۴$ ماه بودند. در جدول ۱، اطلاعات مربوط به آمار توصیفی ارائه شده است.

در این پژوهش، با بررسی مطالعات مختلف، میانگین و واریانس ضرایب متغیرهای معنی‌دار مشخص گردید و توزیع طبیعی، به عنوان توزیع پیشین به صورت آگاهی‌بخش انتخاب شد و مدل Bayesian Cox به صورت ساده و چندگانه بررسی گردید؛ در حالت چندگانه، به دلیل آوردن هم‌زمان و بررسی همه‌ی متغیرها و خطای کمتر، نتایج معتبرتر است. پس نتایج حاصل از مدل چندگانه به عنوان نتایج نهایی مورد ارزیابی قرار می‌گیرد. به منظور بررسی فرضیه‌ی متناسب بودن مخاطرات Cox، از آزمون Schoenfeld (۸) استفاده شد و نتایج آزمون



شکل ۱. نمودار بقا به تفکیک متغیرهای مهم با استفاده از روش Bayesian Cox

جدول ۲. نتایج برازش مدل Bayes Cox به صورت ساده و چندگانه

عوامل خطر	مدل Bayesian Cox ساده			مدل Bayesian Cox چندگانه		
	Geweke	Raftery-Lewis	HR (PI %۹۵)	Geweke	Raftery-Lewis	HR (PI %۹۵)
سن						
بیشتر یا مساوی ۴۰ سال	۱/۱۰	۱/۱۸	۰/۸۳۰ (۰/۵۶۰-۱/۲۵۴)	۱/۱۱۸	۱/۱۸	۰/۸۳۷ (۰/۳۹۰-۱/۹۲۷)
کمتر از ۴۰ سال	۱	۱		۱	۱	
گیرنده‌ی استروژن (ER)						
مثبت	۱/۱۶	۱/۰۸	۰/۶۰۷ (۰/۴۰۳-۰/۹۱۵)	۰/۸۰۵	۱/۰۸	۰/۶۰۰ (۰/۲۰۲۳-۰/۳۵۴)
منفی	۱	۱		۱	۱	
Ki67						
مثبت	۱/۳۶	۱/۱۳	۰/۹۷۶ (۰/۳۶۷-۰/۲۳۳)	-۰/۷۵۹	۱/۱۳	۰/۳۲۶ (۰/۱۶۳۰-۰/۳۷۲)
منفی	۱	۱		۱	۱	
درگیری غدد لنفاوی						
دارد	۱/۲	-۱/۰۷	۰/۱۷۶۵ (۰/۴۲۸-۱/۲۰۳)	۰/۰۱۱	-۱/۰۷	۰/۱۷۶۵ (۰/۱۲۷-۰/۲۷۹۰)
ندارد	۱	۱		۱	۱	
روش جراحی پستان						
ماستکتومی	۱/۲۲	۱/۱۱	۰/۶۹۵ (۰/۱۴۷-۰/۵۴۰)	۰/۵۶۶	۱/۱۱	۰/۶۳۱ (۰/۱۰۲-۰/۴۲۲)
BCT	۱	۱		۱	۱	
Her2						
مثبت	۱/۲۱	۱/۱۰	۱/۰۱۴ (۰/۶۲۱-۱/۶۱۸)	۹۰۰/-۰	۱/۱۰	۰/۹۴۴ (۰/۶۳۴-۱/۴۱۸)
منفی	۱	۱		۱	۱	
مرحله‌ی بیماری (Stage)						
مرحله‌ی پیشرفته	۱/۲۷	۱/۰۸	۱/۴۶۱ (۰/۸۶۹-۰/۵۶۰)	۲/۸۷۰	۱/۰۸	۰/۵۶۲ (۰/۰۷۹-۰/۷۳۱)
مرحله‌ی اولیه	۱	۱		۱	۱	

PI: Prediction interval; ER: Estrogen receptor; Her2: Human epidermal growth factor receptor 2; BCT: Breast conserving therapy

یافت نشد (۱۳). همچنین، از لحاظ متغیر روش جراحی پستان، بیمارانی که جراحی ماستکتومی داشتند، ۱/۶۳۱ برابر نسبت به روش BCT بقای کمتری داشتند. در مطالعه‌ی مسلمی و همکاران، روش BCT را به دلیل داشتن آرامش روحی بیمار پیشنهاد کردند، اما بر خلاف نتایج مطالعه‌ی حاضر، اختلاف معنی‌داری دیده نشد (۱۴). در مطالعه‌ی سعادت‌مند و همکاران درباره‌ی تأثیر مرحله‌ی بیماری بر روی بقای ۱۷۳۷۹۷ بیمار، مشاهده شد که روش جراحی ماستکتومی، ۲/۶۶ برابر نسبت به روش BCT مخاطره‌ی مرگ بیشتری دارد. همچنین، در این مطالعه همانند نتایج مطالعه‌ی حاضر، متغیر Her2 منجر به اختلاف معنی‌داری نشد (۱۵).

حجم نمونه‌ی کم باعث شد تا مطالعه‌ی مسلمی و همکاران (۱۴) نتواند اثر روش جراحی را معنی‌دار تشخیص دهد؛ در حالی که مطالعه‌ی سعادت‌مند و همکاران (۱۵)، به دلیل حجم نمونه‌ی بالا، از توان آزمون بالاتری در تشخیص معنی‌داری روش جراحی بهره برده است. استفاده‌ی مطالعه‌ی حاضر از روش Bayes حتی با حجم نمونه‌ی کمتر نسبت به مطالعه‌ی سعادت‌مند، توان آزمون را حفظ نمود و نتیجه‌ی مشابه

بحث

این پژوهش، به منظور بررسی عوامل مؤثر بر سرطان پستان با استفاده از آنالیز بقای Bayes به روش Cox (خطرات متناسب) انجام شد. در این مطالعه، متغیر سن از نظر آماری معنی‌دار نبود که با یافته‌های مطالعه‌ی تذهیبی و همکاران مطابقت دارد. این مطالعه، در زمینه‌ی میزان بقای ۹۹۶ بیمار مبتلا به سرطان پستان در اصفهان و به منظور بررسی عوامل خطر در بیماران مناس‌تاز انجام شده است (۹). این نتیجه، می‌تواند به دلیل استفاده از نقطه‌ی برش یکسان برای متغیر سن باشد. متغیر Ki67 معنی‌دار بود و بیمارانی با درصد Ki67 مثبت ۳/۲۶۰ برابر، مخاطره‌ی مرگ بیشتری نسبت به حالت منفی دارند. در مطالعات دیگری نیز این نتیجه مورد تأیید قرار گرفته است (۱۰). بر روی نقش Ki67 در سرطان پستان، همواره اختلاف نظرهای زیادی بوده است (۱۱).

در مطالعه‌ی Nishimura و همکاران، بالاتر بودن Ki67 با درجه‌ی بدخیمی بیشتر و بقای کمتر همراه بوده است (۱۲)، اما در مطالعه‌ی Bryan و همکاران، ارتباطی بین Ki67 و گیرنده‌ی آندروژن

که اگر هیچ اطلاعاتی در مورد پارامترها از مطالعات پیشین به دست نیاید و توزیع پیشین پارامترها را ناآگاهی بخش در نظر گیرند؛ آن گاه Cox کلاسیک و Bayesian Cox منجر به یافته‌های یکسان می‌شود (۲۳). در این پژوهش، از توزیع‌های پیشین آگهی‌بخش استفاده نمودیم. همچنین، نتایج به دست آمده با قابلیت بالایی قابل استناد می‌باشد. یکی از مشکلات اصلی پژوهش‌ها، پایین بودن حجم نمونه می‌باشد؛ چرا که نمونه‌گیری با حجم بالا، با محدودیت‌هایی همراه است که روش Bayesian با تکیه بر اطلاعات دریافت شده از متآنالیزها و منابع علمی، امکان ارایه‌ی نتایج دقیق حتی در نمونه‌های با حجم پایین را فراهم می‌سازد.

می‌توان نتیجه‌گیری کرد که تلفیق روش Bayesian و نیمه پارامتری در آنالیز بقای بیماری‌هایی نظیر سرطان، نتایج دقیق‌تری از نظر خطای برآورد در مقایسه با روش‌های معمولی ارایه می‌دهد. در پایان، توصیه می‌شود که از مدل‌های شفا (Cure models) بر روی این داده‌ها، به جای آنالیز بقا استفاده شود. تلفیق روش Bayesian و مدل‌های شفا (۲۴)، می‌تواند به عنوان گزینه‌ی جایگزین در مطالعات آتی نیز مورد بررسی قرار گیرد.

تشکر و قدردانی

این مقاله برگرفته از پایان‌نامه‌ی کارشناسی ارشد رشته‌ی آمار زیستی به شماره‌ی طرح پژوهشی ۴۸۸۹ مصوب در دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد می‌باشد که با حمایت مالی و معنوی این دانشگاه انجام شده است. از همکاران این دانشگاه و پرسنل محترم مرکز پرتودرمانی شهید رمضانزاده که در پیشبرد این طرح ما را یاری نمودند، سپاسگزار می‌گردم.

با آن به دست آمد. مرحله‌ی بیماری (Stage) در بیشتر مطالعات تأثیرگذار بوده است، مانند مطالعه‌ی Rakha و همکاران (۱۶) که در آن بیماران با مرحله‌ی بیماری پیشرفته، ۵/۶۲۰ برابر بیشتر از بیماران با مرحله‌ی ابتدایی بیماری در مخاطره‌ی مرگ بودند.

Ren و همکاران، در پژوهشی دریافت بیمارانی که بیماری آن‌ها در مرحله‌ی پیشرفته می‌باشد، ۲/۶ برابر مخاطره‌ی مرگ بیشتری نسبت به بیماران با مرحله‌ی ابتدایی بیماری دارند (۱۷). همچنین، تأثیر گیرنده‌ی استروژن (ER) بر میزان بقای بیماران معنی‌دار بود و بیماران با ER مثبت، ۲/۶ برابر نسبت به بیماران ER منفی، مخاطره‌ی مرگ بیشتری دارند که در بیشتر تحقیقات ثابت شده است (۱۸). در آخر، متغیر درگیری غدد لنفاوی از نظر آماری تأثیر معنی‌داری بر بقای بیماران داشت و بیماران با درگیری غدد لنفاوی، ۱/۷۶۵ برابر نسبت به بیماران بدون درگیری غدد لنفاوی، مخاطره‌ی مرگ بیشتری داشتند. این یافته‌ها، مطالعه‌ی زارع و همکاران (۱۹) و فلاحزاده و همکاران (۲۰) هم‌خوانی دارد. از نظر پزشکی، ثابت شده است که درگیری غدد لنفاوی از عوامل تأثیرگذار بر روی سرطان پستان می‌باشد (۲۱). حقیقت و همکاران، به بررسی میزان بقا در بیماران مبتلا به سرطان پستان پرداختند؛ به طوری که در یک مطالعه‌ی طولی، ۶۲۳ بیمار مبتلا به سرطان پستان مراجعه کننده به مرکز بیماری‌های پستان جهاد دانشگاهی در سال‌های ۸۵-۱۳۷۶ را مورد مطالعه قرار دادند و نتیجه گرفتند بر طبق آنالیز Cox، برآورد نسبت مخاطره یا HR نشان داد که درگیری غدد لنفاوی ($HR = 2/25$) و گیرنده‌ی استروژنی منفی ($HR = 2/60$)، مهم‌ترین عواملی بودند که ارتباط معنی‌داری با کاهش میزان بقای افراد تحت مطالعه داشتند (۲۲). Ibrahim و همکاران، از صاحب‌نظران بقای Bayesian، گزارش نمودند

References

1. Nelson HD, Fu R, Cantor A, Pappas M, Daeges M, Humphrey L. Effectiveness of breast cancer screening: Systematic review and meta-analysis to update the 2009 U.S. Preventive Services Task Force Recommendation. *Ann Intern Med* 2016; 164(4): 244-55.
2. Kazemi A, Eskandari O, Amin Mohammad M, Nesaee P. A survey on breast cancer status in Kurdistan province on medical geography viewpoint during 2006- 2010. *J Health Syst Res* 2015; 11(3): 459-72. [In Persian.]
3. Kleinbaum DG, Klein M. *Survival Analysis*. New York, NY: Springer; 2010. vol. 3.
4. Ibrahim JG, Chen MH, Sinha D. Criterion-based methods for bayesian model assessment. *Stat Sin* 2001; 11(2): 419-43.
5. Dardis C. survMisc: An R package to facilitate survival analysis. *Neuro-Oncology* 2013; 15: 32-6.
6. Zhou H, Hanson T. spBayesSurv: Bayesian Modeling and Analysis of Spatially Correlated Survival Data. 2014.
7. Plummer M, Best N, Cowles K, Vines K. CODA: convergence diagnosis and output analysis for MCMC. *R News* 2006; 6(1) pp. 7-11.
8. Therneau TM, Grambsch PM. *Modeling survival data: Extending the Cox Model*. New York, NY: Springer; 2000.
9. Tazhibi M, Fayaz M, Mokarian F. Detection of prognostic factors in metastatic breast cancer. *J Res Med Sci* 2013; 18(4): 283-90.
10. Yerushalmi R, Woods R, Ravdin PM, Hayes MM, Gelmon KA. Ki67 in breast cancer: prognostic and predictive potential. *Lancet Oncol* 2010; 11(2): 174-83.
11. Vera-Badillo FE, Chang MC, Kuruzar G, Ocena A, Templeton AJ, Seruga B, et al. Association between androgen receptor expression, Ki-67 and the 21-gene recurrence score in non-metastatic, lymph node-negative, estrogen receptor-positive and HER2-

- negative breast cancer. *J Clin Pathol* 2015; 68(10): 839-43.
12. 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.
 13. Bryan RM, Mercer RJ, Bennett RC, Rennie GC, Lie TH, Morgan FJ. Androgen receptors in breast cancer. *Cancer* 1984; 54(11): 2436-40.
 14. Moslemi D, Gholizadeh Pasha A, Hajian K, Sum S, Pourghasem M, Jahantigh R. Comparison of modified radical mastectomy with breast conservative therapy and radiotherapy in patients with breast cancer. *J Babol Univ Med Sci* 2012; 14(5): 36-41. [In Persian].
 15. Saadatmand S, Bretveld R, Siesling S, Tilanus-Linthorst MMA. Influence of tumour stage at breast cancer detection on survival in modern times: Population based study in 173 797 patients. *BMJ* 2015; 351.
 16. Rakha EA, El-Sayed ME, Green AR, Lee AH, Robertson JF, Ellis IO. Prognostic markers in triple-negative breast cancer. *Cancer* 2007; 109(1): 25-32.
 17. Ren Y, Black DM, Mittendorf EA, Liu P, Li X, Du XL, et al. Crossover effects of estrogen receptor status on breast cancer-specific hazard rates by age and race. *PLoS One* 2014; 9(10): e110281.
 18. Fatemeh Asadzadeh Vostakolaei, Mireille J. M. Broeders, Nematollah Rostami, et al., Age at diagnosis and breast cancer survival in Iran. *International Journal of Breast Cancer* 2012; 2012: 517976.
 19. Zare N, Khodarahmi S, Rezaianzadeh A. The role of prognostic factors on the survival of breast cancer patients: Bayesian approach. *Iran J Epidemiol* 2015; 11(3): 23-33. [In Persian].
 20. Fallahzadeh H, Momayyezi M, Akhundzardeini R, Zarezardeini S. Five year survival of women with breast cancer in Yazd. *Asian Pac J Cancer Prev* 2014; 15(16): 6597-601.
 21. Carter CL, Allen C, Henson DE. Relation of tumor size, lymph node status, and survival in 24,740 breast cancer cases. *Cancer* 1989; 63(1): 181-7.
 22. Haghghat S, OlfatBakhsh A, Sadjadian A, Mehrdad N, Ansari M, Ebrahimi M, et al. Survival rate and its correlated factors in breast cancer patients referred to Breast Cancer Research Center. *Iran J Breast Dis* 2013; 6(3): 28-36. [In Persian].
 23. Ibrahim JG, Chen MH, Sinha D. Bayesian survival analysis. New York, NY: Springer; 2004.
 24. Klein JP, van Houwelingen HC, Ibrahim JG, Scheike TH. Handbook of survival analysis. Boca Raton, FL: CRC Press; 2014.

A Study on the Prognostic Factors of Breast Cancer Survival Time Using Bayesian Cox Model

Hossein Fallahzadeh¹, Morteza Mohammadzadeh², Vida Pahlavani³, Nima Pahlavani⁴

Original Article

Abstract

Background: Breast cancer is one of the common diseases among women with various factors involved in it. The purpose of this study was to investigate the effect of tumor markers, estrogen receptor (ER), human epidermal growth factor receptor 2 (Her2), and Ki67 antigen, and other factors affecting the survival time of patients with breast cancer in Yazd City, Iran, using Bayesian multiple Cox regression analysis.

Methods: This was a population-based study of 538 women with breast cancer registered in the clinical database of the Ramezanzade Radiotherapy Center from the April 2005 until March 2012. Comprehensive data on prognostic factors, comorbidity and treatment together with complete follow-up for survival were used to evaluate improvements in mortality. Data was analyzed using R 3.4.2 software. P-value of less than 0.050 was considered as the significance level.

Findings: The mean age of patients with breast cancer and the mean survival time were 48.03 ± 11.16 years and 97.64 ± 4.23 months, respectively. Based on Kaplan-Meier method, the 1, 3, 5 and 8-year cumulative survivals in patients with breast cancer were 0.976, 0.898, 0.823, and 0.737, respectively. Bayesian Cox regression analysis showed that surgery [Hazard ratio (HR): 1.631, 95% Prediction interval (PI): 1.102-2.422], ki67 (HR: 3.260, 95%PI: 1.6308-6.372), stage (HR: 5.620, 95%PI: 4.079-7.731), lymph node (HR: 1.765, 95%PI: 1.127-2.790), and estrogen receptor (HR: 2.033, 95%PI: 2.023-3.354) were significantly related to survival time.

Conclusion: According to Bayesian multiple cox regression, stage, Ki67, lymph node, estrogen receptor, and surgery variables have a positive effect on death hazard. By combining Bayesian and semi-parametric methods in survival analysis, in order to use prior information and relaxation of parametric assumption, the model gain more flexibility and robustness against misspecification of the probability model; this gives more valuable results.

Keywords: Breast cancer, Survival analysis, Regression analysis, Ki-67 antigen, Estrogen receptor

Citation: Fallahzadeh H, Mohammadzadeh M, PahlavanV, 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.

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

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

3- MSc Student, Department of Biostatistics, School of Health, Shahid Sadoughi University of Medical Sciences, Yazd, Iran

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

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