

مقایسه مدل‌های بیزی پارامتریک در تحلیل عوامل مؤثر بر میزان بقای بیماران مبتلا به سرطان معده

احمد رضا باغستانی^۱، ابراهیم حاجی زاده^۲، سید رضا فاطمی^۳

^۱ در زمان اجرای پژوهش: دانشجوی دوره دکتری آمار زیستی دانشگاه تربیت مدرس، تهران. نشان فعلی: استادیار، گروه ریاضی، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد تهران جنوب، ایران

^۲ دانشیار، گروه آمار زیستی، دانشگاه تربیت مدرس، تهران، ایران

^۳ مرکز تحقیقات گوارش و کبد، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران

نویسنده مسئول: ابراهیم حاجی زاده، آدرس: تهران، خیابان جلال آل احمد، دانشگاه تربیت مدرس، دانشکده علوم پزشکی، گروه آمار زیستی. تلفن: ۸۲۸۸۴۵۲۴، شماره: ۸۲۸۸۴۵۵۵، پست

الکترونیک: hajjzadeh@modares.ac.ir

تاریخ دریافت: ۱۳۸۸/۵/۲۶؛ پذیرش: ۱۳۸۹/۴/۱۲

مقدمه و اهداف: در اکثر تحقیقات پزشکی که هدف بررسی توزیع بقا است از روش‌های کلاسیک مانند رگرسیون کاکس و مدل‌های پارامتری استفاده می‌شود، حال آن که مدل‌های بیزی مزیت‌هایی نسبت به حالت کلاسیک دارند. هدف از مطالعه حاضر، مقایسه مدل‌های بیزی پارامتریک در تحلیل بقای بیماران مبتلا به سرطان معده است.

روش کار: این تحقیق یک مطالعه همگروه تاریخی است که از طریق مراجعه به پرونده بیماران مبتلا به سرطان معده که از تاریخ دی ۱۳۸۲ لغایت دی ۱۳۸۶ در بخش گوارش بیمارستان طالقانی تهران تحت درمان بودند، انجام شد. برای بررسی عوامل مؤثر بر بقای بیماران از مدل بیزی پارامتری در حالت سانسور فاصله‌ای استفاده گردید و معیار مقایسه برای انتخاب بهترین مدل، معیار اطلاع انحرافی (DIC) بود.

نتایج: نتایج حاصل نشان داد میزان بقا به سن هنگام تشخیص بیماری و اندازه تومور بستگی دارد. برای بیمارانی که سن آن‌ها هنگام تشخیص بیماری کمتر می‌باشد، میزان بقا بیشتر است و در مورد بیمارانی که اندازه تومور در آن‌ها کوچک‌تر می‌باشد، نیز میزان بقا بیشتر است. بر طبق ملاک DIC، مدل لگ نرمال نسبت به سایر مدل‌ها بیزی مناسب‌ترین مدل تشخیص داده شد.

نتیجه‌گیری: نتایج این مطالعه نشان داد که در بین مدل‌های بیزی پارامتری، مدل لگ‌نرمال قادر به برآزش بهتر است. همچنین این مطالعه نشان داد سن بیمار در زمان تشخیص و اندازه تومور از عوامل مهم مرتبط با بقای بیماران مبتلا به سرطان معده هستند. در نتیجه در صورت تشخیص این بیماری در سنین پایین‌تر و مراحل اولیه پیشرفت بیماری، طول مدت بقای بیماران افزایش می‌یابد.

واژگان کلیدی: روش بیزی، سانسور فاصله‌ای، مدل پارامتریک، سرطان معده، میزان بقا

مقدمه

آن، زمان دقیق رخداد مشخص نیست و فقط می‌دانیم که پیشامد در یک باره زمانی مثل زمان بین 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 (۴،۵). علیرغم اینکه رویکرد بیزی نسبت به رویکرد کلاسیک، دارای مزایایی است (۶)، با این حال در مطالعاتی که در ایران انجام شده، تمایل به استفاده از رویکرد کلاسیک بیشتر از رویکرد بیزی است، زیرا در مدل‌های بیزی برای تجزیه و تحلیل داده‌ها، احتیاج به استفاده از روش‌های پیچیده‌ای مثل روش زنجیر مارکوف مونت کارلویی (MCMC) و

سرطان به عنوان یک بیماری غیر واگیر، دومین علت مرگ و میر را پس از بیماری‌های قلبی و عروقی به خود اختصاص داده است (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).

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

تلفنی وضعیت بقای آن‌ها مورد بررسی قرار گرفت. داده‌های این بیماران توسط مرکز تحقیقات گوارش و کبد دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی تهران جمع‌آوری گردید. زمان بقای بیماران با تفریق تاریخ تشخیص بیماری از تاریخ فوت یا سانسور شدن بیمار بر حسب ماه محاسبه گردید (سانسور راست). به دلیل اینکه برای بعضی از بیماران متوفی، داده‌های مربوط به زمان مرگ فقط در یک بازه زمانی در اختیار بود، داده‌ها از نوع سانسور فاصله‌ای در نظر گرفته شدند. وضعیت بقای بیماران برحسب مدل‌های پارامتری بیزی 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 بررسی قرار گرفت و بهترین مدلی که به داده‌ها برازش یافته، انتخاب شد. لازم بذکر است که این پژوهش در کمیته اخلاق مرکز تحقیقات گوارش و کبد بیمارستان طالقانی به تصویب رسیده است.

یافته‌ها

در مجموع ۱۷۸ بیمار مبتلا به سرطان معده به این مطالعه وارد شدند. دامنه تغییرات سن این بیماران ۲۸ تا ۸۳ سال با میانگین ۵۸/۵ سال (SD=۱۲/۸) بود. ۲۰٪ بیماران کمتر از ۴۸ سال داشتند و تنها ۵٪ بیماران سن پایین ۳۵ سال داشتند و میانه 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 اندازه تومور ۷۳٪ از بیماران بیشتر از ۳۵ میلی‌متر بوده است. جداول شماره ۱ تا ۳ نتایج برازش برای هر سه مدل بیزی را برای عوامل مؤثر بر بقای بیماران مبتلا به سرطان معده نشان می‌دهد.

در جداول شماره ۱ تا ۳ مشاهده می‌شود که در تحلیل بقا با استفاده از رویکرد بیزی مدل‌های پارامتری، در هر سه مدل ذکر شده، اندازه تومور و سن هنگام تشخیص بیماری، به عنوان عوامل خطر مؤثر بر بقای بیماران شناخته شده است.

ملاک اطلاع انحرافی برای سه مدل فوق در جدول شماره ۴ آمده است.

با استفاده از معیار DIC دیده می‌شود که بهترین مدل برازش شده مدل لگ‌نرمال است. با استفاده از این مدل دیده می‌شود که با افزایش سالانه سن، خطر مرگ ۱/۰۱ برابر (۱/۰۲-۱/۰۱ CI: ۰/۹۵) خواهد شد و خطر مرگ بیمارانی که اندازه تومور آن‌ها بیشتر از ۳۵ میلی‌متر است، ۱/۸۱ برابر

الگوریتم نمونه‌گیری گیبس (Gibbs sampling algorithm) وجود دارد.

هدف از این مطالعه، مقایسه مدل‌های پارامتری بیزی نمائی، وایبل و لگ‌نرمال برای بررسی عوامل مؤثر بر بقای بیماران مبتلا به سرطان معده در حالت سانسور فاصله‌ای است. این بیماران در بخش گوارش بیمارستان طالقانی تهران تحت درمان بوده‌اند.

روش کار

در این تحقیق از مدل‌های نمائی و وایبل و لگ‌نرمال در حالت بیزی استفاده شد. توابع بقا این سه مدل به صورت زیر می‌باشند:

تابع بقا مدل نمایی

$$S(t; x; \beta_0, \beta_1) = \exp(-\exp(\beta_0 + \beta_1 \times x) \times t)$$

تابع بقا مدل وایبل

$$S(t; x; \beta_0, \beta_1, \alpha) = \exp(-\exp(\beta_0 + \beta_1 \times x) \times t^\alpha)$$

تابع بقا مدل لگ‌نرمال

$$S(t; x; \beta_0, \beta_1, \sigma) = 1 - \phi\left(\frac{\ln t - \exp(\beta_0 + \beta_1 \times x)}{\sigma}\right)$$

به دلیل عدم وجود ایده خاصی درباره توزیع‌های پیشین، توزیع پارامترهای β_0 و β_1 ناآگاهی‌بخش (Noninformative) و بنابراین توزیع پیشین این پارامترها توزیع نرمال با میانگین ۰ و واریانس ۱۰۰۰ در نظر گرفته شد و با استفاده از نرم افزار Winbugs برنامه‌هایی برای هر سه توزیع نمایی و وایبل و لگ‌نرمال نوشته شد و برآورد بیزی آن‌ها بوسیله روش MCMC بدست آمد.

معیار مقایسه

در آمار کلاسیک، میزان برازش مدل توسط ملاک آکائیک (AIC) اندازه‌گیری می‌شود و بر اساس آن مدلی که دارای کمترین مقدار آکائیک باشد به عنوان مناسب‌ترین مدل انتخاب می‌شود. یکی از ملاک‌های مورد استفاده در بخش معیارهای مقایسه‌ای بیزی، معیار اطلاع انحرافی (DIC) است که توسط اشپیگل هالتر و همکاران (۷) ارائه شده است. بر اساس این معیار نیز، مدلی که دارای کمترین مقدار DIC است، به عنوان بهترین مدل انتخاب می‌شود.

داده‌ها

داده‌های این مطالعه، متعلق به یک مطالعه آینده‌نگر تاریخی است که پس از حذف داده‌هایی که مشاهدات گمشده داشتند، تعداد ۱۷۸ بیمار مبتلا به سرطان معده که از تاریخ دی ۱۳۸۲ لغایت دی ۱۳۸۶ در بخش گوارش بیمارستان طالقانی تهران تحت درمان بودند، از طریق بازخوانی پرونده‌های بیماران و پیگیری

جدول شماره ۱- نتایج مدل بیزی نمائی در آنالیز بقا بیماران مبتلا به سرطان معده

| متغیر | گروه پایه | نسبت خطر (RR) | فاصله معتبر ^۱ ۹۵٪ |
|------------------------|---------------------|---------------|------------------------------|
| جنس | مرد | ۰/۸ | (۰/۴۶، ۱/۴۲) |
| سن هنگام تشخیص بیماری* | ----- | ۱/۰۳ | (۱/۰۱، ۱/۰۵) |
| وضعیت متاساز | ندارد | ۱/۴۹ | (۰/۷۳، ۲/۸۹) |
| اندازه تومور* | کمتر از ۳۵ میلی‌متر | ۲/۲۹ | (۱/۳۰، ۴/۲۲) |

* معنی‌دار در سطح ۵٪

جدول شماره ۲- نتایج مدل بیزی وایبل در آنالیز بقا بیماران مبتلا به سرطان معده

| متغیر | گروه پایه | نسبت خطر (RR) | فاصله معتبر ^۱ ۹۵٪ |
|------------------------|---------------------|---------------|------------------------------|
| جنس | مرد | ۰/۷۹ | (۰/۴۷، ۱/۳۴) |
| سن هنگام تشخیص بیماری* | ----- | ۱/۰۳ | (۱/۰۱، ۱/۰۵) |
| وضعیت متاساز | ندارد | ۱/۵۰ | (۰/۷۲، ۳/۰۱) |
| اندازه تومور* | کمتر از ۳۵ میلی‌متر | ۲/۳۳ | (۱/۳۷، ۴/۵۵) |

* معنی‌دار در سطح ۵٪

جدول شماره ۳- نتایج مدل بیزی لگ‌نرمال در آنالیز بقا بیماران مبتلا به سرطان معده

| متغیر | گروه پایه | نسبت خطر (RR) | فاصله معتبر ^۱ ۹۵٪ |
|------------------------|---------------------|---------------|------------------------------|
| جنس | مرد | ۰/۸۵ | (۰/۶۱، ۱/۱۸) |
| سن هنگام تشخیص بیماری* | ----- | ۱/۰۱۷ | (۱/۰۱۱، ۱/۰۲۴) |
| وضعیت متاساز | ندارد | ۱/۲۰ | (۰/۷۷، ۱/۸۷) |
| اندازه تومور* | کمتر از ۳۵ میلی‌متر | ۱/۸۱ | (۱/۳۷، ۲/۶۱) |

* معنی‌دار در سطح ۵٪

استنباط‌ها برای نمونه‌های کوچک یا متوسط نمی‌تواند مورد استفاده قرار گیرد (۷). هدف از این مطالعه، مقایسه مدل‌های بیزی پارامتریک در تحلیل بقای بیماران مبتلا به سرطان معده می‌باشد و برای مقایسه مدل‌ها از ملاک اطلاع انحرافی استفاده شده است. نتایج نشان‌دهنده این است که بهترین مدل بیزی برازش شده به داده‌های سرطان معده، مدل لگ‌نرمال است.

بر مبنای نتایج هر سه مدل، سن در زمان تشخیص یکی از عوامل مرتبط با بقا بیماران شناخته شد که مشابه نتایج برخی مطالعات قبلی است. اروکس و همکاران (۸) در مطالعه خود بر روی ۲۴۶ بیمار مبتلا به سرطان معده، سن را به عنوان یک عامل معنی‌دار معرفی کردند. در عین حال، هاگستودت و همکاران (۹) با

جدول شماره ۴- مقادیر ملاک اطلاع انحرافی برای سه مدل نمائی،

وایبل و لگ‌نرمال

| مدل | ملاک اطلاع انحرافی (DIC) |
|----------|--------------------------|
| نمائی | ۶۰۴/۲ |
| وایبل | ۵۹۹/۸ |
| لگ‌نرمال | ۵۹۸/۷ |

(۹۵CI: ۱/۲۷-۲/۶۱) بیمارانی است که اندازه تومور آن‌ها کمتر از ۳۵ میلی‌متر است.

بحث

پژوهشگران در زمینه پزشکی اغلب تمایل دارند که در تحلیل عوامل مؤثر 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 شده باشند که خود باعث تقلیل داده‌ها می‌شود، رویکرد بیزی نسبت به رویکرد غیر بیزی مزیت‌هایی دارد (۶). از جهات دیگر در اکثر مطالعات انجام شده در ایران بر روی سرطان معده، با توجه به کثرت عوامل مؤثر احتمالی، اندازه نمونه کم بوده و از سوی دیگر در آنالیز بقا، وجود حتی یک داده گمشده (missing) در یکی از عوامل تأثیرگذار احتمالی، باعث حذف کلی فرد از نمونه می‌شود، که این خود منجر به تقلیل تعداد نمونه می‌گردد. از طرفی رویکرد غیر بیزی مبتنی بر تقریب نرمال است که فقط در نمونه‌های بزرگ صادق است و فواصل اطمینان بدست آمده فقط با شرط اندازه نمونه بزرگ قابل اعتماد است و این

نتیجه‌گیری

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 تأثیرگذار احتمالی، ضرورت بیشتر استفاده از رویکرد بیزی را در تحلیل بقا تأکید می‌کند. امروزه رویکرد بیزی پارامتری در تحلیل مدل‌های پیچیده بقا با استفاده از روش‌های زنجیر مارکوف مونت کارلوئی 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 هستند. در نتیجه در صورت تشخیص این بیماری در سنین پایین‌تر و مراحل اولیه پیشرفت بیماری، طول مدت بقای بیماران افزایش می‌یابد.

تشکر و قدردانی

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

استفاده از مدل کاکس نشان دادند که بقا برای بیماران جوان‌تر بیشتر است. اندازه تومور در پژوهش حاضر، یکی دیگر از عوامل مؤثر بر بقای بیماران نتیجه‌گیری شد. این نتیجه نیز با مطالعه اورسنیگو و همکاران (۱۰) که در سال ۲۰۰۵ انجام گرفت مطابقت دارد. همچنین کوبرن (۱۱) در مطالعه‌ای بر روی بیماران مبتلا به سرطان معده در آمریکا و سیورت و همکاران (۱۲) در یک آنالیز ده ساله در آلمان و استرالیا، اندازه تومور را به عنوان یک عامل خطر معنی‌دار نتیجه گرفتند. در مطالعه حاضر متاستاز به اندام‌های مجاور رابطه معنی‌داری با میزان بقای بیماران نشان نداد که برخلاف برخی مطالعات مشابه، مانند مطالعات اورسنیگو و همکاران (۱۳) و کوستا و همکاران (۱۴) بود. در این مطالعه، اختلاف معنی‌دار بین خطر نسبی مرگ و جنسیت بیمار یافت نشد. دامهیوس و تیلانوس (۱۵) در مطالعه‌ای که براساس اطلاعات ۲۷۷۳ بیمار مبتلا به سرطان معده در مرکز ثبت سرطان رتردام انجام داده‌اند نیز به این نتیجه دست یافتند که بین میزان بقای زنان و مردان اختلافی وجود ندارد.

در انجام این پژوهش با مشکلاتی مواجه بودیم که از آن جمله میتوان به نقص در پرونده‌های پزشکی بیماران، نقص در گزارشات پاتولوژی بیماران از قبیل stage تومور، تغییر شماره‌های تلفن بیماران اشاره کرد.

منابع

- Murray CJL, 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.
- Pisani P, Parkin DM, Bray F, Ferlay J (1990). Estimates of the worldwide mortality from 25 cancers in. *Int J Cancer* 1999; 83: 18-29.
- Toossens IV, Gehoers J. Nutrition and gastric cancer. *Nutr Cancer*. 1981; 2: 250-61.
- Lindsey, JC. A study of interval censoring in parametric regression models, *Lifetime Data Analysis*. 1998; 4: 329-54.
- Lawless JF. Parametric models in survival analysis. In *encyclopedia of Biostatistics*. Armitage P. and Colton T, Wiley: New York, 1997; 32: 543-64.
- Congdon, P. *Applied Bayesian Modelling*, 2003, England, Wiley.
- Spiegelhalter DJ, Best NG, Carlin Bp, vandall linde A. Bayesian measures of model complexity and fit. *Journal of Royal statistical Society B*, 2002; 64: 583-39.
- Arveux P, Faivre J, Boutron M-C, et al. Prognosis of gastric carcinoma after curative surgery. A population-based study using multivariate crude and relative survival analysis. *Dig Dis Sci* 1992; 37: 757-63.
- Haugstvedt TK, Viste A, Eide GE, Soˆreide 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; 80:475-8.
- Orsenigo E, Carlucci M, Braga M, Tomajer V, Di Palo S, Tamburini A, Di Carlo V, Staudacher C. Prognostic factors of gastric neoplasms: experience with 1,074 cases undergoing surgical treatment at a single center. *Suppl Tumori*. 2005 May-Jun; 4: S86-7
- Coburn NG, Swallow CJ, Kiss A, Law C. Significant regional variation in adequacy of lymph node assessment and survival in gastric cancer. *Cancer*. 2006 Nov 1; 107: 2143-51.
- Siewert JR, Bottcher K, Stein HJ, et al. Relevant prognostic factors in gastric cancer: ten-year results of the German Gastric Cancer Study. *Ann Surg*. 1998; 228: 449-61.
- Orsenigo E, Carlucci M, Braga M, Tomajer V, Di Palo S, Tamburini A, et al. Prognostic factors of gastric neoplasms: experience with 1,074 cases undergoing surgical treatment at a single center. *Suppl Tumori* 2005; 4: S86-7.
- Costa ML, De Cassia Braga Ribeiro K, Machado MA. Prognostic score in gastric cancer: the importance of a conjoint analysis of clinical, pathologic, and therapeutic factors. *Ann Surg Oncol* 2007; 14: 362-4.
- Damhuis RA, Tilanus HW. The influence of age on resection rates and postoperative mortality in 2773 patients with gastric cancer. *Eur J Cancer* 1995; 31A: 928-31.