

کاربرد مدل پارامتری لوگ - نرمال در ساختار ناتوانی برای پیش‌بینی متاستاز و مرگ به علت سرطان پستان

مرتضی حاجی حسینی^۱ (M.Sc.)، پیام امینی^۱ (Ph.D Student)، مریم شهردوست^۱ (Ph.D Student)، جواد فردمال^{۳*} (Ph.D)، مجید صادقی^۴ (Ph.D)، عبدالعظیم صدیقی پاشاکی^۵ (M.D)

۱- گروه آمار زیستی و اپیدمیولوژی، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی همدان، همدان، ایران

۲- گروه اپیدمیولوژی و سلامت باروری، مرکز تحقیقات اپیدمیولوژی باروری، پژوهشکده زیست‌شناسی و علوم پزشکی تولید مثل جهاد دانشگاهی، پژوهشگاه رویان، تهران، ایران

۳- مرکز تحقیقات مدل‌سازی بیماری‌های غیر واگیر و گروه آمار زیستی، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی همدان، همدان، ایران

۴- گروه آمار، دانشکده علوم پایه، دانشگاه بوعلی سینا همدان، همدان، ایران

۵- مرکز تشخیصی درمانی مهدیه همدان، همدان، ایران

چکیده

سابقه و هدف: تعیین فرآیند پیشرفت بیماری و عوامل موثر بر آن اهمیت ویژه‌ای در شناخت و کنترل یک بیماری دارد. هدف این مطالعه، پیش‌بینی روند بیماری سرطان پستان و تعیین رابطه عوامل جمعیت‌شناختی و بالینی با روند این بیماری می‌باشد.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه هم‌گروهی تاریخی، ۵۲۷ بیمار زن با تشخیص اولیه سرطان پستان طی سال‌های ۱۳۷۳-۱۳۹۱ مورد بررسی قرار گرفتند. اطلاعات لازم با استفاده از چک‌لیست جمع‌آوری شد. رابطه عوامل مختلف جمعیت‌شناختی و بالینی برای هر یک از رخدادهای مرگ به دلیل سرطان و عود بیماری پس از بررسی مدل‌های پارامتری مختلف در ساختار ناتوانی با استفاده از مدل لوگ-نرمال مشخص شد. تحلیل‌های آماری در نرم‌افزار R نسخه ۳،۱،۱ در سطح معناداری ۰/۰۵ صورت گرفت.

یافته‌ها: در ارزیابی مخاطره مرگ بدون عود، مخاطره مرگ در افراد بالای ۵۰ سال به شکل معناداری بیش‌تر از افراد زیر ۵۰ سال نتیجه شد ($P=0/01$). اندازه تومور ۲-۵ سانتی‌متر به عنوان فاکتور خطر مرگ در افراد عود کرده نتیجه شد ($P=0/01$). سن و نوع تومور تاثیری بر مخاطره نداشتند. توزیع لوگ-نرمال برای توزیع زمان توقف بین مراحل انتخاب شد.

نتیجه‌گیری: بر اساس نتایج، سن در زمان تشخیص اثر معناداری بر خطر مرگ قبل از تجربه اولین عود و اندازه‌ی تومور نیز بر خطر مرگ بعد از تجربه اولین عود موثر بوده‌اند. علاوه بر آن، مدل لوگ-نرمال به همراه مدل چندمرحله‌ای ناتوانی ابزار مناسبی برای شناسایی عوامل موثر بر بقای بیماران مبتلا به سرطان پستان می‌باشد.

واژه‌های کلیدی: آنالیز بقا، سرطان‌های پستان، متاستاز سرطان، مدل‌های آماری، ساختار ناتوانی

مقدمه

مهم‌ترین مسایل در داده‌های پزشکی به شمار می‌آید [۱، ۲].

سرطان زمانی رخ می‌دهد که سلول‌های بدن خارج از کنترل

بررسی پیشرفت بیماری و همچنین عوامل موثر بر آن از

هستند [۱۴]. به عنوان مثال، کاربرد مدل ناتوانی در بررسی فرآیند پیشرفت بیماری سرطان پستان نشان می‌دهد، وجود متاستاز در سوابق بیمار پس از وقوع اولین عود، تاثیر زیادی بر خطر مرگ دارد [۱۵]. با استفاده از مدل‌های چندمرحله‌ای می‌توان رخداد میانی را به عنوان یک مرحله از بیماری وارد فرآیند بررسی بقای بیماران مبتلا به این بیماری کرد [۹]. با استفاده از این روش در فرآیند مدل‌سازی پیشرفت بیماری سرطان پستان می‌توان اثر عواملی مانند زمان پیشرفت بیماری، عوامل فردی و بالینی بیمار را بر روند طبیعی پیشرفت بیماری مشاهده کرد [۲].

هدف از انجام این مطالعه، بررسی اثر عوامل مرتبط با پیشرفت بیماری سرطان پستان به وسیله برآزش مدل‌های پارامتری بقا به جهت کنترل بیماری و پیشگیری از بروز مشکلاتی چون مرگ و برداشتن پستان می‌باشد.

مواد و روش‌ها

مطالعه حاضر از نوع هم‌گروهی تاریخی می‌باشد. در این مطالعه اطلاعات مربوط به ۵۶۴ بیمار زن مراجعه‌کننده به مرکز تشخیصی درمانی دارالایتم مهدیه همدان با تشخیص اولیه سرطان پستان طی سال‌های ۱۳۷۳-۱۳۹۱ استفاده شده است. اطلاعاتی شامل سن در زمان تشخیص، سایز تومور، نوع تومور، نوع جراحی و تعداد گره‌های لنفاوی درگیر [۱۶] از پرونده پزشکی بیماران با مراجعه به مرکز تشخیصی درمانی دارالایتم مهدیه همدان دریافت شده و به وسیله چک‌لیست جمع‌آوری شده است. پس از حذف اطلاعات ناقص، اطلاعات ۵۲۷ بیمار زن مورد مطالعه قرار گرفت. معیارهای ورود به مطالعه عبارتند از: بیمار زن باشد، بیمار شیمی‌درمانی رادیوتراپی دریافت کرده باشد، نوع هیستولوژی (Histology) (بافت‌شناسی) بدخیمی اثبات شده باشد، بیمار تحت یکی از عمل‌های جراحی با حفظ پستان (BCT)، ماستکتومی ساده (برداشتن تومور)، کوادرتومی ساده (برداشتن ۴/۱ پستان) و برداشت پستان و غدد لنفاوی درگیر (MRM) قرار گرفته

بدن شروع به رشد می‌کنند. این بیماری به عنوان دلیل اصلی مرگ در کشورهای توسعه‌یافته و دومین دلیل مرگ در کشورهای در حال توسعه با برآورد سالانه ۷/۶ میلیون مرگ در جهان شناخته می‌شود [۳]. در ایران به عنوان یک کشور در حال توسعه، سرطان پستان بعد از سرطان پوست شایع‌ترین نوع سرطان می‌باشد، به طور میانگین سالانه ۸۰۹۰ بیمار جدید به این بیماری مبتلا می‌شوند و بیش از ۱۳۰۰ مرگ به علت ابتلا به بیماری سرطان پستان رخ می‌دهد. درمان اصلی این بیماری جراحی است که شامل جراحی با حفظ پستان و جراحی به همراه برداشتن پستان می‌باشد. معاینات دوره‌ای، آموزش روش‌های خودآزمایی و تشخیص زودهنگام عامل مهمی در پیشگیری و کنترل موثر از این بیماری می‌باشند [۴، ۵]. هم‌چنین انجام غربالگری‌های منظم می‌تواند به کنترل و تشخیص زودهنگام این بیماری کمک کند [۶]. از تعداد گره‌های لنفاوی درگیر و سایز تومور می‌توان به عنوان عوامل بالینی مهمی که وضعیت بیمار را مشخص می‌کنند، نام برد [۷]. در شرایطی که هدف بررسی بقای بیماران و عوامل موثر بر آن باشد، مدل‌های مختلف بقا از جمله مدل‌های نیمه پارامتری مانند کاکس معمولی و کاکس توسعه‌یافته، مدل‌های پارامتری، مدل خطر بازگشتی و مدل خطر رقابتی مطرح می‌شوند [۸]. در همه‌ی مدل‌های ذکر شده پس از وقوع اولین رخداد، پیگیری‌های مربوط به بیمار متوقف می‌شود. در حالی که گاهی در طول فرآیند بیماری، رخداد(های) میانی وجود دارد که به عنوان رخداد(های) نهایی در نظر گرفته نمی‌شود [۹]. مدل‌های چندمرحله‌ای مدلهایی بر مبنای فرآیندهای تصادفی (Stochastic processes) هستند که می‌توانند اتفاقات چندمرحله‌ای مشاهده شده برای هر فرد را توضیح دهند، این مدل‌ها توانایی مدل‌سازی فرآیند پیشرفت بیماری‌هایی مانند انواع سرطان‌ها، ایدز، رتینوپاتی دیابتی و دیگر بیماری‌های مزمن را دارند [۱۰]. یکی از رایج‌ترین مدل‌های چندمرحله‌ای مورد استفاده در تحلیل اطلاعات بقای بیماران مبتلا به بیماری‌های مزمن، مدل ناتوانی است [۱۱-۱۳]. این نوع از مدل‌های چندمرحله‌ای تعمیمی از مدل‌های ریسک رقابتی

یک از گذرهای مدل چندمرحله‌ای ناتوانی است. هم‌چنین به منظور به دست آوردن مقدار درست‌نمایی مدل ناتوانی، مدل برازش داده شده در هر گذر مستقل از دیگر گذرها فرض می‌شود. در صورت برقراری شرایط بالا نحوه محاسبه مقدار درست‌نمایی برای مدل چندمرحله‌ای ناتوانی در حالت کلی به صورت خواهد بود:

$$L(X; \theta) = \prod_{i \rightarrow j} \prod_{k=1}^n (f(x_{ij,k}, \theta))^{\delta} (1 - F(x_{ij,k}, \theta))^{1-\delta}$$

در عبارت بالا، بردار X شامل ویژگی‌های فردی و بالینی هر فرد می‌باشد. این بردار با سه عنصر X_1 ، X_2 و X_3 تعریف می‌شود که به ترتیب مربوط به متغیرهای مدل در هر یک از سه گذر مدل ناتوانی می‌باشند. یکی از ویژگی‌های مدل ناتوانی این است که عوامل مورد استفاده در مدل مربوط به هر گذر می‌تواند متفاوت از دیگر گذرها باشد. متغیر δ نشانگر رخداد حادثه مورد نظر است. چنانچه حادثه مورد نظر رخ دهد، مقدار δ برای هر فرد برابر یک خواهد بود.

در مطالعه حاضر فاصله زمانی بین زمان تشخیص تا فوت بیمار به عنوان زمان بقا و فاصله زمانی بین زمان تشخیص تا عود بیماری به عنوان زمان عود بیمار در نظر گرفته شده است. هر دو فاصله بر حسب روز محاسبه شده و بیمارانی که تا پایان مطالعه زنده مانده‌اند به عنوان سانسور راست در نظر گرفته شده‌اند. در موارد عدم ثبت زمان عود، زمان بقا به عنوان زمان عود برای بیمار در نظر گرفته شده، زیرا اطلاعات مربوط به وضعیت بیمار تا آن زمان ثبت شده است.

مدل نهایی انتخاب شده مدل پارامتری لوگ-نرمال می‌باشد که تابع درست‌نمایی آن به صورت زیر محاسبه شده و برای آزمون معناداری هر یک از متغیرها از آماره آزمون والد استفاده خواهد شد.

$$\ln L = \sum_{i=1}^{n_U} \ln f(t_i; \beta_0, \beta) + \sum_{i=n_U+1}^n \ln S(t_i; \beta_0, \beta).$$

به منظور تحلیل داده‌های این مطالعه از پکیج‌های Survival، msm و mstate در نرم‌افزار R نسخه ۳،۱،۱ استفاده شده است [۱۹]. هم‌چنین سطح معناداری آزمون‌های آماری ۰/۰۵ در نظر گرفته شده است.

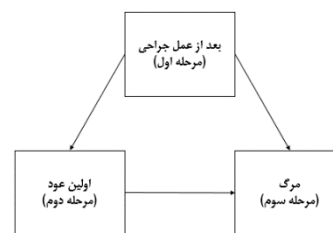
باشد. اطلاعات کامل مربوط به داده‌ها در جای دیگر منتشر شده است [۱۷].

مدل ناتوانی که به منظور بررسی بقا بیماران مبتلا به سرطان پستان و عوامل موثر بر آن به کار می‌رود، به صورت شماتیک در شکل ۱ نمایش داده شده است. این نوع از مدل‌های چندمرحله‌ای تعمیمی از مدل‌های ریسک رقابتی هستند که در آن‌ها آنالیز تا حد بررسی آن‌چه بعد از اولین رخداد اتفاق می‌افتد توسعه می‌یابد، در مدل‌های ریسک رقابتی یک مرحله ابتدایی و چندین مرحله دیگر داریم که هر کدام می‌توانند مرحله نهایی باشند اما گاهی فرآیند بیماری دارای یک رخداد میانی است که نمی‌توان آن را به عنوان مرحله ابتدایی یا مرحله نهایی در نظر گرفت [۱۴]. افرادی که عمل جراحی را تجربه کرده‌اند در مرحله "بعد از عمل جراحی" (مرحله ۱)، افرادی که پس از عمل جراحی اولین عود بیماری را تجربه کرده‌اند در مرحله "رخداد اولین تومور" (مرحله ۲) و افرادی که مرگ را تجربه کرده‌اند در مرحله جاذب "مرگ" (مرحله ۳) قرار گرفته‌اند. با توجه به این که در مورد برازش مدل‌های پارامتری در ساختار ناتوانی (بیماری-مرگ) مطالعات مشابه بسیار اندکی یافت شد، به نظر می‌رسد که توجه به مدل‌های پارامتری در چنین ساختاری حائز اهمیت باشد. لذا به منظور بررسی اثر عوامل تاثیرگذار بر هر یک از رخدادهای مرگ و عود تومور ابتدا مدل‌های پارامتریک نمایی، وایبل، لوگ-لجستیک و لوگ-نرمال را به اطلاعات مربوط به هر گذر برازش داده و با استفاده از شاخص آکائیک مدل‌های برازش داده شده را ارزیابی کرده‌ایم. سپس اثر عوامل را در هر گذر با استفاده از مدل پارامتری با کم‌ترین آکائیک مشخص کردیم. بر اساس معیار آکائیک مدل با مقدار آکائیک کم‌تر بهترین برازش را بر اطلاعات دارد [۱۸].

برای محاسبه تابع درست‌نمایی هر یک از توزیع‌های پارامتری بقا در مدل ناتوانی، نیاز به برقراری شرایط خاصی وجود دارد. یکی از شرایط خاصی که بایستی برقرار باشد، یکسان بودن نوع توابع درست‌نمایی (جزئی یا کامل) در هر

نرمال با کم‌ترین مقدار آکائیک در تمامی مراحل انتخاب شد، به طوری که مقدار آکائیک در مرحله ۱ به ۲ برابر ۱۵۳۷،۵۹، در مرحله ۱ به ۳ برابر ۱۹۴۳،۰۲ و در مرحله ۲ به ۳ برابر ۷۰۸،۹۳ بود.

متغیرهای سن در زمان تشخیص (با نقطه برش ۵۰ سال)، اندازه تومور (با رده‌های کم‌تر از ۲، بزرگ‌تر از ۵ و بین ۲-۵ سانتی‌متر) و نوع تومور (با رده‌های داکتال، لیولار و مدولار) به عنوان عوامل دموگرافیک و بالینی در نظر گرفته شدند که در هر کدام از مراحل جهت ارزیابی مخاطره رخداد مختص هر مرحله وارد مدل بقای پارامتری لوگ-نرمال شدند. بر اساس نتایج جدول ۲ در گذر از مرحله ۱ به ۲، هیچ کدام از این عوامل، موثر بر عود شناخته نشدند. در ارزیابی مخاطره مرگ در گذر از مرحله ۱ به ۳، مخاطره مرگ در افراد بالای ۵۰ سال به شکل معناداری بیش‌تر از افراد زیر ۵۰ سال نتیجه شد ($P=0/010$) و سایر متغیرها از لحاظ آماری نتوانستند بیانگر میزان مخاطره مرگ باشند. در گذر از مرحله ۲ به ۳، سن و نوع تومور تاثیری بر مخاطره نداشتند، اگرچه اندازه تومور ۲-۵ سانتی‌متر به عنوان فاکتور خطر مرگ در افرادی که عود را تجربه کرده بودند، شناخته شد ($P=0/010$).



شکل ۱. نمایش شماتیک مدل ناتوانی مربوط به فرآیند بیماری سرطان پستان

نتایج

از ۵۲۷ بیمار مورد مطالعه ۱۹۲ (۳۶/۴٪) بیمار به علت سرطان پستان فوت کردند. سن بیماران در زمان تشخیص در دامنه ۲۳ تا ۸۰ سال قرار داشت و میانگین سنی در زمان تشخیص ۴۷/۲ (۱۰/۷) بود. هم‌چنین ۳۵۲ (۶۶/۷٪) بیمار سن کم‌تر از ۵۰ سال داشته‌اند. علاوه بر آن، سائز تومور ۳۱۹ (۶۰/۵٪) بیمار کم‌تر از ۲ سانتی‌متر و نوع تومور ۴۶۸ (۸۸/۸٪) بیمار از نوع داکتال بود.

مدل‌های پارامتری بقای وایبل، نمایی، لوگ-نرمال و لوگ-جستیک در مراحل گوناگون بر داده‌ها اعمال شدند. جهت بررسی نیکویی برازش مدل‌های پارامتری مختلف در هر کدام از مراحل گذار ۱ به ۲، ۲ به ۳ و ۳ به ۴ از معیار آگاهی بخش آکائیک استفاده شد که بر اساس نتایج جدول ۱ مدل لوگ-

جدول ۱: نتایج برازش مدل‌های پارامتریک بقا با استفاده از معیار آکائیک (AIC) در هر گذر

مدل	مرحله ۱ به ۲	مرحله ۱ به ۳	مرحله ۲ به ۳
وایبل	۱۵۴۴/۹۴	۱۹۵۸/۰۰	۷۱۰/۹۴
نمایی	۱۵۴۴/۳۷	۱۹۷۲/۸۰	۷۱۱/۶۲
لوگ-نرمال	۱۵۳۷/۵۹	۱۹۴۳/۰۲	۷۰۸/۹۳
لوگ-جستیک	۱۵۴۳/۰۸	۱۹۵۰/۸۶	۷۱۱/۴۸

جدول ۲: اثر عوامل دموگرافیک و بالینی بر مخاطره مرگ

مدل	گروه	مرحله ۱ به ۲		مرحله ۱ به ۳		مرحله ۲ به ۳	
		P	β	P	β	P	β
سن در زمان تشخیص (سال)	$50 <$	۰/۹۱	-۰/۳۸	*۰/۰۱	-۰/۳۱	۰/۵۳	-۰/۳۱
	۲-۵	۰/۶۱	-۰/۰۵	۰/۷۳	-۱/۲۱	*۰/۰۱	-۱/۲۱
سائز تومور (سانتی متر)	$5 <$	۰/۱۴	-۰/۰۷	۰/۸۳	-۱/۱۶	۰/۱۲	-۱/۱۶
	لیولار	۰/۴۷	۰/۰۲	۰/۹۳	-۱/۰۵	۰/۳۶	-۱/۰۵
نوع تومور	مدولار	۰/۳۰	-۰/۱۹	۰/۵۳	۹/۹۳	۰/۹۹	۹/۹۳
	لوگ (مقیاس)	*۰/۰۰۱	۰/۰۸	۰/۲۴	۰/۵۰	*۰/۰۰۱	۰/۵۰

بحث و نتیجه گیری

در این مطالعه از ساختار چندمرحله‌ای ناتوانی (یا بیماری-مرگ) برای مدل‌سازی فرآیند واقعی بیماری سرطان پستان استفاده شده است. به منظور بررسی اثر عوامل تاثیرگذار بر هر یک از رخدادهای مرگ و عود تومور ابتدا مدل‌های پارامتریک نمایی، وایبل، لوگ-لجستیک و لوگ-نرمال را به اطلاعات مربوط به هر گذر برآزش داده و با استفاده از شاخص آکائیک مدل‌های برآزش داده شده را ارزیابی کرده‌ایم. در نهایت، با استفاده از مدل لوگ-نرمال با کم‌ترین آکائیک به برآورد پارامترها و شناسایی عوامل موثر بر بقای بیماران در هر یک گذرها پرداخته‌ایم. در مطالعه رویستن و همکاران نیز مدل لوگ-نرمال به عنوان مدلی مناسب جهت شناسایی عوامل موثر بر بقای بیماران سرطانی معرفی شده است [۲۰].

نتایج توصیفی نشان می‌دهد که میانگین (انحراف معیار) سن در زمان تشخیص حدود ۴۷/۱ (۱۰/۷) سال بوده است. این مقدار مشابه میانگین سنی در کشور کره (۴۷/۴ سال) و جنوب چین (۴۷/۵ سال) می‌باشد [۲۱، ۲۲]. بر اساس مطالعات جمعیتی انجمن سرطان آمریکا نرخ مرگ افراد مبتلا به سرطان پستان با افزایش سن بیشتر می‌شود [۲۳]. به‌طور معمول، در کشورهایی که از برنامه غربالگری منظمی برای شناسایی موارد مشکوک به سرطان پستان پیروی نمی‌کنند، وضعیت بیماری با افزایش سن وخیم‌تر می‌شود [۲۳]. نتایج تحلیل بقای بیماران نشان داد، بیمارانی که بیش از ۵۰ سال عمر دارند، بیش‌تر از جوانان در معرض خطر مرگ ناشی از سرطان پستان قرار دارند. در مقابل، مطالعه جاو و همکاران نشان داد که سن اثر معناداری بر خطر مرگ بیماران مبتلا به سرطان پستان ندارد [۲۴]. در حالی که در مطالعه فلاح‌زاده و همکاران در استان یزد مشخص شد، بیمارانی که بیش از ۵۰ سال سن دارند نسبت به جوانان بیش‌تر در معرض خطر مرگ ناشی از سرطان پستان قرار دارند [۲۵]. در مطالعه دیبوک و همکاران با استفاده از ساختار چندمرحله‌ای ناتوانی مشخص شد که سن در زمان تشخیص بر خطر مرگ در بیمارانی که

عود را تجربه نکرده بودند، اثر معناداری داشت [۲۶]. در مطالعه پاتر و همکاران که از ساختار چندمرحله‌ای استفاده شده است، نیز خطر مرگ بدون عود برای بیماران بالای ۵۰ سال حدود ۲ برابر بیمارانی است که در زمان تشخیص کم‌تر از ۵۰ سال سن داشتند [۲]. نتایج حاصل از این پژوهش مشخص کرد که اندازه تومور ۲-۵ سانتی‌متر باعث کاهش زمان بقای بیماران پس از تجربه اولین عود می‌شود. در حالی که، در مطالعه دیبوک و همکاران با استفاده از ساختار چندمرحله‌ای ناتوانی مشخص شد که اندازه تومور اثر معناداری بر مرگ بیماران بعد از تجربه اولین عود ندارد [۲۶].

در بررسی عوامل موثر بر رخداد اولین عود هیچ یک از متغیرها اثر معناداری بر رخداد عود نداشتند. در حالی که، در مطالعه پاتر و همکاران با استفاده از ساختار چندمرحله‌ای مشخص شد، بیمارانی که اندازه تومور بیش از ۵ سانتی‌متر داشتند ۱/۲ برابر بیمارانی که اندازه تومور کم‌تر از ۲ سانتی‌متر داشتند، در معرض خطر عود بیماری سرطان پستان قرار دارند [۲] و همچنین در مطالعه دیبوک و همکاران با استفاده از ساختار چندمرحله‌ای ناتوانی مشخص شد که اندازه تومور بر رخداد اولین عود اثر معناداری نداشت [۲۶].

این مطالعه با محدودیت‌هایی از جمله اطلاعات ناقص، نبود اطلاعات هورمون درمانی، نبود مطالعه مشابه و عدم دسترسی به اطلاعات مراکز دیگر همراه بود. در یکی از مسیرهای مدل ناتوانی بیمار پس از انجام عمل جراحی فوت می‌کند، که این مسئله در مورد بیماری سرطان پستان پس از رخ دادن عود خواهد بود. در حالی که در بسیاری مطالعات مرگ بیمار بدون عود مشاهده شده است که چنین رویدادی در واقعیت امکان‌پذیر نیست. دلیل این محدودیت در مشاهدات دوره‌ای بیمار است که قبل مشاهده عود بیماری توسط پزشک بیمار فوت می‌کند و لذا زمان دقیق عود در دسترس نیست، این مسئله یکی دیگر از محدودیت‌های این مطالعه می‌باشد. همچنین با توجه به محدودیت‌هایی که در بسته‌های نرم‌افزاری استفاده شده، وجود داشت امکان محاسبه ماتریس انتقال بین مراحل نبود.

Bayesian space-time model. *Asian Pac J Cancer Prev* 2014; 15: 1557-1561.

[4] Gohari MR, Fard Z, Abolghasemi J, Mohammadi M, Mokhtari P. Prognostic factors of metastases in breast cancer patients using the recurrent Andersen-Gill model. *Koomesh* 2013; 14: 483-489 (Persian).

[5] Yaghmaei S, BANI HG, GHORBANI R. Survival rate following treatment of primary breast cancer in Semnan, Iran (1991-2002). *Koomesh* 2008; 9: 111-116. (Persian).

[6] Faradmal J, Kazemnejad A, Bakhshi R, Hajizadeh E, Gohari MR. Comparing three adjuvant chemotherapy regimes after modified radical mastectomy in breast cancer patients using log-logistic model. *Koomesh* 2010; 11: Pe279-Pe87 (Persian).

[7] Akbari ME, Mozaffar M, Heidari A, Zirakzadeh H, Akbari A, Akbari M, Shirazi FH. Recurrence and survival effect in breast conserving surgery: what are the predictive and/or prognostic factors? *Iran J Cancer Prev* 2011; 4: 49-54.

[8] Lee ET, Wang JW. *Statistical methods for survival data analysis*. 4th ed. New York: John Wiley & Sons; 2013.

[9] Meier-Hirmer C, Schumacher M. Multi-state model for studying an intermediate event using time-dependent covariates: application to breast cancer. *BMC Med Res Methodol* 2013; 13: 80.

[10] Hougaard P. Multi-state models: a review. *Lifetime Data Anal* 1999; 5: 239-64.

[11] Andersen PK. Multistate models in survival analysis: a study of nephropathy and mortality in diabetes. *Stat Med* 1988; 7: 661-670.

[12] Bhattacharyya M, Klein JP. A random effects model for multistate survival analysis with application to bone marrow transplants. *Math Biosci* 2005; 194: 37-48.

[13] Frydman H, Szarek M. Estimation of overall survival in an 'illness-death' model with application to the vertical transmission of HIV-1. *Stat Med* 2010; 29: 2045-2054.

[14] Putter H, Fiocco M, Geskus R. Tutorial in biostatistics: competing risks and multi-state models. *Stat Med* 2007; 26: 2389-2430.

[15] Tsuji W, Teramukai S, Ueno M, Toi M, Inamoto T. Prognostic factors for survival after first recurrence in breast cancer: a retrospective analysis of 252 recurrent cases at a single institution. *Breast Cancer* 2014; 21: 86-95.

[16] Egner JR. *AJCC cancer staging manual*. *JAMA* 2010; 304: 1726-1727.

[17] Faradmal J, Mafi M, Sadighi-Pashaki A, Karami M, Roshanaei G. Factors Affecting Survival in Breast Cancer Patients Referred to the Darol Aitam-e Mahdieh Center. *ZUMS J* 2014; 22: 105-115 (Persian).

[18] Agresti A. *Categorical data analysis*. 3rd ed. New York: John Wiley & Sons; 2014.

[19] R Core Team. R: A language and environment for statistical computing. vienna, austria: R foundation for statistical computing; 2014.

[20] Royston P. The lognormal distribution as a model for survival time in cancer, with an emphasis on prognostic factors. *Stat Neerl* 2001; 55: 89-104.

[21] Kim M-J, Ro JY, Ahn S-H, Kim HH, Kim S-B, Gong G. Clinicopathologic significance of the basal-like subtype of breast cancer: a comparison with hormone receptor and Her2/neu-overexpressing phenotypes. *Hum Pathol* 2006; 37: 1217-1226.

[22] Xue C, Wang X, Peng R, Shi Y, Qin T, Liu D, et al. Distribution, clinicopathologic features and survival of breast cancer subtypes in Southern China. *Cancer Sci* 2012; 103: 1679-1687.

بر اساس محدودیت‌های پژوهش حاضر به دیگر

پژوهشگران پیشنهاد می‌شود، در مورد موضوعاتی مانند

بررسی مشکل عدم مشاهده عود قبل از مرگ و در نظر گرفتن

چنین رخدادی در مدل برازش داده شده، برازش مدل‌های

توسعه یافته کاکس مانند کاکس تعمیم یافته و کاکس طبقه بندی

شده بر داده‌ها در گذرهای مختلف مدل چندمرحله‌ای،

روش‌های مختلف بررسی همبستگی بین مراحل و توسعه مدل

ناتوانی (بیماری-مرگ) بیش تر مطالعه شود.

بر اساس نتایج به دست آمده، سن در زمان تشخیص اثر

معناداری بر خطر مرگ قبل از تجربه اولین عود داشته و

اندازه‌ی تومور نیز بر خطر مرگ بعد از تجربه اولین عود موثر

بوده است. علاوه بر آن، مدل لوگ-نرمال با توجه به شاخص

آکائیک برازش خوبی بر داده‌های بقای بیماران مبتلا به

سرطان پستان داشته و به همراه مدل چندمرحله‌ای بیماری-

مرگ (ناتوانی) ابزار مناسبی برای شناسایی عوامل موثر بر

بقای بیماران مبتلا به سرطان پستان می‌باشد.

تشکر و قدردانی

این مقاله حاصل طرح با شماره ۹۴۰۳۱۲۱۲۳۷ مصوب

شورای پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی همدان است. حمایت

مالی این پژوهش بر عهده‌ی مرکز پژوهش دانشجویان و

معاونت تحقیقات و فناوری دانشگاه علوم پزشکی همدان بوده

است که به این وسیله از همکاران محترم این مراکز

سپاس‌گزاری می‌شود. هم‌چنین از کارکنان مرکز تشخیصی

درمانی دارالایتم مهدیه همدان و همه‌ی بیماران شرکت‌کننده

در این پژوهش تشکر و قدردانی به عمل می‌آوریم.

منابع

[1] Huang Y. Censored regression with the multistate accelerated sojourn times model. *J R Stat Soc Series B Stat Methodol* 2002; 64: 17-29.

[2] Putter H, van der Hage J, de Bock GH, Elgelta R, van de Velde CJ. Estimation and Prediction in a Multi-State Model for Breast Cancer. *Biom J* 2006; 48: 366-380.

[3] Jafari-Koshki T, Schmid VJ, Mahaki B. Trends of breast cancer incidence in Iran during 2004-2008: a

cancer in Yazd. Asian Pac J Cancer Prev 2014; 15: 6597-6601.

[26] de Bock GH, Putter H, Bonnema J, van der Hage JA, Bartelink H, van de Velde CJ. The impact of loco-regional recurrences on metastatic progression in early-stage breast cancer: a multistate model. Breast Cancer Res Trea 2009; 117: 401-408.

[23] Society AC. Breast cancer facts and figures 2011–2012. Am Cancer Society Atlanta GA; 2011.

[24] Gao N, Xu H, Liu C, Xu H, Chen G, Wang X, Li Y, Wang Y. Nestin: predicting specific survival factors for breast cancer. Tumour Biol 2014; 35: 1751-1755.

[25] Fallahzadeh H, Momayyezi M, Akhundzardeini R, Zarezardeini S. Five year survival of women with breast

Application of log-normal parametric model in disability structure to predict metastasis and death due to breast cancer

Morteza Hajihosseini (M.Sc)¹, PayamAmini (Ph.D Student)², Maryam Shahdoust (Ph.D Student)³, Javad Faradmal (Ph.D)^{*4}, Majid Sadeghifar (Ph.D)⁵, Abdolazim Sedighy-Pashaki (M.D)⁶

1- Dept. of Biostatistics & Epidemiology and Students Research Center, School of Public Health, Hamadan University of Medical Sciences, Hamadan, Iran

2 - Dept. of Epidemiology and Reproductive Health, Reproductive Epidemiology Research Center, Royan Institute for Reproductive Biomedicine, ACECR, Tehran, Iran

3 - Modeling of Noncommunicable Diseases Research Center & Department of Biostatistics, School of Public Health, Hamadan University of Medical Sciences, Hamadan, Iran

4 - Modeling of Noncommunicable Diseases Research Center, Dept. of Biostatistics and Epidemiology, School of Public Health, Hamadan University of Medical Sciences, Hamadan, Iran.

5 - Dept. of statistics, School of Basic Sciences Bu-Ali Sina University, Hamedan, Iran

6 - Radiology-Oncology Center, MRI Center of Hamadan Darol-Aitam, Hamadan, Iran

(Received: 6 Dec 2015; Accepted: 15 May 2016)

Introduction: Determining disease progression process and its affecting factors are of the most important issues in controlling the disease. This study aimed to predict the breast cancer progression as well as assessing the relationship between demographical and clinical factors.

Materials and Methods: This retrospective cohort study was conducted on 527 Iranian females with breast cancer who underwent surgery, from 1995 to 2013 using checklists. The effect of the factors on death and tumor recurrence was assessed by log-normal model fitted into each transition of illness-death model which were used to investigate the relationship between demographic and clinical factors and survival time. Data analysis was performed using statistical R software version 3.1.1. The significance level of 0.05 was considered.

Results: Evaluating the hazard of death without recurrence, the risk of death in patients over 50 years were higher than those under 50 ($P=0.01$). A tumor size of 2-5 cm was introduced as a death factor in recurrent patients ($P=0.01$). Age and type of tumor did not impact the hazard. Log-normal distribution was chosen for downtime between steps.

Conclusion: Based on the results, age at diagnosis had significant impact on the risk of death before the first recurrence. Tumor size had a significant effect on death after tumor recurrence. In addition, Log-normal and disability models are appropriate tools to identify the factors influencing survival of patients with breast cancer.

Keywords: Survival Analysis, Breast Neoplasms, Neoplasm Metastasis, Statistical Models, Disability Structure

* Corresponding author. Tel: ++98 9124055256

javad.faradmal@umsha.ac.ir