

## Evaluation of the Influential Factors Affecting Survival of the Patients with Breast Cancer Using Bayesian Method

Mahan Bahmanziari<sup>1</sup>, Amal Saki Malehi<sup>2</sup>, Maedeh Raesizadeh<sup>3</sup>, Mohammad Seghatoleslami<sup>4</sup>, Mehran Hoseinzade<sup>5</sup>, Elham Maraghi<sup>6</sup>

1. MSc Student of Biostatistics, Student Research Committee, Ahvaz Jundishapur University of Medical Sciences, Ahvaz, Iran. ORCID ID: 0000-0003-2107-3041

2. Assistant Professor, Department of Biostatistics and Epidemiology, Faculty of Public Health, Ahvaz Jundishapur University of Medical Sciences, Ahvaz, Iran. ORCID ID: 0000-0002-0952-5861

3. MSc, Department of Biostatistics and Epidemiology, Faculty of Public Health, Ahvaz Jundishapur University of Medical Sciences, Ahvaz, Iran. ORCID ID: 0000-0002-5383-9518

4. Assistant Professor, Cancer Research Center, Ahvaz Jundishapur University of Medical Sciences, Ahvaz, Iran. ORCID ID: 0000-0003-4912-7566

5. Assistant Professor, Cancer Research Center, Ahvaz Jundishapur University of Medical Sciences, Ahvaz, Iran. ORCID ID: 0000-0002-5993-7717

6. Assistant Professor, Department of Biostatistics and Epidemiology, Faculty of Public Health, Ahvaz Jundishapur University of Medical Sciences, Ahvaz, Iran, (Corresponding Author), Tel: +98-61-33116417, Email: e.maraghi@gmail.com. ORCID ID: 0000-0003-3556-8838

### ABSTRACT

**Background and Aim:** Breast cancer is the most important cause of cancer death in women. The purpose of this study was to evaluate the effect of Estrogen Receptor (ER), Human Epidermal Growth Receptor (HER2) and other factors on post-surgical survival of the patients with breast cancer using Bayesian approach for parametric proportional hazards model.

**Materials and Methods:** This was a retrospective study. Data of 165 breast cancer patients who had undergone surgery at Ahvaz Healing Diagnostic Center from 2004 to 2014 were recorded in a data collection form. The variables of age, tumor size, number of lymph nodes involved, cancer grade, ER status and HER2 status were evaluated. Survival time was calculated from the date of surgery to the date of death or study end date (September 2015), in months. In the Bayesian approach in parametric survival analysis models with proportional hazards, the lateral distribution of parameters was estimated using MCMC method. Also, we evaluated efficiency of the models using the deviance information criterion. All data analysis steps were performed by using Stata15 software. Significance coefficients of the model were determined using the 95% credible interval.

**Results:** The mean and standard deviation of age were 46.40 and 9.94 years, respectively. Deviance information criterion for Weibull parametric model was lower than those of other parametric models. Based on the Bayesian estimation of the Weibull's proportional hazards parametric model, tumor size (HR = 1.40), the number of involved lymph nodes (HR = 1.016), Ki67 status (HR = 1.115), tumor grade (HR = 1.022), HER2 status (HR = 1.760) and ER status (HR = 1.381) had a positive effect on risk of death. Age had a negative effect on risk of death (HR=0.978).

**Conclusion:** Based on the Bayesian proportional hazards Weibull model, tumor size, the number of involved lymph nodes, Ki67, tumor's grade, HER2 and ER had a positive effect on the risk of death.

**Keywords:** Breast cancer, Survival analysis, Proportional hazards Parametric models, Bayesian estimation, Estrogen receptor (ER), Human epidermal growth receptor (HER2)

**Received:** Oct 6, 2019

**Accepted:** Dec 19, 2020

**How to cite the article:** Mahan Bahmanziari, Amal Saki Malehi, Maedeh Raesizadeh, Mohammad Seghatoleslami, Mehran Hoseinzade, Elham Maraghi. Evaluation of the Influential Factors Affecting Survival of the Patients with Breast Cancer Using Bayesian Method. *SJKU* 2021;26(6):38-47.

Copyright © 2018 the Author (s). Published by Kurdistan University of Medical Sciences. This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-Non Commercial License 4.0 (CCBYNC), where it is permissible to download, share, remix, transform, and buildup the work provided it is properly cited. The work cannot be used commercially without permission from the journal

## بررسی عوامل مؤثر بر بقای بیماران مبتلا به سرطان پستان با استفاده از رویکرد بیزی

ماهان بهمن زیاری<sup>۱</sup>، امل ساکی مالچی<sup>۲</sup>، مائده رئیسی زاده<sup>۳</sup>، محمد ثقت الاسلامی<sup>۴</sup>، مهران حسین زاده<sup>۵</sup>، الهام مراغی<sup>۶</sup>

۱. دانشجوی کارشناسی ارشد، کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز، اهواز، ایران. کد ارکید: ۳۰۴۱-۲۱۰۷-۰۰۰۳-۰۰۰۰
  ۲. استادیار، گروه آمار زیستی و اپیدمیولوژی، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز، اهواز، ایران. کد ارکید: ۵۸۶۱-۰۹۵۲-۰۰۰۲-۰۰۰۰
  ۳. کارشناس ارشد آمار زیستی، گروه آمار و اپیدمیولوژی، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز، اهواز، ایران. کد ارکید: ۹۵۱۸-۵۳۸۳-۰۰۰۲-۰۰۰۰
  ۴. استادیار، مرکز تحقیقات سرطان، دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز، اهواز، ایران. کد ارکید: ۷۵۶۶-۴۹۱۲-۰۰۰۳-۰۰۰۰
  ۵. استادیار، مرکز تحقیقات سرطان، دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز، اهواز، ایران. کد ارکید: ۷۷۱۷-۵۹۹۳-۰۰۰۲-۰۰۰۰
  ۶. استادیار، گروه آمار زیستی و اپیدمیولوژی، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز، اهواز، ایران، پست الکترونیک: e.maraghi@gmail.com
- تلفن ثابت: ۰۶۱-۳۳۱۱۶۴۱۷، کد ارکید: ۸۸۳۸-۳۵۵۶-۰۰۰۳-۰۰۰۰

### چکیده

**زمینه و هدف:** سرطان پستان مهم‌ترین عامل مرگ ناشی از سرطان در زنان است. هدف مطالعه حاضر، بررسی عوامل تأثیرگذار بر بقای پس از جراحی بیماران مبتلا به سرطان پستان با استفاده از رویکرد بیزی در مدل‌های آنالیز بقای پارامتری با مخاطرات متناسب است.

**مواد و روش‌ها:** پژوهش حاضر از نوع مطالعات گذشته نگر است. اطلاعات پرونده ۱۶۵ بیمار مبتلا به سرطان پستان مراجعه کننده به مرکز تشخیصی درمانی شفای اهواز که طی سال‌های ۱۳۹۳-۱۳۸۴ تحت عمل جراحی قرار گرفته بودند، در یک فرم جمع‌آوری اطلاعات ثبت شد. متغیرهای سن، اندازه تومور، تعداد گره‌های لنفی در گیر، درجه تومور، وضعیت ER و وضعیت HER2 مورد بررسی قرار گرفتند. زمان بقا از تاریخ عمل جراحی تا مرگ، یا خاتمه مطالعه، بر حسب ماه محاسبه شد. در رویکرد بیزی مدل‌های آنالیز بقای پارامتری با مخاطرات متناسب، توزیع پسین پارامترها با استفاده از روش MCMC برآورد شد. کارایی مدل‌ها با استفاده از معیار انحراف اطلاع مقایسه شد. تمامی مراحل تجزیه و تحلیل داده‌ها در نرم‌افزار Stata15 انجام شد. معنی‌داری ضرایب مدل با استفاده از فواصل باورمند ۹۵٪ (95 Credible Interval) تعیین شدند.

**یافته‌ها:** میانگین و انحراف معیار سنی بیماران به ترتیب ۴۶/۴ و ۹/۹۴ سال بود. معیار انحراف اطلاع برای مدل پارامتری وایبل در مقایسه با سایر مدل‌های پارامتری کم‌تر بود. نتایج برآورد بیزی مدل پارامتری وایبل نشان داد، اندازه تومور ( $HR=1/400$ )، تعداد لنف نود درگیر ( $HR=1/016$ )، وضعیت ER ( $HR=1/381$ )، وضعیت HER2 ( $HR=1/760$ )، وضعیت مثبت متغیرهای Ki67 ( $HR=1/115$ ) و درجه تومور ( $HR=1/022$ ) دارای اثر مثبت بر مخاطره مرگ بوده و متغیر سن در زمان تشخیص ( $HR=0/978$ )، اثر منفی بر مخاطره مرگ دارد.

**نتیجه‌گیری:** مدل پارامتری وایبل با مخاطرات متناسب دارای برازش مناسب‌تری نسبت به سایر مدل‌های پارامتری بود. با استفاده از برآوردهای این مدل، متغیرهای اندازه تومور، تعداد لنف‌نود درگیر، وضعیت ER، وضعیت HER2، وضعیت Ki67 و درجه تومور دارای اثر مثبت بر مخاطره مرگ بودند.

**کلمات کلیدی:** سرطان پستان، آنالیز بقا، مدل‌های پارامتری با مخاطرات متناسب، برآورد بیزی، گیرنده استروژن، گیرنده فاکتور رشد انسانی

وصول مقاله: ۹۸/۷/۱۴ اصلاحیه نهایی: ۹۹/۹/۱۶ پذیرش: ۹۹/۹/۲۹

## مقدمه

سومین عامل مرگ و میر در ایران، سرطان است (۱). سرطان پستان، رتبه اول بدخیمی‌ها در میان زنان ایرانی را به خود اختصاص داده است (۲). بروز این نئوپلاسم بدخیم، در سال‌های اخیر افزایش داشته و در سال ۲۰۱۴ میلادی، ۹۷۹۵ زن ایرانی به این بیماری مبتلا بوده‌اند (۳، ۲). رشد غیرقابل کنترل سلول‌ها در بافت پستان نقطه شروع بیماری است (۴، ۵). برخی از عوامل مرتبط با ابتلا به این بیماری سن، چاقی، مصرف الکل، وجود سابقه خانوادگی ابتلا به بیماری، قاعدگی پیش از موقع، قومیت، یائسگی دیر هنگام، عدم باروری، تراکم بافت پستان، عفونت‌های ویروسی نظیر اپشتین بار، پاپیلوما ی انسانی و تومور پستان موش تشخیص داده شده است (۸-۶). تشخیص سرطان پستان با استفاده از بررسی‌های پاتولوژیک انجام شده و پس از تشخیص بیماری، انتخاب نوع درمان از اهمیت زیادی برخوردار است. نتایج آسیب‌شناسی، سن در زمان تشخیص، عوامل پیش‌آگهی بیولوژیکی و مرحله بیماری مهم‌ترین عامل در انتخاب نوع درمان (جراحی، پرتودرمانی، شیمی‌درمانی، هورمون درمانی و درمان بیولوژیک) است (۹-۱۱). هر روش درمانی که توسط متخصصین انتخاب شود، بر بقای بیمار تأثیرگذار خواهد بود. میزان بقای کلی و پنج‌ساله در بیماران مبتلا به سرطان پستان، به ترتیب، ۷۲/۰٪ و ۶۸/۸۴٪ است (۱۲، ۱۳). در مطالعات مختلفی به بررسی عوامل مرتبط با بقای بیماران مبتلا به سرطان پستان پس از انتخاب پروتکل درمانی پرداخته شده است (۱۴، ۱۵).

تحلیل بقا به مجموعه‌ای از روش‌های آماری اطلاق می‌شود که برای تحلیل مطالعاتی با پیامد «زمان تا رخداد یک پیشامد خاص» به کار می‌روند (۱۶). این روش آماری امروزه در حوزه علوم پزشکی و به‌ویژه مطالعات مرتبط با انواع سرطان‌ها بسیار پرکاربرد است (۱۷-۱۹). یکی از متداول‌ترین روش‌های بررسی و تجزیه و تحلیل داده‌های مطالعاتی با پیامد زمان بقا، استفاده از مدل رگرسیونی مخاطرات متناسب کاکس (Proportional Hazard, PH) است (۲۰، ۲۱).

علاوه بر این استفاده از مدل‌های پارامتری نیز در تحلیل داده‌های بقا پیشنهاد می‌شود. مدل‌های پارامتری نیز در دو حالت مخاطرات متناسب و زمان شکست شتابیده (Accelerated Failure Time, AFT) معرفی می‌شوند (۱۶، ۲۲). استفاده از هر روش با دو رویکرد کلاسیک و بیزی امکان‌پذیر است. علی‌رغم مزایای رویکرد بیزی نسبت به رویکرد کلاسیک، در اکثر مطالعاتی که در ایران انجام شده‌اند، تمایل به استفاده از رویکرد کلاسیک بیشتر است (۲۴، ۲۳، ۲۱). در مدل‌های بیزی، تجزیه و تحلیل داده‌ها نیاز به استفاده از روش‌های پیچیده‌ای مانند زنجیر مارکوف مونت کارلو (Markov Chain Monte Carlo, MCMC) و الگوریتم نمونه-گیری گیبز (Gibbs sampling algorithm) دارد (۲۵). این امر سبب شده تا بسیاری از محققان تمایلی به استفاده از این رویکرد نداشته باشند. در حال حاضر نرم‌افزار کاربردی Stata در نسخه ۱۵ خود، امکان برازش مدل‌های پارامتری با استفاده از رویکرد بیزی را در یک محیط کاربرپسند فراهم کرده است (۲۶).

چنان‌که که گفته شد، یکی از روش‌های تحلیل داده‌های بقا استفاده از مدل‌های بقای پارامتری است. در این مدل‌ها فرض می‌شود که زمان بقا از توزیع‌های معلومی مانند وایبل، نمایی، لگ لجستیک، لگ نرمال و گامپتر پیروی می‌کنند (۱۶). از میان این مدل‌های پارامتری، مدل نمایی، وایبل و گامپتر دارای حالت مخاطرات متناسب هستند. با توجه به سهولت فهم تفسیرهای حاصل از مدل‌ها در وضعیت مخاطرات متناسب، از این سه توزیع استفاده خواهد شد. از طرفی، مهم‌ترین دلیل استفاده از رویکرد بیزی در مدل‌سازی‌های آماری ترکیب اطلاعات پیشین با مشاهدات جمع‌آوری شده از نمونه است و این ویژگی موجب دقت بیش‌تر در برآوردهای مدل خواهد شد (۲۷)؛ لذا، هدف از انجام این مطالعه بررسی عوامل تأثیرگذار بر بقای پس از جراحی بیماران مبتلا به سرطان پستان با استفاده از رویکرد بیزی مدل‌های آنالیز بقای پارامتری با مخاطرات متناسب است.

## مواد و روش‌ها

پژوهش حاضر از نوع مطالعات هم‌گروهی گذشته‌نگر است. در این مطالعه پرونده تمامی بیماران مبتلا به سرطان پستان که طی سال‌های ۱۳۹۳-۱۳۸۴ برای درمان به بیمارستان شفاي اهواز مراجعه کرده بودند، مورد بررسی قرار گرفت. معیارهای ورود به مطالعه عبارت بودند از: بیمار زن باشد، تحت عمل جراحی ماستوسکومی رادیکال (MRM) یا جراحی حفظ پستان (BCS) و شیمی درمانی قرار گرفته باشد. بر اساس معیارهای ورود و با استفاده از روش نمونه‌گیری در دسترس ۱۶۵ نمونه جمع‌آوری شد. تمامی بیماران تا شهریورماه سال ۱۳۹۴ پیگیری شده و وضعیت نهایی (مرده/زنده) آن‌ها از طریق اطلاعات درج شده در پرونده یا تماس تلفنی ثبت شد. متغیرهای سن، اندازه تومور، تعداد لُف نود درگیر، وضعیت گیرنده استروژن (مثبت/منفی)، وضعیت آنتی‌ژن Ki76 (مثبت/منفی)، درجه تومور (I, II, III) و گیرنده اپیدرمی رشد انسانی (مثبت/منفی) در مدل وارد شدند. زمان از جراحی تا مرگ یا

خاتمه مطالعه در شهریورماه ۱۳۹۴، برحسب ماه، به‌عنوان متغیر پاسخ در نظر گرفته شده است. بیمارانی که در خاتمه مطالعه زنده بودند، به عنوان سانسور در نظر گرفته شدند. در این مطالعه سعی بر حفظ اسرار پاسخ‌دهندگان بوده (فرم‌های جمع‌آوری اطلاعات حاوی اطلاعات شخصی بیماران نبوده است). و تمامی ملاحظات اخلاقی رعایت شده است کد اخلاق این مطالعه از کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی جندی‌شاپور اهواز به شماره IR.AJUMS.REC.1398.034 اخذ گردید.

## روش‌های آماری:

متغیرهای کمی به صورت میانگین، انحراف معیار و متغیرهای کیفی نیز به صورت تعداد (درصد) گزارش شده‌اند. میزان بقای یک، سه، پنج و ده ساله بیماران با استفاده از روش کاپلان - مایر (Kaplan - Meier, KM) محاسبه شد. عوامل مرتبط با زمان بقای پس از جراحی در بیماران برحسب

مدل‌های پارامتری وایبل، نمایی و گامپترتر با مخاطرات متناسب و رویکرد بیزی بررسی شد.

با توجه به این که مدل پارامتری وایبل پرکاربردترین مدل پارامتری است، معرفی این مدل ارائه خواهد شد (۱۶). فرض کنید  $t$  نشان‌دهنده زمان بقاء باشد. در مدل وایبل بقاء و مخاطره به صورت زیر خواهند بود:

$$S(t) = \exp[-\lambda t^p] \quad \alpha, \lambda > 0 \quad t \geq 0$$

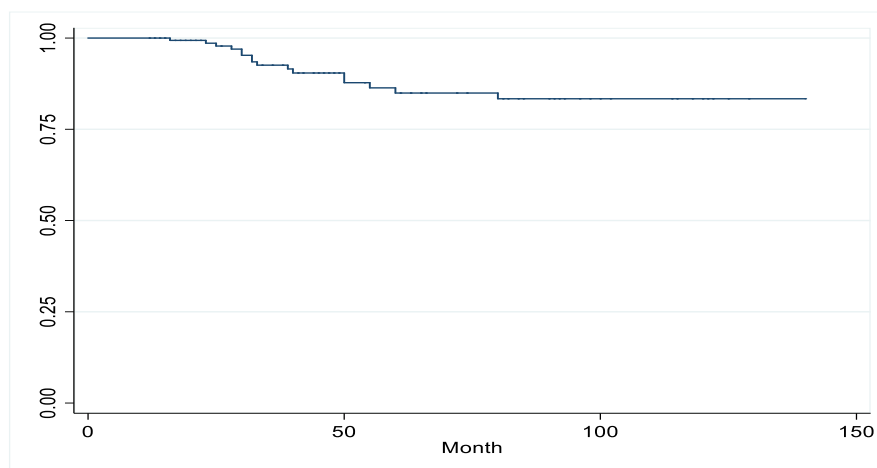
$$h(t) = \lambda p t^{p-1}$$

به منظور بررسی اندازه اثر متغیرهای مستقل از معادل‌سازی  $\lambda = \exp[\beta x]$  استفاده می‌کنیم. در رویکرد بیزی، توزیع پسین با ادغام اطلاعات توزیع‌های پیشین و داده‌های موجود تولید می‌شود. این توزیع پسین با استفاده از روش مونت کارلو زنجیر مارکف (MCMC) برآورد می‌شود. انتخاب توزیع-های پیشین به دو صورت (۱) آگاهی بخش (Informative) و (۲) ناآگاهی بخش (Non-informative) صورت می‌گیرد (۲۸). مقایسه کارایی مدل‌ها با استفاده از معیار انحراف اطلاع (Deviance Information Criteria, DIC) مورد بررسی قرار گرفت (۳۰ و ۲۹). تمامی مراحل تجزیه و تحلیل داده‌ها در نرم‌افزار Stata15 انجام شد. معنی‌داری ضرایب مدل با استفاده از فواصل باورمند (Credible Interval, CI) ۹۵٪ تعیین شد.

## یافته‌ها

میانگین و انحراف معیار سن ۱۶۵ بیمار مورد بررسی، به ترتیب، ۴۶/۴۰ و ۹/۹۴ سال بود. کم‌ترین و بیش‌ترین سن بیماران ۲۷ سال و ۷۵ سال گزارش شده است. در خاتمه مطالعه، ۱۶ بیمار (۹/۷٪) فوت کردند. در نمونه مورد بررسی کم‌ترین اندازه تومور ۰/۵ و بیش‌ترین اندازه ۱۲ سانتی‌متر بود. میانگین و انحراف معیار تعداد لُف نودهای ۳/۹۷ و ۵/۰۴ با کم‌ترین و بیش‌ترین مقدار صفر و ۳۱ مورد درگیری گزارش شده است. سایر ویژگی‌های بیماران تحت بررسی در جدول

۱ آورده شده است. میزان بقای پنج ساله بیماران با استفاده از روش کاپلان - مایر ۰/۸۴ محاسبه شد (نمودار ۱).



نمودار ۱ - نمودار کاپلان میر

جدول ۱. ویژگی‌های پیش آگهی بیماران تحت بررسی

| متغیر                      | شاخص آماری       | متغیر              | شاخص آماری |
|----------------------------|------------------|--------------------|------------|
| سن؛ سال*                   |                  | Ki67: (درصد) تعداد |            |
| انحراف معیار $\pm$ میانگین | $46/40 \pm 9/94$ | منفی               | ۵۷ (۳۴/۵)  |
| اندازه تومور؛ سانتی متر    |                  | مثبت               | ۳۰ (۱۸/۲)  |
| انحراف معیار $\pm$ میانگین | $3/79 \pm 2/00$  | نامعلوم            | ۷۸ (۴۷/۳)  |
| تعداد لُف نودهای درگیر*    |                  | HER2: (درصد) تعداد |            |
| انحراف معیار $\pm$ میانگین | $3/97 \pm 5/04$  | منفی               | ۸۵ (۵۱/۵)  |
| درجه تومور؛ (درصد) تعداد   |                  | مثبت               | ۸۰ (۴۸/۵)  |
| I                          | ۱۱ (۶/۷)         | ER: (درصد) تعداد   |            |
| II                         | ۵۰ (۳۰/۳)        | منفی               | ۴۹ (۲۹/۷)  |
| III                        | ۸۹ (۵۳/۹)        | مثبت               | ۱۱۶ (۷۰/۳) |
| نامعلوم                    | ۱۵ (۹/۱)         |                    |            |

\* متغیرهای سن، اندازه تومور و تعداد لُف نود درگیر به ترتیب دارای ۳، ۱۶ و ۸ مقدار گمشده هستند.

نتیجه برازش مدل‌های پارامتری با مخاطرات متناسب نمایی، وایبل و گامپترز با استفاده از معیار DIC ارزیابی شد. معیار انحراف اطلاع برای مدل پارامتری با مخاطرات متناسب وایبل در مقایسه با سایر مدل‌های پارامتری با مخاطرات متناسب، دارای مقدار کم‌تری بود. بر اساس نتایج حاصل از برآوردهای بیزی مدل پارامتری وایبل با مخاطرات متناسب، اندازه تومور ( $HR=1/400$ )، تعداد لنف درگیر ( $HR=1/016$ )، وضعیت ER ( $HR=1/381$ )، وضعیت HER2 ( $HR=1/760$ )، وضعیت مثبت متغیرهای Ki67 ( $HR=1/115$ ) و درجه تومور ( $HR=1/022$ ) دارای اثر مثبت بر مخاطره مرگ بوده و متغیر سن در زمان تشخیص ( $HR=0/978$ ) اثر منفی بر مخاطره مرگ دارد. با افزایش

سالانه سن در زمان تشخیص، مخاطره مرگ ( $0/35$ ) - ( $0/920$ ) کاهش می‌یابد. افزایش تعداد لنف نودهای درگیر نیز سبب افزایش ( $0/915$  -  $1/096$ ) مخاطره مرگ می‌شود. هر سانتی‌متر افزایش در اندازه تومور مخاطره مرگ را  $1/4$  برابر افزایش می‌دهد. این اندازه اثر از نظر آماری نیز معنادار است ( $1/823$  -  $1/037$ ). داشتن وضعیت مثبت متغیرهای Ki67، HER2 و ER نسبت به وضعیت منفی، به ترتیب، مخاطره مرگ را ( $3/855$  -  $0/100$ )، ( $1/115$ )، ( $4/282$  -  $0/621$ ) و ( $1/760$  -  $4/605$ ) برابر افزایش می‌دهند. در میان متغیرهای مورد بررسی، درجه تومور (پیشرفته [III] نسبت به [I+II]) مخاطره مرگ را ( $2/482$  -  $0/319$ ) برابر افزایش می‌دهد.

جدول ۲. نتایج برآورد نسبت مخاطره متناسب به هر کدام از عوامل بیولوژیک با استفاده از رویکرد بیزی

| متغیر                   | HR    | Std.Dev | 95% Credible Interval |
|-------------------------|-------|---------|-----------------------|
| سن؛ سال                 | 0/978 | 0/028   | (0/920 - 1/035)       |
| اندازه تومور؛ سانتی‌متر | 1/400 | 0/196   | (1/037 - 1/823)*      |
| تعداد لنف نودهای درگیر  | 1/016 | 0/045   | (0/915 - 1/096)       |
| Ki67؛ مثبت              | 1/115 | 1/120   | (0/100 - 3/855)       |
| ER؛ مثبت                | 1/381 | 1/199   | (0/372 - 4/605)       |
| Her2؛ مثبت              | 1/760 | 0/988   | (0/621 - 4/282)       |
| درجه تومور؛ III         | 1/022 | 0/567   | (0/319 - 2/482)       |

\*معنادار

## بحث

امروزه، در کشورهای توسعه‌یافته و در حال توسعه، علت اصلی مرگ و میر ناشی از سرطان زنان در محدوده سنی ۴۰ تا ۴۴ سال، سرطان پستان شناخته شده است. بر اساس گزارش GLOBOCAN، در سال ۲۰۱۸ میزان ابتلا به سرطان پستان در ۱۳۷۷۶ نفر زن ایرانی گزارش شده است (۳۱). اغلب بیماران مبتلا به انواع سرطان، به دنبال آگاهی از میزان بقای پس از درمان و عوامل مرتبط با آن هستند. مطالعات مختلفی

در رابطه با بقای بیماران مبتلا به سرطان پستان و عوامل مرتبط با آن انجام شده است (۱۴، ۱۵، ۱۷، ۲۴). غالباً استفاده از مدل‌های مخاطرات متناسب Cox یا مدل‌های پارامتری دیگر (مانند وایبل، نمایی و ...) به عنوان ابتدایی‌ترین گزینه‌ها، برای تجزیه و تحلیل داده‌ها، پیش روی محقق قرار دارند. سهولت اجرایی این مدل‌ها، سبب شده تا اکثر محققین تمایلی به استفاده از روش‌های محاسباتی پیچیده‌تر نداشته باشند. در برخی از موارد ممکن است، پیش‌فرض‌های این مدل‌ها برقرار

نبوده و استفاده از رویکردهای بیزی انتخاب مناسب‌تری برای تجزیه و تحلیل داده‌ها باشد.

پژوهش حاضر به منظور بررسی عوامل مرتبط با بقای پس از جراحی در بیماران مبتلا به سرطان پستان با استفاده از رویکرد بیزی مدل‌های پارامتری آنالیز بقاء با مخاطرات متناسب، انجام شد. میانگین سن در زمان تشخیص بیماران در این مطالعه،  $(9/94 \pm 46/40)$  با میانگین سنی گزارش شده در یک مطالعه متاآنالیز مبتنی بر ۲۲۷۴۵ بیمار در جمعیت ایرانی، اختلاف آماری معناداری داشت (۳۲). نتایج نشان‌دهنده میانگین سن کم‌تر در بیماران حاضر در پژوهش است. سن بالاتر در زمان تشخیص دارای اندازه اثر کاهشی و غیر معنادار بر مخاطره مرگ است. این مطلب با یافته مقالات مشابه هماهنگی دارد (۱۵،۳۳). اندازه تومور دارای اندازه اثر معناداری است؛ به عبارت دیگر با افزایش اندازه تومور مخاطره مرگ  $1/4$  برابر خواهد شد. این یافته با مطالعات پیشین تطابق دارد (۱۴،۲۴). تعداد لنف نود درگیر اثر افزایشی بر تجربه رویداد مرگ دارد. این مطلب در مطالعه فلاح زاده و همکاران و مطالعه زارع و همکاران نیز گزارش شده است (۱۴،۱۵). بیمارانی که وضعیت  $ki67$  آن‌ها مثبت است، مخاطره مرگ  $1/115$  برابری نسبت به بیمارانی با  $Ki67$  منفی دارند. این مطلب همسو با نتایج مطالعات Nishimura و همکاران و Yerushalmi و همکاران است (۳۵ و ۳۴). البته این متغیر از نظر آماری معنادار نیست و این مطلب در تضاد با یافته‌های مطالعه فلاح زاده است (۱۵). علی‌رغم معنادار نبودن، بیماران با ER مثبت،  $1/381$  برابر نسبت به بیمارانی با ER منفی مخاطره مرگ را تجربه می‌کنند. مطالعه فلاح زاده و همکاران نتایج مشابهی را گزارش کرده‌اند (۱۵). جهت رابطه برای متغیر ER، همسو با یافته‌های بسیاری از مقالات دیگر نیست. در مورد این نتیجه می‌توان به اثر هم‌زمان وضعیت متاستاز اشاره کرد؛ به عبارت دیگر، در مقالاتی که اثر کاهشی  $ER+$ ، بر مخاطره مرگ بیماران مبتلا به سرطان پستان گزارش شده است، وضعیت متاستاز نیز مورد بررسی قرار گرفته و تفاوت یافته‌های پژوهش حاضر با مطالعات پیشین می‌تواند عدم حضور متغیر متاستاز

در فرایند مدل‌سازی باشد (۳۶). متغیر Her2 نیز دارای اثر افزایشی بر تجربه مخاطره مرگ است. از نظر آماری این متغیر دارای اندازه اثر معناداری نیست. جهت رابطه و وضعیت معناداری این متغیر با یافته‌های پیشین تطابق دارد (۱۵،۳۷). در مطالعه Rakha و همکاران درجه تومور به عنوان عامل تأثیرگذار بر بقای بیماران مبتلا به سرطان پستان شناخته شد. به طوری که بیماران با درجه تومور پیشرفته نسبت به بیماران با درجات پایین‌تر،  $5/6$  برابر مخاطره مرگ را تجربه می‌کنند (۳۸). یافته‌های پژوهش حاضر از نظر جهت رابطه میان درجه تومور و مخاطره مرگ با مطالعات پیشین در جمعیت ایرانی مطابقت دارد (۱۵،۳۹).

از نقطه نظر متدولوژی آماری مورد استفاده در این پژوهش، مدل وایبل با مخاطرات متناسب به عنوان بهترین مدل شناسایی شد. در مطالعات پیشین، رویکرد بیزی مدل مخاطرات متناسب Cox به کار رفته و به دلیل نبود مطالعه مشابه، این یافته امکان مقایسه ندارد. در پژوهش‌های مذکور استفاده از رویکرد بیزی مدل‌های آنالیز بقاء در مقایسه با رویکرد کلاسیک، نشان‌دهنده دستیابی به نتایج دقیق‌تر در نتیجه استفاده از رویکرد بیزی بوده است (۱۴،۱۵). جهت ارتباط برخی از متغیرها در پژوهش حاضر منطق با انتظار محققین و نتایج پژوهش‌های پیشین نبود؛ لذا پیشنهاد می‌شود در پژوهش‌های بعدی، مدل‌سازی رگرسیونی بقاء با حضور متغیرهایی نظیر وضعیت متاستاز، الگوی تغییرات گیرنده استروژن در زمان تشخیص بیماری و در زمان عود یا متاستاز انجام شود. از طرفی با پیشرفت‌های چشم‌گیر در حوزه درمان سرطان پستان و افزایش آگاهی زنان، وجود نرخ شفایافتگی (افراد با بقای طولانی مدت) در داده‌های زمان بقاء مشهود است. برای انجام آنالیزهای دقیق‌تر استفاده از مدل‌سازی کسر شفایافتگی در کنار عوامل تأثیرگذار نیز، پیشنهاد می‌شود.

مهم‌ترین محدودیت پژوهش عدم وجود سیستم ثبت اطلاعات بیماران مبتلا به سرطان پستان در دانشگاه علوم پزشکی جندی‌شاپور اهواز بود. ناقص بودن پرونده‌ها و

عدم امکان به روزرسانی اطلاعات (اضافه کردن موارد جدید) از دیگر محدودیت‌های پژوهش حاضر است.

### نتیجه‌گیری

در مجموعه داده حاضر، با توجه به معیار انحراف اطلاع، مدل پارامتری وایبل با مخاطرات متناسب دارای برازش مناسب‌تری نسبت به سایر مدل‌های پارامتری آنالیز بقاء بود. با استفاده از برآوردهای حاصل از این مدل، متغیرهای اندازه تومور، تعداد لنف‌نود درگیر، وضعیت ER، وضعیت HER2، وضعیت Ki67 و درجه تومور دارای اثر مثبت بر مخاطره مرگ بودند.

### منابع

- 1.Shadi Kolahdoozan MD M, Alireza Sadjadi MD M, Radmard AR, Hooman Khademi MD M. Five common cancers in Iran. AIM. 2010;13(2):143.
- 2.Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin DM, Forman D, Bray F. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. Int. J. Cancer. 2015 Mar 1;136(5):E359-86.
- 3.Rafiemaneh H, Salehiniya H, Lotfi Z. Breast cancer in iranian woman: incidence by age group, morphology and trends. Asian Pac J Cancer Prev. 2016; 17(3):1393-7.
- 4.Wang YA, Johnson SK, Brown BL, McCarragher LM, Al-Sakkaf K, Royds JA, et al. Enhanced anti-cancer effect of a phosphatidylinositol-3 kinase inhibitor and doxorubicin on human breast epithelial cell lines with different p53 and oestrogen receptor status. Int J Cancer. 2008;123(7):1536-44.
- 5.Sheikhpour R, Ghassemi N, Yaghmaei P, Ardekani JM, Shiryazd M. Immunohistochemical assessment of P53 protein and its correlation with clinicopathological characteristics in breast cancer patients. Indian J Sci Technol. 2014;7(4):472-9.
- 6.Key TJ1, Verkasalo PK, Banks E., Reviews Epidemiology of breast cancer. 2001; 2:133-140.
- 7.Hejazi H, Hejazi S H, Taleii Gh. Study on the association of Epstein - Barr virus with breast cancer in Khorramabad breast cancer patients, Iran. Yafte. 2019; 21(1):89-98.
- 8.Wang T, Chang P, Wang L, Yao Q, Guo W, Chen J, et al. The role of human papillomavirus infection in breast cancer. Med Oncol. 2012; 29:48-55.
- 9.Vallejos CS, Gómez HL, Cruz WR, Pinto JA, Dyer RR, Velarde R, et al. Breast Cancer Classification According to Immunohistochemistry Markers: Subtypes and Association With Clinicopathologic Variables in a Peruvian Hospital Database. Clin Breast Cancer. 2010;10(4):294-300.
- 10.Cheang MCU, Chia SK, Voduc D, Gao D, Leung S, Snider J, et al. Ki67 index, HER2 status, and prognosis of patients with luminal B breast cancer. JNCI J Natl Cancer Inst. 2009; 101(10):736-50.
- 11.Naderi H, Karimkhani Zandi S, Hasani M, Saadatmand S, Hamrahi D. Evaluation of Effective Factors on Irradiated Volume of Lung, During Three-Dimensional Conformal Radiotherapy (3DCRT) for the Breast Cancer. ijbd. 2018; 11 (1) :25-36

### تشکر و قدردانی

پژوهش حاضر حاصل طرح تحقیقاتی مصوب کمیته تحقیقات دانشجویی دانشگاه علوم پزشکی جندی‌شاپور اهواز (شماره طرح ۹۸۵۱۲ با کد اخلاق IR.AJUMS.REC.1398.034) است. محققین بدین- وسیله مراتب تقدیر و تشکر خود را از تمامی بیماران شرکت‌کننده در مطالعه، معاونت پژوهشی دانشگاه علوم- پزشکی جندی‌شاپور اهواز و کمیته تحقیقات دانشجویی که حمایت مالی مطالعه را بر عهده داشتند، ابراز می‌دارند. نویسندگان تعارض منافع ندارند.

- 12.Kazemi A, Eskandari O, Amin Mohammad M, Nesae 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.
- 13.YektaKooshali MH, Esmaeilpour-Bandboni M, Sharami H, Alipour Z. Survival Rate and Average Age of the Patients with Breast Cancer in Iran: Systematic Review and Meta-Analysis. *J Babol Univ Med Sci.* 2016;18(8):29-40.
- 14.Zare N, Khodarahmi S, Rezaianzadeh A. The role of prognostic factors on the survival of breast cancer patients: Bayesian approach. *Iranian Journal of Epidemiology.* 2015 Nov 15;11(3):23-33.
- 15.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.
- 16.Kleinbaum DG, Klein M. *Survival analysis (Vol. 3).* New York: Springer; 2010.
- 17.Abadi A, Yavari P, Dehghani-Arani M, Alavi-Majd H, Ghasemi E, Amanpour F, Bajdik C. Cox models survival analysis based on breast cancer treatments. *IJCP.* 2014;7(3):124.
- 18.Elhaei A, Saki Malehi A, Seghatoleslami M. Evaluation of prognostic factors affecting long and short term survival rates of Hodgkin's lymphoma patients using the cure fraction models. *SJKU.* 2019; 24 (1) :66-77
- 19.Hamashima C, Shabana M, Okamoto M, Osaki Y, Kishimoto T. Survival analysis of patients with interval cancer undergoing gastric cancer screening by endoscopy. *PloS one.* 2015 May 29;10(5):e0126796.
- 20.Perperoglou A, Keramopoulos A, van Houwelingen HC. Approaches in modelling long-term survival: an application to breast cancer. *Stat Med.* 2007 Jun 15;26(13):2666-85.
- 21.Baghestani A, Hajizadeh E, Fatemi S. To Evaluate the Prognostic Factors in Using Bayesian Interval Censoring Analysis on Survival Rate of Gastric Cancer in Iran. *irje.* 2010; 6 (3) :18-21.
- 22.Klein JP, Moeschberger ML. *Survival analysis: techniques for censored and truncated data.* Springer Science & Business Media; 2006 May 17.
- 23.Congdon P. *Applied bayesian modelling.* John Wiley & Sons; 2014 May 23.
- 24.Khodabakhshi R, Reza Gohari M, Moghadamifard Z, Foadzi H, Vahabi N. Disease-Free Survival of Breast Cancer Patients and Identification of Related Factors. *RJMS.* 2011; 18: 27-33.
- 25.Klein JP, Van Houwelingen HC, Ibrahim JG, Scheike TH, editors. *Handbook of survival analysis.* CRC Press; 2016 Apr 19.
- 26.Thompson J. *Bayesian analysis with Stata.* College Station, TX: Stata Press; 2014 Mar 19.
- 27.Zhou H, Hanson T. *spBayesSurv: Bayesian Modeling and Analysis of Spatially Correlated Survival Data.* R package version. 2014;1(3).
- 28.Rencher AC, Schaalje GB. *Linear models in statistics.* John Wiley & Sons; 2008 Jan 7.
- 29.Gibson, G. J., Streftaris, G., and Thong, D. (2018). Comparison and assessment of epidemic models. *Stat. Sci,* 33, 19–33.
- 30.Dziak JJ, Coffman DL, Lanza ST, Li R, Jermini LS. Sensitivity and specificity of information criteria. *bioRxiv.* 2019 Jan 1:449751.
- 31.Globocan 2018. Statistics on cancers in Iran [Internet]. International agency of cancer research. <http://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/364-iran-islamic-republic-of-factsheets.pdf>. 2020 Jan 15.
- 32.Rahimzadeh M, Pourhoseingholi MA, Kavehie B. Survival rates for breast cancer in iranian patients: a meta-analysis. *APJCP.* 2016;17(4):2223-7.

- 33.Souvizi, B., Shahid Sales, S., Noferesti, G., Makhdoumi, Y., Rezaei Kalat, A., Jafarzadeh Esfehni, R., Mirzaeian, S. Assessment of effective factors on prognosis of breast cancer patients. *ijogi*, 2017; 19(39): 18-24.
- 34.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.
- 35.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.
- 36.Meng X, Song S, Jiang ZF, Sun B, Wang T, Zhang S, Wu S. Receptor conversion in metastatic breast cancer: a prognosticator of survival. *Oncotarget*. 2016 Nov 1;7(44):71887.
- 37.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.
- 38.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.
- 39.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.