مجله دانشگاه علوم پزشکی خراسان شمالی
۱۳۹۰؛ ۳ (ویژه نامه آمار زیستی و اپیدمیولوژی):۱۷۹- ۱۷۱

Journal of North Khorasan University of Medical Sciences
2011;3(Biostatistics and Epidemiology Supplement):171-179

بقای بیماران سرطان پستان و عوامل موثر بر آن با استفاده از مدل خطرات جمعی آلن

زینب مقدمی فرد[۱]، جمیله ابوالقاسمی[۲]، علی عسگری داریان[۳]، محمود رضا گوهری[۴]*

[۱] کارشناس ارشد آمار زیستی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران
[۲] گروه آمارو ریاضی دانشکده مدیریت و اطلاع رسانی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران
[۳] استادیار ، متخصص طب اورژانس، عضو هیئت علمی دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز، اهواز، ایران
[۴] استادیار گروه آمار و ریاضی، مرکز تحقیقات مدیریت بیمارستانی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران
[*]**نویسنده مسئول:** گروه آمار ، دانشکده مدیریت و اطلاع رسانی پزشکی ،دانشگاه علوم پزشکی تهران
پست الکترونیک: m-gohari@sina.tums.ac.ir

چکیده

زمینه و هدف: *بررسی عوامل مؤثر بر بروز سرطان پستان جهت دستیابی به راههایی برای افزایش سلامت افراد و طول عمر مبتلایان یکی از دغدغه های هر روزه دانشمندان شاخه های مختلف علوم زیستی و پزشکی است. این مطالعه به منظور تحلیل عوامل مرتبط با بقای بیماران مبتلا به سرطان پستان با استفاده از مدل مخاطرات جمعی آلن و بررسی مزیت های نمودار آلن انجام پذیرفت.*

مواد و روش کار: *طی سال های ۱۳۸۴ تا ۱۳۸۶ تعداد ۱۳۳ زن مبتلا به سرطان پستان برای درمان به بیمارستان شهید فیاض بخش تهران مراجعه نمودند. بیماران تا فروردین سال ۱۳۹۰ مورد پیگیری قرار گرفته و آخرین وضعیت آنان ثبت گردید. برای تحلیل داده ها از مدل مخاطرات جمعی آلن استفاده شد. برای برآورد اثر عوامل پیش آگهی دهنده در طول زمان از نمودار آلن استفاده گردید.*

یافته ها: *عوامل معنی دار در تحلیل تک متغیره وارد تحلیل چند متغیره شده و از بین آنها HER2 مثبت (p =۰/۰۳)، درجه بدخیمیIII (p <۰/۰۰۱) و تعداد گره های درگیر بیش از ۱۰ (p =۰/۰۲) در مدل چندمتغیره به عنوان عوامل افزایش دهنده خطر مرگ بیماران سرطان پستان تعیین گردیدند.*

نتیجه گیری: *مدل مخاطرات جمعی به عنوان جایگزینی مناسب برای مدل کاکس به کار می رود که در آن انحراف معیار برآوردها نسبت به مدل کاکس کوچک تر خواهد بود.*

واژه های کلیدی: *سرطان پستان، بقا، مدل مخاطرات جمعی آلن*

مقدمه

سرطان پستان یکی از شایع ترین سرطان ها در زنان به خصوص در منطقه مدیترانه شرقی می باشد [۱]. ۱۶درصد از کل سرطان ها در ایران مربوط به سرطان پستان می باشد که رتبه اول را در بین زنان ایرانی داشته است [۲]. سرطان پستان در ۶۰-۷۰ درصد افرادی که عامل خطر مشخصی ندارند سبب مرگ و میر می‌شود [۳].

محاسبه میانه طول عمر در گروه های مختلف جامعه انسانی و بررسی عوامل مؤثر بر آن جهت دستیابی به راههایی برای افزایش سلامت افراد و طول عمر آنان یکی از دغدغه های هر روزه دانشمندان شاخه های مختلف علوم زیستی و پزشکی است. به هر حال طول عمر افراد در هر جامعه آماری متغیری تصادفی است و لذا پیش بینی آن جز از طریق استفاده از روش های آماری امکان پذیرنیست [۴,۵]. به طور کلی سه نوع مدل رگرسیونی برای داده های بقاء وجود دارد: مدل مخاطرات متناسب کاکس به عنوان یک روش نیمه پارامتری [۶]، مدل های شتاب دار زمان شکست از قبیل مدل وایبل، نمایی، لگ

[Downloaded from journal.nkums.ac.ir on 2026-11-23]

نرمال به عنوان روش های پارامتری [۴] و مدل مخاطرات جمعی آلن[1] به عنوان یک روش ناپارامتری.

در مدل‌سازی داده های بقا یکی از اهداف اصلی تعیین عوامل مؤثر بر زمان بقا می باشد؛ همچنین با مدل سازی می توان برآورد تابع بقا برای هر فرد در هر لحظه زمانی را به دست آورد. به همین دلیل در مطالعات مختلف به برازش مدل مخاطرات متناسب کاکس به طول عمر بیماران پرداخته شده است [۷-۹]. مدل کاکس کاربردی ترین و شناخته‌ترین مدل آماری برای بررسی ارتباط زمان بقا با متغیرهای کمکی است ولی یک پیش فرض مهم و اساسی در این مدل وجود دارد و آن فرض متناسب بودن خطر برای تمام متغیرهای مستقل موجود در مدل نهایی می باشد در صورت برقراری این فرض تفسیر مدل به دست آمده ساده‌تر از مدل‌های پارامتری خواهد بود [۴, ۵, ۱۰]. اگر پیش‌فرض متناسب بودن خطرات در مدل کاکس و توزیع پارامتری خطر مبنا در مدل های پارامتری برقرار نباشد نتایج به دست آمده از این مدل‌ها قابل اعتماد نخواهد بود و تحلیل قوی تری نسبت به مدل کاکس قابل انجام است که در آن انحراف معیار برآوردها نسبت به مدل کاکس با عدم برقراری پیش فرض متناسب بودن خطرات کوچک تر خواهد بود [۵, ۱۰-۱۲]. یک روش جایگزین مدل رگرسیونی مخاطرات جمعی آلن می باشد که مدلی ناپارامتری است و نیاز به پیش‌فرض خاصی ندارد [۱۳] از سوی دیگر در بسیاری از داده ها مدل‌های جمعی تفسیر و برداشت بهتری نسبت به مدل‌های ضربی دارند. این مدل به محققان اجازه می دهد که بدون آگاهی از شکل رابطه بین متغیر پاسخ و متغیر کمکی به ارزیابی داده‌ها بپردازند [۱۳, ۱۴]. مدل مخاطرات جمعی یا مدل آلن جمعی توسط آلن (۱۹۸۰) معرفی شد. این مدل یک مدل ناپارامتری بسیار انعطاف پذیر می‌باشد که بسیاری از مواقع برآوردهای خوبی ایجاد می‌کند [۱۵, ۱۶]. در مدل خطرات جمعی نقش متغیر کمکی بر روی تابع خطر به صورت جمعی در نظر گرفته می شود در برخی پژوهش‌ها از مدل‌های رگرسیون خطرات جمعی استفاده شده و تفاوت در برآوردهای بدست آمده از مدل های خطرات جمعی و مدل کاکس نشان داده شده است [۱۷]. مدل خطر جمعی به سادگی قابل اجرا است و خواص آن به خوبی قابل درک است [۱۶]. مطالعات اندکی در خصوص چگونگی استفاده از مدل های مخاطرات جمعی در تحلیل بقا صورت گرفته است و در سال های اخیر استفاده از این مدل ها در فرم های مختلف رواج یافته است [۱۷-۲۲]. مطالعه حاضر برای بررسی عوامل موثر بر بقای بیماران مبتلا به سرطان پستان مراجعه کننده به بیمارستان فیاض بخش تهران با استفاده از مدل مخاطرات جمعی آلن انجام شد.

روش کار

داده‌های استفاده شده در این پژوهش از پرونده بیمارستانی ۱۵۳ زن مبتلا به سرطان پستان که جهت عمل جراحی و درمان طی سال‌های ۱۳۸۴ تا ۱۳۸۶ به بیمارستان شهید فیاض‌بخش تهران مراجعه کرده بودند، استخراج گردید. بیماران تا فروردین سال ۱۳۹۰ مورد پیگیری قرار گرفته و آخرین وضعیت آنان ثبت شد. بیماران مورد مطالعه در هنگام بستری متاستاز نداشتند و تحت عمل جراحی ماستکتومی رادیکال[2] یا جراحی BCS[3] قرار گرفتند. بیماران پس از جراحی درمان های کمکی رادیوتراپی یا شیمی درمانی دریافت نمودند. به منظور تعیین مرحله بیماری از سیستم استیجینگ و روش TNM[4] [۲۳] استفاده شده است. متاستاز بیماران توسط یکی از روش‌های بیوشیمی، اشعه X ، اولتراسوند یا افزایش در مارکرهای خونی مورد تأیید پزشک متخصص مشخص و ثبت گردیدند. تعداد ۲۰ بیمار که در فرآیند پیگیری دارای وضعیت نهایی نامعلومی بودند، از مطالعه کنار گذاشته شدند و در نهایت تحلیل داده ها بر روی ۱۳۳ بیمار انجام گرفت. متغیرهایی که در این مطالعه برای تعیین عوامل پیش آگهی دهنده وقوع متاستاز پس از جراحی مورد بررسی قرار گرفتند عبارتند از: سن بیمار در زمان جراحی، اندازه تومور، درجه بدخیمی تومور و تعداد گره های درگیر، مرحله بیماری، گیرنده استروژن (ER)، گیرنده پروستروژن (PR)، گیرنده فاکتور رشد اپیدرمی

1 . Aalen's additive hazards model

2 . Modified Radical Mastectomy
3 . Breast Conserving Surgery
4 . Tumor Node Metastases

[Downloaded from journal.nkums.ac.ir on 2026-11-23]

انسانی۲ (HER2[1]). برای انجام تحلیل داده ها از مدل مخاطرات جمعی آلن استفاده شد و نمودار تابع رگرسیونی تجمعی برآورد شده (نمودار آلن) جهت بررسی اثر متغیرهای مستقل در طول زمان رسم شد [۱۴]. از سوی دیگر، با جایگزین کردن واریانس استوار (Robust) به جای واریانس معمولی، معنی داری عوامل به طور صحیح تری مورد آزمون قرار می گیرد.

متغیر زمان لازم تا رخداد پیشامد مورد نظر T است که توزیع آن به برداری از متغیرهای کمکی وابسته به زمان $\mathbf{z}(t) = [z_1(t), \ldots, z_p(t)]$ بستگی دارد. فرض می شود که میزان مخاطره در زمان t برای فردی با بردار متغیرهای کمکی $\mathbf{z}(t)$ دارای یک ترکیب خطی از $z_k(t)$ ها به صورت زیر می باشد:

$$h(t|\mathbf{z}_j(t)) = \beta_0(t) + \sum_{k=1}^{p} \beta_k(t) z_{jk}(t)$$

که در آن $\beta_k(t)$، $k = 1, \ldots, p$ توابع از متغیرهای کمکی هستند که باید بر اساس داده ها برآورد شوند. درعمل برآورد مستقیم $\beta(t)$ ها مشکل است. تابع خطر تجمعی $B_k(t)$را می توان به طور مستقیم و به صورت زیر برآورد نمود:

$$B_k(t) = \int_0^t \beta_k(u)du, \quad k = 0,1, \ldots, p$$

برآوردهای خام $\beta_k(t)$ را می‌توان با شیب برآوردهای $B_k(t)$ محاسبه نمود. ضرایب $B_k(t)$ نشان دهنده اثر متغیر در طول زمان است. چون این اثر با زمان تغییر می کند برای تفسیر آن نمودارهای $B_k(t)$ در مقابل زمان رسم می‌شود.

در مدل مخاطرات آلن امکان تغییر ضرایب رگرسیونی در طول زمان وجود دارد. مدل مخاطرات جمعی آلن انعطاف پذیری کافی برای ورود اثر متغیرهای کمکی وابسته به زمان را نیز دارا می باشد [۱۲, ۲۴, ۲۵].

برخلاف مدل کاکس در مدل مخاطرات جمعی آلن متغیرهای مستقل به صورت جمعی روی میزان خطر مبنا عمل می کنند و ضرایب رگرسیونی ممکن است در طول زمان تغییر کنند [۵]. نمودارهای آلن با برآورد سهم لحظه‌ای متغیرهای کمکی بر تابع خطر در زمان های شکست مجزا و جمع کردن برآوردهای حاصله به دست می آید. شیب چنین نمودارهایی نشان می دهد که یک متغیر کمکی اثر ثابت یا وابسته به زمان دارد [۲۶]. وقتی که با افزایش مقادیر متغیر مستقل میزان خطر افزایش می یابد، شیب نمودار توابع رگرسیون تجمعی برآورد شده مثبت است و وقتی که با افزایش مقادیر متغیر مستقل میزان خطر کاهش می یابد شیب این نمودار منفی است. هنگامی که متغیر مستقل اثری بر میزان بقاء ندارد مجموع شیب تجمعی این نمودار به صفر می گراید [۲۷]. اجرای مدل و تحلیل داده‌ها در نرم‌افزار R انجام شد [۲۸].

یافته ها

میانه زمان پیگیری بیماران برابر با ۶۳ ماه بود. از بین ۱۳۳ بیمار مورد مطالعه، ۲۵(۱۸/۸٪) بیمار فوت کردند و ۱۰۸(۸۱/۲٪) بیمار زنده ماندند. در بین بیمارانی که زنده ماندند، ۹۹(۷۴/۴٪) نفر بدون متاستاز و ۹ (۶/۸٪) نفر نیز دارای متاستاز بودند و کل افرادی که فوت کردند، دچار متاستاز شده بودند. سن بیماران مورد مطالعه بین ۲۳ تا ۸۱ سال با میانگین ۵۱/۳ و انحراف معیار ۱۱/۲ سال بود. با استفاده از برآورد کاپلان‌مایر میانه زمان بقای بدون بیماری برای بیماران سرطان پستان برابر با ۶۴ ماه برآورد گردید و نرخ بقای پنج ساله بدون بیماری برای بیماران برابر ۷۲ درصد بدست آمد.

گیرنده استروژن ۲۸/۶ درصد (۳۸ نفر) از بیماران مبتلا به سرطان پستان منفی و ۶۹/۲ درصد (۹۲ نفر) گیرنده استروژن مثبت داشتند و ۲/۳ درصد از بیماران (۳ نفر) دارای گیرنده استروژن نامعلوم بودند. حدود ۳۲ درصد از بیماران (۴۳ نفر)، دارای گیرنده پروستروژن منفی، ۶۴/۷ درصد (۸۶ نفر) گیرنده پروستروژن مثبت و ۳ درصد (۴ نفر) دارای گیرنده پروستروژن نامعلوم می باشند. گیرنده فاکتور رشد اپیدرمی انسانی ۲ HER2 در ۷۲/۹ درصد از بیماران (۹۷ نفر) منفی و در ۲۳/۳ درصد از بیماران (۳۱ نفر) مثبت بود و حدود ۳/۸ درصد از بیماران (۵ نفر) HER2 گیرنده فاکتور رشد اپیدرمی انسانی ۲ نامعلوم داشتند. در جدول ۱ ویژگی های مختلف بیماران مبتلا به سرطان پستان ارائه شده است.

1 . Human Epidermal growth factor Receptor 2

[Downloaded from journal.nkums.ac.ir on 2026-11-23]

جدول ۱: ویژگی های بیماران مبتلا به سرطان پستان در بیمارستان فیاض بخش تهران

	متغیر	تعداد	(درصد)
درجه بدخیمی تومور	I	۱۶	(۱۲)
	II	۶۶	(۴۹/۶)
	III	۳۵	(۲۶/۳)
	نامعلوم	۱۴	(۱۰/۵)
اندازه تومور	کمتر از ۲ سانتی‌متر	۲۱	(۱۵/۸)
	بین ۲ تا ۵ سانتی‌متر	۶۴	(۴۸/۱)
	بیش از ۵ سانتی‌متر	۲۸	(۲۱/۱)
	تهاجم به پوست و قفسه سینه	۱۲	(۹)
	نامعلوم	۶	(۴/۵)
های درگیرتعداد گره	صفر	۳۹	(۲۹/۳)
	یک تا ۳	۵۵	(۴۱/۴)
	بین ۳ تا ۱۰	۱۷	(۱۲/۸)
	بیش از ۱۰	۱۱	(۸/۳)
	نامعلوم	۹	(۶/۸)

نتایج حاصل از تحلیل تک متغیری و چندمتغیری عوامل مرتبط با بقای بیماران مبتلا به سرطان پستان با استفاده از مدل مخاطرات جمعی آلن در جدول ۲ و۳ نشان داده شد. نتایج حاصل از تحلیل تک متغیری نشان داد که HER2 (P=۰/۰۱) ، درجه بدخیمی تومور III (۰/۰۰۱ > P)، تعداد گره های درگیر بیش از ۱۰(P=۰/۰۱) و اندازه تومور تهاجم به پوست و قفسه سینه(P=۰/۰۵) به طور معنی داری با بقای بیماران ارتباط داشتند (جدول ۲). عوامل معنی دار درتحلیل تک متغیره وارد تحلیل چند متغیره مدل مخاطرات جمعی آلن شد. HER2 (P=۰/۰۳)، درجه بدخیمی تومور سوم (۰/۰۰۱> P)، و تعداد گره‌های درگیر بیش از ۱۰ (P=۰/۰۲) به عنوان عوامل معنی دار در بقای بیماران در مدل چند متغیره شناخته شد (جدول ۳) و نتایج تحلیل چندمتغیره نشان دهنده میزان خطر بالاتر مرگ برای بیماران سرطان پستان با درجه بدخیمی تومور سوم در برابر درجه بدخیمی تومور اول است و بیماران با تعداد گره‌های درگیر بیش از ۱۰ نسبت به بیمارانی با تعداد گره‌های درگیر یک تا ۳ و بیمارانی با تعداد گره‌های درگیر بین ۳ تا ۱۰ دارای بقای کمتری بودند. متغیر اندازه تومور به عنوان عامل پیش‌آگهی در بقای بیماران شناخته نشد.

نمودارهای ضرایب رگرسیون تجمعی (نمودارهای آلن) متغیرهای معنی دار در بقای بیماران مبتلا به سرطان پستان در تحلیل چند متغیره جهت بررسی اثر متغیرهای مستقل در طول زمان رسم شد. نمودار برآورد خطر تجمعی HER2 مثبت در مقایسه با HER2 منفی با فاصله اطمینان ۹۵ درصد افزایش تجمعی میزان خطر را در طول ۱۵ ماه اول بیماری نشان می دهد که پس از ۱۵ ماه و تقریبا تا ماه ۳۵ ام میزان خطر تجمعی ثابت باقی مانده است. با توجه به شیب این نمودار در طول پیگیری

[Downloaded from journal.nkums.ac.ir on 2026-11-23]

جدول۲: تحلیل تک متغیری عوامل مرتبط با بقای بیماران مبتلا به سرطان پستان با استفاده ازمدل مخاطرات جمعی آلن

متغیر		ضریب تجمعی رگرسیون	خطای معیار *	p-value
سن		-۰/۰۰۰۲	۰/۰۰۰۱	۰/۰۸
گیرنده استروژن	منفی	گروه پایه		
	مثبت	-۰/۰۰۳	۰/۰۰۲	۰/۰۸
گیرنده پروستروژن	منفی	گروه پایه		
	مثبت	-۰/۰۰۲	۰/۰۰۱	۰/۲۴
HER2	منفی	گروه پایه		
	مثبت	۰/۰۰۶	۰/۰۰۳	۰/۰۱
درجه بدخیمی تومور	I	گروه پایه		
	II	۰/۰۰۴	۰/۰۰۱	<۰/۰۰۱
	III	۰/۰۰۷	۰/۰۰۲	<۰/۰۰۱
تعداد گره‌های درگیر	صفر	گروه پایه		
	یک تا ۳	۰/۰۰۲	۰/۰۰۳	۰/۴۸
	بین ۳ تا ۱۰	۰/۰۰۶	۰/۰۰۳	۰/۰۶
	بیش از ۱۰	۰/۰۰۹	۰/۰۰۴	۰/۰۱
اندازه تومور	کمتر از ۲ سانتی‌متر	گروه پایه		
	بین ۲ تا ۵ سانتی‌متر	۰/۰۰۳	۰/۰۰۱	۰/۰۶
	بیش از ۵ سانتی‌متر	۰/۰۰۲	۰/۰۰۱	۰/۱۳
	تهاجم به پوست و قفسه سینه	۰/۰۰۴	۰/۰۰۲	۰/۰۵

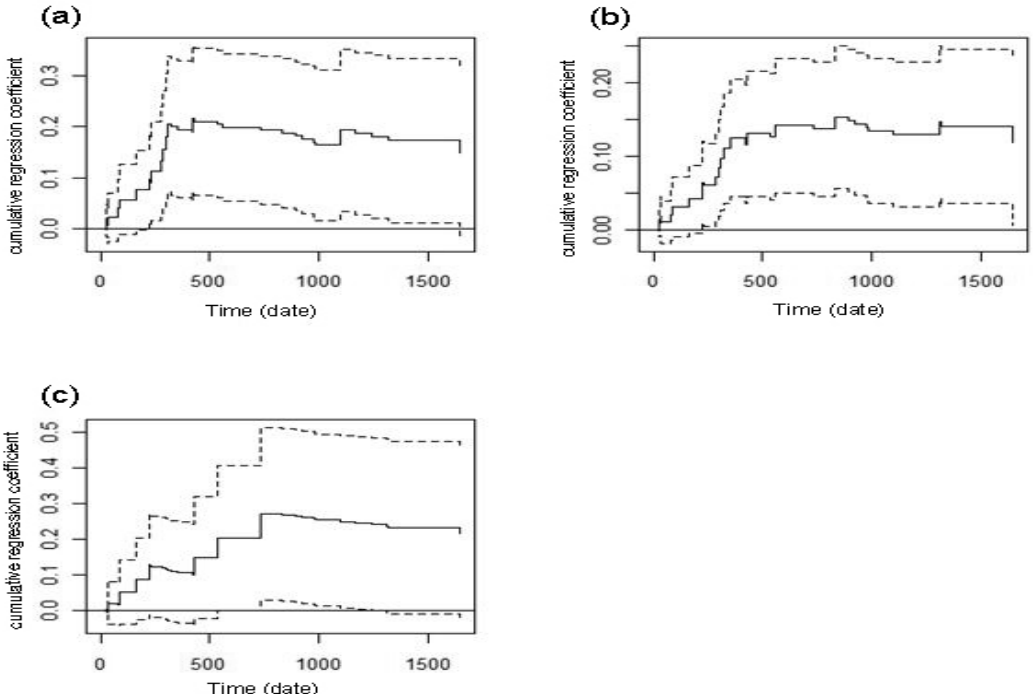
*خطای معیار استوار

می توان نتیجه گرفت که تاثیر HER2 در بیماران مبتلا به سرطان پستان در طول زمان تغییر می کند. نمودار برآورد خطر تجمعی بیماران در درجه بدخیمی تومور سوم نسبت به بیمارانی با درجه بدخیمی تومور اول دارای شیب افزایشی در تقریبا ۱۴ ماه اول پیگیری می باشد و از ماه ۱۴ام تا پایان طول پیگیری میزان خطر تجمعی تقریبا ثابت باقی مانده است. ضریب رگرسیونی تجمعی در نمودار برآورد خطر تجمعی بیماران با تعداد گره های درگیر بیش از ۱۰ نسبت به بیماران با تعداد گرهپ های درگیر صفر در ۲۰ ماه اول طول پیگیری افزایش یافته و پس از ۲۰ ماه تا پایان طول پیگیری کاهش جزئی یافته است. در هر سه نمودار چون در محدوده زمانی فواصل اطمینان ۹۵ درصد خط صفر را در بر نمی گیرد، متغیرهای HER2، درجه بدخیمی تومور و تعداد گره های درگیر افزایش جمعی معنی داری در میزان خطر در به ترتیب ۱۵ ماه اول، ۱۴ ماه اول و ۲۰ ماه اول طول پیگیری داشته اند.

[Downloaded from journal.nkums.ac.ir on 2026-11-23]

جدول ۳: تحلیل چندمتغیری عوامل مرتبط با بقای بیماران مبتلا به سرطان پستان با استفاده ازمدل مخاطرات جمعی آلن

متغیر		ضریب تجمعی رگرسیون	خطای معیار*	p-value
HER2	منفی	گروه پایه		
	مثبت	۰/۰۰۶	۰/۰۰۲	۰/۰۳
درجه بدخیمی تومور	I	گروه پایه		
	II	۰/۰۰۲	۰/۰۰۱	۰/۰۷
	III	۰/۰۰۸	۰/۰۰۲	<۰/۰۰۱
تعداد گره های درگیر	صفر	گروه پایه		
	یک تا ۳	-۰/۰۰۶	۰/۰۰۴	۰/۱۵
	بین ۳ تا ۱۰	۰/۰۰۶	۰/۰۰۴	۰/۱۲
	بیش از ۱۰	۰/۰۱	۰/۰۰۴	۰/۰۲
اندازه تومور	کمتر از ۲ سانتی متر	گروه پایه		



شکل ۱: a) برآورد خطر تجمعیHER2 مثبت در مقایسه باHER2 منفی، b) برآورد خطر تجمعی درجه بدخیمی تومور III در مقایسه با درجه بدخیمی تومورI، c) برآورد خطر تجمعی تعداد گره های درگیر بیش از ۱۰ در مقایسه با تعداد گره های درگیر صفر و فاصله اطمینان ۹۵ درصد در بیماران مبتلا به سرطان پستان

[Downloaded from journal.nkums.ac.ir on 2026-11-23]

بحث

در این پژوهش عوامل موثر بر بقای بیماران مبتلا به سرطان پستان که در سال‌های ۱۳۸۴ تا ۱۳۸۶ به بیمارستان فیاض‌بخش تهران مراجعه کردند، با استفاده از مدل‌های رگرسیونی مخاطرات جمعی آلن مورد بررسی قرار گرفت. هنگامی که توزیع پارامتری خطر مبنا برقرار نباشد و یا پیش‌فرض متناسب بودن خطرات در مدل متناسب کاکس برقرار نباشد، نتایج به دست آمده از این مدل‌ها معتبر نخواهد بود و مدل مخاطرات جمعی به عنوان جایگزینی مناسب برای مدل کاکس به کار می‌رود که در آن انحراف معیار برآوردها نسبت به مدل کاکس کوچک‌تر خواهد بود.

در این مطالعه سن و گیرنده استروژن در تحلیل تک-متغیره آلن به عنوان عامل معنی‌دار در بقای بیماران سرطان پستان شناخته نشدند که از نظر عدم معنی‌داری سن با مطالعه بالدی[۲۹] و از نظر عدم معنی‌داری گیرنده استروژن با مطالعه تورنر[۳۰] مطابقت داشت. با وجود آنکه متغیر سن به عنوان یک متغیر معنی‌دار در مدل در نظر گرفته نشد، اما علامت منفی آن نشان می‌دهد که احتمال ابتلای به مرگ در زنان جوانتر بیشتر از زنان مسن است. یکی از علت‌های این امر عدم توجه زنان جوان به انجام معاینات دوره‌ای و در نتیجه تشخیص بیماری در مرحله پیشرفته بیماری است.

اندازه تومور در تحلیل چند متغیره آلن معنی‌دار نبود که مطابق با نتیجه مطالعه تورنر بود ولی در پژوهش بالدی اندازه تومور بیش از ۵ سانتی‌متر از عوامل موثر در بقای بیماران شناخته شد ($p = ۰/۰۳$). در پژوهش حاضر درجه بدخیمی تومور در تحلیل تک‌متغیره معنی‌دار بوده و در تحلیل چندمتغیره درجه بدخیمی سوم به عنوان عامل پیش‌آگهی در بقای بیماران سرطان پستان شناخته شد که در مطالعه تورنر درجه بدخیمیII و III عوامل موثر در بقای بیماران سرطان پستان شناخته شدند. در این پژوهش نمودار برآورد خطر تجمعی بیماران در درجه بدخیمیIII نسبت به بیمارانی بادرجه بدخیمیI دارای شیب افزایشی در تقریبا ۱۴ ماه اول پیگیری می‌باشد و از ماه ۱۴ام تا پایان طول پیگیری میزان خطر تجمعی تقریبا ثابت باقی‌مانده است که در مطالعه تورنر نیز این افزایش برآورد خطر تجمعی در ۲۰ ماه اول دوره پیگیری در بیمارانی با درجه بدخیمی تومور II و III نسبت به بیماران با درجه بدخیمی I وجود داشت و از ماه ۲۰ ام به بعد تا پایان دوره پیگیری در بیماران سرطان پستان با درجه بدخیمی تومور II با اندکی افزایش و در بیماران با درجه بدخیمی III با اندکی کاهش ثابت باقی‌مانده است. گیرنده پروستروژن دراین مطالعه بر خلاف مطالعه تورنر عامل معنی‌دار در بقای بیماران شناخته شد.

با توجه به مزایای مدل جمعی با این حال به نظر می‌رسد تاکنون کاربرد آن اندک بوده و علت آن احتمالا به خاطر این است که این مدل تنها شامل شرایط ناپارامتری است[۱۶].

از جمله موانع موجود درهر پژوهشی ناقص بودن اطلاعات و پرونده‌های افراد تحت مطالعه می‌باشد که در این مطالعه ابتدا پرونده‌های ۲۰۹ بیمار استخراج شده و مورد بررسی قرار گرفت که ۵۶ بیمار به دلیل وجود داده‌های گمشده در پرونده از مطالعه کنار گذاشته شده و ۲۰ بیمار به علت تغییر آدرس، شماره تلفن و در موارد معدودی عدم همکاری خانواده‌های آن‌ها در جهت پاسخ‌گویی به سؤالات دارای وضعیت نامعلومی بوده و از مطالعه کنار گذاشته شدند.

نتیجه‌گیری

مدل مخاطرات جمعی آلن انعطاف‌پذیری کافی برای ورود اثر متغیرهای کمکی وابسته به زمان را نیز دارد. علی‌رغم تمایل بسیاری از محققین در استفاده از مدل کاکس در تحلیل داده‌های بقاء، مدل مخاطرات جمعی آلن این قابلیت را دارد که اثر متغیرهای مستقل را در طول زمان بررسی کند و دید بهتری به محقق در مطالعات پیش‌آگهی کننده بقاء ارائه دهد. مدل جمعی مقدار قدرمطلق مخاطره اضافی ناشی از اثر متغیرهای کمکی را اندازه می‌گیرد در حالی که مدل مخاطرات متناسب مقدار نسبی مخاطره اضافی را اندازه می‌گیرد. این امکان وجود دارد که مخاطره نسبی در طول زمان ثابت باشد (همان‌طور که در مدل کاکس با متغیرهای کمکی مستقل از زمان به عنوان یک پیش‌فرض باید برقرار باشد)، اما مخاطره جمعی در طول زمان تغییر می‌کند.

[Downloaded from journal.nkums.ac.ir on 2026-11-23]

آلن نشان داد که اگر یک متغیر کمکی از سایر متغیرهای کمکی در مدل مستقل باشد، آنگاه مدل رگرسیونی با حذف این متغیر، مشابه مدل رگرسیونی با حضور این متغیر است و فقط تابع خطرپایه $\beta_0(t)$ تغییر می‌کند. لازم به ذکر است که این موضوع در مورد مدل مخاطرات متناسب کاکس برقرار نیست[۱۳]. از سوی دیگر در بسیاری از داده‌ها مدل‌های جمعی تفسیر و برازش بهتری نسبت به مدل‌های ضربی دارند. مدل جمعی به سادگی قابل اجرا است و بسیار انعطاف‌پذیر بوده و خواص آن قابل‌فهم می‌باشد.

به دلیل مزایای ذکر شده است که در مطالعات مختلف از مدل جمعی برای تحلیل داده‌های سرطانی استفاده شده است[۱۸, ۳۱-۳۸]. برای داده‌های سرطان پستان زاهل، بالدی و تورنر نیز از مدل جمعی آلن استفاده کردند[۲۹, ۳۰, ۳۹].

تشکر و قدردانی

نویسندگان از پزشکان بیمارستان فیاض بخش تهران که امکان استفاده از بایگانی اطلاعات بیماران مراجعه کننده به بخش انکولوژی را فراهم نمودند، سپاسگزاری و قدردانی می‌نمایند.

References

1. World health organization regional office for the eastern Mediterranean Alexandria, Egypt, Guidelines for the Management Of Breast Cancer 1995.
2. Center of management of noncontiguous diseases, IRAN Ministry of Health and Medical Education, Cancer Registry Report 2004: 20-55.
3. Mahboubi A, Alvandi s, Navaei AR, Analysis of breast lesions on mammography, J Babol Med Univ 2005; 6(2): 52-55[persian].
4. Klein JP, Moeschberger ML, Survival analysis techniques for censored and truncated data, New York: Springer-Verlag 1997.
5. Hosmer DW, Lemeshow S, Applied Survival Analysis: Regression Modelling of Time to Event Data, New York John Wiley & Sons 1999.
6. Cox DR, Regression models and life tables (with discussion), Stat Soc 1972; 34:187-220.
7. Kleinbaum GD, Muller EK, Nizam A, Applied Regression Analysis and Multivariable Methods, New York: Springer 1998.
8. Vahdaninia M, Montazeri A, Breast cancer in Iran: a survival analysis, Asian Pac J Cancer Prev 2004; 5(2): 223-5[persian].
9. Mousavi SM, Mohagheghi MA, Mousavi Jerrahi A, Nahvijou A, Seddighi Z, Outcome of breast cancer in Iran: a study of Tehran center registry data, Asian Pac J Cancer Prev 2008; 9(2):275-78[persian].
10. Collett D, Modelling survival data in medical research, London: Chapman & Hall 1994.
11. Meyer BD, Unemployment insurance and unemployment spells, Econometrica 1990; 58: 775–82.
12. Bhat CR, A hazard-based duration model of shopping activity with nonparametric baseline specification and nonparametric control for unobserved heterogeneity, Methodological 1996; 30:189–207.
13. Aalen OO, A linear regression model for the analysis of life times, Stat Med 1989; 8: 907–25.
14. Martinussen T,The Aalen additive frailty hazards model 2008.
15. Martinussen T, Scheike TH , Dynamic Regression Models for Survival Data 2006.
16. Shuanglin Z, Wong MY, Wavelet Threshold Estimation for Additive Regression Models, 2003; 152-173.
17. Lim HJ, Zhang X, Semi-parametric additive risk models: Application to injury duration study, Accid Anal Prev 2009; 41: 211–6.
18. Lin DY, Ying Z, Semiparametric Analysis of the Additive Risk Model, Biometrika 1994; 81: 61–71.
19. Hougaard P, Analysis of Multivariate Survival Data, New York: Springer-Verlag 2000,

[Downloaded from journal.nkums.ac.ir on 2026-11-23]

20.Martinussen T, Scheike TH, A flexible additive multiplicative hazard model, Biometrika 2002; 89: 283-298.
21.Klein JP, Modelling competing risks in cancer studies, Stat Med 2006; 25:1015-1034.
22.Akcin HM, Direct Adjustment Method on Aalen's Additive Hazards Model for Competing Risks Data, Mathematics Theses 2008.
23.American joint committee on cancer AJCC Cancer staging manual. 3 ed, New York-Berlin: Springer-Verlag 2002.
24.Aalen OO, Further results on the non-parametric linear regression model in survival analysis, Stat Med 1993; 12:1569–88.
25.Aalen OO, Amodel for nonparametric regression analysis of counting process, New York: Springer 1980:1–25.
26.Mau J, On a graphical method for the detection of time-dependent effects of covariate in survival data, Appl Statist 1986; 35: 245–55.
27.Henderson R, Milner A, Aalen plots under proportional hazards, Appl tatist 1991; 40: 401– 9.
28.Therneau TM, Grambsch PM, Modeling Survival Data Extending the Cox Model, New York: Springer-Verlag 2000.
29.Baldi I, Ciccone G, Ponti A, Rosso S, Zanetti R, Gregori D, An Application of the Cox-Aalen Model for Breast Cancer Survival, Austrian journal of statistics 2006; 35(1):77–88.
30.Torner A, Proportional hazards and additive regression analysis of survival for severe breast cancer 2004.
31.Hosmer DW, Royston P, Using Aalen's linear hazards model to investigate time-varying effects in the proportional hazards regression model, The Stata Journal 2002; 2(4): 331-350.
32.Maroufizadeh S, Hajizadeh E, Baghestani AR, Fatemi SR, Prognostic factor for patients with gastric cancer using the Aalen's additive hazards model 2011: 120-126 [Persian].
33.Huiling C, Duchesne T, A Comparison Between the Additive and Multiplicative Risk Models 2005.
34.Martinussen T, Scheike TH, The additive hazards model with high-dimensional regressors, Lifetime Data Anal 2009; 15(3): 330-342.
35.Martinussen T, Scheike TH, Covariate selection for the semiparametric additive risk model, 2009; 36(4): 602-619.
36.Wenbin L, Liang Y, Analysis of competing risks data with missing cause of failure under additive hazards model, Statistica Sinica 2008; 18: 219-234.
37.Yin G, Cai J, Additive hazards model with multivariate failure time data, Biometrika 2004; 91(4): 801-818.
38.Huffer FW, McKeague IW, Weighted least squares estimation for Aalen's additive risk model, Journal of the American Statistical Association, 86(13):114-129.
39.Zahl PH, Regression analysis with multiplicative and time-varying additiveregression coefficients with examples from breast and colon cancer, Statistics in Medicine 2003; 22(7): 1113-1127.

[Downloaded from journal.nkums.ac.ir on 2026-11-23]

Survival analysis of patients with breast cancer using the Aalen's additive hazard model

*Moghadami Fard Z[1], abolghasemi J[2], asgari-darian A[3], Gohari M R[*4]*

[1] Student M.Sc in biostatistics, Tehran university of Medical science, Tehran, Iran
[2]Student PhD in biostatistics, Tehran university of Medical science, Tehran, Iran
[3] Assistant Professor of Ahwaz Jondi shapour of Medical Sciences, Tehran, Iran
[4]Assistant Professor of Biostatistic, Tehran university of Medical science, Tehran, Iran

***Corresponding Author:** Department of Statistics, School of Management and Medical Information Sciences, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran.
Email:m-gohari@sina.tums.ac.ir*

Abstract

***Background & Objectives**: The analysis of age and survival probabilities, today, is several decades old. The calculation of age average in different groups of human society and analysis of factors which are effective on it to access methods for increase of individual's health and age is one the daily concerns of scientists in different branches of biology and medicine. The objectives of this study were to assess the effects of prognostic factors on survival of patients with breast cancer using the Aalen additive hazards model, and to illustrate the advantage of Aalen's plot.*

***Materials & Methods**: during 2005-2007, 133 women with breast cancer were treated in Fayazbakhsh hospital, Tehran. All patients followed until 2011 April. To analysis data, Aalen's additive hazard model used. The graph of estimated cumulative regression function (Aalen s graph) was draw to analyze the effect of independent variable during time.*

***Results**: Significant factors in univariate analysis was entered into multivariable analysis of Allen`s additive hazard model. HER۲, third tumor malignancy grade and the number of positive lymph nodes more than ۱۰ were recognized as significant factors in patient`s survival in multivariable model.*

***Conclusion**: Additive hazard model is used as a suitable substitution for Cox model. In which standard deviation of estimations will be smaller than Cox model.*

***Key Words**: breast cancer, survival, Aalen's additive hazard model.*

[Downloaded from journal.nkums.ac.ir on 2026-11-23]