



Application of Bayesian Method in the Analysis of 8-Year Survival of Breast Cancer and its Determinants in Yazd

Morteza Mohammadzadeh(Ph.D.)¹, Hossein Fallahzadeh(Ph.D.)², Nima Pahlavani (M.D.)³, Vida Pahlavani(M.Sc.)⁴

1.Ph.D Student, in Biostatistics, Faculty of medical science ,Tarbiat Modares University, Tehran, Iran.

2.Professor, Research Center of Prevention and Epidemiology of non-communicable Disease, School of Public Health, Shahid Sadoughi University of Medical Sciences, Yazd, Iran.

3. MD Student, Faculty of Medicine, Kashan University of Medical Sciences, Kashan, Iran.

5.Corresponding Author:M.Sc. Student of Biostatistics,School of Public Health, Shahid Sadoughi University of Medical Sciences, Yazd, Iran.

Abstract

Introduction: Breast cancer is one of the most common diseases among women and various factors are involved in its development. The aim of this study was to determine the factors affecting the survival of women with breast cancer in Yazd using Cox's model using the Bayesian and Classic methods.

Methods: A population-based study was conducted on 538 women with breast cancer who referred to Ramezanzade Radiotherapy Center. The required data were collected from the April 2005 to March 2012. This analytical study was conducted using survival analysis method. Data were analyzed by R software version 0/4/3 and the significance level was set at 0.05.

Results: We used the Kaplan method and found that the 1-, 5-, and 8-year survival of women with breast cancer were 0.976, 0.898, 0.823, and 0.737, respectively. The mean age of participants was 48.03±11.16 and the mean survival time was about 97.64±4.23 months. Bayesian Cox regression results showed that markers of surgery (HR=1.631 95%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 ER (HR = 2. 600 95%PI; 2.023-3.354) were significantly related to survival.

Conclusion: Due to the short probability interval for the risk ratio, the Cox Bayesian model was selected as the optimal model. Accordingly, the variables of disease stage, lymph node involvement, the type of surgery, and markers of Ki67 and ER had positive effects on the death risk. In this study we used the findings of the previous studies regarding the validity of the Bayesian method. So, application of this model in survival analysis requires more detailed investigations.

Keywords: Breast Cance , Survival Analysis, Cox Regression , Bayesian Method

Conflict of interest: The authors declared that there is no Conflict interest



This Paper Should be Cited as:

Author:Morteza Mohammadzadeh, Hossein Fallahzadeh, Nima Pahlavani ,Vida Pahlavani.Application of Bayesian Method in the Analysis of 8-year Survival of Breast Cancer and Its.....Toloobehdasht Journal.2018;17(4):70-80.[Persian]



کاربرد روش بیزی در تحلیل بقای ۸ ساله سرطان پستان و تعیین عوامل موثر بر آن در شهر یزد

نویسندگان: مرتضی محمدزاده^۱، حسین فلاح زاده^۲، نیما پهلوانی^۳، ویدا پهلوانی^۴

۱. دانشجوی دکتری گروه آمار زیستی، دانشکده علوم پزشکی، دانشگاه تربیت مدرس، تهران، ایران.

۲. استاد، مرکز تحقیقات پیشگیری و اپیدمیولوژی بیماری های غیر واگیر، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات

بهداشتی درمانی شهید صدوقی یزد

۳. دانشجوی پزشکی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کاشان، کاشان، ایران.

۴. نویسنده مسئول: دانشجوی کارشناسی ارشد آمار زیستی، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی شهید

صدوقی یزد. تلفن تماس: ۰۹۳۰۲۴۵۹۷۲۸

Email: v.vida.pahlevani@yahoo.com

چکیده

مقدمه: سرطان پستان یکی از بیماریهای شایع در میان زنان است که فاکتورهای مختلفی در ایجاد آن دخالت دارند هدف از انجام این مطالعه، تعیین عوامل تاثیر گذار بر روی بقای زنان مبتلا به سرطان پستان شهر یزد با استفاده از مدل کاکس به صورت بیزی و معمولی می باشد.

روش بررسی: از میان مراجعه کنندگان به مرکز پرتو درمانی شهید رمضان زاده، ۵۳۸ نفر از بیماران مبتلا به سرطان پستان را شناسایی و اطلاعات لازم را از سالهای ۱۳۸۴ تا ۱۳۹۱ ثبت نمودیم. مطالعه تحلیلی و از نوع آنالیز بقا می باشد. تحلیل داده ها با نرم افزار R نسخه ۰/۴/۳ انجام و سطح معناداری ۰/۰۵ در نظر گرفته شده است.

یافته ها: با استفاده از روش کاپلان مایر میزان بقای ۸ و ۵ ساله زنان مبتلا به سرطان پستان به ترتیب ۰/۹۷۶، ۰/۸۲۳ و ۰/۷۳۷ برآورد گردید میانگین سنی ۴۸/۰۳±۱۱/۱۶ سال و میانگین زمان بقا ۹۷/۶۴±۴/۲۳ ماه می باشند. نتایج حاصل از آنالیز کاکس بیزی نشان داد که مارکرهای Ki67 با (HR=3/260, PI:95%=[1/630-6/372]) و ER با (HR=2/592, PI:95%=[2/023-3/354]) و (HR=1/761, PI:95%=[1/127-]) node lymph و (HR=5/620, PI:95%=[4/079-7/73]) Surgery با (HR=1/631, PI:95%=[1/102-2/422]) روی زمان بقا معنی دار بودند.

نتیجه گیری: به دلیل کوتاه بودن طول فاصله احتمال برای نسبت مخاطره، مدل کاکس بیزی مدل بهینه انتخاب شد و بر طبق آن متغیرهای مرحله بیماری و درگیری غدد لنفاوی و نوع عمل جراحی و مارکرهای ER و Ki67 روی مخاطره مرگ تاثیر مثبت دارند. استفاده از روش بیزی در آنالیز بقا، به دلیل استفاده از اطلاعات پیشین به نتایج اعتبار بیشتری می بخشد.

واژه های کلیدی: سرطان پستان، آنالیز بقا، رگرسیون کاکس، روش بیزی

این مقاله بخشی از پایان نامه کارشناسی ارشد رشته آمار زیستی دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد می باشد.

طلوع بهداشت

دو ماهنامه علمی پژوهشی

دانشکده بهداشت یزد

سال هفدهم

شماره: چهارم

مهر و آبان ۱۳۹۷

شماره مسلسل: ۷۰

تاریخ وصول: ۱۳۹۶/۸/۲۰

تاریخ پذیرش: ۱۳۹۶/۱۱/۰۶

**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 عموماً ضمن دارا بودن عوارض متعدد، هزینه بر بوده و میزان پاسخ‌دهی به درمان نیز در بسیاری از موارد کامل نیست (۱). در این میان سرطان پستان شایع‌ترین علت مرگ در در زنان ۴۰-۴۴ سال در بسیاری از کشورهای پیشرفته و در حال توسعه و همچنین دومین علت مرگ ناشی از سرطان پس از سرطان ریه می‌باشد (۲). برآورد شده است که در سال ۲۰۳۰ مرگ‌های ناشی از سرطان به ۱۳/۱ میلیون برسد، با تشخیص و کنترل عوامل خطر می‌توان جلوی ۴۰ درصد از مرگ‌های ناشی از سرطان را گرفت. سرطان پستان به تکثیر غیر طبیعی و بدخیم سلولهای بافت پستان گفته می‌شود که بطور کلی به دو گروه کارسینوم درجا (غیر تهاجمی) و سرطان مهاجم تقسیم می‌گردد (۳). براساس آخرین آمار اعلام شده میزان ابتلا به سرطان پستان در زنان ایرانی ۲۷/۵ در هزار نفر است. میزان بقای ۵ ساله در این بیماران، در مراکز مختلف بین ۴۸ تا ۸۴ درصد و میزان بقای کلی ۷۲ درصد است. این سرطان نوعی بیماری وابسته به هورمون و پرولیفراسیون بدخیم آن 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 رتبه اول را در بین زنان دارد (۴). روشهای مختلفی برای درمان سرطان پستان با توجه به درجه بندی، مرحله بندی سرطان، وضعیت جسمی بیمار و خواسته‌های او وجود دارد. به طور کلی میزان بقای ۵ ساله به عنوان معیاری در ارزیابی خدمات و اقدامات انجام شده در

سرطان به کار میرود و این میزان نشان دهنده‌ی زنده ماندن تعداد افراد مبتلا به یک نوع سرطان در پنجمین سال تشخیص بیماری است (۵). در پیشگویی میزان بقا مبتلایان به سرطان پستان عواملی نظیر، سن، نژاد، گسترش بیماری، مرحله تشخیص، درگیری غدد لنفاوی و سایر عوامل دخالت دارند. ما در این مقاله شیوه نوین درمان (استفاده از تومور مارکرها) استفاده کردیم. 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. همچنین می‌توان زمان را سن یک فرد در هنگام رخداد پیشامد در نظر گرفت. پیشامد در تحلیل بقا ممکن است مرگ، وقوع بیماری، عود بیماری پس از بهبودی، باز یافتن توانایی و بهبودی (مثلاً بازگشت به کار)، یا هر تجربه مورد نظر دیگری که ممکن است برای فرد رخ دهد، باشد (۶). در تحلیل‌های بقا معمولاً متغیر زمان را زمان بقا می‌نامیم زیرا این متغیر تعیین کننده مدت زمانی است که یک فرد در طول دوره پیگیری «بقا یافته» است. در اکثر تحقیقات پزشکی که هدف بررسی توزیع بقا می‌باشد از رگرسیون کاکس استفاده می‌شود، الزامی نبودن یک توزیع احتمالی برای زمان‌های بقا از ویژگی مهم این مدل نیمه پارامتریک است اما پیش فرض متناسب بودن خطر برای تمامی متغیرهای پیشگو در مدل نهایی یک فرض مهم و اساسی برای این مدل است در صورت برقراری این فرض تفسیر مدل به دست آمده ساده تر از مدل‌های پارامتری خواهد بود. تا کنون مطالعات بسیاری با به کارگیری مدل رگرسیونی کاکس صورت گرفته است اما بر اساس یک مطالعه سیستماتیک تنها در



مارکرها (Ki67، ER، Her2، PR)، روش برداشتن غدد لنفاوی، وضعیت غدد لنفاوی درگیر، درگیری پستان مقابل، نوع روش جراحی پستان [ماستاکتومی یا Breast Conservation (BCT Therapy)]، درمان های همراه (رادیوتراپی بعد جراحی، شیمی درمانی بعد جراحی، هورمون تراپی)، عود موضوعی، متاستاز دوردست، پیشامد و بقای بیماران و داشتن بیماری بافت همبند بودن را تهیه کرده سپس از پرونده های بیماران موجود در بایگانی مرکز پرتو درمانی شهید رمضان زاده یزد که مبتلا به سرطان پستان بودند از ابتدای سال ۱۳۸۴ تا پایان سال ۱۳۹۱ را بررسی و تماس تلفنی جهت بررسی بقای ۵۳۸ نفر از بیماران به صورت سرشماری انجام شد. مطالعه به صورت تحلیلی و همگروهی از نوع آنالیز بقا می باشد. قبل از انجام رگرسیون بقا به علت زیاد بودن تعداد متغیرهای پیشگو برای ورود به مدل ابتدا از تحلیل عاملی اکتشافی جهت تشخیص متغیرهای پیشگوی همبسته و کاهش بعد داده ها استفاده کردیم (۹). استفاده از نتایج تحلیل عاملی اکتشافی متغیرها به پنج عامل مستقل تخصیص یا فتنند و از هر عامل یک متغیر با توجه به بار عاملی آن کاندیدای ورود به مدل رگرسیونی شد. در نهایت با توجه به نتایج حاصل از تحلیل عاملی و نظر پزشک خبره، هفت متغیر شامل Her2، Ki67، گیرنده استروژن (ER)، سن (کمتر یا بیشتر از ۴۰ سال)، روش جراحی (ماستاکتومی یا BCT)، مرحله بیماری (اولیه یا پیشرفته)، درگیری غدد لنفاوی (دارد یا ندارد) به عنوان عوامل خطر احتمالی بر زمان بقای سرطان پستان در نظر گرفته شدند، به منظور بررسی فرضیه متناسب بودن مخاطرات کاکس از آزمون شونفلد استفاده شد (۱۰) که نتایج آزمون نشان داد فرض متناسب بودن مخاطرات برقرار می باشد (۰/۳۹۹).

۵٪ این مطالعات فرض متناسب بودن خطرات مورد بررسی قرار گرفته است (۷). بهترین گزینه برای جانشینی محدودیتهای کاکس، استفاده از روش بیز می باشد. دلیل اصلی این معرفی ترکیب اطلاعات پیشین با داده های موجود در روش بیز است که موجب دقت برآوردها می شود و یافته های تحقیق را غنی تر می سازد. و با مشاهده یک داده جدید و استدلال در مورد توزیع احتمال آن میتوان تصمیمات بهینه ای اتخاذ کرد. از آنجا که در علوم طبیعی و مخصوصاً پزشکی اهمیت بسیار زیادی به اطلاعات قبلی می دهند، با استفاده از اطلاعات گذشته بیمار و اطلاعات جانبی مفید به محاسبه فاکتور بیز پرداخته و شواهد کافی را برای نسبت دادن هر بیماری جمع آوری میکند و با احتمال بالاتری تشخیص خود را بیان میکند. همچنین با تکیه بر قدرت استفاده از توزیع های پیشین در مقالات مشابه قابل دسترس، ضرورت تکرار نمونه گیری با حجم بالا را به حداقل میرساند. در تحلیل بیز، توزیع احتمال پیشین به دو صورت انتخاب می شود: آگاهی بخش و نا آگاهی بخش (۸). ما در این مقاله مدل کاکس را هم به صورت معمولی و هم به صورت بیزی، با در نظر گرفتن توزیع های پیشین متفاوت بر روی داده ها و استفاده از متاآنالیزها در انتخاب توزیع پیشین، برازش دادیم. هدف ما در گردآوری این مقاله بررسی و مقایسه مدل کاکس به روش های معمولی و بیزی روی داده ها و تاثیر عوامل خطر مربوط به این سرطان روی بقای بیماران می باشد.

روش بررسی

چک لیستی شامل تمامی فاکتور های مورد بررسی (سن، سائز تومور، درگیری غدد لنفاوی، متاستاز اولیه، مراحل بیماری، پاتولوژی، تهاجم لنفی عروقی و عصبی، گرید، تومور



پژوهش انجام شد. در تمام آزمون ها $P < 0.05$ به عنوان سطح معناداری در نظر گرفته شده است. در این مطالعه تمام نکات اخلاقی لازم رعایت گردید و با کد اخلاقی IR.SSU.SPH.REC.۱۳۹۵۶۴ مورد تأیید قرار گرفت.

یافته ها

در این پژوهش ۵۳۸ بیمار مبتلا به سرطان پستان وارد مطالعه شدند. که در این بین تعداد ۱۰۹ نفر بر اثر این بیماری فوت کردند (۲۰.۳٪). رویداد مورد نظر در این مطالعه مرگ بر اثر سرطان پستان می باشد. با استفاده از روش کاپلان مایر میزان بقای ۱، ۲، ۳، ۵ و ۸ ساله زنان مبتلا به سرطان پستان به ترتیب ۰/۹۷۶، ۰/۹۴۱، ۰/۸۹۸، ۰/۸۲۳ و ۰/۷۳۷ برآورد گردید در آن بیماران با میانگین سنی 48.03 ± 11.16 سال و میانگین زمان بقای 97.64 ± 4.23 ماه می باشند. در جدول ۱ اطلاعات مربوط به آمار توصیفی را گزارش می دهد. همچنین شکل ۱ نمودار بقا را به تفکیک متغیرها نشان می دهد.

Global P=) سپس در قسمت مدل بندی رگرسیونی به جای آوردن هم زمان این هفت متغیر، ابتدا با استفاده از رگرسیون کاکس تمام زیر مدل های ممکن از آنها (شامل مدل با اثرات اصلی و اثرات متقابل مرتبه دو) را برازش دادیم و مدلی که مقدار (Akaike information criterion) AIC آن از بقیه کمتر بود به عنوان بهینه ترین مدل کاکس انتخاب شد. در گام بعد با بررسی مطالعات مختلف، مدل کاکس بیزی را بررسی کردیم. معیار آکائیکه در سال ۱۹۷۴ توسط آکائیکه جهت ارزیابی نیکویی برازش مدل ها ارائه شد و به صورت زیر تعریف می شود.

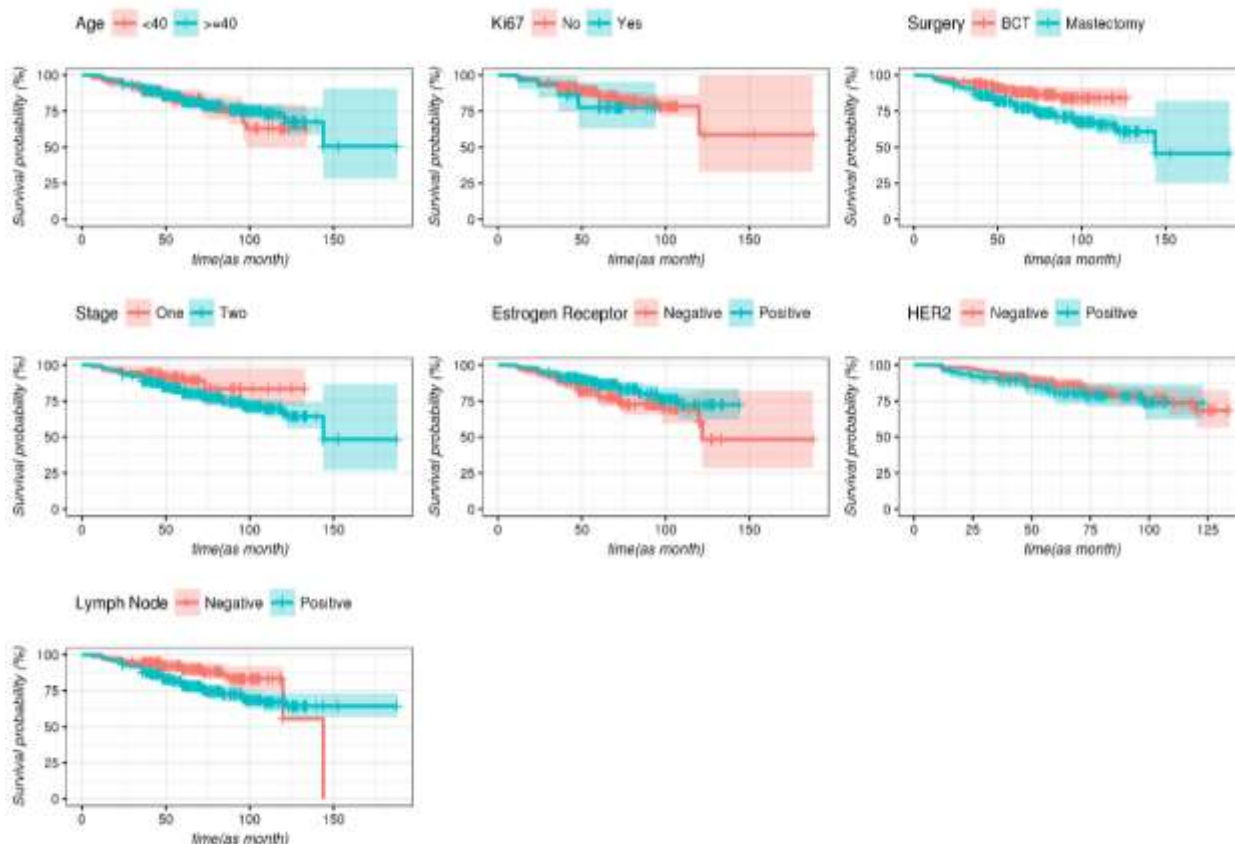
$$AIC = -2 \{ \log(\text{likelihood}) \} + 2(a+c)$$

در فرمول فوق، a تعداد پارامترهای مدل و c ضریب ثابتی است که با توجه به نوع مدل بکار رفته متفاوت می باشد. برازش مدلها و تحلیل داده ها با استفاده از پکیج های SurvMisc (۱۱) و SpBayesSurv (۱۲) و Coda (۱۳) تحت نرم افزار R در این

جدول ۱: فراوانی بیماران مبتلا به سرطان پستان به تفکیک سطوح عوامل خطر

P *	میانگین زمان بقا بر حسب ماه (خطای استاندارد)	تعداد (درصد فراوانی)	عوامل خطر
۰/۳۷۴	۸۴/۸۱ (۶/۱۷) ۸۶/۹۸ (۳/۹۸)	۱۳۲ (۲۴/۵٪) ۴۰۶ (۷۵/۵٪)	سن کمتر از ۴۰ سال بیشتر یا مساوی ۴۰ سال
۰/۰۷۸	۱۰۴/۲۴ (۴/۳۱) ۹۰/۹۷ (۷/۲۹)	۲۶۴ (۶۲/۶٪) ۱۵۸ (۳۷/۴٪)	گیرنده استروژن (ER) مثبت منفی
۰/۸۲۶	۸۷/۷۴ (۴/۴۵) ۸۷/۲۶ (۸/۲۲)	۲۸۷ (۹۰/۸٪) ۲۹ (۹/۲٪)	Ki67 مثبت منفی
۰/۰۲۴ ‡	۱۰۲/۴۸ (۶/۲۶) ۹۸/۱۶ (۳/۵۸)	۱۷۶ (۳۳٪) ۳۵۷ (۶۷٪)	درگیری غدد لنفاوی ندارد دارد
۰/۰۰۸ *	۱۰۰/۷۱ (۳/۴۳) ۹۳/۵۲ (۳/۸۰)	۳۱۲ (۵۸٪) ۲۲۶ (۴۲٪)	روش جراحی پستان BCT ماستکتومی
۰/۹۷	۹/۸۷۸ (۳/۹۴) ۷/۸۰۶ (۲/۴۸)	۱۱۵ (۳۰/۷٪) ۲۵۹ (۶۹/۳٪)	Her2 مثبت منفی
۰/۰۷۵	۴۱/۲۱۰ (۶/۵۶) ۳۷/۱۲۳ (۳/۷۷)	۱۰۰ (۱۸/۶٪) ۴۳۸ (۸۱/۴٪)	مرحله بیماری (stage) مرحله اول مرحله پیشرفته

‡ پی ویو با تصحیح Renyi برای منحنی های بقای متقاطع * معنی داری در سطح ۰/۰۵ برای آزمون فلیمنینگ هرینگتون



شکل ۱: نمودار برآورد بقا (کاپلان مایر) به تفکیک متغیرها

در این پژوهش برای قسمت بیزی با بررسی مطالعات مختلف، میانگین و واریانس ضرایب متغیرهای معنی دار را مشخص کرده و توزیع نرمال، به عنوان توزیع پیشین به صورت آگاهی بخش انتخاب شد.

در روش بیزی از (Markov chain Monte Carlo) MCMC استفاده می شود. به طوری که با انجام نمونه گیری های بسیار زیاد از توزیع پسین پارامترها آنها را تحت تابع زیان مشخص تخمین میزند.

در این پژوهش نمونه گیری گیبز با شاخص های $n_{burn}=6000$; $n_{save}=60000$; $n_{skip}=20+4$; n_{iter} در این پژوهش برای قسمت بیزی با بررسی مطالعات مختلف، میانگین و واریانس ضرایب متغیرهای معنی دار را مشخص کرده و توزیع نرمال، به عنوان توزیع پیشین به صورت آگاهی بخش انتخاب شد.

بنابراین میانگین توزیع پسین به عنوان برآورد نهایی مقدار HR (Hazard Ratio) برای هر متغیر محاسبه گردید. این نمونه ها باید تصادفی باشند و بدون روند خاصی باشند (خود همبستگی نداشته باشند) که در شکل ۲ قابل مشاهده است.

همچنین استنباط های آماری به جای پی مقدار و فاصله اطمینان (Credible Interval)، با فاصله احتمال (فاصله اعتبار یا Probability Interval) انجام می شود. جدول ۲ مقایسه مدل کاکس بیزی با کاکس معمولی را نشان می دهد.

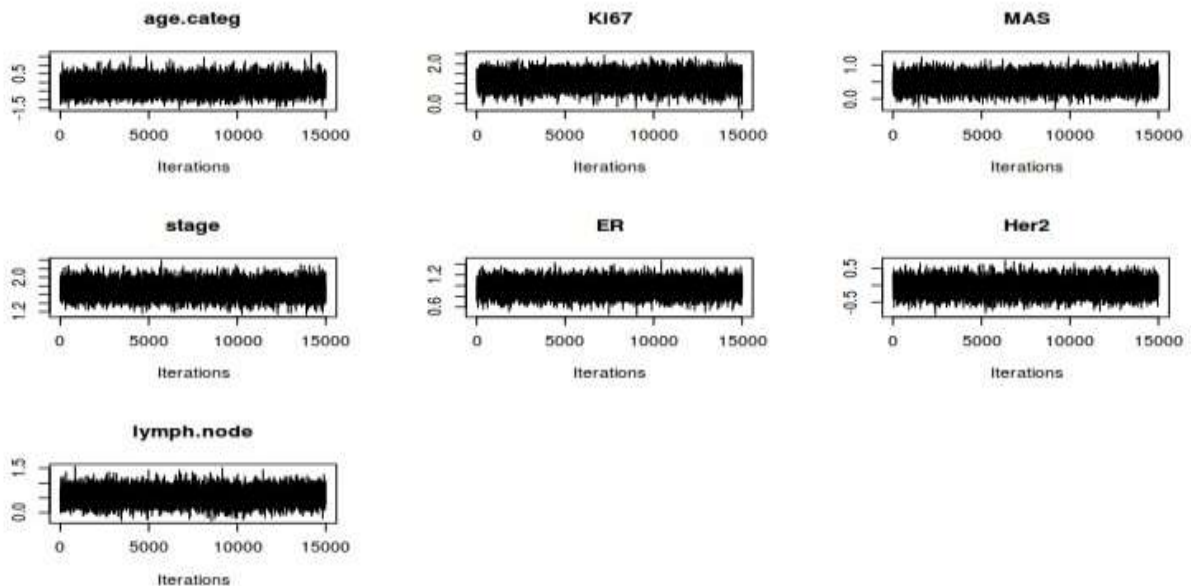
در این پژوهش نمونه گیری گیبز با شاخص های $n_{burn}=6000$; $n_{save}=60000$; $n_{skip}=20+4$; n_{iter}



جدول ۲: مقایسه مدل کاکس معمولی و کاکس بیزی

مدل کاکس بیزی		مدل کاکس معمولی		عوامل خطر	
(PI: 95%)	HR	(CI: 95%)	HR		
(۰/۳۹۰-۱/۹۲۷)	۰/۸۳۷	(۰/۳۸۱-۷/۹۲۷)	۳/۹۱۱	بیشتر یا مساوی ۴۰ سال	سن
۱		۱		کمتر از ۴۰ سال	
(۲/۰۲۱-۲/۹۸۳)	*۲/۶۰۰	(۱/۹۳۰-۴/۶۲۵)	۱/۸۳۳	مثبت	گیرنده استروژن (ER)
۱		۱		منفی	
(۲/۷۶۳-۳/۹۱۲)	*۳/۲۶۰	(۰/۳۹۰-۶/۹۲۷)	۳/۴۷۷	مثبت	Ki67
۱		۱		منفی	
(۱/۱۲۷-۲/۷۹۰)	*۱/۷۶۵	(۱/۰۹۴-۲/۵۲۷)	*۱/۸۶۳	دارد	درگیری غدد لنفاوی
۱		۱		ندارد	
(۱/۱۰۲-۲/۴۲۲)	*۱/۶۳۱	(۱/۹۴۲-۳/۶۲۷)	*۲/۰۹۴	ماستاکتومی BCT	روش جراحی پستان
۱		۱		مثبت	Her2
(۰/۸۷۵-۱/۰۱۸)	۰/۹۴۷	(۰/۹۶۰-۵/۹۲۷)	۳/۲۱۶	منفی	
۱		۱		مرحله پیشرفته	مرحله بیماری (stage)
(۵/۱۰۷-۶/۰۳۱)	*۵/۶۲۰	(۰/۶۵۰-۸/۹۲۷)	۴/۹۸۶	مرحله اولیه	
۱		۱			

PI = فاصله احتمال



شکل ۲: فرآیند MCMC به تفکیک متغیرها

**بحث و نتیجه گیری**

هدف از این مطالعه بکارگیری روش بیزی در تحلیل بقای ۸ ساله سرطان پستان و تعیین عوامل موثر بر آن در شهر یزد بود. نتایج نشان دهنده بقای ۰/۷۳۷ درصدی بیماران در انتهای هشت سال مطالعه بود. به دلیل کوتاه بودن طول فواصل احتمال برای مدل کاکس بیزی نسبت به فاصله اطمینان مدل کاکس معمولی در برآورد پارامترهای مربوط به خود (جدول ۲) اعتبار نتایج حاصله از این مدل نسبت به مدل کاکس کلاسیک بیشتر است بنابراین مدل بیزی را به عنوان مدل بهینه انتخاب می کنیم و بر اساس آن نتایج را مورد بررسی و بحث قرار دادیم. لازم به ذکر است برتری مدل بیزی به کاکس کلاسیک، علاوه بر شاخص طول فاصله اعتبار از نظر شاخص آریبی نیز در شبیه سازی های متعددی گزارش شده است (۱۴). در این مطالعه متغیر سن از نظر آماری معنی دار نشد که مطابق با مطالعه ای است که فیاض و همکاران در سال ۲۰۱۳ میلادی روی ها داده ی بقای ۹۹۶ بیمار مبتلا به سرطان پستان در اصفهان به منظور بررسی عوامل خطر در بیماران متاستاز شده انجام دادند (۱۵). متغیر Ki67 معنی دار بوده و بیمارانی با در درصد Ki67 مثبت ۳/۲۶۰ برابر مخاطره مرگ بیشتری نسبت به حالت منفی دارند. در مطالعات دیگری نیز این نتیجه مورد تایید قرار گرفته است (۱۶). همچنین متغیر روش جراحی پستان، بیمارانی که جراحی ماستوکتومی داشتند ۱/۶۳۱ برابر نسبت به روش BCT بقای کمتری داشتند. در مطالعه مسلمی و همکاران روش BCT را به دلیل داشتن آرامش روحی بیمار پیشنهاد کردند اما بر خلاف نتایج ما مخاطره هر دو روش تفاوت معنی داری نداشت (۱۷). در مطالعه سعادت مند و همکاران در سال ۲۰۱۵ در

تحقیقی درباره تاثیر مرحله بیماری روی بقای ۱۷۳۷۹۷ بیمار مشاهده شد با روش جراحی ماستوکتومی ۲/۶۶ برابر نسبت به روش BCT مخاطره مرگ بیشتری دارد همچنین در این مطالعه همانند نتایج ما متغیر Her2 معنی دار نشد (۱۸). مرحله بیماری (stage) در بیشتر مطالعه ها تاثیرگذار بوده، مانند مطالعه Rakha و همکاران (۱۹) در این مطالعه نیز بیماران با مرحله بیماری پیشرفته ۵/۶۲۰ برابر مخاطره مرگ بیشتری نسبت به بیماران در مرحله ابتدایی بیماری هستند. Yu Ren در سال ۲۰۱۴ در پژوهشی دریافت بیمارانی که بیماری آنها در مرحله پیشرفته میباشد ۲/۶ برابر مخاطره مرگ بیشتری نسبت به بیماران با مرحله ابتدایی بیماری دارند (۲۰). همچنین گیرنده استروژن (ER) معنی دار شد و بیماران با ER مثبت ۲/۶ برابر نسبت به بیماران ER منفی مخاطره مرگ بیشتری دارند که در بیشتر تحقیقات ثابت شده است (۲۱). در آخر متغیر درگیری غدد لنفاوی (lymph node) از نظر آماری معنی دار شد و بیماران با درگیری غدد لنفاوی ۱/۷۶۵ برابر نسبت به بیماران بدون درگیری غدد لنفاوی، مخاطره مرگ بیشتری دارند. که با یافته های مطالعه فلاح زاده و همکاران در سال ۲۰۱۴ (۲۲) همخوانی دارد. شهیره حقیقت و همکاران به بررسی میزان بقا در بیماران مبتلا به سرطان پستان پرداختند به طوری که در یک مطالعه طولی، ۶۲۳ بیمار مبتلا به سرطان پستان مراجعه کننده به مرکز بیماری های پستان جهاد دانشگاهی در سال های ۱۳۷۶ الی ۱۳۸۵ مورد مطالعه قرار دادند و نتیجه گرفتند بر طبق آنالیز کاکس، برآورد نسبت مخاطره یا HR نشان داد که درگیری غدد لنفاوی $HR=2/25$ سطح تحصیلات پائین تر از دیپلم $HR=2/40$ و گیرنده استروژنی منفی $HR=2/60$ مهم ترین عواملی بودند که ارتباط معنی داری با کاهش میزان بقا



نمونه های کم را می دهد. می توان نتیجه گیری کرد که تلفیق روش بیزی و نیمه پارامتری در آنالیز بقای سرطان پستان در این مطالعه، نتایج دقیقتری از نظر خطای برآورد در مقایسه با روشهای معمولی می دهد.

تضاد منافع

نویسندگان اعلام می دارند که هیچ گونه تضاد منافی در این مقاله وجود ندارد.

تقدیر و تشکر

از همکاری دانشگاه شهید صدوقی یزد و مرکز پرتو درمانی شهید رضانزاده که در پیشبرد این طرح ما را یاری نمودند، سپاسگزاری می گردد.

افراد تحت مطالعه داشتند (۲۳). جوزف ابراهیم از صاحب نظران بقای بیزی در سال ۲۰۱۱ (۲۴) گزارش نمود که اگر هیچ اطلاعی در مورد پارامترها از مطالعه های پیشین به دست نیاید، و توزیع پیشین پارامترها را ناآگاهی بخش در نظر گیرند؛ آنگاه کاکس کلاسیک و کاکس بیزی منجر به یافته های یکسان می شود. ما در این پژوهش از توزیع های پیشین آگهی بخش استفاده نمودیم همچنین نتایج به دست آمده با قابلیت بالایی قابل استناد می باشد. یکی از مشکلات اصلی پژوهش ها، عدم حجم نمونه بالا می باشد که نمونه گیری با حجم بالا با محدودیتهایی همراه است که روش بیزی با تکیه به اطلاعات گرفته شده از متاآنالیزها و منابع علمی امکان نتایج دقیق حتی در

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 US Preventive Services Task Force Recommendation Effectiveness of Breast Cancer Screening. *Ann Intern Med.* 2016;164(4):244–255.
- 2-Kazemi A, Eskamdari O, Amin Mm, Nesae P. A Survey On Breast Cancer Status In Kurdistan Province On Medical Geography Viewpoint During 2006–2010. 2015;
- 3-Golmohammadi R, Pejhan A. Gene expression of cell proliferative marker Ki67 in breast cancer. *J Gorgan Univ Med Sci.* 2011;13(3):65–71.
- 4-Taghavi A, Fazeli Z, Vahedi M, Baghestani AR, Pourhoseingholi A, Barzegar F, et al. Increased trend of breast cancer mortality in Iran. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2012;13(1):367–370.
- 5-Vahdaninia M, HARIR CA, Montazeri A. Five-year survival in Iranian breast cancer patients: A prospective study. 2003;
- 6-Kleinbaum DG, Klein M. *Survival analysis.* Vol. 3. Springer; 2010.
- 7-Pourhoseingholi MA, Hajizadeh E, Moghimi Dehkordi B, Safaee A, Abadi A, Zali MR. Comparing Cox regression and parametric models for survival of patients with gastric carcinoma. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2007;8(3):412.



- 8-Ibrahim JG, Chen M-H, Sinha D. Bayesian survival analysis. Wiley Online Library; 2005.
- 9-Cureton EE, D'Agostino RB. Factor analysis: An applied approach. Psychology press; 2013.
- 10-Therneau TM, Grambsch PM. Extending the Cox model. Ed P Bickel P Diggle Fienberg K Krickeberg. 2000;51.
- 11-Dardis C. survMisc: AN R Package to Facilitate Survival Analysis. In: Neuro-Oncology. Oxford Univ Press Inc Journals Dept, 2001 Evans rd, Cary, NC 27513 USA; 2013; 32–32.
- 12-Zhou H, Hanson T. spBayesSurv: Bayesian Modeling and Analysis of Spatially Correlated Survival Data. R Package Version. 2014;1(3).
- 13-Plummer M, Best N, Cowles K, Vines K. CODA: convergence diagnosis and output analysis for MCMC. R News. 2006;6(1):7–11.
- 14-Omurlu IK, Ozdamar K, Ture M. Comparison of Bayesian survival analysis and Cox regression analysis in simulated and breast cancer data sets. Expert Syst Appl. 2009 Oct 1;36(8):11341–6.
- 15-Tazhibi M, Fayaz M, Mokarian F. Detection of prognostic factors in metastatic breast cancer. J Res Med Sci Off J Isfahan Univ Med Sci. 2013;18(4):283.
- 16-Yerushalmi R, Woods R, Ravdin PM, Hayes MM, Gelmon KA. Ki67 in breast cancer: prognostic and predictive potential. Lancet Oncol. 2010;11(2):174–183.
- 17-Moslemi D, Gholizadeh PA, Hajian K, Sum SH, Pourghasem M, Jahantigh R. Comparison of Modified Radical Mastectomy with Breast Conservative Therapy and Radiotherapy in Patients with Breast Cancer. 2012;
- 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-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.
- 20-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.
- 21-Vostakolaei FA, Broeders MJ, Rostami N, Van Dijck JA, Feuth T, Kiemeney LA, et al. Age at diagnosis and breast cancer survival in iran. Int J Breast Cancer. 2012;2012.



- 22-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.
- 23-Haghighat S. 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.
- 24-Ibrahim JG, Chen M-H, Sinha D. Criterion-based methods for Bayesian model assessment. *Stat Sin*. 2001;419–443.