گزارش کوتاه

مجله دانشگاه علوم پزشکی بابل
دوره بیستم، شمارهٔ ۵، اردیبهشت ۱۳۹۷، صفحه ۸۰-۷۴

ارزیابی مدلهای زمان شتابیده و کاکس در تحلیل عوامل مؤثر بر بقای زنان مبتلا به سرطان پستان شهر یزد

حسین فلاح زاده (PhD)[۱]، مرتضی محمدزاده (MSc)[۱]، نیما پهلوانی (MD)[۲]، شکوه تقی پور (PhD)[۳]، ویدا پهلوانی(MSc)[۱*]

۱-گروه آمار زیستی و اپیدمیولوژی، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد، یزد، ایران
۲-دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کاشان، کاشان، ایران
۳-گروه پاتولوژی، دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد، یزد، ایران

دریافت: ۹۶/۵/۱۸، اصلاح: ۹۶/۹/۱۱، پذیرش: ۹۶/۱۰/۴

خلاصه

سابقه و هدف: سرطان پستان از شایعترین سرطانها در زنان است. روش های آماری در تحلیل بقای این بیماران مدل های زمان شتابیده و مدل کاکس می باشد. هدف از این پژوهش ارزیابی دو مدل در تعیین عوامل موثر در بقای سرطان پستان می باشد.

مواد و روش ها: در این مطالعه تحلیلی و از نوع آنالیز بقا، وضعیت بقای تمامی ۵۳۸ بیمار تشخیص داده شده به سرطان پستان که در مرکز پرتو درمانی شهید رمضان زاده شهر یزد از ابتدای سال ۱۳۸۴ تا پایان سال ۱۳۹۱ پیگیری شدند با استفاده از تماس تلفنی ثبت شد. جهت توصیف بقای بیماران از برآورد کاپلان مایر استفاده شد. متغیرهای تحقیق شامل عوامل بالینی و دموگرافیک بودند. انتخاب متغیرهای نهایی در مدل بوسیله روش های کاهش بعد و تمام رگرسیون های کاکس ممکن با معیار آکائیکه صورت گرفت. سپس بهترین مدل زمان شتابیده با در نظر گرفتن توزیع های مختلف نیز با معیار آکائیکه که هرچه کمتر باشد به معنای برازش بهتر می‌باشد، مشخص گردید.

یافته ها: بهینه ترین مدل کاکس در میان تمامی مدل های کاکس ممکن شامل متغیرهای سن، Her2 و Ki67 بود (AIC=۳۰۲/۷۰) و مدل گامای تعمیم یافته بهینه ترین مدل زمان شتابیده بدست آمد (AIC=۴۶۳/۹۷۶۶). Her2 در هر دو مدل زمان شتابیده و کاکس معنی دار شد (p<۰/۰۵) ولی متغیر Ki67 معنی‌دار نشد.

نتیجه گیری: بر اساس نتایج این مطالعه در هر دو مدل متغیر Her2 به عنوان عامل خطر شناخته شد و تاثیر مثبت روی مخاطره مرگ و کاهش بقای بیماران داشت.

واژه های کلیدی: سرطان پستان، آنتی ژن Ki67، پروتئین Her2، آنالیز بقا.

مقدمه

سرطانها بیماریهای مزمنی هستند که در دهه های اخیر در بسیاری از جوامع میزان بالایی از مرگ ها را به خود اختصاص می دهند درمانهای موجود در مورد سرطان نیز عموما ضمن دارا بودن عوارض متعدد ، هزینه بر بوده و میزان پاسخ دهی به درمان نیز در بسیاری از موارد کامل نیست(۱). در این میان سرطان پستان شایعترین علت مرگ در در زنان ۴۴-۴۰ سال در بسیاری از کشورهای پیشرفته و در حال توسعه و همچنین دومین علت مرگ ناشی از سرطان پس از سرطان ریه می باشد (۲). برآورد شده است که در سال ۲۰۳۰ مرگ های ناشی از سرطان به ۱۳,۱ میلیون برسد ،با تشخیص و کنترل عوامل خطر می توان جلوی ۴۰ درصد از مرگ های ناشی از سرطان را گرفت. سرطان پستان به تکثیر غیرطبیعی و بدخیم سلولهای بافت پستان گفته می شود 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 ۴۸تا ۸۴ درصد و میزان بقای کلی ۷۲ درصد است (۴). این سرطان نوعی بیماری وابسته به هورمون و پرولیفراسیون بدخیم آن دسته از سلولهای اپیتلیال است که مجاری یا لوبول‌های پستان را می پوشاند (۵). در ایران ۱۶ درصد از کل سرطان ها مربوط به سرطان پستان می باشد که رتبه اول را در بین زنان دارد (۶). لذا در کشور ما به خصوص درچند دهه اخیر، شناختن مهمترین عوامل پیش آگهی سرطان پستان و همچنین درمان این بیماری، به صورت جدی مورد توجه مراکز پزشکی قرار گرفت (۷). در این مطالعه از دو تومور مارکر Ki67 و Her2 برای شیوه نوین درمان استفاده شد. به طور کلی 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

▣ این مقاله حاصل پایان نامه ویدا پهلوانی دانشجوی رشته آمارزیستی و طرح تحقیقاتی به شماره ۴۸۸۹ دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد می باشد.
* مسئول مقاله: ویدا پهلوانی
آدرس: یزد، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی شهید صدوقی،دانشکده بهداشت. تلفن: ۳۷۲۴۱۷۴۲ -۰۳۵
E-mail: vida.pahlevani@gmail.com

[DOR: 20.1001.1.15614107.1397.20.5.10.6]
[DOI: 10.18869/acadpub.jbums.20.5.74]

(مثلاً بازگشت به کار)، یا هر تجربه مورد نظر دیگری که ممکن است برای فرد رخ دهد، باشد. 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 (۸).

در اکثر تحقیقات پزشکی که هدف بررسی توزیع بقا می‌باشد از روشهایی مانند رگرسیون کاکس استفاده می‌شود. الزامی نبودن یک توزیع احتمالی برای زمان های بقا از ویژگی مهم این مدل نیمه پارامتری است اما پیش فرض متناسب بودن خطر برای تمامی متغیرهای پیشگو در مدل نهایی یک فرض مهم و اساسی برای این مدل است (۹). در صورت برقراری این فرض تفسیر مدل به دست آمده ساده تر از مدل های پارامتری خواهد بود. تاکنون مطالعات بسیاری با به کارگیری مدل رگرسیونی کاکس صورت گرفته است اما بر اساس یک مطالعه سیستماتیک تنها در ۵٪ این مطالعات فرض متناسب بودن خطرات مورد بررسی قرار گرفته است (۱۰). در صورت برقرار بودن مفروضات مدل های پارامتری تجزیه و تحلیل قوی‌تری نسبت به مدل نیمه پارامتری کاکس دارند. در این مدل ها، زمانهای بقا دارای توزیع احتمالی مشخصی مانند وایبول، نمایی، لگ نرمال و لگ لجستیک هستند (۱۱). داشتن یک توزیع احتمال فرضی برای زمانهای بقا استنباط آماری را دقیق تر کرده و انحراف معیار برآوردها را نسبت به زمانی که مفروضات وجود نداشته باشند کوچکتر خواهد کرد (۱۲). مطالعات فراوانی در زمینه سرطان پستان در سراسر کشور و جهان انجام شده و هنوز هم در اکثر مراکز تحقیقات پزشکی مایل به انجام مطالعات بیشتر می باشند که این نیاز بسیار مهم و حیاتی را برای بهداشت و سلامت جامعه به خصوص بانوان بیان می کند (۱۳). در این مطالعه توزیع های مختلف پارامتری بقا شامل مدل های نمایی، وایبول، لگ لجستیک، لگ نرمال، فیشر تعمیم یافته و گامای تعمیم یافته و مدل شبه پارامتری کاکس بر روی داده ها آزمون شد(۱۴) و بر اساس معیار آکائیکه، مدل نهایی انتخاب گردید و بر طبق آن، عوامل مؤثر بر بقای سرطان پستان تعیین شد. نرم افزار پایه برای آنالیز بقا در این مطالعه R می باشد و پکیج های flexsurvreg و survival نیز جهت تکمیل آنالیز مناسبت مدل مورد استفاده قرار گرفت (۱۵). هدف در این مطالعه شناختن مهمترین عوامل پیش آگهی سرطان پستان و تاثیر آنها روی زمان بقای بیماران با استفاده مدلهای زمان شتابیده و کاکس می باشد.

مواد و روش‌ها

این مطالعه تحلیلی و از نوع آنالیز بقا، در مردادماه سال ۱۳۹۵ پس از تصویب در کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد با کد IR.SSU.SPH.REC.۱۳۹۵.۶۴ انجام شد. ابتدا چک لیستی شامل مشخصات بیماران و تمامی فاکتور های مورد بررسی (سن، سایز تومور، درگیری غدد لنفاوی، متاستاز اولیه، مراحل بیماری، پاتولوژی، تهاجم لنفی عروقی و عصبی، گرید، تومور مارکرها (Her2، ER، PR، Ki67)، روش برداشتن غدد لنفاوی، وضعیت غدد لنفاوی درگیر، درگیری پستان مقابل، نوع روش جراحی پستان (ماستکتومی یا Breast Conservation Therapy = BCT) (ماستاکتومی پارشیال))، 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 وضعیت بقای تمامی ۵۳۸ بیمار تشخیص داده شده به سرطان پستان که در مرکز پرتو درمانی شهید رمضان زاده شهر یزد از ابتدای سال ۱۳۸۴ تا پایان سال ۱۳۹۱ پیگیری شدند با استفاده از تماس تلفنی ثبت شدند. همچنین مراجعه به مرکز بهداشت استان جهت ثبت دقیق زمان فوت بیماران صورت گرفت. جهت توصیف بقای بیماران از برآورد کاپلان مایر استفاده شد. در مورد پروتئین Ki67 همواره بحث بوده که تاثیر مثبت روی بقای بیماران یا منفی دارد. ژن Ki67 یک پروتوانکوژن است که در روند تکثیر سلولی فعال است. ۲۰ درصد سرطان های پستان Her2 مثبت هستند. سرطان پستان با Her2 gene amplification در Fish Test یا overexpressin در IHC Test ، +Her2 نامیده می شود که به دارو های بلوک کننده رسپتور Her2 مثل هرسپتین پاسخ می‌دهند (۱۶). 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 جلوگیری از پیامدهای همخطی در رگرسیون و کاهش بعد داده ها استفاده کشد(۱۷). بنابراین هنگام ورود متغیرهای های مد نظر پزشک خبره به ویژه تومور مارکرها، به همخطی آنها نیز توجه شد.

در نهایت با توجه به نتایج حاصل از تحلیل عاملی و نظر پزشک خبره، هفت متغیرشامل Her2، ki67، گیرنده استروژن(ER)، سن(کمتر از ۴۰ یا بیشتر از ۴۰سال)، 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. در قسمت مدل‌بندی رگرسیونی به جای آوردن هم زمان این هفت متغیر و جلوگیری از پیچیده کردن مدل نهایی، 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 AIC آن از بقیه کمتر بود به عنوان بهینه ترین مدل کاکس انتخاب شد. در گام بعد مدل های زمان شتابیده با در نظر گرفتن توزیع های بقای مختلف شامل مدل های نمایی، وایبول، لگ نرمال، گامای تعمیم یافته، فیشر تعمیم یافته و لگ لجستیک روی متغیرهایی که در بهینه ترین مدل کاکس حضور داشتند برازش داده شد (۱۸) و با استفاده از معیار آکائیکه و آزمون نسبت درستنمایی بهینه ترین مدل زمان شتابیده نیز نتخاب گردید. معیار آکائیکه در سال ۱۹۷۴ توسط آکائیکه جهت ارزیابی نیکویی برازش مدل ها ارائه شد و به صورت زیر تعریف می شود:

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

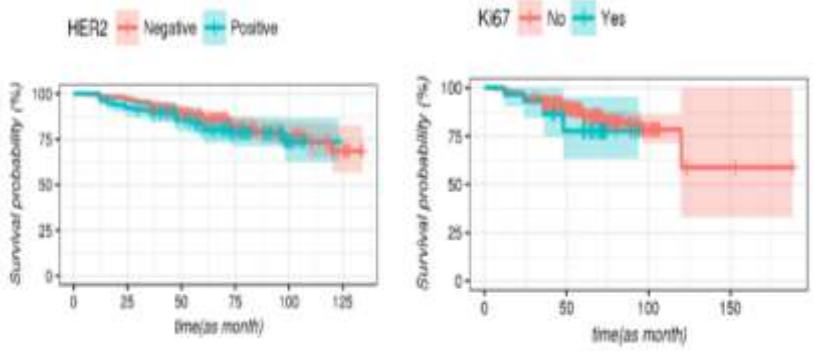
در فرمول فوق، a تعداد پارامترهای مدل و c ضریب ثابتی است که با نوجه به نوع مدل بکار رفته متفاوت میباشد و معیار آکائیکه کمتر به معنای برازش بهتر می باشد (۱۹). برازش مدلها و تحلیل داده ها با استفاده از بسته های نرم افزاری survival, muhaz, survMisc, flexsurvreg و رسم نمودار ها با بسته survminer تحت نرم افزار R نسخه ۳/۴/۰ انجام شد (۲۰). در تمام آزمون ها $p<۰/۰۵$ به عنوان سطح معنی داری در نظر گرفته شد.

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. در جدول ۱ اطلاعات مربوط به

[DOR: 20.1001.1.15614107.1397.20.5.10.6]
[DOI: 10.18869/acadpub.jbums.20.5.74]

آمار توصیفی را گزارش می دهد و در شکل ۱ نمودار کاپلان مایر برای دو متغیر Her2 وKi67 کشیده شده است. نتایج این آزمون آماری جهت بررسی معنی داری منحنی های بقا به صورت خام آورده شده است. بعد از بررسی تکی متغیرها و معنی داری خام آنها جهت دستیابی به بهترین زیر مجموعه از متغیرهای مورد مطالعه بر روی بقای سرطان پستان، در مرحله بعد با استفاده از رگرسیون کاکس تمام زیر مدل های ممکن از این هفت متغیر (شامل مدل با اثرات اصلی و اثرات متقابل مرتبه دو) برازش داده شد. در نتیجه مدلی که شامل اثر اصلی Her2، Ki67، سن و اثر متقابل مرتبه دو آنها بود کمترین میزان AIC ممکن در میان تمامی ۱۲۷ مدل ممکنه را داشت. (AIC=۳۳۰/۷۱۸). ازآنجاییکه اثر متقابل بین سن و Ki67 معنی دار بود (p=۰/۰۱۰۳) مدل برحسب سن لایه بندی شد. به منظور بررسی فرضیه متناسب بودن مخاطرات مدل کاکس از روش مبتنی بر آزمون شونفلد(۲۱). استفاده شدکه نتایج آزمون نشان داد فرض متناسب بودن مخاطرات برقرار میباشد.(Global P-value=۰/۱۷۶). بعد از برازش مدل کاکس بر روی این زیرمجموعه از متغیرها، مدل های زمان شتابیده با در نظر گرفتن توزیع های بقای مختلف ذکر شده در قسمت مواد و روش ها را روی داده ها برازش دادیم که مدل زمان شتابیده گامای تعمیم یافته کمترین AIC را در سایر مدل ها به خود اختصاص داد. (AIC =۴۶۳/۹۸) و به عنوان بهترین مدل در میان مدل های زمان شتابیده انتخاب شد (جدول ۲).



شکل ۱. نمودار کاپلان مایر برای دو متغیر Her2 وKi67

جدول ۱. فراوانی بیماران مبتلا به سرطان پستان به تفکیک متغیرهای مؤثر بر این بیماری

عوامل خطر		تعداد(درصد)	میانگین زمان بقا برحسب ماه Mean±SD	*P-value (Fleming-Harrington)
سن	کمتر از ۴۰ سال	۱۳۲(۲۴/۵)	۸۴/۸۱±۶/۱۷	۰/۳۷۴
	بیشتر یا مساوی ۴۰ سال	۱۳۲(۷۵/۵)	۸۶/۹۸±۳/۹۸	
گیرنده استروژن(ER)	مثبت	۲۶۴(۶۲/۶)	۱۰۴/۲۴±۴/۳۱	۰/۰۷۸
	منفی	۱۵۸(۳۷/۴)	۹۰/۹۷±۷/۲۹	
Ki67	مثبت	۲۸۷(۹۰/۸)	۸۷/۷۴±۴/۴۵	۰/۸۲۶
	منفی	۲۹(۹/۲)	۸۷/۲۶±۸/۲۲	
درگیری غدد لنفاوی	ندارد	۱۷۶(۳۳)	۱۰۲/۴۸±۶/۲۶)	¥۰/۰۲۴
	دارد	۳۵۷(۶۷)	۹۸/۱۶±۳/۵۸	
روش جراحی پستان	BCT	۳۱۲(۵۸)	۱۰۰/۷۱±۳/۴۳	۰/۰۰۸
	ماستاکتومی	۲۲۶(۴۲)	۹۳/۵۲±۳/۸۰	
Her2	مثبت	۱۱۵(۳۰/۷)	۴۸/۱۳±۳/۹۴	۰/۹۷
	منفی	۲۵۹(۶۹/۳)	۷۸/۰۶±۲/۴۸	
مرحله بیماری(stage)	مرحله اولیه	۱۰۰(۱۸/۶)	۷۸/۰۶±۲/۴۸	۰/۰۷۵
	مرحله پیشرفته	۴۳۸(۸۱/۴)	۶۷/۱۲±۳/۷۷	

¥ P-value با تصحیح Renyi برای منحنی های بقای متقاطع، *معنی داری در سطح(۰/۰۵)برای آزمون فلیمینگتن هرینگتون

جدول ۲. برآوردهای طبقه بندی شده برای مدل کاکس و گامای تعمیم یافته

عامل خطر		مدل کاکس(PH)		مدل گامای تعمیم یافته(AFT)	
		HR(CI-95%)	P-value	RR(CI-95%)	P-value
Her2	دارد	۲/۱۴۱(۱/۰۶۷ -۴/۲۹۴)	*۰/۰۳۱	۰/۴۲۱(۰/۲۸۰-۰/۶۳۵)	*۰/۰۰۱
	ندارد	۱		۱	
Ki67	دارد	۰/۹۰۸(۰/۳-۲۷۵/۰۰۰)	۰/۸۷۵	۰/۷۷۱ (۰/۳۳۹ -۱/۴۹۱)	۰/۴۴۰
	ندارد	۱		۱	
AIC		۳۰۲/۷۰۷		۴۶۳/۹۷۶	

[DOR: 20.1001.1.15614107.1397.20.5.10.6]
[DOI: 10.18869/acadpub.jbums.20.5.74]

بحث و نتیجه گیری

در این مطالعه اثر متغیر Her2 در هر دو مدل زمان شتابیده و کاکس معنی دار شد. مهمترین یافته این تحقیق تاثیر مثبت عامل Her2 روی مخاطره مرگ و کاهش زمان بقای بیماران می باشد. بر طبق مدل کاکس، مخاطره مرگ در اثر سرطان پستان برای بیماران با Her2 مثبت ۲/۱۴ برابر بیماران با Her2 منفی می باشد. در مطالعات دیگری نیز این نتیجه مورد تایید قرار گرفته است همچنین بنا بر مدل گامای تعمیم یافته،بیماران با Her2 منفی ۵۷/۹ درصد طول عمر بیشتری نسبت به بیماران با Her2 مثبت داشتند (۲۲). بر روی نقش Ki67 همواره اختلاف نظرهای زیادی بوده (۲۳). در پژوهش Nishimura و همکاران،بالاتر بودن Ki67 با درجه بدخیمی بیشتر و بقای کمتر همراه شده است (۲۴) ولی در مطالعه Bryan و همکاران ارتباطی بین Ki67 و گیرنده آندروژن یافت نشد (۲۵). در این مطالعه نیز اثر Ki67 معنی دار نشد. این موضوع می تواند به علت تعداد مرگ های کم در زیر گروه های سنی مطالعه و کاهش توان آزمون باشد. Khodabakhshi و همکاران در طی مطالعه ای از سالهای ۱۳۸۴ تا ۱۳۸۶ روی ۱۵۳ زن مبتلا به سرطان پستان در شهر تهران به این نتیجه رسیدند که مخاطره مرگ بیماران Her2 مثبت ۱/۶۴ برابر بیماران با Her2 منفی می باشد (۲۶). که این موضوع می تواند به دلیل استفاده از تقسیم بند گروه های سنی در آنالیز تحقیق ذکر شده با مطالعه حاضر باشد. همچنین میانگین سنی و میانگین زمان بقا در مقاله متاآنالیز yektakoshali و همکاران با مطالعه ما مطابقت زیادی داشت (۲۷). از بین مدل‌های کاکس و مدل های زمان شتابیده مدلی بیشترین کارایی را دارد که مطابق با هدف پژوهشگر باشد، اگر هدف پژوهش مقایسه مخاطره بیماران باشد، مدل کاکس و اگر هدف مقایسه زمان بقای آنها باشد مدل های زمان شتابیده معتبر تر می باشد. نکته مهم و قابل توجه اینست که نمی توان ضرایب AIC مدل های کاکس و زمان شتابیده را با هم مقایسه کرد. زیرا روش کاکس نیمه پارامتری است و از نسبت درستنمایی جزیی در ساخت AIC استفاده می‌کند در حالی که برای ساخت AIC مدل های زمان شتابیده از تمام مشاهدات استفاده می شود. می‌توان نتیجه گرفت که مدل های کاکس و شتابیده مکمل یکدیگرند و دارای تفسیرهای متفاوتی هستند و از هرکدام با توجه به هدف محقق استفاده میگردند. همچنین استفاده از مدل زمان شتابیده در عین تفسیر پذیری ساده تر، زمانی که فرض مخاطرات متناسب در مدل کاکس برقرار نباشد توصیه می شود. بر اساس نتایج این مطالعه در هر دو مدل متغیر Her2 به عنوان عامل خطر شناخته شد و تاثیر مثبت روی مخاطره مرگ و کاهش بقای بیماران داشت.

تقدیر و تشکر

بدینوسیله از همکاری دانشگاه علوم پزشکی شهیدصدوقی و همچنین مرکز پرتودرمانی شهید رمضانزاده یزد، تشکر و قدردانی می گردد.

[DOR: 20.1001.1.15614107.1397.20.5.10.6]
[DOI: 10.18869/acadpub.jbums.20.5.74]

Assessment of AFT and Cox Models in Analysis of Factors Influencing the survival of Women with Breast Cancer in Yazd city

H. Fallahzadeh (PhD)[1], M. Mohammadzadeh(MSc)[1], N. Pahlavani(MD) [2], Sh. Taghipoor(PhD)[3], V. Pahlavani (MSc)[*1]

1. Department of Biostatistics and Epidemiology,Faculty of Health, Shahid Sadoughi University of Medical Sciences, yazd, I.R.Iran.
2. Faculty of Medicine, Kashan University of Medical Sciences, Kashan, I.R Iran.
3. Department of Pathology, Shahid Sadoughi University of Medical Sciences and Health Services, yazd, I.R.Iran.

J Babol Univ Med Sci; 20(5); May 2018; PP: 74-80
Received: Aug 9th 2017, Revised: Dec 2nd 2017, Accepted: Dec 25th 2017.

ABSTRACT

BACKGROUND AND OBJECTIVE: Breast cancer is one of the most common cancers in women. The statistical methods in the survival analysis of these patients are accelerated time models and Cox model. The purpose of this study is to evaluate two models in determining the effective factors in the survival of breast cancer.

METHODS: The study was an analytical and cohort study of survival analysis. The 538 of the patients referred to Ramezanzade Radiotherapy Center who had breast cancer and recorded survival status as a census from the April 2005 until March 2012 in Yazd. and survived by phone call. The Kaplan-Meier estimate was used to describe the survival of the patients. The research variables included clinical and demographic factors. The choice of final variables in the model was done by the methods of diminishing the dimension and all possible Cox regressions by the acaian criterion. Then, the best accelerated time model was considered Getting different distributions was also determined by the Akayake criteria.

FINDINGS: The most effective Cox model among all Cox models was variables including Age, Her2 and Ki67 variables (AIC = 30270). The generalized gamma model was the most optimal accelerated time model (AIC 463.966). Her2 was significant in both accelerated and cox models(p-value<0.05), but the Ki67 variable was not significant. (p-value>0.05).

CONCLUSION: In both accelerated time- Generalized Gamma- models and Cox Models, the Her2 variable was identified as a risk factor for breast cancer and There is a positive impact on the risk of death and reduced survival.

KEY WORDS: *Breast Cancer, Ki-67 Antigen, HER2/neu protein, Survival Analysis*.

Please cite this article as follows:

Fallahzadeh H, Mohammadzadeh M, Pahlavani N, Taghi poor Sh, Pahlavani V. Assessment of AFT and Cox Models in Analysis of Factors Influencing the survival of Women with Breast Cancer in Yazd city. J Babol Univ Med Sci. 2018;20(5):74-80.

• **Corresponding Author**: **V. Pahlavani (MSc)**
Adress: Faculty of Public Health, Shahid Sadoughi University of Medical Sciences and Health Services, yazd, I.R.Iran.
Tel: +98 35 37241742
E-mail: vida.pahlevani@yahoo.com

[DOR: 20.1001.1.15614107.1397.20.5.10.6]
[DOI: 10.18869/acadpub.jbums.20.5.74]

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 recommendationeffectiveness of breast cancer screening. Ann Intern Med. 2016;164(4):244-55.

2. MOSLEMI D, GHOLIZADEH PASHA A, HAJIAN K, SUM SH, POURGHASEM M, JAHANTIGH R. COMPARISON OF TREATMENT OUTCOMES BETWEEN BREAST CONSERVING SURGERY FOLLOWED BY RADIOTHERAPY AND MASTECTOMY ALONE IN PATIENTS WITH T1-2 STAGE AND 1-3 AXILLARY LYMPH NODES IN THE ERA OF MODERN ADJUVANT SYSTEMIC TREATMENTS.J BABOL UNIV MED SCI. 2012;14(5):36-41. [IN PERSIAN].

3. Mousavi SM, Montazeri A, Mohagheghi MA, Jarrahi AM, Harirchi I, Najafi M, et al. Breast cancer in Iran: an epidemiological review. Breast J. 2007;13(4):383–91.

4. Harirchi I, Ebrahimi M, Zamani N, Jarvandi S, Montazeri A. Breast cancer in Iran: a review of 903 case records. Pub Health. 2000;114(2):143-5.

5. Harirchi I1, Karbakhsh M, Kashefi A, Momtahen AJ. Breast cancer in Iran: results of a multi-center study. Asian Pac J Cancer Prev. 2004;5(1):24-7.

6. Jazayeri SB, Saadat S, Ramezani R, Kaviani A. Incidence of primary breast cancer in Iran: Ten-year national cancer registry data report. Cancer Epidemiol. 2015;39(4):519-27.

7. Kiaei M, Ferdosi M, Moradi R, Chelongar Q, Ahmadzadeh MS, Bahmanziari N. Association between self-efficacy and quality of life in women with breast cancer undergoing chemotherapy. J Qazvin Univ Med Sci. 2016;20(2):58-65. [In Persian].

8. Klein JP, Moeschberger M. Survival analysis: techniques for censored and truncated data. Springer Science & Business Media; 2005.

9. Cox DR, Oakes D. Analysis of survival data.1st ed. CRC Press; 1984.

10. Klein JP, Van Houwelingen HC, Ibrahim JG, Scheike TH. Handbook of survival analysis. CRC Press; 2016.

11. Cleves M. An introduction to survival analysis using Stata. Stata Press; 2008.

12. Kabacoff RI. R in Action. manning; 2010.

13. Moghaddam SE, Barzegar A, Nikbakhsh N. Study of the regulatory promoter polymorphism (- 938c> a) of b-cell lymphoma 2 gene in breast cancer patients of mazandaran province in northern iran. J Res Med Sci. 2017; 22: 21.

14. Royston P, Parmar MK. Restricted mean survival time: an alternative to the hazard ratio for the design and analysis of randomized trials with a time-to-event outcome. BMC Med Res Methodol. 2013;13(1):152.

15. Harrell Jr FE. Regression modeling strategies: with applications to linear models, logistic and ordinal regression, and survival analysis. Springer; 2015.

16. Harris L, Fritsche H, Mennel R, Norton L, Ravdin P, Taube S, et al. American society of clinical oncology 2007 update of recommendations for the use of tumor markers in breast cancer. J Clin Oncol. 2007;25(33):5287-312.

17. Cureton EE, D'Agostino RB. Factor analysis: An applied approach. Psychology press; 2013.

18. Lambert PC, Royston P. Further development of flexible parametric models for survival analysis. Stata J. 2009;9(2):265.

19. Efron B. Logistic regression, survival analysis, and the Kaplan-Meier curve. J Am Stat Assoc. 1988;83(402):414-25.

20. Therneau TM, Lumley T. Package "survival." Verze; 2017.

21. Bennett S. Analysis of survival data by the proportional odds model. Stat Med. 1983;2(2):273-7.

22. Ansaripour A, Uyl-de Groot CA, Redekop WK. Adjuvant Trastuzumab Therapy for Early HER2-Positive Breast Cancer in Iran: A Cost-Effectiveness and Scenario Analysis for an Optimal Treatment Strategy. Pharmacoeconomics. 2018;36(1):91-103..

23. Vera-Badillo FE, Chang MC, Kuruzar G, Ocana A, Templeton AJ, Seruga B, et al. Association between androgen receptor expression, Ki-67 and the 21-gene recurrence score in non-metastatic, lymph node-negative, estrogen receptor-positive and HER2-negative breast cancer. J Clin Pathol. 2015;68(10):839-43.

[DOR: 20.1001.1.15614107.1397.20.5.10.6]
[DOI: 10.18869/acadpub.jbums.20.5.74]

24. 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.
25. Bryan RM, Mercer RJ, Bennett RC, Rennie GC, Lie TH, Morgan FJ. Androgen receptors in breast cancer. Cancer. 1984;54(11):2436–40.
26. Khodabakhshi R, Reza Gohari M, Moghadamifard Z, Foadzi H, Vahabi N. Disease-Free survival of breast cancer patients and identification of related factors. Razi J Med Sci. 2011;18(89).
27. YektaKooshali MH, Esmaeilpour-Bandboni M, Sharemi SH, 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. [In Persian].

[DOR: 20.1001.1.15614107.1397.20.5.10.6]
[DOI: 10.18869/acadpub.jbums.20.5.74]