

کاربرد روش بیز در تعیین عوامل موثر بر بقای بیماران مبتلا به سرطان معده

احمدرضا باغستانی^۱ (M.Sc)، ابراهیم حاجی‌زاده^{۱*} (Ph.D)، سیدرضا فاطمی^۲ (M.D)

۱ - دانشگاه تربیت مدرس، دانشکده علوم پزشکی، گروه آمار زیستی

۲ - دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، مرکز تحقیقات گوارش و کبد

چکیده

سابقه و هدف: سرطان معده یکی از شایع‌ترین سرطان‌ها در دنیاست. در اکثر تحقیقات پزشکی که هدف بررسی توزیع بقا می‌باشد از روش‌های کلاسیک مانند رگرسیون کاکس و مدل‌های پارامتری استفاده می‌شود، حال آن که مدل‌های بیزی مزیت‌هایی نسبت به حالت کلاسیک دارند. هدف از مطالعه‌ی حاضر، ارائه روش بیزی در تحلیل بقای بیماران مبتلا به سرطان معده، تحت مداوا در بخش گوارش بیمارستان طالقانی تهران می‌باشد که در آن از توزیع وایبول در مدل‌بندی استفاده شده است.

مواد و روش‌ها: این تحقیق یک مطالعه طولی تاریخی است که از طریق مراجعه به پرونده بیماران مبتلا به سرطان معده مربوط به تاریخ بهمن ۱۳۸۲ لغایت دی ۱۳۸۶ در بخش گوارش بیمارستان طالقانی تهران تحت درمان بودند، انجام شد. مجموعاً ۱۷۸ بیمار به مطالعه وارد شدند و از طریق تماس تلفنی، اطلاعات مربوط به بقای آن‌ها جمع‌آوری شد. وضعیت بقای بیماران بر حسب مدل وایبل بیزی با در نظر گرفتن متغیرهایی مانند سن هنگام تشخیص بیماری، جنس، اندازه تومور، وجود متاستاز به سایر اندام‌ها تحلیل شد. کلیه محاسبات با نرم‌افزار winbugs انجام و سطح معنی‌داری ۰/۰۵ در نظر گرفته شده است.

یافته‌ها: در مجموع ۱۷۸ بیمار مبتلا به سرطان معده به این مطالعه وارد شدند. نتایج حاصل نشان داد میزان بقا به سن هنگام تشخیص بیماری و اندازه تومور بستگی دارد. در افرادی که سن آن‌ها هنگام تشخیص بیماری کم‌تر می‌باشد، میزان بقا بیش‌تر است و در مورد بیمارانی که اندازه تومور در آن‌ها کوچک‌تر می‌باشد، میزان بقای آن‌ها افزایش پیدا می‌کند.

نتیجه‌گیری: رویکرد بیز روش دیگری علاوه بر رویکرد کلاسیک برای تحلیل داده‌ها می‌باشد. با توجه به این که مدل‌های کلاسیک مبتنی بر تقریب نرمال می‌باشند و احتیاج به نمونه‌های بزرگ دارند، روش‌های بیزی برای تحلیل نمونه‌های کوچک توصیه می‌شود. نتایج این مطالعه نشان داد که مدل وایبول برای داده‌های سرطان معده مناسب می‌باشد. همچنین این مطالعه نشان داد سن بیمار در زمان تشخیص و اندازه تومور از عوامل مهم مرتبط با بقای بیماران مبتلا به سرطان معده می‌باشند. در نتیجه در صورت تشخیص این بیماری در سنین پایین‌تر و مراحل اولیه پیش‌رفت بیماری، خطر نسبی مرگ کاهش می‌یابد.

واژه‌های کلیدی: روش بیزی، سانسور فاصله‌ای، مدل وایبول، سرطان معده

مقدمه

سرطان به عنوان یک بیماری غیرواگیر، دومین علت مرگ و میر را پس از بیماری‌های قلبی و عروقی به خود اختصاص

می‌دهد [۱،۲]. سرطان معده یکی از سرطان‌های شایع در کشورهای در حال توسعه از جمله ایران است. بروز و میزان مرگ و میر سرطان معده در جهان در حال افزایش است [۳].

هدف از این مطالعه، استفاده از مدل پارامتری بیزی و ایبول برای بررسی عوامل موثر بر بقای بیماران مبتلا به سرطان معده در حالت سانسور فاصله‌ای است.

مواد و روش‌ها

در این تحقیق از مدل و ایبول در حالت بیزی استفاده شد. این توزیع دارای دو پارامتر شکل و مقیاس می‌باشد. با تغییر پارامترهای این توزیع، توزیع و ایبول می‌تواند برای زمان‌های چوله به راست و زمان‌های چوله به چپ باشد. با توجه به این خاصیت، توزیع و ایبول کاربرد زیادی در تحلیل بقا دارد. در حالت بیزی بعد از تعیین توزیع‌های پیشین برای پارامترها، توزیع‌های پسین محاسبه می‌گردد. به دلیل عدم وجود ایده خاصی درباره توزیع‌های پیشین، توزیع پارامترهای ناآگاهی‌بخش در نظر گرفته شده است. همچنین فرض شد که توزیع پیشین پارامترها توزیع نرمال با میانگین صفر و واریانس ۱۰۰۰ می‌باشد و با استفاده از نرم‌افزار winbugs برنامه‌ای برای توزیع و ایبول نوشته شد و برآورد بیزی آن به وسیله روش MCMC به دست آمده است.

داده‌ها. اطلاعات این مطالعه، متعلق به یک مطالعه طولی تاریخی است که پس از حذف داده‌هایی که مشاهدات گمشده داشتند، تعداد ۱۷۸ بیمار مبتلا به سرطان معده که از تاریخ بهمن ۱۳۸۲ لغایت دی ۱۳۸۶ در بخش گوارش بیمارستان طالقانی تهران تحت درمان بودند، از طریق بازخوانی پرونده‌های مرتبط به بیماران و پیگیری تلفنی وضعیت بقای آن‌ها مورد بررسی قرار گرفته است. به دلیل این‌که برای بعضی از بیماران متوفی، اطلاع زمان مرگ فقط در یک بازه زمانی در اختیار بود، داده‌ها از نوع سانسور فاصله‌ای در نظر گرفته شدند. وضعیت بقای بیماران برحسب مدل بیزی و ایبول با در نظر گرفتن متغیرهایی مانند سن در زمان تشخیص بیماری، اندازه تومور (کم‌تر از ۳۵ میلی‌متر، بیش‌تر از ۳۵ میلی‌متر)، جنس (مرد، زن)، وجود متاستاز تومور (دارد، ندارد) به عنوان عوامل خطر مورد استفاده قرار گرفت.

در بسیاری از کشورهای توسعه یافته این سرطان در حال کاهش است اما در کشورهای در حال توسعه به دلیل رشد سریع جمعیت، موارد جدید سرطان معده افزایش می‌یابد در نتیجه شیوع این سرطان نسبت به دهه ۹۰ تغییری نکرده است [۴]. در ایالات متحده این سرطان در میان مجموع تومورهای سرطانی از ۳/۰٪ به ۱/۸٪ افزایش یافته است [۵]. پیش‌بینی می‌شود که تا سال ۲۰۱۰ سرطان معده هشتمین عامل مرگ در جهان باشد [۶]. اگرچه به نظر می‌رسد بروز این سرطان رو به کاهش باشد اما همچنان نزدیک به ۵۰٪ موارد تشخیصی این سرطان در مراحل پیش‌رفته آن است [۷]. در ایران هر ساله، در حدود ۵۰۸۰۰ مورد جدید سرطان گزارش می‌شود. سرطان معده در مردان، اولین و در زنان سومین سرطان شایع می‌باشد [۸].

یکی از روش‌های آماری که در دهه‌های اخیر بسیار مورد توجه قرار گرفته است و کاربرد بسیاری در مطالعات پزشکی، مهندسی و سایر علوم دارد، تحلیل بقا است. ویژگی اصلی داده‌های بقا در مقایسه با دیگر داده‌های آماری وجود داده‌های سانسور است. یکی از انواع سانسور شدن در داده‌های بقا، سانسور فاصله‌ای است که در آن، زمان دقیق رخداد مشخص نیست و فقط می‌دانیم که پیشامد در یک بازه زمانی مثل زمان دو پیگیری، رخ داده است. یکی از روش‌های بررسی و تحلیل داده‌های بقا استفاده از مدل رگرسیونی کاکس است. علاوه بر این مدل، استفاده از مدل‌های پارامتری در تحلیل داده‌های بقا مفید است [۹، ۱۰]. علی‌رغم این‌که رویکرد بیزی نسبت به رویکرد کلاسیک، دارای مزایایی است [۱۱]، با این حال در مطالعاتی که در ایران انجام شده، تمایل به استفاده از رویکرد کلاسیک است و رویکرد بیزی کم‌تر مورد توجه قرار گرفته است، زیرا در مدل‌های بیزی برای تجزیه و تحلیل داده‌ها، احتیاج به روش‌های پیچیده‌ای مثل روش زنجیر مارکوف مونت کارلویی (MCMC) و الگوریتم نمونه‌گیری گیبس (Gibbs sampling algorithm) است.

نتایج

در مجموع ۱۷۸ بیمار مبتلا به سرطان معده به این مطالعه وارد شدند. دامنه سنی این بیماران ۲۸ تا ۸۳ سال با میانگین ۵۸/۵ سال ($SD=12/8$) بود. ۲۰٪ بیماران کم‌تر از ۴۸ سال داشتند و تنها ۵٪ بیماران سن پایین ۳۵ سال داشتند و میان سن بیماران ۵۹ سال بود. ۷۳٪ بیماران مرد بودند. ۶۳/۵٪ بیماران در انتهای مطالعه هنوز زنده بودند. ۹۲/۱٪ بیماران هنوز به مرحله متاستاز نرسیده بودند و ۷۳٪ بیماران اندازه تومور آن‌ها بیش‌تر از ۳۵ میلی‌متر بوده است. جدول ۱ نتیجه بیزی مدل وایبول را برای عوامل موثر بر بقای بیماران مبتلا به سرطان معده نشان می‌دهد.

جدول ۱: نتایج مدل بیزی وایبول در آنالیز چند متغیره بقای بیماران مبتلا به سرطان معده

متغیر	نسبت خطر (HR)	فاصله معتبر ۹۵٪	
		پایین	بالا
جنس	۰/۷۹	۰/۴۷	۱/۳۴
	۱	-----	-----
وضعیت متاستاز	۱/۵۰	۰/۷۲	۳/۰۱
	۱	-----	-----
سن هنگام تشخیص بیماری*	۱/۰۳	۱/۰۱	۱/۰۵
اندازه تومور*	۱	-----	-----
	۲/۳۳	۱/۲۷	۴/۵۵

* معنی‌دار در سطح ۵٪

در جدول ۱ مشاهده می‌شود که در تحلیل چند متغیره با استفاده از رویکرد بیزی مدل وایبول، اندازه تومور و سن هنگام تشخیص بیماری، به عنوان عوامل خطر موثر بر بقای بیماران شناخته شده است. با استفاده از این مدل دیده می‌شود که با افزایش سالانه سن، خطر مرگ ۱/۰۳ برابر (فاصله معتبر ۹۵٪: ۱/۰۱-۱/۰۵) خواهد شد و بیماران که اندازه تومور آن‌ها بیش‌تر از ۳۵ میلی‌متر است، ۲/۳۳ برابر (فاصله معتبر

۹۵٪: ۱/۲۷-۴/۵۵) بیش‌تر از بیماران است که اندازه تومور آن‌ها کم‌تر از ۳۵ میلی‌متر است. میزان‌های بقا ۱ تا ۳ ساله با استفاده از مدل بیزی وایبول به این صورت برآورد شد که برای مقادیر ۱ سال، ۲ سال و ۳ سال پس از تشخیص بیماری به ترتیب ۷۹٪، ۵۱/۸٪، ۳۴/۶٪ می‌باشد. میان بقا $3/3 \pm 25/3$ به‌دست آمد.

بحث و نتیجه‌گیری

پژوهش‌گران در زمینه پزشکی اغلب تمایل دارند که در تحلیل عوامل موثر بر بقای بیماران از رویکرد کلاسیک به دلیل سادگی محاسبات استفاده کنند، در صورتی که اگر اطلاعات پیشین در مورد متغیرها در دسترس باشد یا اندازه نمونه کم باشد و یا این‌که داده‌ها از نوع سانسور باشند که خود باعث تقلیل داده‌ها می‌شود، رویکرد بیزی نسبت به رویکرد غیر بیزی مزیت‌هایی دارد [۱۱]. از جهات دیگر در اکثر مطالعات انجام شده در ایران بر روی سرطان معده، با توجه به کثرت عوامل موثر احتمالی، اندازه نمونه کم بوده و از سوی دیگر در آنالیز بقا، وجود حتی یک داده گمشده در یکی از عوامل تاثیرگذار احتمالی، باعث حذف کلی آن سری از داده‌ها می‌شود، که این خود منجر به تقلیل نمونه می‌شود. از طرفی رویکرد غیر بیزی مبتنی بر تقریب نرمال می‌باشد که فقط در نمونه‌های بزرگ صادق است و فواصل اطمینان به‌دست آمده فقط با شرط اندازه نمونه بزرگ قابل اعتماد است و این استنباط‌ها برای نمونه‌های کوچک یا متوسط نمی‌تواند مورد استفاده قرار گیرد [۱۱]. هدف از این مطالعه، بررسی عوامل موثر بر بقای بیماران مبتلا به سرطان معده با رویکرد بیزی مدل وایبول بود. بر مبنای نتایج مدل وایبول، سن در زمان تشخیص یکی از عوامل مرتبط با بقای بیماران شناخته شد که مشابه نتایج برخی مطالعات قبلی است که سن را عاملی معنی‌دار معرفی کرده‌اند و بقای بهتری را برای بیماران جوان‌تر گزارش داده‌اند [۱۲، ۱۳]. هم‌چنین اندازه تومور یکی دیگر از عوامل موثر بر بقای بیماران بود. این نتایج نیز با مطالعات قبلی که ریسک بالاتری برای مرگ بیماران دارای تومورهای بزرگ‌تر و در مراحل پیش‌رفته‌تر گزارش کرده بودند مشابه

- [2] Pisani P, Parkin DM, Bray F. and Ferlay J. Estimates of the worldwide mortality from 25 cancers in 1990. *Int J Cancer* 1999; 83: 18-29.
- [3] Joossens JV. and Geboers J. Nutrition and gastric cancer. *Nutr Cancer* 1981; 2: 250-261.
- [4] Nyren O, Adami H-O, Hunter D. and Tricopoulous D. *Textbook of cancer epidemiology*. New York: Oxford University; 2002.
- [5] Modlin IM, Lye KD. and Kidd M. A 50-year analysis of 562 gastric carcinoids: small tumor or larger problem? *Am J Gastroenterol* 2004; 99: 23-32.
- [6] Murray CJ. and Lopez AD. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990-2020: Global Burden of Disease Study. *Lancet* 1997; 349: 1498-1504.
- [7] Landis SH, Murray T, Bolden S. and Wingo PA. Cancer statistics, 1998. *CA Cancer J Clin* 1998; 48: 6-29.
- [8] Sajadi A, Nouraei M, Mohagheghi MA, Mousavi-Jarrahi A, Malekezadeh R. and Parkin DM. Cancer occurrence in Iran in 2002, an international perspective. *Asian pac J cancer prev* 2005; 6: 359-363.
- [9] Lindsey JK. A study of interval censoring in parametric regression models. *Lifetime Data Anal* 1998; 4: 329-354.
- [10] Lawless JF. *Parametric models in survival analysis*. In *encyclopedia of Biostatistics*. Wiley: New York; 1997.
- [11] Congdon P. *Applied Bayesian Modelling*. England: Wiley; 2003.
- [12] Arveux P, Faivre J, Boutron MC, Piard F, Dusserre-Guion L, Monnet E. and Hillon P. Prognosis of gastric carcinoma after curative surgery. A population-based study using multivariate crude and relative survival analysis. *Dig Dis Sci* 1992; 37: 757-763.
- [13] Haugstvedt TK, Viste A, Eide GE. and So'reide O. Norwegian multicentre study of survival and prognostic factors in patients undergoing curative resection for gastric carcinoma: the Norwegian Stomach Cancer Trial. *Br J Surg* 1993; 80: 475-478.
- [14] Orsenigo E, Carlucci M, Braga M, Tomajer V, Di Palo S, Tamburini A. and et al. Prognostic factors of gastric neoplasms: experience with 1,074 cases undergoing surgical treatment at a single center. *Suppl Tumori* 2005; 4: S86-87.
- [15] Coburn NG, Swallow CJ, Kiss A. and Law C. Significant regional variation in adequacy of lymph node assessment and survival in gastric cancer. *Cancer* 2006; 107: 2143-2151.
- [16] Siewert JR, Bottcher K, Stein HJ. and Roder JD. Relevant prognostic factors in gastric cancer: ten-year results of the German Gastric Cancer Study. *Ann Surg* 1998; 228: 449-461.
- [17] Jaehne J, Meyer HJ, Maschek H, Geerlings H, Burns E. and Pichlmayr R. Lymphadenectomy in gastric carcinoma: A prospective and prognostic study. *Arch Surg* 1992; 127: 290-294.
- [18] Adachi Y, Kamakura T, Mori M, Baba H, Maehara Y. and Sugimachi K. Prognostic significance of the number of positive lymph nodes in gastric carcinoma. *Br J Surg* 1994; 81: 414-416.
- [19] Adachi Y, Oshiro T, Mori M, Maehara Y. and Sugimachi K. Prediction of early and late recurrence after curative resection for gastric carcinoma. *Cancer* 1996; 77: 2445-2448.
- [20] Shiraishi N, Inomata M, Osawa N, Yasuda K, Adachi Y. and Kitano S. Early and late recurrence after gastrectomy for gastric carcinoma: Univariate and multivariate analyses. *Cancer* 2000; 89: 255-261.
- [21] De Manzoni G, Verlato G, Guglielmi A, Laterza E, Genna M. and Cordinano C. Prognostic significance of lymph node dissection in gastric cancer. *Br J Surg* 1996; 83: 1604-1607.
- [22] Miska S, Benhamiche AM, Rat P. and Faivre J. Long-term prognosis of gastric cancer in the population of Cote-d'Or. *Gastroenterol Clin Biol* 2000; 24: 649-655.
- [23] Orsenigo E, Carlucci M, Braga M, Tomajer V, Di Palo S, Tamburini A. and et al. Prognostic factors of gastric neoplasms: experience with 1,074 cases undergoing surgical treatment at a single center. *Suppl Tumori* 2005; 4: S86-87.
- [24] Costa ML, De Cassia Braga Ribeiro K, Machado MA, Costa AC. and Montagnini AL. Prognostic score in gastric cancer: the importance of a conjoint analysis of clinical, pathologic, and therapeutic factors. *Ann Surg Oncol* 2006; 13: 843-850.
- [25] Damhuis RA. and Tilanus HW. The influence of age on resection rates and postoperative mortality in 2773 patients with gastric cancer. *Eur J Cancer* 1995; 31A: 928-931.

است [۱۶-۱۴]. متاستاز سرطان به سایر اندامها یکی از فاکتورهای موثر بر بقای بیماران مبتلا به سرطان معده است [۲۰-۱۷]. در مطالعه حاضر متاستاز به اندامهای مجاور رابطه معنی داری نشان نداد که برخلاف برخی مطالعات مشابه است [۲۴-۲۱]. همچنین در مطالعه ما اختلاف معنی داری بین خطر نسبی مرگ و جنسیت بیمار یافت نشد. مطالعه‌ای که براساس اطلاعات ۲۷۷۳ بیمار مبتلا به سرطان معده در مرکز ثبت سرطان تردام انجام شده است نیز نشان می‌دهد بین میزان بقای زنان و مردان اختلافی وجود ندارد [۲۵].

از آنجایی که در اکثر مطالعات که به صورت آینده‌نگر انجام می‌شوند، به دلایل مختلف از قبیل هزینه، زمان مطالعه و وجود داده‌های گم‌شده، داده‌ها دارای اندازه نمونه کم و به صورت سانسور بوده و از طرفی کم بودن اندازه نمونه به دلیل کثرت عوامل تاثیرگذار احتمالی، ضرورت بیش‌تر استفاده از رویکرد بیزی را در تحلیل بقا تاکید می‌کند. امروزه رویکرد بیزی پارامتری در تحلیل مدل‌های پیچیده بقا با استفاده از روش‌های زنجیر مارکوف مونت کارلویی به طور ویژه‌ای مورد استفاده قرار می‌گیرد و انتظار می‌رود که استفاده از این روش در حیطه علوم پزشکی افزایش یابد. همچنین این مطالعه نشان داد سن بیمار در زمان تشخیص و اندازه تومور از عوامل مهم مرتبط با بقای بیماران مبتلا به سرطان معده می‌باشند. در نتیجه در صورت تشخیص این بیماری در سنین پایین‌تر و مراحل اولیه پیشرفت بیماری، خطر نسبی مرگ کاهش می‌یابد.

تشکر و قدردانی

نویسندگان بر خود لازم می‌دانند مراتب قدردانی خود را از مرکز تحقیقات گوارش و کبد، گروه تحقیقاتی سرطان، به دلیل فراهم آوردن دسترسی به اطلاعات بیماران مبتلا به سرطان معده به عمل آوردند.

منابع

- [1] Murray CJ. and Lopez AD, Editors. *The global burden of disease*. Cambridge (Ma): Harvard school of public Health on behalf of the World Health Organization and the World Bank; 1996.

Application of Bayes method in determining of the risk factors on the survival rate of gastric cancer patients

Ahmad reza Baghestani (M.Sc)¹, Ebrahim Hajizadeh (Ph.D)^{*1}, Seyed Reza Fatemi(M.D)²

1 – Dept. of Biostatistics, Tarbiat Modares University, Tehran, Iran.

2 - Research Center for Gastroenterology and Liver Disease, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

(Received: 18 Aug 2009 Accepted: 31 Nov 2009)

Introduction: Gastric cancer is one of the most common cancers in the world. The classical methods such as Cox regression and parametric models are used in most medical researches that their aims is the survival distribution survey, although the Bayes models have some advantages in compared with the classical models. The present study was performed to analyze the survival rate of patients who had gastric cancer and were under treatment in the gastroenterology ward of Taleghani hospital, in Tehran using Bayes models. Weibull distribution was used for modeling in the study .

Material and Methods: This study was a cohort study and performed in the gastroenterology ward of Taleghani hospital by using gastric cancer patient's data from January 2003 to December 2007. 178 patients were enrolled to the study and their information was collected through telephone contacts. The survival rate of patients were analyzed using Bayes Weibull models by considering variables such as age of diagnosis, gender, tumor size, metastasis of other lymph. For determining of the risk factors on the survival of patients, was used Weibull model in the case that interval censoring. Data analysis was carried out using Winbugs software and significant levels were considered 0.05 .

Results: The results showed survival rate are dependent on the age of diagnosis and tumor size. Those patients who had early diagnosis, the rate of survival was greater. In addition, he patients who had smaller tumor size, their survival rate was greater .

Conclusion: Considering to classical models are based on normal approximation and applicable for big samples, Bayes methods are emphasized for small to medium samples. The results of this study showed that the Bayesian Weibull model is a suitable model. This study also showed that age of diagnosis and tumor size of patients is important factors in regard to the survival rate of these patients. As a result, if gastric cancer is diagnosed early, the relative risk of death would reduce.

Keywords: Bayesian method, Interval censoring, Weibull model, Gastric cancer

* Corresponding author Fax: +98 21 82884555; Tel: +98 21 82884524
hajizadeh@modares.ac.ir