

تحلیل بقای بیماران مبتلا به سرطان پستان با مدل غیر یکنواخت چندحالتی

حمید رشیدی^۱، مهدی رهگذر^۲، فریبرز مکاریان^۳، الهام معظم^۴، اکبر بیگلریان^{*۲}

^۱ دانشجوی کارشناس ارشد آمار زیستی، گروه آمار زیستی، دانشگاه علوم بهزیستی و توانبخشی، تهران، ایران

^۲ دانشیار، گروه آمار زیستی، دانشگاه علوم بهزیستی و توانبخشی، اصفهان، ایران

^۳ استادیار، فوق تخصص هماتولوژی و انکولوژی، دانشکده پزشکی، مرکز تحقیقات پیشگیری از سرطان، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، تهران، ایران

^۴ مربی، مرکز تحقیقات پیشگیری از سرطان، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

* نویسنده مسئول: اکبر بیگلریان، دانشیار، گروه آمار زیستی، دانشگاه علوم بهزیستی و توانبخشی، تهران، ایران. ایمیل: abiglarian@uswr.ac.ir

DOI: 10.21859/jhpm-05041

چکیده

مقدمه: مدل چندحالتی برای بررسی روند طبیعی پیشرفت بیماری قابل استفاده است. هدف از مطالعه حاضر تحلیل بقای بیماران مبتلا به سرطان پستان با مدل غیر یکنواخت چندحالتی بود. **روش کار:** در این مطالعه توصیفی از نوع طولی، اطلاعات مربوط به ۵۷۳ بیمار زن مبتلا به سرطان پستان که طی سال‌های ۱۳۷۷ تا ۱۳۸۴ به بیمارستان سیدالشهدای اصفهان مراجعه و تا اردیبهشت ۱۳۹۴ پیگیری شده بودند، بررسی شد. برای تحلیل داده‌ها از نرم‌افزار R نسخه ۳٫۲٫۲ استفاده شد. **یافته‌ها:** میانگین و انحراف معیار سنی زنان $47/2 \pm 10/8$ بود. احتمال انتقال از وضعیت درمان اولیه به وضعیت بهبودی ۲۵ درصد بود. خطر نسبی انتقال از وضعیت درمان اولیه به وضعیت بهبودی، در یک دوره ۵ ساله، ۹ برابر گردید. میانگین زمان ماندگاری در وضعیت‌های مختلف بیماری برای درمان اولیه ۳/۸۵ سال، برای بهبودی ۱/۱۱ سال و برای وضعیت متاستاز ۰/۰۴ سال به دست آمد.

نتیجه‌گیری: بر اساس احتمالات تغییر وضعیت بیماری و میانگین ماندگاری به دست آمده در هر مرحله، درمان‌گران می‌توانند اقدامات درمانی مناسبی برای بیماران اتخاذ نمایند. این اقدامات به‌خصوص در وضعیت درمان اولیه مهم بوده و توصیه می‌شود.

تاریخ دریافت مقاله: ۱۳۹۵/۰۲/۱۱

تاریخ پذیرش مقاله: ۱۳۹۵/۰۴/۲۹

واژگان کلیدی:

تحلیل بقا

مدل بقای چندحالتی

سرطان پستان

تمامی حقوق نشر برای انجمن علمی پرستاری ایران محفوظ است.

مقدمه

عود بیماری و مرگ، پیشامدهای مورد علاقه پژوهشگران در تحلیل بقای بیماری‌های بلند مدت هستند که در آن عود بیماری را به‌عنوان پیشامد بازگشتی و مرگ را به‌عنوان پیشامد پایانی در نظر می‌گیرند [۸]. در عین حال، با توجه به انتقال از وضعیت اولیه به وضعیت پایانی مانند متاستاز یا مرگ، که این وضعیت پس از عمل جراحی یا شروع نوعی از درمان رخ می‌دهد؛ می‌توان احتمالات انتقال را برآورد کرد. در برخی از مطالعات بالینی می‌توان بیش از یک نقطه پایانی برای پیشامد مورد نظر تعریف کرد. برای مثال در سرطان پستان بهبودی، متاستاز یا مرگ را می‌توان به‌عنوان نقطه پایانی در نظر گرفت [۹]. در چنین مواردی از روش‌هایی که به‌طور هم‌زمان چندین علت رقیب را بررسی می‌کنند، مانند شکست درمان به دلیلی غیر از بیماری مورد مطالعه، از مدل خطرهای رقابتی استفاده می‌شود و یا از روش‌هایی که چگونگی سیر تکامل وضعیت بیمار را در

سرطان از رشد سلولی غیرطبیعی کنترل نشده به وجود می‌آید و منجر به از بین رفتن کارکرد طبیعی بافت‌های سالم اطراف آن می‌شود [۱]. دومین علت مرگ در جهان است [۲] و به‌عنوان یک مشکل بهداشتی هزینه‌بر در تمام کشورهای جهان مطرح می‌باشد [۳]. سرطان پستان یک مشکل بهداشتی زنان در دنیا بوده که هر ساله در حدود ۱/۶۷ میلیون مورد تشخیص برای آن گزارش شده است [۴] به‌طوری که ۳۱ درصد تمام سرطان‌های زنان در ایالت متحده آمریکا و ۱۸ درصد تمام مرگ‌های ناشی از سرطان مربوط به سرطان پستان است [۵]. برای ایران سالانه ۵۰۰۰۰ ابتلا گزارش شده [۲] و این در حالی است که حدود ۲۱ درصد از کل موارد گزارش شده سرطان در زنان مربوط به سرطان پستان بدخیم بوده [۶] و در حدود ۷۰ درصد در مراحل پیشرفته بیماری مراجعه می‌کنند [۷].

همچنین، مشخصات تومور و تعداد گره‌های لنفاوی درگیر نرخ مرگ بیماران را افزایش و تشخیص به موقع در درمان این بیماری مؤثر گزارش شد [۱۸]. هدف از مطالعه حاضر تحلیل بقای بیماران مبتلا به سرطان پستان با مدل غیر یکنواخت چندحالتی بود.

روش کار

روش این مطالعه توصیفی از نوع طولی بود. داده‌های مورد مطالعه مربوط به ۶۳۳ بیمار زن مبتلا به سرطان پستان بود که از سال ۱۳۷۷ تا ۱۳۸۴ به بیمارستان سیدالشهدای اصفهان مراجعه کرده بودند و بیماری آن‌ها مورد تأیید قرار گرفته و حداقل یک نوع درمان اولیه که شامل جراحی، شیمی‌درمانی، هورمون‌درمانی و رادیوتراپی بود را دریافت کردند. اطلاعات این بیماران از روی پرونده‌های موجود در بیمارستان با همکاری مرکز تحقیقات پیشگیری از سرطان اصفهان جمع‌آوری و بیمارانی که تنها یک وضعیت را تجربه کرده بودند و بنا به دلایلی اطلاعات آن‌ها در دست نبود، از مطالعه خارج شدند. در مجموع اطلاعات ۵۷۳ بیمار به‌عنوان نمونه مورد مطالعه قرار گرفت. متغیرهای مستقل استفاده شده در این مطالعه سن بیمار، سایز تومور، تعداد غدد لنفاوی درگیر تقسیم بر تعداد غدد لنفاوی خارج شده، وضعیت گیرندگی استروژن، وضعیت گیرندگی پروژسترون، وضعیت گیرندگی هورمون رشد اپیدرمی انسانی و وضعیت گیرندگی هورمون P53 (یک پروتئین که فقدان آن خطر ابتلا به سرطان را افزایش می‌دهد) بودند. این بیماران از زمان شروع درمان اولیه تا اردیبهشت ۹۴ از لحاظ انتقال بین وضعیت‌های موجود که شامل درمان اولیه، بهبودی، متاستاز و مرگ است، پیگیری شدند. به این مفهوم که هر بیمار بعد از دریافت درمان اولیه حداقل یکی از وضعیت‌های متاستاز، بهبودی یا مرگ را تجربه کرد. امکان انتقال از اولین وضعیت به هر وضعیت دیگر وجود دارد ولی متاستاز و بهبودی فقط به یکدیگر و مرگ قابل انتقال هستند.

برای تحلیل، مدل زمان پیوسته مارکف به داده‌ها برآزش داده شد و با استفاده از روش بیشینه درستنمایی، پارامترهای مدل یعنی نرخ‌های انتقال برآورد گردید. در عین حال، نسبت مخاطره برآورد گردید. مقادیر بزرگ‌تر از یک نشان می‌دهد که آن گروه نسبت به گروه مبنا در معرض خطر بیشتری برای رخداد پیشامد مورد نظر قرار دارد [۱۹]. همچنین میانگین زمان ماندگاری در هر وضعیت بیماری برآورد گردید [۲۰]. تجزیه و تحلیل داده‌ها با کمک بسته MSM [۲۱] موجود در نرم‌افزار R نسخه ۳،۲،۲ انجام پذیرفت.

طول زمان مشخص می‌کند، یعنی مدل چند-حالتی (Multi-State Model) استفاده می‌شود که به‌عنوان مدل‌هایی از فرایندهای تصادفی تعریف می‌شوند. در مدل چند-حالتی تمرکز بر روی انتقال از وضعیتی به وضعیت دیگر است [۹-۱۱]. این مدل‌ها تعمیمی از مدل‌های خطی تعمیم‌یافته هستند و در مدل‌سازی داده‌هایی با ساختار طولی، با در نظرگیری وابستگی بین مشاهدات، بسیار کارا عمل می‌کنند [۱۰، ۱۱]. یک فرایند چندحالتی یک فرایند احتمالاتی است و از طریق احتمالات انتقال بین حالت‌های مختلف مشخص می‌شود. در Markov Model، شدت‌های انتقال، فقط از طریق وضعیت فعلی به تاریخچه فرایند بستگی دارد. در این مدل‌ها، احتمالات انتقال از طریق شدت‌های انتقال و با حل معادلات تفاضلی پیش‌روی کولموگوروف می‌تواند محاسبه شود [۱۲، ۱۳]. در مدل‌های زمان یکنواخت مارکوف (Time Homogeneous Markov Models)، فرض بر این است که تمام شدت‌های انتقال، به‌عنوان تابع‌هایی از زمان، ثابت باشند. بنابراین، هر احتمال انتقال فقط به $t-s$ بستگی دارد (که در آن t زمان و s یک فضای حالت متناهی است). اما در مدل‌های نیمه‌مارکوف (Semi-Markov Models)، تغییر وضعیت نه تنها به حالت فعلی، بلکه به زمان ورود به حالت دیگر بستگی دارد [۱۳]. در برخی از موارد، ممکن است برقراری فرضیه همگنی غیر واقعی باشد و لذا یک مدل غیریکنواخت (Non-Homogeneous) مورد نیاز باشد [۱۴، ۱۵].

در برخی از مطالعات مربوط به تحلیل بقای سرطان پستان از مدل‌های چند-حالتی استفاده شده است. در یک مطالعه، از داده‌هایی که گروه مطالعاتی سرطان پستان آلمان در اختیار داشت، بقای بیماران در یک مدل چند-حالتی درمان جراحی، رخداد عود و مرگ بررسی و گزارش شد که وارد کردن متغیر پیشگوه‌های وابسته به زمان در ساختار مدل می‌تواند نتایج مفیدتری را نسبت به ساختار مستقل از زمان به همراه داشته باشد [۱۶]. در مطالعه‌ای دیگر، از مدل چند-حالتی روند بیماری سرطان پستان پیش‌بینی شد. مدل استفاده شده در این مطالعه، شامل چهار وضعیت عود موضعی بیماری، متاستاز دور، رخداد همزمان عود موضعی و متاستاز دور و مرگ به عنوان مرحله نهایی بود. در این مطالعه از احتمالات برآورد شده گذار بین دو وضعیت از بیماری، برای پیش‌بینی روند بیماری استفاده شد [۹]. مطالعات انجام شده در ایران نشان داد زمان بستری و زمان صرف شده در فاز تشخیصات بالینی افراد مبتلا به سرطان، با مدل زنجیره مارکف (Chain Markov Model) دو پارامتری، نقش مهمی در طراحی و ارزیابی برنامه‌های مربوط به غربالگری ایفا می‌کنند [۱۷].

یافته‌ها

طول پنج سال یک فرد بیمار مبتلا به سرطان پستان که در حال حاضر در وضعیت درمان اولیه می‌باشد با احتمال ۶۹ درصد در همان وضعیت باقی می‌ماند، با احتمال ۲۵٪ بهبود می‌یابد، با احتمال ۲ درصد متاستاز دچار متاستاز می‌شود و با احتمال ۳ درصد فوت خواهد کرد (جدول ۲).

مدل زمان ناهمگن چند-حالتی با حضور متغیرهای مستقل به داده‌ها برازش داده شد و مخاطره‌های نسبی برای هر کدام از سطوح انتقال، برآورد گردید (جدول ۳). نتایج نشان داد در یک دوره ۵ ساله خطر رفتن از درمان اولیه به بهبودی ۹/۰۵ برابر می‌شود. نسبت‌های مخاطره برآورد شده حاصل از برازش این مدل، افزایش در نرخ شروع از مرحله درمان اولیه به بهبودی و همچنین متاستاز به بهبودی در یک دوره ۵ ساله را نشان می‌دهند.

میانگین زمان ماندگاری بیماران در وضعیت‌های مختلف سرطان پستان محاسبه گردید (جدول ۴). بیش‌ترین زمان ماندگاری تحت تأثیر متغیرهای مستقل مربوط به درمان اولیه برابر ۳/۸۵ سال به دست آمد.

از ۵۷۳ زن مبتلا به سرطان پستان، ۳۳ درصد از وضعیت‌های درمان اولیه، بهبودی و یا متاستاز به وضعیت مرگ رسیدند (جدول ۱). میانگین سنی زنان مطالعه شده، $47/19 \pm 10/77$ سال با میانه سنی ۴۶ سال به دست آمد.

جدول فوق، یک روش مناسب برای نمایش تعداد دفعاتی است که هر جفت از وضعیت‌ها در زمان‌های متوالی رخ می‌دهند [۲۱]. به این معنی که هر بیمار می‌تواند در دفعات مختلف از درمان‌های اولیه به وضعیت بهبودی یا متاستاز منتقل شود و لذا برای هر بیمار بیش از یک بار ثبت اطلاعات زمانی وجود دارد، اما انتقال به وضعیت پایانی مرگ فقط یک بار رخ می‌دهد.

با توجه به ماتریس و چگالی‌های انتقال اولیه، مقادیر اولیه خام برای شدت‌های انتقال محاسبه گردید. در ادامه، ماتریس احتمال انتقال برآورد شده با استفاده از مدل زمان ناهمگن چند-حالتی مارکف محاسبه گردید (جدول ۲). این جدول از دیدگاه بالینی اهمیت زیادی دارد. با توجه به نتایج، در

جدول ۱: توزیع بیماران مبتلا به سرطان پستان در وضعیت‌های مختلف بیماری در ماتریس انتقال

وضعیت بیمار	درمان اولیه	بهبودی	متاستاز	مرگ
درمان اولیه	۹۸۳	۵۱۶	۴۳	۱۳
بهبودی	۰	۳۱۸	۱۲۵	۳۱
متاستاز	۰	۵	۷	۱۴۶

جدول ۲: ماتریس احتمال انتقال زمان ناهمگن ۵ ساله برای بیماران مبتلا به سرطان پستان

درمان اولیه	بهبودی	متاستاز	مرگ
درمان اولیه	۰/۶۹	۰/۰۲	۰/۰۳
بهبودی	۰	۰/۰۴	۰/۰۸
متاستاز	۰	۰/۰۴	۰/۱۴
مرگ	۰	۰	۱

جدول ۳: مخاطره‌های نسبی مدل زمان ناهمگن برای بیماران مبتلا به سرطان پستان

مخاطره‌های نسبی	حد پائین	حد بالا
درمان اولیه - بهبودی	$1/64 \times 10^0$	25×10^{-1}
درمان اولیه - متاستاز	$2/44 \times 10^{-75}$	$7/24 \times 10^{-66}$
درمان اولیه - مرگ	$2/98 \times 10^{-250}$	$1/61 \times 10^{-24}$
بهبودی - متاستاز	$1/68 \times 10^{-1}$	$1/53 \times 10^0$
بهبودی - مرگ	۰	inf
متاستاز - بهبودی	$5/38 \times 10^{-1}$	$3/06 \times 10^0$
متاستاز - مرگ	$4/08 \times 10^{-1}$	$1/91 \times 10^0$

جدول ۴: میانگین زمان ماندگاری (به سال) برای مدل چند-حالتی زمان ناهمگن				
حد بالا	حد پائین	انحراف معیار	میانگین	
۷۶/۷۱	۰/۱۹	۵/۸۸	۳/۸۵	درمان اولیه
۲/۱۳	۰/۵۷	۰/۳۷	۱/۱۱	بهبودی
۰/۰۷	۰/۰۲	۰/۰۱	۰/۰۴	مرگ

بحث

برای پیش‌بینی روند بیماری استفاده کردند. آن‌ها نشان دادند که بیمارانی که اندازه تومور بیش از ۵ سانتی‌متر داشتند ۱/۲ برابر بیمارانی که اندازه تومور کمتر از ۲ سانتی‌متر داشتند، در معرض خطر عود بیماری سرطان پستان قرار داشتند [۹]. در این مطالعه نیز احتمالات انتقال بین وضعیت‌های مختلف برآورد گردید که این امر در بررسی روند پیش‌بینی بیماری و انجام درمان و پیگیری‌های لازم کمک کننده است؛ به‌ویژه آنکه خطر نسبی رفتن از درمان اولیه به بهبودی ۹/۰۵ برابر به‌دست آمد. در عین حال، در سایر مطالعات به زمان ماندگاری بیماران در هر مرحله اشاره‌ای نشده بود. در این مطالعه، بیش‌ترین زمان ماندگاری تحت تأثیر متغیرهای مستقل مربوط به درمان اولیه به دست آمد. لذا درمان‌گران در پیگیری درمان بیماران باید به زمان ماندگاری بیماران در هر مرحله نیز توجه نمایند.

نتیجه‌گیری

در این مطالعه مدل چند-حالتی با متغیر مستقل برآزش بهتری نسبت به مدل بدون متغیر مستقل داشت. مدل زمان ناهمگن مارکوف (Time Non-Homogeneous Markov Model) نشان داد که شدت‌های انتقال در یک دوره ۵ ساله از بیماری برای هر فرد به‌طور قابل توجهی تغییر می‌کند. لذا مبتنی بر این واقعیت و شدت‌های انتقال؛ می‌توان روند بیماری برای افراد با خصوصیات منطبق بر متغیرهای موجود را پیش‌بینی و اقدامات بالینی و درمانی مناسبی انجام و یا توصیه نمود.

از محدودیت‌های این مطالعه، عدم ثبت دقیق اطلاعات بیماران بود که منجر به ریزش و حذف برخی نمونه‌ها گردید. در عین حال، شیوه ورود داده‌ها برای تحلیل با مدل‌های چند وضعیت‌ی مبتنی بر زمان‌های انجام درمان‌های مختلف و انتقال به وضعیت‌های مختلف است که این امر نیز در پرونده‌های بیماران ثبت نشده و یا ناقص بود و این امر نیز ریزش برخی دیگر از نمونه‌ها را در پی داشت. با توجه به اینکه در ایران فرآیند دائمی ثبت برای در اختیار

در بیماران سرطانی وقوع عودها و یا رخداد مرگ می‌تواند تا اندازه‌ای به وسیله عوامل پیش‌آگهی مثل اندازه‌های زیستی یا ویژگی‌های فردی که با تومور رابطه دارد شرح داده شوند. استفاده از مدلی که بتواند ناهمگنی در داده‌ها را در نظر بگیرد، بسیار مفید خواهد بود [۸]. تحلیل چند-حالتی یک روش مناسب برای تحلیل داده‌های دارای الگوهای پیچیده تغییرپذیری با تمرکز بر منابع سلسله‌مراتبی است [۲۲] که با در نظرگیری به روند بیماری در وضعیت‌های مختلف درمان، بهبودی، متاستاز و مرگ، برآوردی از نسبت افراد در وضعیت‌های مختلف را نیز در اختیار قرار می‌دهد [۱۵] و برای ارزیابی مراقبت‌های بهداشتی که شامل ارزیابی هزینه‌ها و پیامدهای بالینی در بیماری‌های مزمن باشند، مورد استفاده قرار می‌گیرند [۲۳]. Faradmal و همکاران با استفاده از مدل‌های کاکس و شکنندگی بقا نشان دادند که مشخصات تومور و تعداد گره‌های لنفاوی درگیر، نرخ مرگ بیماران مبتلا به سرطان پستان را افزایش می‌دهد [۱۸]. گوهری و همکاران با استفاده از مدل پیشامدهای بازگشتی و مدل چندگانه Anderson-Gill، اندازه تومور، گیرندگی فاکتور رشد انسانی و نسبت گره‌های لنفاوی را به‌عنوان عوامل خطر پیش‌آگهی‌بخش در بقای عاری از بیماری سرطان پستان گزارش کردند [۲۴]. De Bock و همکاران با استفاده از مدل چند-حالتی نشان دادند که سن در زمان تشخیص بر خطر مرگ در بیمارانی که عود را تجربه نکرده بودند، اثر معناداری داشت. اما اندازه تومور بر رخداد اولین عود اثر معنی‌داری نداشت [۲۵]. Putter و همکاران با کمک از مدل چند-حالتی، روند بیماری سرطان پستان را پیش‌بینی کردند. آن‌ها وضعیت‌های عود موضعی بیماری، متاستاز دور، وضعیت رخداد همزمان عود موضعی و متاستاز دور و مرگ را به‌عنوان مرحله‌های مختلف بیماری تعریف کرده و با توجه به تأثیر عوامل پیش‌بینی در هر گذار، از احتمالات برآورد شده گذار بین دو وضعیت از بیماری

رشیدی و به راهنمایی آقای دکتر اکبر بیگلریان در رشته آمار زیستی دانشگاه علوم بهزیستی و توان بخشی می باشد. نگارندگان این مقاله بر خود لازم می دانند از کارکنان محترم بیمارستان سیدالشهدا و نیز مرکز پیشگیری از سرطان اصفهان که در این مطالعه همکاری نمودند، سپاس گزاری نمایند.

داشتن اطلاعات دقیق بیماران سرطانی در دراز مدت وجود ندارد. پیشنهاد می شود این مطالعه برای داده های سایر مراکز بیمارستانی مرجع برای سرطان پستان تکرار و همچنین با در نظر گرفتن سایر عوامل خطر، شدت های انتقال، احتمال های انتقال و همچنین زمان ماندگاری برای وضعیت های مختلف بررسی و مقایسه شود.

تضاد منافع

هیچگونه تضاد منافی برای نویسندگان این مقاله وجود ندارد.

سپاسگزاری

این مقاله برگرفته از پایان نامه کارشناسی ارشد حمید

REFERENCES

- Nikmanesh Z, Mirabdolahi N, Emamhadi MA. Prediction of posttraumatic growth base on of spirituality and social support in patients with breast cancer. *Iran J Breast Dis.* 2013;6(2):35-42.
- Saffar A, Rahgozar M, Shahi F, Biglarian A. [Survival analysis of acute myeloid leukemia]. *Razi Journal of Medical Sciences.* 2015;22(134):41-8.
- Vahdaninia MS, Harirchi AM, Montazari A. [Check the 5-year survival in women with breast cancer who referred to Imam Khomeini Hospital, A prospective study]. *Payesh.* 2004;2(2):141-8
- Yang Z-Y, Di M-Y, Yuan J-Q, Shen W-X, Zheng D-Y, Chen J-Z, et al. The prognostic value of phosphorylated Akt in breast cancer: a systematic review. *Sci Rep.* 2015;5(1):7785.
- Beyrami M, Zeinali S, Ashrafeyan P, Nikanfar A. [The Study of Trait Anxiety in Prediction of Depression and Fatigue in Breast Cancer]. *Iran Quart J Breast Dis.* 2013;6(2):50-6.
- Ghanbari S, Kazemi F, Irak A, Mosavian S. Survey of the effect of Occupational Therapy program pamphlet on Quality of Life in women with Breast Cancer. *Iran J Breast Dis.* 2013;6(2):43-9.
- Shahkhodabandeh S, Piri Z, Biglo MH, Asadi M, Chakhmachi DN. Breast cancer in Iran: Iranian scientists approach to breast cancer researchers in Medline database. *Iran J Breast Dis.* 2009;2(2):49-59.
- Mazroui Y, Mathoulin-Pelissier S, Macgrogan G, Brouste V, Rondeau V. Multivariate frailty models for two types of recurrent events with a dependent terminal event: application to breast cancer data. *Biom J.* 2013;55(6):866-84. DOI: 10.1002/bimj.201200196 PMID: 23929494
- Putter H, van der Hage J, de Bock GH, Elgalt R, van de Velde CJ. Estimation and prediction in a multi-state model for breast cancer. *Biom J.* 2006;48(3):366-80. PMID: 16845902
- Gholami Fesharaki M, Kazemnejad A, Zayeri F, Rowzati M. [Application of three level modeling in analysis of longitudinal blood pressure data of occupational center of Isfahan's Mobarakeh steel company during years 2003 until 2009]. *J North Khorasan Uni Med Sci.* 2012;3(5):103-13.
- Vahabi N, Salehi M, Azarbar A, Zayeri F, Kholdi N. [Application of multilevel model for assessing the affected factors on failure to thrive in children less than two years old]. *Razi J Med Sci.* 2014;21(124):91-9.
- Kay R. A Markov model for analysing cancer markers and disease states in survival studies. *Biometrics.* 1986;42(4):855-65. PMID: 2434150
- Meira-Machado L, de Una-Alvarez J, Cadarso-Suarez C, Andersen PK. Multi-state models for the analysis of time-to-event data. *Stat Methods Med Res.* 2009;18(2):195-222. DOI: 10.1177/0962280208092301 PMID: 18562394
- Perez-Ocon R, Ruiz-Castro JE, Gamiz-Perez ML. A piecewise Markov process for analysing survival from breast cancer in different risk groups. *Stat Med.* 2001;20(1):109-22. PMID: 11135351
- Saint-Pierre P, Combescuré C, Dures JP, Godard P. The analysis of asthma control under a Markov assumption with use of covariates. *Stat Med.* 2003;22(24):3755-70. DOI: 10.1002/sim.1680 PMID: 14673936
- Meier-Hirmer C, Schumacher M. Multi-state model for studying an intermediate event using time-dependent covariates: application to breast cancer. *BMC Med Res Methodol.* 2013;13:80. DOI: 10.1186/1471-2288-13-80 PMID: 23786493
- Duffy SW, Chen HH, Tabar L, Day NE. Estimation of mean sojourn time in breast cancer screening using a Markov chain model of both entry to and exit from the preclinical detectable phase. *Stat Med.* 1995;14(14):1531-43. PMID: 7481190
- Faradmal J, Talebi A, Rezaianzadeh A, Mahjub H. Survival analysis of breast cancer patients using Cox and frailty models. *J Res Health Sci.* 2012;12(2):127-30. PMID: 23241526
- Askarishahi M, Hajizadeh E, Afkhami-Ardakani M. [Factors affecting retinopathy in patients with type 2 diabetes by analyzing the current status data]. *Tehran Uni Med Sci.* 2011;68(11):674-80.
- Baghban AA, Jambarsang S, Pezeshk H, Nayeri F. [The effects of temperature and birth weight on the transition rate of hypothermia in hospitalized neonates using Markov models]. *Tehran Uni Med J.* 2012;70(5):282-8.
- Jackson CH. Multi-State Models for Panel Data: ThemsmPackage for R. *J Stat Software.* 2011;38(8):1-29. DOI: 10.18637/jss.v038.i08
- Amirkafi M. Importance and logic of multilevel models in social work. *J Sociol Iran.* 2007;7(4):38-71.
- Sato RC, Zouain DM. Markov Models in health care. *Einstein (Sao Paulo).* 2010;8(3):376-9. DOI: 10.1590/S1679-45082010RB1567 PMID: 26760158
- Gohari MR, Khodabakhshi R, Shahidi J, Fard ZM, Foadzi H, Soleimani F, et al. The impact of multiple recurrences in disease-free survival of breast cancer: an extended Cox model. *Tumori.* 2012;98(4):428-33. DOI: 10.1700/1146.12635 PMID: 23052157
- de Bock GH, Putter H, Bonnema J, van der Hage JA, Bartelink H, van de Velde CJ. The impact of loco-regional recurrences on metastatic progression in early-stage breast cancer: a multistate model. *Breast Cancer Res Treat.* 2009;117(2):401-8. DOI: 10.1007/s10549-008-0300-2 PMID: 19148746

Survival Analysis of Breast Cancer Data Using Non-homogeneous Multi-state Model

Hamid Rashidi ¹, Mehdi Rahgozar ², Fariborz Mokarian ³, Elham Moazam ⁴, Akbar Biglarian ^{2,*}

¹ MSc Student in Biostatistics, Department of Biostatistics, University of Social Welfare and Rehabilitation Sciences, Tehran, Iran

² Associate Professor, Department of Biostatistics, University of Social Welfare and Rehabilitation Sciences, Tehran, Iran

³ Assistant Professor, Faculty of Medicine, Cancer Prevention Research Center, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

⁴ Lecturer, Cancer Prevention Research Center, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

* Corresponding author: Akbar Biglarian, Associate Professor, Department of Biostatistics, University of Social Welfare and Rehabilitation Sciences, Tehran, Iran. E-mail: abiglarian@uswr.ac.ir

DOI: 10.21859/jhpm-05041

Received: 30/04/2016

Accepted: 19/07/2016

Keywords:

Survival Analysis
Multi-State Survival Model
Breast Neoplasms

© 2016 Iranian Nursing Scientific Association

Abstract

Introduction: The Multi-State Model can be used to determine the natural trend of disease progress. The aim of this study was to use Multi-State Model in analyzing breast cancer data.

Methods: In this descriptive-longitudinal study, data of 573 women with breast cancer were studied. Sample patients referred to Esfahan Sayed o Shohada Hospital between 1999 and 2006 and were followed up until April 2015. Data was analyzed using R 3.2.2 software.

Results: The mean and standard deviation of women age was 10.8 ± 47.2 years. The transition probability from first treatment state to recuperate state was %25. The transition hazard ratio from first treatment state to recuperate state in a 5 year period time was 9. The sojourn time was 3.85 years for the first treatment, 1.11 years for recuperate, and 0.04 years for the death.

Conclusions: Based on transition probabilities and also survival mean in each state, the physicians could suggest the most suitable supportive care and treatment for patients especially during the first state of treatment.