Research on Medicine Original Article

The Quarterly journal of School of Medicine, Shahid Beheshti University of Medical Sciences Vol.42; No.4; 2019

Analysis of the Survival of Breast Cancer Patients Using Weibull and Poisson Beta-Weibull Non-Mixture Cure Models

Fahimeh Ghasemi*[1], Aliakbar Rasekhi[1] , Shahpar Haghighat[2]

1. Department of Biosatisics, Faculty of Medical Sciences, Tarbiat Modares University, Tehran, Iran
2. Breast Cancer Research Center, Motamed Cancer Institute, ACECR, Tehran, Iran

(Received:2018/02/14 Accept: 2018/10/31)

Abstract

Background: *: Therapies for many diseases especially cancers have been improved significantly in the recent year, so there have been an increased number of patients who do not experience mortality. In the analysis of these diseases, cure models are used instead of usual survival models. Weibull model and its generalized version, beta Weibull Poisson (BWP), are flexible models in cure models and are used in the present study to analyze breast cancer patients data.*

Materials and Methods: *The data of the present descriptive study are from patients with breast cancer, who referred to Motamed Cancer Institute in Tehran during 1997-2006 and were followed from 2013 to 2017. A total of 270 patients were randomly selected and their individual characteristics were registered. The data were analyzed using Stata 12 and R3.4.1 softwares with the the significance level set at 0.05.*

Results: *The results showed that 43 (15.9%) of patients deaths occurred after treatment. The rate of cure after one, three, and five years were found to be 0.99, 0.87, and 0.83 respectively. The results of the current study showed that PBW Non-Mixture Cure Model (AIC=427) has better fit compared with weibull (AIC=593). Based on this model, variables of tumor size greater than 5 (P<0.001) and tumor grade 3 (P<0.001) are factors affecting patients cured. Also, the cure rate was estimated to be 80%.*

Conclusion: *By studying the effects of factors affecting the occurrence of death, considering the unknown number of causes and using BWP models, the cancer trend can better be analyzed and more accurate information can be available for researchers.*

Keywords: *Survival analysis; Long-term survivors; Breast Cancer*

** Corresponding Author: Aliakbar Rasekhi*
Email:rasekhi@modares.ac.ir

[Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir on 2025-11-07]

پژوهش در پزشکی
فصلنامه علمی پژوهشی دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی شهید بهشتی
مقاله پژوهشی
دور ۴۲، شماره ۴، ۱۳۹۷، صفحات ۲۳۶ تا ۲۴۲

تحلیل بقای بیماران مبتلا به سرطان پستان با استفاده از مدل‌های شفایافته ناآمیخته وایبل و بتا وایبل پواسون

فهیمه قاسمی[1*]، علی اکبر راسخی[1]، شهپر حقیقت[2]

۱-گروه آمار زیستی، دانشکده علوم پزشکی، دانشگاه تربیت مدرس، تهران، ایران
۲-مرکز تحقیقات سرطان پستان، پژوهشکده معتمد، جهاد دانشگاهی، تهران، ایران

تاریخ دریافت مقاله:۱۳۹۶/۱۱/۲۵ تاریخ پذیرش مقاله: ۱۳۹۷/۸/۹

چکیده:

سابقه وهدف: در سال‌های اخیر درمان بسیاری از بیماری‌ها به‌ویژه سرطان پستان پیشرفت قابل توجهی یافته است، بنابراین شمار بیمارانی که پیامد مورد نظر از جمله مرگ را تجربه نمی کنند افزایش یافته است. در تحلیل آماری این نوع بیماری‌ها، به‌جای مدل‌های معمول بقا از مدل‌های شفایافته استفاده می‌شود. از بین این مدل‌ها، مدل وایبل کاربرد بیشتری دارد و گونه تعمیم‌یافته آن مدل بتا وایبل پواسن به دلیل انعطاف بیشتر داده‌ها را بهتر مدل‌بندی می کند. این مطالعه با هدف بررسی عوامل مؤثر بر بقای بیماران مبتلا به سرطان پستان با استفاده از این مدل‌ها انجام گرفت.

مواد و روش‌ها: داده‌های این مطالعه توصیفی مربوط به بیماران مبتلا به سرطان پستان است که در سال‌های ۱۳۸۶-۱۳۷۵ به پژوهشکده معتمد جهاد دانشگاهی در تهران مراجعه کرده بودند و در سال‌های ۱۳۹۶-۱۳۹۱ مورد پیگیری قرار گرفتند. تعداد ۲۷۰ بیمار به صورت مراجعه مستمر انتخاب و مشخصه‌های فردی آن‌ها ثبت شد. برای برازش مدل‌های شفایافته از نرم‌افزارهای *Stata*۱۲ و ۴/۱/ *R*۳ استفاده و سطح معناداری ۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

یافته‌ها: نتایج این مطالعه نشان داد که ۴۳ (۱۵/۹درصد) نفر از بیماران پس از درمان فوت کردند. شفای یک، سه و پنج ساله بیماران به ترتیب ۰/۹۹، ۰/۸۷ و ۰/۸۳ بود. نتایج برازش مدل نشان داد مدل بتا وایبل پواسون (با *AIC*=۴۲۷) برازش بهتری نسبت به مدل شفایافته ناآمیخته وایبل (*AIC*۵۹۳=) دارد. براساس این مدل، متغیرهای اندازه تومور بزرگ‌تر از پنج سانتی‌متر (*P*<۰/۰۰۱) و درجه تومورسه (بدخیم)، (*P*<۰/۰۰۱) معنادار بودند و نسبت شفایافتگی ۸۰درصد برآورد شد.

نتیجه‌گیری: با بررسی اثر عوامل موثر بر رخداد مرگ و در نظر گرفتن عوامل نامعلوم که با توزیع پواسون مدل‌بندی می‌شود، مدل شفایافته ناآمیخته بتا وایبل پواسون باعث می‌شود سیر طبیعی بیماری بهتر توصیف شود و اطلاعات دقیق‌تری در اختیار محققان قرار گیرد.

واژگان کلیدی: تحلیل بقا، بقای طولانی‌مدت، سرطان پستان

مقدمه:

سرطان پستان تاکنون شایع‌ترین سرطان در بین زنان و دومین سرطان شایع جهان است(۱). علاوه بر این هنوز در ایران مرگ و میر کمتری نسبت به کشورهای صنعتی غربی دارد(۲). در مطالعه‌هایی که در سایر کشورها انجام شده است، سرطان پستان را به عنوان شایع‌ترین سرطان زنان معرفی کرده‌اند و در برخی مطالعه‌ها به خصوص در کشورهای منطقه خاورمیانه نیز روند بروز این بیماری را رو به افزایش اعلام کرده‌اند(۱). در گزارش کشوری ثبت موارد سرطانی سال ۱۳۸۷ همچنان سرطان پستان در زنان در رتبه اول قرار داشته و با میزان بروز استاندارد شده سنی (Aged Standardized Rate) ۳۳/۲ بالاتر از موارد گزارش شده سرطان پوست است(۳).

درمان اصلی این بیماری جراحی است که شامل جراحی با حفظ پستان و ماستکتومی رادیکال تعدیل یافته است. از جمله عوامل حیاتی در پیشگیری و کنترل این بیماری، معاینه‌های مرتب و تشخیص زود هنگام است(۴, ۵). در سال ۲۰۱۳ حدود ۲۳۲۳۴۰ زن مورد جدید سرطان پستان به ثبت رسید. در سرطان پستان بقای بیش از پنج سال به عنوان شفایافته (Cure) در نظر گرفته می‌شود. بیش از ۲/۸ میلیون از شفایافتگان سرطان پستان در آمریکا وجود دارد(۶).

یکی از راه‌های مفید و مناسب برای بررسی هرگونه پیشرفت در درمان سرطان نظارت بر روند بقای بیماران در طول زمان است(۷). فاصله زمانی تشخیص تا رخداد پیشامد مورد نظر مهم‌ترین معیار درمان برای بیماران، پزشکان و سیاست‌گذاران است(۸). در

نویسنده مسئول: فهیمه قاسمی
پست الکترونیک: *rasekhi@modares.ac.ir*

[Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir on 2025-11-07]

سال‌های اخیر درمان بسیاری از بیماری‌ها به‌ویژه سرطان پیشرفت قابل توجهی یافته است. بنابراین با نسبتی از بیمارانی که پیشامد مورد نظر را تجربه نمی‌کنند مواجه هستیم. به عنوان مثال، افرادی که مستعد ابتلا به رخداد پیشامد مورد نظر نیستند(۹). نسبت چنین مشاهداتی به عنوان نسبت شفایافتگی نامیده می‌شود. مدل‌های تحلیل بقا با در نظر گرفتن نسبت شفایافتگی با عنوان مدل شفایافتگی (models Cure)یا مدل با بقای طولانی‌مدت نامیده می‌شوند و نقش قابل توجهی در تحلیل داده‌های بقای بیماران ایفا می‌کنند(۱۰).

در مدل‌های متداول بقا فرض می‌کنند که همه افراد مورد مطالعه مستعد پیشامد مورد نظر (در اینجا مرگ) هستند و در نهایت آن را تجربه خواهند کرد. در این گونه موارد استفاده از مدل‌های متداول بقا –که در آن‌ها همه افراد پیشامد مورد نظر را تجربه می‌کنند – مناسب نیست زیرا نسبتی از افراد که پیشامد مورد نظر را تجربه نکرده‌اند در مدل به حساب نمی‌آیند(۱۱, ۱۲) و بنابراین برآوردهای نادرست و گاهی گمراه‌کننده از پارامترهای مدل به دست خواهد آمد. به کارگیری مدل‌های شفایافتگی این اشکال را رفع می‌کند(۱۳). از مزیت‌های مدل شفایافتگی این است که در این مدل‌ها هم عوامل موثر بر توابع بقا و هم نسبت شفایافتگی بررسی می‌شود(۱۲, ۱۴).

در ۲۰ سال اخیر مطالعه‌های متعددی روی مدل‌های نرخ شفا انجام شده و پیشرفت‌های قابل توجهی در این زمینه به دست آمده است(۱۵). همچنین می‌توان از آشکار و همکاران(۱۶). اخلاقی و همکاران (۱۷)، یو و همکاران (۱۸)، رحیم‌زاده و همکاران(۱۹) نام برد. اما این مدل‌ها در همه زمینه‌ها رایج نیستند و بیشتر آن‌ها بر موضوع‌های مرتبط با سرطان متمرکز هستند. روش‌های آماری مختلفی برای برآورد و بررسی عوامل موثر بر رخداد مرگ در این بیماران وجود دارد که بیشتر توسط مدل‌های استاندارد بقا (مدل کاکس، مدل‌های پارامتری) و بدون در نظر گرفتن سانسور شدگی زیاد انجام شده است(۲۰, ۲۱). در این مدل‌ها به طورعموم روی پیشامد مورد نظر متمرکز می‌شوند و توجهی به درصد بالای سانسور شدگی در مطالعه نمی‌شود(۲۲) مطالعه‌های بسیاری با درصد بالای بیماران سانسور شده پایان می‌پذیرد که عدم توجه به درصد بالای سانسور شدگی در مطالعه می‌تواند نتایج نهایی را تحت تاثیر قرار دهند و در تحلیل داده‌ها اریبی ایجاد کند(۱۲, ۲۰, ۲۲).

مدل‌های شفایافته به دو نوع کلی مدل شفایافته آمیخته و مدل شفایافته ناآمیخته تقسیم می‌شوند. مدل‌های شفایافته ناآمیخته می‌توانند سلول‌های سرطانی باقی مانده بعد از درمان را با استفاده از متغیر پنهان بررسی و مدل‌بندی کنند(۱۹). اسپاستو از مدل‌های شفایافته آمیخته و ناآمیخته برای تحلیل داده‌های گروه سرطان کودکان استفاده می‌کند(۲۳). هدف از این مطالعه شناسایی عوامل موثر بر شفای بیماران مبتلا به سرطان پستان با استفاده از مدل‌های شفایافته ناآمیخته وایبل و بتا وایبل پواسون است.

مواد و روش‌ها:

این مطالعه یک مطالعه توصیفی بود که جامعه آماری آن را بیمارانی تشکیل می‌دهند که مبتلا به سرطان پستان هستند و طی سال‌های ۱۳۷۵ تا ۱۳۸۶ به پژوهشکده معتمد جهاد دانشگاهی شهر تهران مراجعه کرده بودند. این مرکز غیردولتی و تنها مرکز تخصصی جامع در این زمینه است که پذیرای بیماران از تهران و شهرهای مختلف است. معیار ورود به مطالعه ثبت شدن تشخیص بالینی سرطان بود و اطلاعات مورد نیاز از طریق پرونده خوانی جمع‌آوری شد. همچنین، بیماران در بازه زمانی شش ماهه اول سال ۱۳۹۲ توسط سه پرسشگر مجرب مورد پیگیری تلفنی قرار گرفتند تا اطلاعات ناقص بیماران در خصوص پیامدهای مورد مطالعه درتحقیق تکمیل شود. در صورت لزوم بیماران دعوت به مراجعه حضوری می‌شدند یا مستندات لازم به‌صورت پستی از آنان دریافت می‌شد. در هنگام مصاحبه تلفنی با بیماران تلاش شد تا ریسک‌های رقابتی نیز ثبت شود ولی در بازه زمانی مذکور، بیماران اطلاعاتی مبنی بر مرگ از سایر علل ارائه ندادند و تمامی علل مرگ به سرطان پستان منسوب شده بود.

در تعیین اندازه نمونه این ملاحظه در نظر گرفته شد که به ازای هر متغیر بررسی شده حداقل ۲۰ نمونه انتخاب شود و بنابراین پس از نمونه‌گیری تصافی از مجموعه کل افرادی که اطلاعات آن‌ها کامل بود، تعداد ۲۷۰ زن مورد بررسی قرار گرفتند. این بیماران تحت یکی از عمل‌های جراحی ماستکتومی رادیکال تعدیل یافته یا حفظ پستان قرار گرفته و سپس درمان‌های کمکی از قبیل شیمی درمانی، رادیوتراپی، هورمون تراپی دریافت کرده بودند و حداقل به مدت پنج سال پیگیری شدند. این مطالعه مصوب در دانشگاه تربیت مدرس با کد اخلاق ۱۳۹۶,۵۴۷.IR.TMU.REC است.

متغیر وابسته زمان مرگ بیمار در نظر گرفته شد (مدت زمان حضور فرد در مطالعه از زمان تشخیص بیماری تا مرگ به دلیل سرطان پستان یا سانسور شدن) و متغیرهای سن، وضعیت تاهل، تحصیلات، سابقه فامیلی (درگیری در فامیل درجه یک یا دو)، درجه تومور، اندازه تومور، درگیری غدد لنفاوی، گیرنده استروژن و نوع جراحی به عنوان عوامل مرتبط در نظرگرفته شدند. نسبت شفایافتگی این بیماران پس از درمان تعیین می‌شود و آن‌هایی که در پایان دوره مورد بررسی هنوز زنده مانده‌اند به عنوان افراد شفایافته و کسانی که پس از زمان معینی اطلاعاتی در مورد آن‌ها وجود ندارد سانسور راست درنظر گرفته می‌شوند.

تحلیل آماری:

توزیع وایبل از توزیع‌های متداول تحلیل بقاست. این توزیع در مقایسه با توزیع نمایی انعطاف‌پذیرتر بوده و همچنین فرض‌های مهم مخاطره متناسب و زمان شکست شتابیده برای آن برقرار است(۲۱). توزیع وایبل دارای توابع خطر یکنوا (صعودی، نزولی یا ثابت) است، با این وجود، این توزیع برازش مناسبی را برای داده‌های با توابع خطر غیریکنوا که در تحلیل بقا بسیار متداول است، فراهم نمی‌کند از آنجا که در تحلیل بقا، توابع خطر غیریکنوا (سهمی شکل، سهمی وارونه، تک مدی) متداول هستند و با توجه به آنکه مطالعه داده‌های بقا در سایر علوم نیز مطرح می‌شود، یافتن توزیع بقای مناسب از اهمیت خاصی برخوردار است. توزیع‌های متفاوتی به کمک خانواده بتا تعمیم یافته که آن را خانواده توزیع‌های بتا–G (G یک تابع توزیع پیوسته دلخواه) می‌نامیم(۲۴, ۲۵) توسط محققان به عنوان توزیع‌های طول عمر معرفی شدند(۲۶) که می‌توان به بتا گامبل (۲۷)، بتا وایبل (۲۸) و بتا نمایی تعمیم یافته(۲۹) اشاره کرد.

توزیع بتا وایبل توابع خطر متفاوتی شامل گودالی شکل، تک مدی، افزایشی و کاهشی را دربر دارد. این ویژگی بتا وایبل در میان سایر توزیع‌های طول عمر منحصر به فرد است زیرا تابع خطر این توزیع شامل تمام حالت‌هایی است که می‌تواند برای هر توزیعی در نظر گرفته شود و توزیع بتا وایبل مولد توزیع وایبل و ترکیبی از توزیع بتاست(۳۰). از این رو در این مطالعه توزیع بتا وایبل به کار گرفته شد که نسبت به توزیع‌های طول عمر متداول نظیر نمایی و وایبل از انعطاف‌پذیری بیشتری برخوردار است. هدف اصلی مدل‌های شفایافته برآورد نسبت افراد شفایافته یا ایمن و برآورد تابع بقا برای افراد مستعد و بررسی عوامل موثر بر این دو است(۱۳). مدل‌های شفا به دو گروه کلی مدل‌های شفایافته آمیخته (Mixture Cure) و مدل شفایافته ناآمیخته (Non-Mixture Cure) تقسیم‌بندی می‌شوند(۳۱)

که تفاوت اساسی بین آن‌ها وجود دارد. در مدل شفایافته آمیخته تعداد نامعلوم عوامل پیشامد مورد نظر با توزیع دو حالتی (Binary) مدل‌بندی می‌شود (در مدل‌های شفایافته آمیخته فرض بر این است که جامعه شامل دو گروه افراد مستعد و افراد شفایافته باشد)، در حالی‌که مدل‌بندی شفایافته ناآمیخته را می‌توان با یک توزیع گسسته مدل‌بندی کرد که در این مطالعه از توزیع پواسون استفاده شد. مدل شفایافته ناآمیخته بر پایه تعداد سلول‌های سرطانی باقی‌مانده بعد از درمان است. ایده بیولوژیکی این فرضیه این است که می‌توان بیماری را به تعداد سلول‌های سرطانی متاستاز که بعد از درمان باقی می‌مانند ربط داد و تعداد سلول‌ها را با توزیع پواسن مدل‌بندی احتمالی کرد(۶).

فرض کنیم N، تعداد سلول‌های سرطانی یکی از افراد جامعه باشد که پس از درمان به صورت فعال باقی مانده است و فرض می‌کنیم N دارای توزیع پواسون با پارامتر θ است و هم‌چنین فرض می‌کنیم که $T_i, i=1,2,\ldots$ متغیر تصادفی زمان تا شروع به فعالیت سلول سرطانی i ام باشد که T_i نشان دهنده دوره کمون سرطانی است. فرض می‌کنیم متغیر $T_i, i=1,2,\ldots$ مستقل و هم‌توزیع با F(t) و مستقل از N باشند. در نتیجه برای زمان بازگشت بیماری تا عود مجدد بیماری که آن را با متغیر تصادفی X نشان می‌دهیم داریم

$$X=\min\{T_i, 0\le i\le N\}$$

[Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir on 2025-11-07]

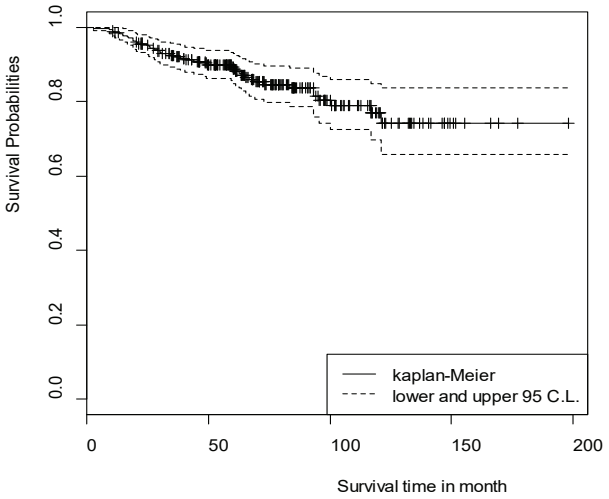
و تابع بقا برای X به صورت $S(t)=\exp(-\theta F_T(t))$ بدست می‌آید. وقتی که $S(t)=\exp(-\theta F_T(t))$ آنگاه تابع بقا ناسره است زیرا $S(\infty)=\exp(-\theta)$ که مقداری مثبت است (۳۲). بنابراین نسبت شفایافتگی برابر است با

$$S(\infty)=P(N=0)=\exp(-\theta).$$

برای مدل‌سازی نسبت شفایافتگی از توزیع وایبل برای مدل‌بندی بقا استفاده شد که یکی از توزیع‌های معروف و متداول است. در مدل‌بندی بخش شفایافتگی نیز از تابع ربط لجستیک استفاده شد. همچنین در مرحله بعد برای مدل‌سازی پیشرفته‌تر و منعطف‌تر، توزیع بتا وایبل پواسون به کار گرفته شد که تابع ربط در این مدل به صورت لگاریتم است زیرا پارامتر پواسن از طریق تابع نمایی با متغیرهای مستقل مرتبط است. توزیع بتا وایبل پواسن توزیعی است که از توزیع بتا وایبل و با وزن‌های پواسن به دست می‌آید و می‌تواند انواع توابع خطر حتی انواع غیر یکنواها را مدل‌بندی کند؛ برای جزییات بیشتر به(۶) مراجع شود. برای مقایسه مدل‌ها از معیار اطلاع آکاییکه (AIC) استفاده شد. هر چه مقدار AIC کمتر باشد مدل پیشنهادی کارایی بهتری دارد. لازم به ذکر است که در این مطالعه، برای شناسایی افراد شفایافته از نمودار کاپلان–مایر استفاده شد. به این صورت که اگر نمودار تابع بقا قبل از رسیدن به صفر به صورت خط افقی و مستقیم ادامه یابد بیانگر حضور افراد شفایافته خواهد بود. در این مطالعه مدل‌های شفایافته ناآمیخته وایبل و بتا وایبل پواسون به داده‌ها برازش داده شد و پارامترهای مدل با روش بیشینه درست‌نمایی برآورد شد.برای تحلیل داده‌ها از نرم‌افزار R نسخه ۳,۴,۱ و STATA نسخه ۱۲ استفاده و در این مطالعه سطح معناداری پنج درصد در نظر گرفته شد.

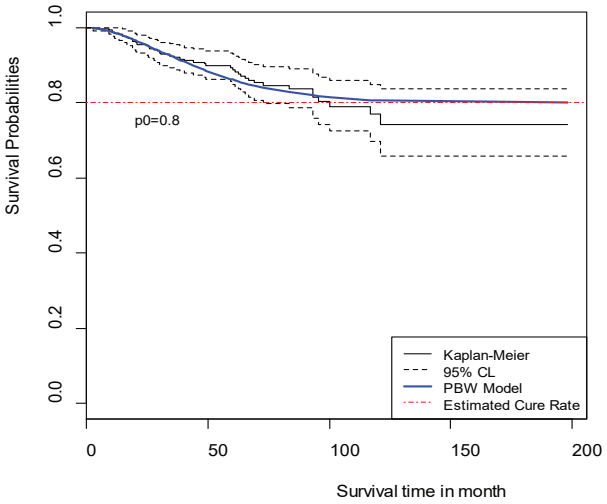
یافته‌ها:

در این مطالعه ۲۷۰ زن مبتلا به سرطان پستان بررسی شدند. میانگین سن بیماران (۱۱/۱) ± ۴۶ سال بود. از تعداد ۲۷۰ بیمار ۴۲ (۱۵/۹درصد) نفر فوت کردند و تعداد ۲۲۸ (۸۴/۱درصد) نفر از آن‌ها زنده مانده‌اند که به عنوان سانسور از راست در نظر گرفته شد. در این مطالعه بقای یک، سه و پنج ساله به ترتیب با ۰/۹۸، ۰/۹۲و ۰/۸۹ بود. نمودار ۱ بقای کاپلان–مایر برآورد شده از داده‌ها را نشان می‌دهد. همان‌طور که مشاهده می‌شود مسطح شدن نمودار قبل از رسیدن به نقطه صفر بیانگر حضور افراد شفایافته در مطالعه است و با توجه به اینکه بقای بیش از پنج سال به عنوان شفایافته در نظر گرفته می‌شود و جامعه بررسی شده در این مطالعه حداقل پنج سال پیگیری شده است؛ بنابراین دوره پیگیری کافی است.



نمودار۱. نمودار بقای کاپلان–مایر برآورد شده از داده‌ها

در این مطالعه مدل‌های شفایافته ناآمیخته وایبل و بتا وایبل پواسون به داده‌ها برازش داده شد. به منظور تحلیل چندمتغیره، تمامی متغیرهای بررسی شده به‌طور همزمان وارد مدل‌های شفایافته ناآمیخته وایبل و بتا وایبل پواسون شدند.



نمودار ۲. منحنی‌های کاپلان–مایر، تابع بقای بتا وایبل پواسون (PBW) و نسبت شفایافتگی برآورد شده برای مبتلایان سرطان پستان

با توجه به جدول ۱ نتایج این تحلیل نشان داد که در بین مدل‌های برازش داده شده براساس معیار اطلاع آکاییکه مدل شفایافته ناآمیخته بتا وایبل پواسون برازش بهتری نسبت به مدل وایبل دارد (در مدل وایبل AIC= 593 و در مدل بتا وایبل پواسون AIC=427 نسبت شفایافتگی در این مدل ۸۰ درصد به دست آمد.

پارامتر شکل از مقدار ۱ به طور معناداری فاصله دارد و با توجه به مقدار آن نتیجه می‌شود تابع خطر افراد غیر شفایافته با افزایش زمان صعودی است. ضریب‌های برآورد شده متغیرهای پیشگو منفی هستند و ضرایبی که p– مقدار آن‌ها از پنج درصد کمتر است نشان می‌دهند که به ازای آن متغیر پیشگو میزان شفایافتگی به طور معناداری کمتر است. طبق نتایج به دست آمده در جدول ۱، در مدل شفایافته ناآمیخته وایبل متغیر اندازه تومور در سطح ۲–۵ و اندازه تومور بزرگ‌تر از پنج (نسبت به سطح مرجع کمتر از دو) معنادار شدند. در مدل شفایافته ناآمیخته بتا وایبل پواسون نیز متغیرهای اندازه تومور سطح بزرگ‌تر از پنج (نسبت به کمتر از دو) و درجه تومور سه (نسبت به یک) از عوامل موثر بر کاهش میزان شفایافتگی بودند. نمودار ۲ منحنی برآورد کاپلان مایر و منحنی تابع بقای حاصل از برازش مدل شفایافته ناآمیخته بتا وایبل پواسون است؛ همان‌طور که مشاهده می‌شود نسبت شفایافتگی ۸۰ درصد را نشان می‌دهد.

بحث:

نتایج مطالعه نشان داد که مدل شفایافتگی بتا وایبل پواسون برازش بهتری نسبت به مدل شفایافتگی وایبل دارد. براساس این مدل، متغیرهای اندازه تومور بزرگ‌تر از پنج سانتی‌متر و درجه وخامت تومور سه ارتباط معناداری با کاهش شفایافتگی بیماران نشان دادند. یکی از محدودیت‌های مطالعه حاضر عدم ثبت دقیق اطلاعات و متغیرها در پرونده بیماران بود. ثبت ناقص اطلاعات باعث شد اطلاعات بسیاری از بیماران و همچنین متغیرهایی از مطالعه حاضر خارج شوند.

در این مطالعه میزان شفای پنج ساله سرطان‌پستان با استفاده از مدل بتا وایبل پواسن ۸۰درصد برآورد شد. در مطالعه‌های مشابهی که در ایران بر روی مراجعان به مرکز دانشگاهی شهید بهشتی انجام شده بود، از مدل وایبل استفاده شده بود که بقای پنج سالهی سرطان پستان را ۷۷درصد برآورد کرده بود. تفاوت این دو مقدار می‌تواند ناشی از جمعیت‌های مختلف مورد مطالعه، خدمات درمانی ارائه شده به‌صورت دولتی یا خصوصی و همچنین مدل‌های آماری به‌کار گرفته شده باشد(۳۳). در مطالعه

[Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir on 2025-11-07]

جدول۱: نتایج برازش مدل‌های شفایافته ناآمیخته وایبل و بتا وایبل پواسون در حضور متغیرهای پیشگو

پارامتر	رسته	مدل وایبل			مدل بتا وایبل پواسون		
		برآورد	خطای معیار	p-مقدار	برآورد	خطای معیار	p-مقدار
پارامتر اول بتا (a)		–	–	–	۱/۶۹۰	۱/۹۹۱	۰/۳۹۶
پارامتر دوم بتا (b)		–	–	–	۰/۰۱۱	۰/۰۱۱	۰/۷۷۰
پارامتر شکل وایبل		۶/۴۰۴	۰/۸۴۰	۰/۰۰۱*	۱/۴۸۸	۰/۲۱۶	۰>/۰۰۱*
پارامتر مقیاس وایبل		۰/۳۷۶	۰/۱۵۱	۰/۰۱۳*	۲/۵۴۹	۰/۴۵۷	۰/۰۸۳
مقدار ثابت		−۴/۹۱۹	۲/۴۶۶	۰/۴۶۰	−۱/۹۳۱	۰/۵۹۰	۰/۰۰۱*
سن	۵۰سال و بالاتر†	–	–	–	–	–	–
	کمتر از ۵۰ سال	−۰/۱۵۲	۰/۴۹۰	۰/۷۵۵	−۰/۴۸۳	۰/۷۶۲	۰/۵۲۷
تحصیلات	دیپلم و بالاتر†	–	–	–	–	–	–
	زیر دیپلم	−۰/۳۴۶	۰/۴۴۶	۰/۴۳۷	−۰/۷۶۹	۰/۸۵۴	۰/۳۶۸
وضعیت تاهل	مجرد†	–	–	–	–	–	–
	متاهل	−۰/۵۱۲	۰/۶۶۲	۰/۴۳۹	−۱/۰۴۳	۰/۹۸۸	۰/۲۹۱
سابقه فامیلی	ندارد†	–	–	–	–	–	–
	دارد	−۰/۱۱۴	۰/۶۶۹	۰/۸۶۴	−۰/۹۸۶	۰/۶۲۲	۰/۱۱۳
اندازه تومور	کمتر از ۲†	–	–	–	–	–	–
	۲-۵	−۲/۱۵۴	۱/۰۸۸	۰/۰۴۸*	−۰/۲۱۰	۰/۳۵۷	۰/۵۵۵
	بزرگتر از ۵	−۲/۸۳۴	۱/۱۶۳	۰/۰۱۵*	−۰/۵۰۸	۰/۰۷۰	۰>/۰۰۱*
درجه تومور	۱†	–	–	–	–	–	–
	۲	−۰/۷۹۷	۰/۷۲۹	۰/۲۷۴	−۰/۵۰۳	۰/۳۱۳	۰/۱۰۷
	۳	−۱/۱۸۳	۰/۷۹۸	۰/۱۳۸	−۰/۷۵۱	۰/۱۲۱	۰>/۰۰۱*
درگیری غدد لنفاوی	ندارد†	–	–	–	–	–	–
	دارد	−۰/۸۷۲	۰/۴۹۹	۰/۰۸۱	−۰/۳۷۹	۰/۸۴۶	۰/۶۵۴
نوع جراحی	ماستکتومی رادیکال تعدیل یافته†	–	–	–	–	–	–
	حفظ پستان	−۰/۶۷۶	۰/۶۳۶	۰/۵۱۵	−۰/۹۴۹	۰/۶۴۱	۰/۱۳۸
گیرنده استروژن	مثبت†	–	–	–	–	–	–
	منفی	−۰/۳۲۴	۰/۴۵۸	۰/۴۸۷	−۰/۵۲۰	۰/۹۴۸	۰/۵۸۳
AIC			۵۹۳/۷۶			۴۲۷/۸۶	

* معناداری در سطح پنج درصد را نشان می‌دهد.
† رده مرجع را نشان می‌دهد.

[Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir on 2025-11-07]

باغستانی و همکاران سایز تومور و درجه بیماری از عوامل مرتبط با شفای بیماران بود(۳۳). در مطالعه اخیر به‌علت هم‌خطی درجه بیماری با درجه تومور، متغیر درجه بیماری حذف شد و متغیرهای درجه تومور، اندازه تومور و سایر مشخصات پاتولوژیکی وارد مدل شدند. نتایج حاکی از ارتباط معنادار اندازه تومور در سطح بزرگ‌تر از پنج، و درجه تومورسه با شفایافتگی (بقا طولانی‌مدت) بیماران بود و این متغیرها پیش آگهی قابل توجهی را برای پیش‌بینی زمان بقا و مرگ در زنان مبتلا به سرطان پستان فراهم می‌کنند. ارتباط عوامل مذکور با بقای طولانی‌تر بیماری تاکیدی بر اهمیت تشخیص زود هنگام سرطان پستان و تسریع درمان مبتلایان سرطان پستان است. در مطالعه حاضر درجه وخامت تومور از عوامل مرتبط معنادار با میزان شفای بیماران بود. با توجه به تغییراتی که در سال‌های اخیر در سیستم مرحله‌بندی سرطان پستان مطرح است درجه تومور نیز از عوامل پیش‌آگهی دهنده مهم معرفی شده است(۳۴). بنابراین، به نظر می‌رسد شاید مدل‌سازی با روش‌های پیشرفته‌تر بتواند نقش مهمی در معرفی عوامل جدیدتر و موثرتر سرطان و پیامدهای مهم بالینی آن داشته باشد. بدیهی است تکرار مطالعه‌های مشابه با تعدیل عوامل مخدوش‌گر متفاوت می‌تواند شواهد ارزشمندی برای ارتقای دانش بالینی کنترل سرطان پستان فراهم آورد.

در بیشتر مطالعه‌ها برای شناسایی عوامل موثر بر بقای مبتلایان سرطان پستان از آزمون‌های لگاریتم رتبه‌ای و تحلیل کاکس استفاده می‌کنند. مطالعه رحیم‌زاده نشان داد که در تحلیل بقای بیماران مبتلا به سرطان پستان با مدل شفایافته، متغیرهای متاستاز و مرحله سرطان از عوامل موثر بر شفایافتگی بودند(۱۹) در روشی که در این مطالعه به کار گرفته شد تعداد نامعلوم عواملی که می‌توانند زمان بقا را تحت تاثیر قرار دهند با یک توزیع گسسته (پواسن) مدل‌بندی شد و با درصد بالای سانسورشدگی نیز در نظر گرفته شد. بنابراین، مدل به کار رفته از سایر مدل‌های متداول بقا انعطاف پذیرتر بود؛ به این مفهوم که با بررسی عوامل موثر بر رخداد مرگ و احتمال شفایافتگی بیماران با استفاده از مدل شفایافته ناآمیخته بتا وایبل پواسون می‌توان برآورد دقیق‌تری از فرآیند سرطان پستان به‌دست آورد.

مدل‌های آماری پیچیده‌تر به دلیل اینکه جنبه‌های بیشتری از داده‌های مطالعه شده را در برمی‌گیرند، قادرند درک بهتری از فرآیند بیماری مطالعه شده در اختیار محققان قرار دهند. در این مطالعه از مدل شفایافته ناآمیخته استفاده شده است. برای مطالعه بیشتر می‌توان از مدل‌های شفایافته آمیخته استفاده کرده و مقایسه‌ای بین این دو روش برای انتخاب مدل بهتر انجام داد.

به طور کلی مدل‌های شفایافته ناآمیخته بتا وایبل پواسون باعث می‌شوند سیر طبیعی بیماری بهتر توصیف شود و اطلاعات دقیق‌تری برای انتخاب استراتژی‌های درمانی مناسب در اختیار محققان قرار داد. با تشخیص زود هنگام سرطان پستان و تسریع درمان می‌توان شفایافتگان مبتلایان سرطان پستان را افزایش داد. از آنجا که سرطان پستان یکی از قابل پیشگیری‌ترین سرطان‌ها است، پیشنهاد می‌شود برنامه‌های کنترل و پیشگیری، غربالگری و تشخیص و درمان بیماران بررسی شده جدی قرار گیرد.

تشکر و قدردانی:

نویسندگان بر خود لازم می‌دانند از همکاری‌های آقایان مرتضی محمدزاده و رضا علی‌اکبری خویی تشکر کنند. همچنین، مراتب سپاسگزاری خود را از داوران محترم و نظرات ارزشمند و اصلاحی آن‌ها اعلام می‌دارند.

منابع:

1. Abachizadeh K, Moradi-Kouchi A, Ghanbari-Motlagh A, Kousha A, Shekarriz-Foumani R, Erfani A. Breast Cancer in Iran: levels, Variations and Correlates. Community Health (Salāmat-i ijtimāī). 2018; 5(1): 11-21. (Full Text in Persian)

2. 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.

3. Ahmadi A, Ramazani R, Rezagholi T, Yavari P. Incidence pattern and spatial analysis of breast cancer in Iranian women: Geographical Information System applications. East Mediterr Health J. 2018; 24(4): 360-367.

4. Gohari MR, Abolghasemi J, Mohammadi M. Prognostic factors of metastases in breast cancer patients using the recurrent Andersen-Gill model. Koomesh. 2013; 14(4): 483-489. (Full Text in Persian)

5. Yaghmaei S, Bani Hashemi G, Ghorbani R. Survival rate following treatment of primary breast cancer in Semnan, Iran (1991-2002). Koomesh. 2008; 9(2): 111-116. (Full Text in Persian)

6. Ortega E, Cordeiro G, Campelo A, Kattan M, Cancho V. A power series beta Weibull regression model for predicting breast carcinoma. Stat Med. 2015; 34: 1366-1388.

7. Abu Bakar M, Salah KA, Ibrahim NA. Cure fraction, modelling and estimating in a population-based cancer survival analysis. Malaysian J Math Sci. 2008; 2: 113-134.

8. Andersson TM, Dickman PW, Eloranta S, Lambert PC. Estimating and modelling cure in population-based cancer studies within the framework of flexible parametric survival models. BMC medical research methodology. 2011; 11(1): 96.

9. Asano J, Hirakawa A, Hamada C. Assessing the prediction accuracy of cure in the Cox proportional hazards cure model: an application to breast cancer data. Pharmaceutical statistics. 2014; 13(6): 357-363.

10. Ortega EM, Barriga GD, Hashimoto EM, Cancho VG, Cordeiro GM. A new class of survival regression models with cure fraction. Journal of Data Science. 2014; 12(1): 107-136.

11. Farewell VT. The use of mixture models for the analysis of survival data with long-term survivors. Biometrics. 1982: 1041-1046.

12. Maller RA, Zhou X. Survival analysis with long-term survivors: Wiley New York; 1996.

13. Atoof F, Mahmoudi M, Zeraati H, Foroushani AR, Moravveji SA. Survival analysis of gastric cancer patients refering to Emam-Khomeini hospital using Weibull cure model. Feyz Journals of Kashan University of Medical Sciences. 2011; 14(4). (Full Text in Persian)

14. Tsodikov A, Ibrahim J, Yakovlev A. Estimating cure rates from survival data: an alternative to two-component mixture models. J Am Statist Ass. 2003; 98(464): 1063-1078.

15. Rama R, Swaminathan R, Venkatesan P. Cure models for estimating hospital-based breast cancer survival. Asian Pac J Cancer Prev. 2010; 11(2): 387-391.

16. Achcar JA, Coelho-Barros EA, Mazucheli J. Cure fraction models using mixture and non-mixture models. Tatra Mt Math Publ. 2012; 51(1): 1-9.

17. Akhlaghi AA, Najafi I, Mahmoodi M, Shojaee A, Yousefifard M, Hosseini M. Survival analysis of Iranian patients undergoing continuous ambulatory peritoneal dialysis using cure model. Journal of research in health sciences. 2013; 13(1): 32-36.

18. Yu X, De Angelis R, Andersson T, Lambert P, O'Connell D, Dickman P. Estimating the proportion cured of cancer: some practical advice for users.

[Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir on 2025-11-07]

Cancer Epidemiol. 2013; 37(6): 836-842.
19. Rahimzadeh M, Baghestani AR, Gohari MR, Pourhoseingholi MA. Estimation of the cure rate in Iranian breast cancer patients. Asian Pac J Cancer Prev. 2014; 15(12): 4839-4842.
20. Klein JP, Moeschberger ML. Survival analysis: techniques for censored and truncated data: Springer Science & Business Media; 2005.
21. Kleinbaum D, Klein M. Survival Analysis: A Self-learning Text. Springer Science and Business Media. New York, NY. 2012.
22. Collett D. Modelling survival data in medical research: CRC press; 2015.
23. Sposto R. Cure model analysis in cancer: an application to data from the Children's Cancer Group. Stat Med. 2002; 21(2): 293-312.
24. de Morais AL. A class of generalized beta distributions, Pareto power series and Weibull power series. Dissertaca6a9o (mestrado)–Universidade Federal de Pernambuco CCEN. 2009.
25. Percontini A, Blas B, Cordeiro GM. The beta weibull poisson distribution. Chil J Stat. 2013; 4(2): 3-26.
26. Eugene N, Lee C, Famoye F. Beta-normal distribution and its applications. Commun Stat Theory Methods. 2002; 31(4): 497-512.
27. Nadarajah S, Kotz S. The beta Gumbel distribution. Math Probl Eng. 2004; 2004(4): 323-332.
28. Lee C, Famoye F, Olumolade O. Beta-Weibull distribution: some properties and applications to censored data. J Mod Appl Stat Methods. 2007; 6(1): 17.
29. Barreto-Souza W, Santos AH, Cordeiro GM. The beta generalized exponential distribution. J Stat Comput Simul. 2010; 80(2): 159-172.
30. Khan MN. The modified beta Weibull distribution. Hacet J Math Stat. 2015; 44: 1553-1568.
31. Martinez EZ, Achcar JA, Jácome AA, Santos JS. Mixture and non-mixture cure fraction models based on the generalized modified Weibull distribution with an application to gastric cancer data. Comput Methods Programs Biomed. 2013; 112(3): 343-355.
32. Vahidpour M. Cure rate models (Dissertation): Ecole Polytechnique, Montreal (Canada); 2016.
33. Baghestani AR, Shahmirzalou P, Sayad S, Akbari ME, Zayeri F. Comparison Cure Rate Models by DIC Criteria in Breast Cancer Data. Asian Pac J Cancer Prev. 2018; 19(6): 1601.
34. Kalli S, Semine A, Cohen S, Naber SP, Makim SS, Bahl M. American Joint Committee on Cancer's Staging System for Breast Cancer: What the Radiologist Needs to Know. RadioGraphics. 2018: 180056.

[Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir on 2025-11-07]