

بررسی و تجزیه و تحلیل مدل‌های بقاء در سرطان پستان

دکتر کریم آتشگر*، آیه شیخ علیان**، دکتر اکبر بیگلریان***

چکیده:

زمینه و هدف: تحلیل بقاء با استفاده از روش‌های آماری به عنوان یکی از اصلی‌ترین روش‌های تحلیل در تعیین شاخص‌های پیش‌آگهی مورد توجه محققین حوزه پزشکی قرار گرفته است. این مطالعه با هدف شناسایی مدل‌های مختلف انجام تحلیل بقای سرطان پستان توسط پژوهشگران مختلف انجام شده است.

مواد و روش‌ها: در این تحقیق انواع مدل‌های پارامتری، نیمه پارامتری و ناپارامتریک تحلیل بقای سرطان پستان که از سال‌های ۱۳۶۳ تا ۱۳۹۵ منتشر شده، مورد توجه قرار گرفته است. همچنین میزان بقای بیماران در سال‌های مختلف از منابع معتبر استخراج شده تا بتوان افزایش میزان بقاء و پیشرفت آن را طی این سال‌ها مورد بررسی قرار داد. این مطالعه حاصل بررسی ۳۹ مدل تحلیل بقاء برای بیماران سرطان پستان با استفاده از بیش از ۷۰ مرجع علمی می‌باشد. این تحقیق شامل مدل‌های تحلیل پارامتریک، نیمه پارامتریک و ناپارامتریک بقاء بیماران مبتلا به سرطان پستان است.

یافته‌ها: پس از بررسی جامع ۳۹ مدل مختلف تحلیل بقای سرطان پستان، مهمترین عوامل تأثیرگذار در مدل‌های تحلیل بقاء عبارتند از سن، درگیری غدد لنفاوی و تعداد آن، مرحله بیماری، درجه بدخیمی، اندازه تومور و هورمون درمانی که به وضعیت گیرنده‌های استروژن و پروژسترون بستگی دارد. این تحقیق نشان می‌دهد که تأثیر مدل‌های تحلیل بقاء بر فرآیندهای درمانی توسط محققین گزارش نشده است.

نتیجه‌گیری: بررسی جامع این تحقیق نشان می‌دهد که از میان مدل‌های موجود در ادبیات، نمی‌توان مدلی را به عنوان جامع‌ترین و بهترین معرفی کرد. ولی می‌توان اظهار کرد که مدل کاکس، بهترین و متداول‌ترین روش برای تحلیل بقای بیماران به سرطان پستان است.

واژه‌های کلیدی: تحلیل بقاء، مدل‌های پارامتریک، سرطان پستان

زمینه و هدف

رخداد یک پیشامد باشد. زمان تا رخداد یک پیشامد، یک متغیر تصادفی است که از یک توزیع پیوسته پیروی می‌کند.

تحلیل بقاء شامل تکنیک‌های آماری متنوع برای تجزیه و تحلیل داده‌هایی است که متغیر برآیند آنها، زمان لازم تا

نویسنده پاسخگو: آیه شیخ علیان

تلفن: ۲۲۹۷۰۳۰۹

E-mail: ayeh.sheikhaliyan@gmail.com

* دانشیار و عضو هیئت علمی مجتمع مهندسی صنایع، دانشگاه صنعتی مالک اشتر

** دانشجوی کارشناسی ارشد مهندسی صنایع، دانشگاه صنعتی مالک اشتر

*** دانشیار و عضو هیئت علمی، دانشگاه علوم بهزیستی و توانبخشی

تاریخ وصول: ۱۳۹۵/۰۲/۰۸

تاریخ پذیرش: ۱۳۹۵/۰۶/۱۰

مدل رگرسیون نیمه پارامتری را ارائه کرد. مدل کاکس^۸ به دلیل این که هیچ فرضی در مورد مخاطره پایه در نظر نمی‌گیرد و نتایج حاصل از آن شبیه مدل‌های پارامتری است، یکی از مدل‌های کاربردی و پرطرفدار است. مدل مخاطرات متناسب کاکس^۸ به دلایل مختلف از جمله پشتیبانی اکثر نرم افزارهای آماری، تقلیل متغیرهای مدل و نداشتن پیش فرض، محبوبیت ویژه‌ای در بین محققین دارد. بطوری که یکی از کاربردی‌ترین ابزار مدل‌سازی در مطالعات بقاء است.^{۹،۸}

این مقاله در صدد است تا با بررسی و مقایسه مدل‌های مختلفی که برای مخاطرات سرطان پستان در ادبیات معرفی شده است، عوامل مختلف تأثیرگذار در بقاء بیماران مبتلا به سرطان پستان را به صورت جامع معرفی نماید. این بررسی جامع می‌تواند در بازنگری فرآیندهای درمانی موجود به پزشکان و متخصصان تأثیرگذار در فرآیندهای درمانی این نوع از سرطان کمک بسزایی نماید. این مقاله با ارائه میزان بقای ۱، ۲، ...، ۲۰ ساله بیماران مبتلا به سرطان پستان در سراسر جهان و مقایسه متوسط طول عمر این دسته از بیماران، نگرشی جامع را به خوانندگان منتقل خواهد کرد.

مواد و روش‌ها

مدل‌های تحلیل بقاء با تعیین مهمترین متغیرهای تأثیرگذار بر بقای بیماران، در صدد است تا مبتنی بر تحلیل‌های آماری، رخداد مرگ را برای بیماران پیش‌بینی نماید. روش‌های مختلفی برای تحلیل اثر متغیرهای مختلف بر احتمال بقای بیماران وجود دارد.^{۱۰-۱۳} که هر یک مزایا و محدودیت‌هایی هستند (جدول ۱). این روش‌ها عبارتند از:

۱) روش‌های ناپارامتری، مانند: کاپلان و مایر، جدول عمر و مخاطرات جمعی آلن.

۲) روش‌های نیمه پارامتری، مانند: مخاطرات متناسب کاکس، شکنندگی و اندرسن - گیل.

۳) روش‌های پارامتری، مانند: وایبل، لگ لجستیک، لگ نرمال، گاما، نمایی و گومپرتز.

همانطور که در جدول ۱ مشاهده می‌شود هر یک از رویکردها از مزایایی برخوردار هستند. مونته‌گومری و رانگر^{۱۹} بیان می‌دارند، در صورتی که شرایط استفاده از مدل‌های پارامتریک فراهم باشد، مدل‌های پارامتریک جواب بهتری را نسبت به مدل‌های ناپارامتریک فراهم می‌آورد. اما واقعیت آن است که در بسیاری از شرایط محققین با شرایط

در تحلیل بقاء یک نوع بیماری، پیشامد می‌تواند مرگ، بروز بیماری، عود بیماری، فروکش کردن نشانه‌های بیماری و یا هر حادثه‌ای باشد که بیمار ممکن است با آن مواجه شود. زمان بقاء یا فاصله زمانی بین شروع مطالعه تا وقوع یک حادثه، یکی از متغیرهای مهم در تجزیه و تحلیل داده‌های بقاء است.^۱ در تحلیل بقاء، هر مشاهده دارای یک نقطه شروع و یک نقطه پایان و یک واحد زمانی تعریف شده برای فاصله بین آن دو نقطه است. تحلیل بقاء با هدف برآورد و تفسیر عوامل مخاطره‌ساز و مقایسه بین آنها انجام می‌گیرد. اگرچه در ابتدا این نوع تحلیل بیشتر برای مطالعه مرگ و میر به کار می‌رفت و این نامگذاری نیز به دلیل این هدف اولیه بود، ولی امروزه تحلیل بقاء در اکثر مطالعات علمی که شامل بررسی مدت زمان تا وقوع یک پیشامد باشد، نیز مورد استفاده قرار می‌گیرد. از سوی دیگر می‌توان انتظار داشت تحلیل بقاء در فرآیند (Protocol) درمانی بیماران نیز تأثیرگذار باشد.

تجزیه و تحلیل میزان بقای بیماران مبتلا به سرطان یکی از روش‌هایی است که از طریق آن می‌توان به گسترش بهتر خدمات پیشگیری و درمانی و اجرای برنامه‌های غربالگری سرطان و ارزیابی تأثیر روش‌های درمانی جدید کمک کرد.^۲ مدل‌های تحلیل بقاء مزایای زیر را فراهم می‌آورد: ۱- تشخیص سریع‌تر و درمان مؤثرتر^{۳،۴} ۲- اقدامات تشخیصی سریع‌تر با توجه به برنامه‌های غربالگری^{۳،۴} ۳- اندازه‌گیری بهره‌وری کلی سازمان‌های ارائه‌کننده خدمات بهداشتی^۵ ۴- برآورد دقیق‌تر متغیرهای اصلی تأثیرگذار بر مخاطره مرگ ۵- شناسایی متغیرهای کمکی وابسته به زمان و بدست آوردن رابطه بین عوامل خطر و زمان باقی مانده تا مرگ بیمار ۶- مدل‌سازی بقای بیمار.

اولین دیدگاه‌های نظری روش‌های تحلیل بقاء که به سرعت گسترش یافت و ویژگی‌های کاربردی خود را نشان داد، مبتنی بر روش‌های کلاسیک موسوم به جدول طول عمر بود که توسط کاپلان و مایر^۶ ارائه شد. آنها در بررسی‌های خود روشی ناپارامتری برای برآورد احتمالات بقاء با توجه به حضور داده‌های ناتمام ارائه کردند. به کمک این جداول می‌توان احتمالات بقاء و نیز امید زندگی در سنین مختلف را محاسبه نمود. نلسون^۷ با ارائه مباحث نظری درباره تابع مخاطره نه تنها به توسعه مدل کاپلان و مایر^۶ پرداخت، بلکه نقش ناتمام بودن داده‌ها را در مدل نشان داد و اثر چنین داده‌هایی را در مدل لحاظ نمود. کاکس^۸ برای تحلیل بقاء یک

متعددی برای تحلیل بقای زنان مبتلا به این سرطان، برای سنین مختلف و مناطق مختلف جغرافیایی انجام شده است. در این مطالعات متغیرهای تأثیرگذار بر بقاء و احتمال بقاء برای سال‌های مختلف بررسی شده است. محدودیت‌های مختلف تحقیق مانند مشخص نبودن توزیع و یا حذف شدن بعضی از اطلاعات و دیگر عوامل تأثیرگذار بر تحقیق محققان را به انتخاب رویکردهای مختلف هدایت کرده است.

اما بررسی‌های تحقیق حاضر نشان می‌دهد که رویکرد نیمه پارامتری کاکس بیشتر از سایر روش‌ها مورد توجه قرار گرفته است. لازم به ذکر است که در شرایط مشخص بودن توزیع و حذف نبودن داده‌ها، روش‌های پارامتریک بر دیگر روش‌های نیمه پارامتریک و ناپارامتریک ترجیح خواهند داشت. عوامل مختلف تأثیرگذار بر بقای بیماران مبتلا به سرطان پستان که توسط محققان بدست آمده است در جدول ۲ نشان داده شده است. بر اساس اطلاعات جدول ۲، تأثیرگذارترین عوامل بر مخاطره بیماران مبتلا به سرطان پستان که توسط محققین معرفی شده است عبارتند از: سن، درگیری غدد لنفاوی و تعداد آنها، مرحله بیماری، درجه بدخیمی، اندازه تومور و هورمون درمانی که به وضعیت گیرنده‌های استروژن و پروژسترون بستگی دارد، می‌باشد. جدول ۳ نیز مدل‌های تحلیل بقاء در ادبیات را مبتنی بر عوامل مخاطره‌ساز سرطان پستان نشان می‌دهد. این عوامل عبارتند از: سن (A)، سابقه فامیلی (B)، تحصیلات (C)، سیگار کشیدن (D)، سمت درگیر (E)، محل سکونت (F)، درگیری غدد لنفاوی (G)، نسبت غدد لنفاوی (H)، تعداد غدد لنفاوی درگیر (I)، پیشینه تومور خوش خیم (J)، مرحله بیماری (K)، درجه بدخیمی (L)، Her2 (M)، نشانگر CA 15-3 (N)، جراحی (O)، مرحله جراحی (P)، اندازه تومور (Q)، پاسخ کامل بالینی (R)، پاسخ کامل پاتولوژیکی (S)، دارو (T)، نوع پاتولوژی (U)، نوع درمان (V)، هورمون درمانی (گیرنده هورمونی) (W)، شیمی درمانی (X)، شیمی درمانی قبل جراحی (Y)، رادیوتراپی (Z)، متاستاز (AA)، تعداد متاستاز (AB)، درد استخوان (AC)، بازه زمانی تا متاستاز استخوان (AD).

یکی از مهمترین ضعف‌هایی که در تحقیقات موجود وجود دارد، عدم گزارش تأثیرگذاری مدل‌های تحلیل بقاء در فرآیندهای درمانی بیماران مبتلا به سرطان پستان است. عدم وجود گزارشات علمی مرتبط با فرآیندهای درمانی

استفاده از مدل‌های پارامتریک روبرو نیستند. به عبارت دیگر اگر، (۱) توزیع داده‌ها مشخص باشد، (۲) اطلاعات حذف (Sensor) نشده در اختیار محقق باشد، (۳) در صورتی که فرض متناسب بودن خطرات در طول زمان برقرار باشد، آنگاه به راحتی از روش‌های پارامتری استفاده می‌شود. اما در اکثر مطالعات اطلاعات مربوط به بیماران کامل نیست که لازم است محقق آنها را سانسور از راست در نظر بگیرد. یا در بعضی از شرایط توزیع داده‌ها قابل شناسایی نیست و پیش فرض خاصی برای توزیع داده‌ها نمی‌توان در نظر گرفت. در یک چنین شرایطی باید از روش‌های نیمه پارامتری استفاده کرد. پورحسینقلی و همکارانش^{۲۰} نشان دادند که در شرایطی که موارد حذف شده خیلی کم است، مدل‌های پارامتریک جواب بهتری را ارائه می‌دهند. بیژن و همکارانش^{۲۱} عملکرد مدل نیمه پارامتری کاکس و مدل‌های پارامتری (وایبل، نمایی، لگ نرمال) را در تجزیه و تحلیل بقای بیماران مبتلا به کارسینوم معده و محامد^{۲۲} سه روش کاکس، وایبل و گومپرتز را در بررسی عوامل مؤثر بر بقای سرطان پستان مورد بررسی قرار دادند. نتایج نشان داد در شرایطی که امکان استفاده از مدل‌های پارامتریک وجود دارد، مدل‌های پارامتری از قابلیت بالاتری برای تحلیل بقای بیماران برخوردار هستند. مطالعات محدودی در زمینه مقایسه مدل‌های مختلف بر داده‌های بقاء وجود دارد که در برخی به کارایی مدل‌های پارامتری^{۲۳،۲۰} و در برخی دیگر به کارایی بالاتر مدل‌های نیمه پارامتری^{۲۴} اشاره شده است. انتخاب روش مدل‌سازی و تحلیل آن به ماهیت متغیرها و شرایط حاکم بر مسئله بستگی دارد. بر این اساس مدل‌های مختلف بر روی مجموعه داده‌های متفاوت کارایی یکسانی ندارند، از این رو تحلیل مجموعه داده‌های مختلف مستلزم جستجو در میان مدل‌های مختلف برای یافتن کاراترین مدل می‌باشد. منابع مطالعاتی منتشر شده نشان می‌دهد که مدل نیمه پارامتری کاکس بیشتر مورد توجه محققان و نویسندگان قرار گرفته است. این محبوبیت نشان می‌دهد که مدل مخاطرات کاکس در شرایط وجود داده‌های حذف شده، نتایج قانع کننده‌ای را در مقایسه با دیگر مدل‌ها فراهم می‌آورد.

مقایسه تحلیلی مدل‌های تحلیل بقای سرطان پستان

همانطور که در مقدمه بحث شد، یکی از مهمترین سرطان‌ها در میان زنان، سرطان پستان است. مطالعات

مبتلا به سرطان پستان را بر اساس گزارشات علمی منتشر شده در کشورهای مختلف مقایسه می‌کند. این نمودارها نشان می‌دهد، که فرآیندهای درمانی سرطان پستان در کشور ایران موجب شده که میزان بقاء این دسته از بیماران در مقایسه با کشورهای توسعه یافته در فاصله کمی قرار داشته باشد.

موجب شده که به راحتی نتوان در رابطه با اثربخشی مدل‌های تحلیل بقاء در فرآیندهای درمانی بحث کرد. گزارش تأثیر مدل‌های تحلیل بقاء در فرآیندهای درمانی بیماران مبتلا به سرطان پستان این فرصت را نیز فراهم می‌آورد که بتوان بهترین و یا جامع‌ترین مدل‌های تحلیل بقاء را معرفی کرد. تصاویر ۱، ۲ و ۳ میزان بقاء و بقای عمر بیماران

جدول ۱- مقایسه رویکردهای مدل‌های مختلف تحلیل بقاء

محدودیت	مزایا	رویکردها
۱- تنها به وقوع پیشامدها در بازه‌هایی از زمان توجه می‌شود، به تفاوت زمان‌های بقاء در داخل این فواصل زمانی توجه نشده و نادیده گرفته می‌شوند و لذا بخشی از اطلاعات نادیده گرفته می‌شوند. ۱۰-۱۳	۱- به محققان اجازه می‌دهد که بدون آگاهی از شکل رابطه بین متغیر پاسخ و متغیر کمکی به ارزیابی داده‌ها بپردازند. ۱۰-۱۳	مدل‌های ناپارامتری
۲- قدرت کمتری برای تشخیص اثرات قابل توجه چندمتغیر بطور همزمان نسبت به مدل‌های دیگر دارند. ۱۰-۱۳	۲- انعطاف‌پذیری کافی برای ورود اثر متغیرهای کمکی وابسته به زمان. ۱۰-۱۳	
۱- دارای فرض متناسب بودن خطرات در طول زمان است که در بسیاری از مطالعات این فرض برقرار نیست. ۱۰-۱۴	۱- هیچ فرض خاصی بر روی توزیع زمان شکست ندارد. ۱۰-۱۳	مدل‌های نیمه پارامتری
	۲- قابلیت استفاده از داده‌های حذف شده را دارد. ۱۰-۱۳	
	۳- به شکل توزیع داده‌ها وابسته نیست. ۱۰-۱۳	
	۴- علاوه بر رخداد پیشامد، زمان وقوع آن را نیز در نظر می‌گیرد. ۱۰-۱۳	
	۵- از طرف اکثر نرم افزارهای آماری پشتیبانی می‌شود. ۱۶	
۱- نیازمند تعیین تابع چگالی احتمال برای برآورد توانی بقاء و مخاطره هستند.	۱- چنانچه پیش فرض‌های مدل‌های پارامتری برقرار باشند، تجزیه و تحلیل قوی‌تری نسبت به روش‌های نیمه پارامتری قابل انجام است. ۱۰-۱۵	مدل‌های پارامتری
۲- قابلیت در نظر گرفتن داده‌های حذف شده را ندارد.		
۳- نیاز به پیش فرض‌های بیشتری نسبت به روش‌های نیمه پارامتری است.	۲- در روش‌های پارامتری معمولاً از روش حداکثر درست نمایی برای برآورد پارامترهای مجهول استفاده می‌شود که این تکنیک و تفاسیر آن برای پژوهشگران آشنا تر می‌باشد. ۱۰-۱۵	
۴- در وضعیت‌های سانسور از راست لزوماً بهتر عمل نمی‌کنند. ۱۷-۱۸	۳- تحت مدل‌های پارامتری می‌توان به بررسی اثر مستقیم متغیرهای مورد بررسی بر روی بقاء و نه احتمال‌های شرطی پرداخت.	
	۴- در وضعیت‌های سانسور از چپ و سانسور فاصله‌ای بهتر عمل می‌کنند. ۱۷-۱۸	

جدول ۲- عوامل اصلی تأثیرگذار بر بقای بیماران مبتلا به سرطان پستان در مطالعات انجام شده مبتنی بر مدل‌های بقاء

فاکتورهای اصلی تأثیرگذار بر مدل																				موجع (سال)										
AD	AC	AB	AA	Z	Y	X	W	V	U	T	S	R	O	P	O	N	M	L	K	J	I	H	G	F	E	D	C	B	A	
			*																*										*	رجانی فرد (۲۰۰۵)
																			*										*	یغمایی (۲۰۰۷)
			*																*		۴-۱									بختیاری (۲۰۰۷)
																		*			> ۱۰									شاگری (۲۰۱۱)
																			*											خدابخشی (۲۰۱۱)
							*										*	*			۳-۱									مقدمی فرد (۲۰۱۱)
																	*	*			> ۱۰									مقدمی فرد (۲۰۱۲)
																	*	*					*							گوهری (۲۰۱۳)
						*																	*				*			حقیقت (۲۰۱۳)
																		*			۱۰-۳									مختاری حصاری (۲۰۱۳)
			*																	*										فردمال (۲۰۱۴)
																					۱۰-۳									قریانی (۲۰۱۵)
			*			*								*														*		آتشگر (۲۰۱۶)
								*											*											سیمسک (۲۰۰۰)
				*																										وحدانی‌نیا (۲۰۰۴)
													*				*						*							وارویک (۲۰۰۴)
					*								*										*		*					تاکاهاشی (۲۰۰۵)

جدول ۲/۴۰

فاکتورهای اصلی تأثیرگذار بر مدل																	موجع (سال)													
AD	AC	AB	AA	Z	Y	X	W	V	U	T	S	R	O	P	O	N	M	L	K	J	I	H	G	F	E	D	C	B	A	
								*				*				*						*								خرز (۲۰۰۵)
								*				*										۱-۳							*	کورت (۲۰۰۹)
								*				*										۴						*	کورت (۲۰۰۹)	
								*				*											*					*	رضائیان زاده (۲۰۰۹)	
			*									*						*				>۱۵	*			*		*	ابدی (۲۰۱۱)	
				*	*	*						*	*				*											<	آنت (۲۰۱۱)	
												*							*									*	کلزانی (۲۰۱۱)	
							*					*										۱-۳						*	ایوانوسکی (۲۰۱۱)	
			*								*		*											*				*	فولادی (۲۰۱۱)	
	*	*																											نیکورا (۲۰۱۱)	
												*					*											*	فردمال (۲۰۱۲)	
									*																			*	موجادی (۲۰۱۲)	
				*	*	*																						>۵۰	ابدی (۲۰۱۲)	
				*	*	*																						۵۰	بالابرام (۲۰۱۳)	
												*					*					۳-۱۰						*	بلال (۲۰۱۳)	
							*					*										> ۱۰						*	ابدی (۲۰۱۴)	
			*	*	*							*				*												>۵۰	فردمال (۲۰۱۴)	
				*	*	*						*				*												*	فردمال (۲۰۱۴)	

ادامه جدول ۲

فاکتورهای اصلی تأثیرگذار بر مدل																				مرجع (سال)										
AD	AC	AB	AA	Z	Y	X	W	V	U	T	S	R	O	P	O	N	M	L	K	J	I	H	G	F	E	D	C	B	A	
*							*	*				*	*				*			*		*								والینا یا گام (۲۰۱۴)
																							*	*						فلاح زاده (۲۰۱۴)
								*	*									*	*									*	محامد (۲۰۱۴)	
											*	*	*									*								باولی (۲۰۱۵)
*		*																	*											ستین (۲۰۱۵)

جدول ۳- ارائه مدل تحلیل بقا بر مبنای عوامل تأثیرگذار در مقالات مختلف

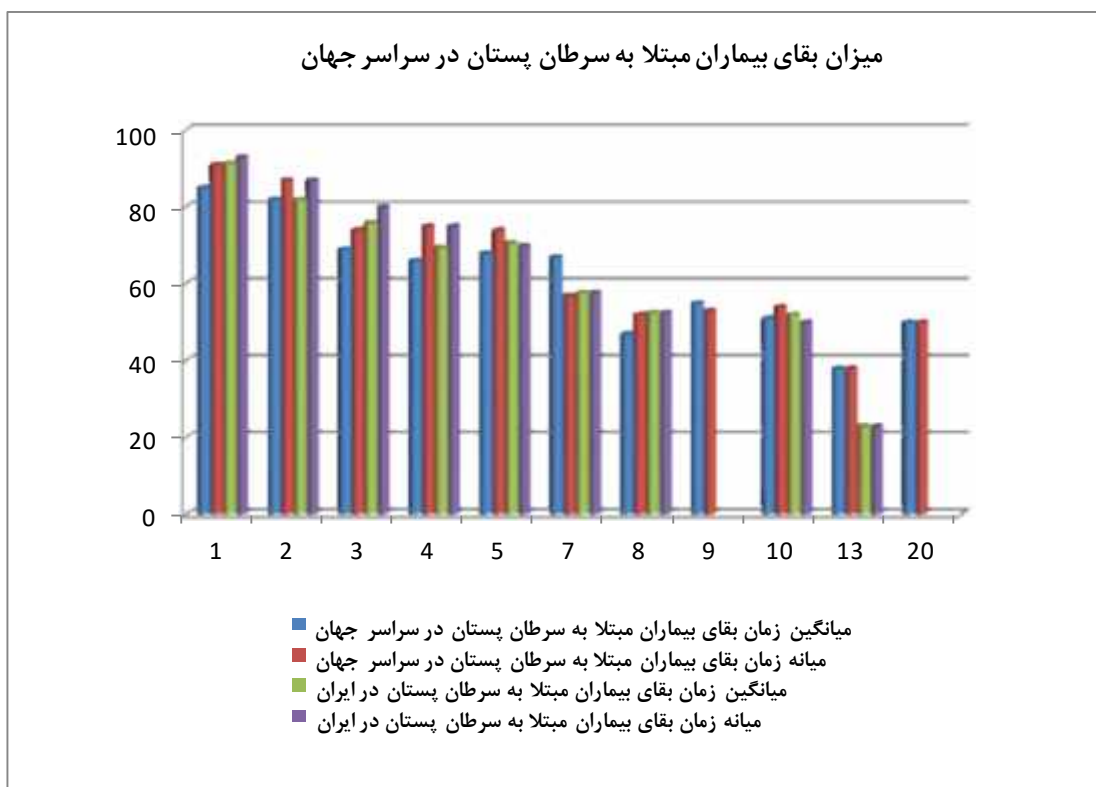
مدل مخاطره	روش بکار گرفته شده در مقاله	مرجع (سال)
$h(t X) = h_0(t) \cdot \exp(0.68 \text{ Age} + 0.65 \text{ History of benign tumor} + 1.18 \text{ Metastasis})$ $\text{Logit}(X) = \exp(\alpha + 1.06 \text{ Age} + 1.24 \text{ History of benign tumor} + 2.4 \text{ Metastasis})$	Cox Log- logistic	رجائی فرد (۲۰۰۵)
$h(t X) = h_0(t) \cdot \exp(0.55 \text{ Age} + 1.36 \text{ Stage})$	Cox	یغمایی (۲۰۰۷)
$h(t X) = h_0(t) \cdot \exp(1.65 \text{ Stage} + \text{Number of lymph nodes involved}(1.12^{4-9}) + 3.55 \text{ Metastasis})$	Cox	بختیاری (۲۰۰۷)
$h(t X) = h_0(t) \cdot \exp(0.63 \text{ Number of lymph nodes involved} + 0.53 \text{ Grade} + 0.9 \text{ Her2} + 0.81 \text{ Er})$	Cox	شاکری (۲۰۱۱)
$h(t X) = h_0(t) \cdot \exp(0.53 \text{ Stage})$	Cox	خداابخشی (۲۰۱۱)
$h(t z_j, t) = \beta_j(t) + \sum (0.006 \text{ Her2} + 0.01 \text{ Number of lymph nodes involved} + 0.008 \text{ Grade})$	Aalen's additive	مقدمی فرد (۲۰۱۱)
$h(t z_j, h, X) = z_j h_0(t) \cdot \exp(3.01 \text{ Grade} + 1.08 \text{ Number of lymph nodes involved})$	frailty	مقدمی فرد (۲۰۱۲)
$h(t X) = h_0(t) \cdot \exp(0.76 \text{ Her2} + 1.66 \text{ Involvement of lymph nodes} + 1.2 \text{ Grade})$	Andersen- Gill	گوهری (۲۰۱۳)

ادامه جدول ۳

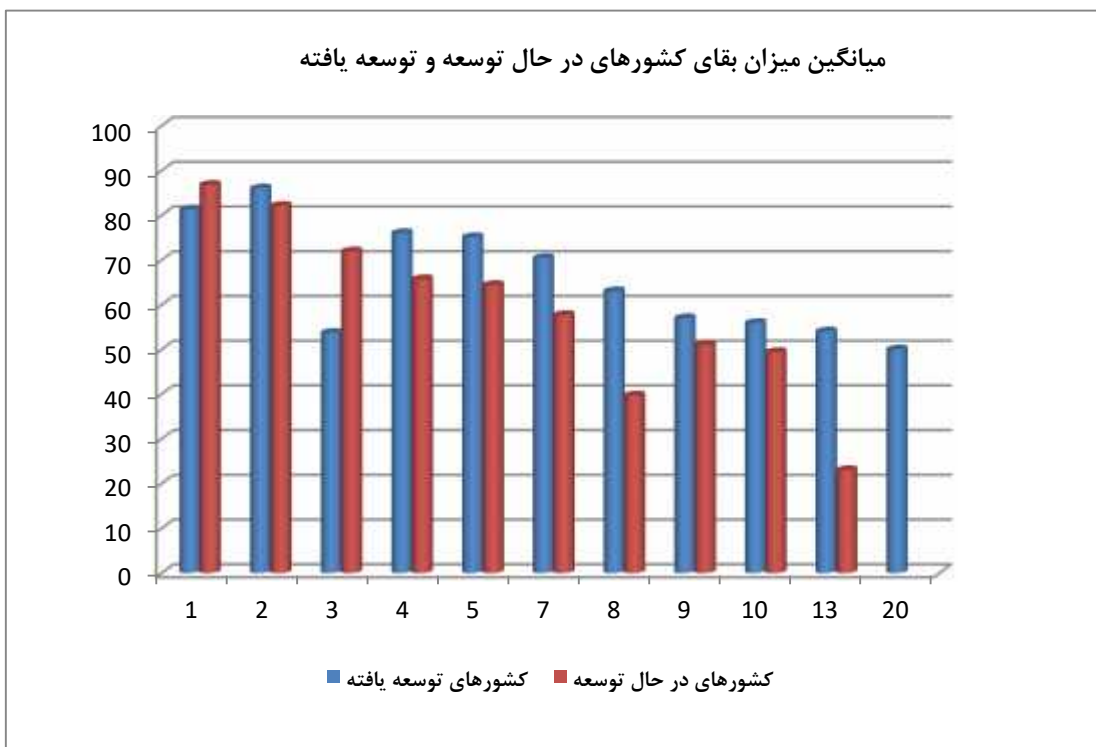
$h(t X) = h_0(t) \cdot \exp(0.71 \text{ Education} + 0.79 \text{ Involvement of lymph nodes} + 0.72 \text{ Hormone therapy})$	Cox	حقیقت (۲۰۱۳)
$h(t X) = h_0(t) \cdot \exp(0.85 \text{ Number of lymph nodes} + 0.27 \text{ Grade involved} +$	Cox	مختاری حصاری (۲۰۱۳)
$h(t X) = h_0(t) \cdot \exp(1.64 \text{ Tumor size} + 2.34 \text{ Metastasis})$	Cox	فردمال (۲۰۱۴)
$h(t X) = h_0(t) \cdot \exp(0.005 \text{ CA 15-3} + 0.1 \text{ Number of lymph nodes involved} + 0.17 \text{ Tumor size})$	Cox	قربانی (۲۰۱۵)
$h(t X) = h_0(t) \cdot \exp(0.44 \text{ Age} + 0.22 \text{ Tumor size} + 2.43 \text{ Metastasis} + 0.46 \text{ Hormone therapy})$	Cox	آتشگر (۲۰۱۶)
$h(t X) = h_0(t) \cdot \exp(1.13 \text{ Stage} + 0.54 \text{ Type of Treatment})$	Cox	سیمسک (۲۰۰۰)
$h(t X) = h_0(t) \cdot \exp(1.5 \text{ Neo- adjuvant therapy})$	Cox	وحدانی‌نیا (۲۰۰۴)
$h(t X) = h_0(t) \cdot \exp(3.12 \text{ Involvement of lymph nodes} + 0.92 \text{ Grade} + 1.53 \text{ Tumor size})$	Cox	وارویک (۲۰۰۴)
$h(t X) = h_0(t) \cdot \exp(4.37 \text{ Involvement of lymph nodes} + 2.29 \text{ Grade} + 1.54 \text{ Tumor size})$	Cox with the time-varying	
$h(t X) = h_0(t) \cdot \exp(0.77 \text{ Metachronous} + 0.91 \text{ Involvement of lymph nodes} + 0.73 \text{ Tumor size} + 0.35 \text{ Hormone therapy})$	Cox	تاکاهاشی (۲۰۰۵)
$h(t X) = h_0(t) \cdot \exp(0.09 \text{ Involvement of lymph nodes} + 0.74 \text{ Grade} + 0.13 \text{ Tumor size} + 2.47 \text{ Type of Treatment})$	Cox	خرز (۲۰۰۵)
$h(t X) = h_0(t) \cdot \exp(0.02 \text{ Age} + 0.13 \text{ Tumor size} + \text{Number of lymph nodes involved} (1.18 \cdot \mathbb{1}_{\geq 4}) + 0.5 \text{ Hormone therapy})$	Cox	کورت (۲۰۰۹)
$h(X) = \prod [P(X_1 0.02 \text{ Age}) \cdot P(X_2 0.16 \text{ Tumor size}) \cdot P(X_3 \text{Number of lymph nodes involved} (0.63 \cdot \mathbb{1}_{1-3} + 1.2 \cdot \mathbb{1}_{\geq 4})) \cdot P(X_4 0.48 \text{ Hormone therapy})]$	Bayesian	
$h(t X) = h_0(t) \cdot \exp(0.02 \text{ Age} + 0.24 \text{ Tumor size} + 0.7 \text{ Involvement of lymph nodes} + 0.8 \text{ Hormone therapy})$	Cox	کورت (۲۰۰۹)
$h(t X) = h_0(t) \cdot \exp(0.77 \text{ Family income} + 0.33 \text{ Smoking} + 0.72 \text{ Tumor size} + 0.84 \text{ Grade} + 2.72 \text{ lymph node ratio} + 2.7 \text{ Number of lymph nodes involved} + \text{Metastasis} (0.8 \cdot \mathbb{1}_{\text{Bone}} + 1.16 \cdot \mathbb{1}_{\text{Lung}}))$	Cox	رضائیان زاده (۲۰۰۹)
$h(t X) = h_0(t) \cdot \exp(1.66 \text{ Stage} + 1.36 \text{ Surgery} + 0.55 \text{ Stage} \cdot \text{Surgery} + 0.11 \text{ Hormone therapy} + 0.13 \text{ Chemotherapy} + 0.35 \text{ Radiotherapy})$	Cox	ابدی (۲۰۱۱)
$h(t X_3, t) = \beta_0(t) + \sum (0.0004 \text{ Stage} + 0.0002 \text{ Surgery} + 0.0002 \text{ Stage} \cdot \text{Surgery} + 0.0003 \text{ Chemotherapy} + 0.0005 \text{ Radiotherapy})$	Aalen's additive	
$h(t X) = h_0(t) \cdot \exp(0.06 \text{ Age} \cdot \text{Stage} (0.07 \cdot \text{Stage} 3 + 0.2 \cdot \text{Stage} 4 + 0.09 \text{ Unknown}))$	Cox	آنت (۲۰۱۱)
$h(t X) = h_0(t) \cdot \exp(\text{Number of lymph nodes involved} (0.87 \cdot \mathbb{1}_{1-3} + 1.77 \cdot \mathbb{1}_{\geq 4}) + 0.64 \text{ Tumor size} + 0.74 \text{ Er}^-)$	Cox	کلزانی (۲۰۱۱)

ادامه جدول ۳

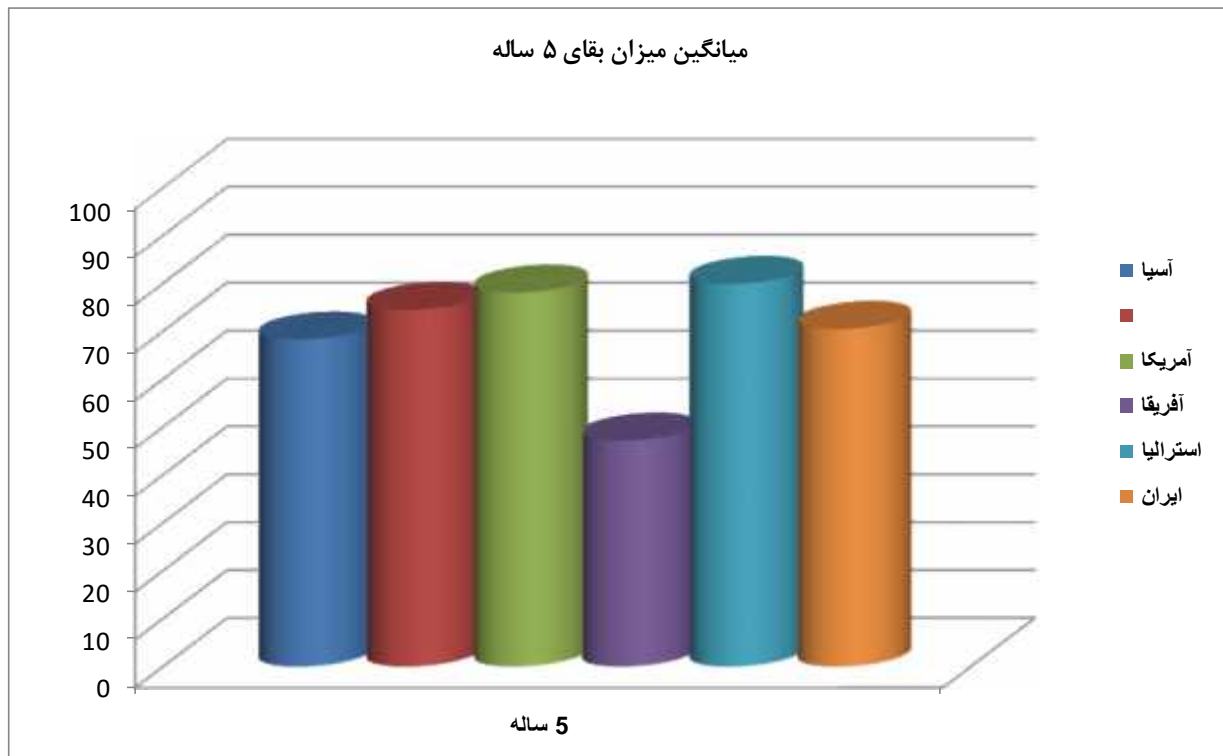
$h(t X) = h_0(t) \cdot \exp(0.3 \text{ Age} + 2.14 \text{ Tumorsize} + 3.75 \text{ Metastasis})$	Cox	ایوانوسکی (۲۰۱۱)
$h(t X) = h_0(t) \cdot \exp(0.05 \text{ Age} + 1.63 \text{ Surgery} + 0.98 \text{ Drug} + 0.58 \text{ Residence place})$	Cox	فولادی (۲۰۱۱)
$h(t X) = h_0(t) \cdot \exp(0.54 \text{ N of Metastasis} + 0.39 \text{ Bone pain})$	Cox	نیکورا (۲۰۱۱)
$h(t X) = h_0(t) \cdot \exp(0.95 \text{ Grade} + 1.33 \text{ Number of lymph nodes involved} + 0.58 \text{ Tumorsize})$	Cox	فردمال (۲۰۱۲)
$h(t z_i, h_i, X) = z_i h_0(t) \cdot \exp(1.3 \text{ Grade} + 1.16 \text{ Number of lymph nodes involved} + 0.83 \text{ Tumorsize})$	frailty	(۲۰۱۲)
$h(t X) = h_0(t) \cdot \exp(0.27 \text{ Age} + 0.17 \text{ Pathologic type})$	Cox	موحدی (۲۰۱۲)
$h(t X) = h_0(t) \cdot \exp(0.5 \text{ Hormone therapy} + 0.64 \text{ Chemotherapy} + 0.92 \text{ Radiotherapy})$	Cox	ابدی (۲۰۱۲)
$h(t X) = h_0(t) \cdot \exp(0.64 \text{ Hormone therapy} + 0.87 \text{ Chemotherapy} + 0.35 \text{ Radiotherapy})$		
$h(t X) = h_0(t) \cdot \exp(0.49 \text{ Age} + 1.46 \text{ Tumorsize} + 0.93 \text{ Grade} + \text{Number of lymph nodes involved} (1004^3 - 10^4 + 1.27^3 > 10^3))$	Cox	بالابرام (۲۰۱۳)
$h(t X) = h_0(t) \cdot \exp(0.04 \text{ Age} + 0.48 \text{ Involvement of lymph nodes} + 0.07 \text{ Tumorsize} + 0.46 \text{ Hormone therapy})$	Cox	بلال (۲۰۱۳)
$h(t X) = h_0(t) \cdot \exp(2.4 \text{ Surgery} + 0.64 \text{ Hormone therapy} + 1.09 \text{ Chemotherapy} + 0.29 \text{ Radiotherapy})$	Cox	ابدی (۲۰۱۴)
$h(t X) = h_0(t) \cdot \exp(1.87 \text{ Surgery} + 0.41 \text{ Hormone therapy} + 0.72 \text{ Chemotherapy} + 1.14 \text{ Radiotherapy})$		
$\text{Logit}(X) = \exp(\alpha + 0.18 \text{ Age} + 0.37 \text{ Tumorsize} + 0.73 \text{ Grade} + 0.06 \text{ Number of lymph nodes involved} + 0.33 \text{ Chemotherapy})$	Log-logistic	فردمال (۲۰۱۴)
$h(t X) = A \cdot \exp(0.009 \text{ Tumorsize} + 0.38 \text{ Grade} + 0.03 \text{ Involvement of lymph nodes} + 0.01 \text{ Pr})$	Exponential Weibull Gompertz Lognormal Log-logistic	والینیاگام (۲۰۱۴)
$h(t) = (0.009 \text{ Tumorsize} + 0.43 \text{ Grade} + 0.03 \text{ Involvement of lymph nodes} + 0.01 \text{ Pr}) \alpha t^{\alpha-1}$		
$h(t X) = \alpha \cdot \exp(0.009 \text{ Tumorsize} + 0.38 \text{ Grade} + 0.04 \text{ Involvement of lymph nodes} + 0.01 \text{ Pr})$		
$h(t X) = h_0(t) \cdot \exp(0.008 \text{ Tumorsize} + 0.31 \text{ Grade} + 0.03 \text{ Involvement of lymph nodes} + 0.002 \text{ Pr})$		
$\text{Logit}(X) = \exp(\alpha + 0.008 \text{ Tumorsize} + 0.28 \text{ Grade} + 0.38 \text{ Involvement of lymph nodes} + 0.003 \text{ Pr})$		
$h(t X) = h_0(t) \cdot \exp(0.95 \text{ Age} + 0.53 \text{ Affected side} + 0.75 \text{ Involvement of lymph nodes})$	Cox	فلاحزاده (۲۰۱۴)
$h(t X) = h_0(t) \cdot \exp(1.05 \text{ Stage} + 0.27 \text{ Type of Treatment})$	Cox Weibull Gompertz	محامد (۲۰۱۴)
$h(t) = (0.86 \text{ Age} + 1.01 \text{ Stage} + 0.09 \text{ Type of Treatment}) \alpha t^{\alpha-1}$		
$h(t X) = \alpha \cdot \exp(0.84 \text{ Age} + 0.98 \text{ Stage})$		
$h(t X) = h_0(t) \cdot \exp(0.59 \text{ Involvement of lymph nodes} + 0.26 \text{ Tumorsize} + 0.12 \text{ Clinical response} + 1.11 \text{ Pathological response})$	Cox	باولی (۲۰۱۵)
$h(t X) = h_0(t) \cdot \exp(\text{Stage of disease} (0.25 \text{ Regional} + 0.75 \text{ Metastasis} + 0.43 \text{ Unknown}) + \text{Length of BMF} (0.97 \cdot 1^{-3} + 0.89 \cdot 3^{-5} + 0.79 \cdot 5^{-3}))$	Cox	ستین (۲۰۱۵)



تصویر ۱ - مقایسه میزان بقای بیماران مبتلا به سرطان پستان در ایران با کشورهای سراسر جهان



تصویر ۲ - مقایسه میزان بقای بیماران مبتلا به سرطان پستان در کشورهای در حال توسعه با کشورهای توسعه یافته



تصویر ۳- میانگین میزان بقای ۵ ساله بیماران مبتلا به سرطان پستان

یافته‌ها

این مطالعه پس از بررسی جامع ۳۹ مدل مختلف تحلیل بقای سرطان پستان نشان می‌دهد که مهمترین عوامل تأثیرگذار در مدل‌های ارائه شده برای تحلیل بقای این نوع سرطان عبارتند از سن، درگیری غدد لنفاوی و تعداد آن، مرحله بیماری، درجه بدخیمی، اندازه تومور و هورمون درمانی که به وضعیت گیرنده‌های استروژن و پروژسترون بستگی دارد. موضوع بسیار با اهمیت آن است که این دسته از تحقیقات باید نشان دهند که با مدل‌های معرفی شده و تحلیل بقای مبتنی بر آنها، چگونه توانسته‌اند بر فرآیندهای درمان و یا کنترل عوامل تأثیرگذار بر پیشرفت بیماری و عود مجدد آن، مؤثر باشند. به عبارت دیگر مدل‌های تحلیل بقای باید رابطه تأثیر خود را با بهبود فرآیندهای درمانی نشان دهند، اما یافته‌های این تحقیق نشان می‌دهد که تأثیر مدل‌های تحلیل بقای بر بهبود فرآیندهای درمانی سرطان پستان توسط محققین تاکنون گزارش نشده است.

بحث و نتیجه‌گیری

این تحقیق جامع، با هدف بررسی ویژگی‌ها و تجزیه و تحلیل مدل‌های تحلیل بقای سرطان پستان انجام گردید. نتایج این مطالعه نشان داد که پارامترهای سن، درگیری غدد لنفاوی و تعداد آن، مرحله بیماری، درجه بدخیمی، اندازه تومور و هورمون درمانی (که به وضعیت گیرنده‌های استروژن و پروژسترون بستگی دارد)، تأثیرگذارترین عوامل در بقای بیماران مبتلا به سرطان پستان می‌باشد. با توجه به اینکه مطالعه حاضر صرفاً به بررسی مدل‌های بقا و عوامل مؤثر بر تحلیل بقای بیماران مبتلا به سرطان پستان پرداخته است، پیشنهاد می‌شود که محققان، تأثیرات گیرنده‌های هورمونی بر درگیری غدد لنفاوی، ارتباط بین گروه‌های سنی با سابقه فامیلی، ارتباط بین سن و مرحله بیماری، ارتباط زیر گروه‌های پاتولوژی با مرحله بیماری و یا حتی تأثیرات نتایج حاصل از مدل‌های تحلیل بقای بر تغییر فرآیندهای درمانی بیماران مبتلا به سرطان پستان را با مدل‌های پارامتریک بررسی نمایند.

دقیق‌تر آن بیشتر از پیش پرداخته شود. این تحقیق با توجه به بررسی جامعی که انجام داده است، موضوعات زیر را به پژوهشگران جهت انجام تحقیق پیشنهاد می‌کند:

۱- پیش‌بینی بقای بیماران مبتلا به سرطان پستان برحسب گروه‌های سنی و نژاد.

۲- بررسی تأثیرات گیرنده‌های هورمونی بر درگیری غدد لنفاوی در بیماران مبتلا به سرطان پستان با استفاده از مدل لگ لجستیک.

۳- بررسی تأثیر نتایج حاصل از مدل‌های تحلیل بقاء بر تغییر فرآیندهای درمانی بیماران مبتلا به سرطان پستان.

۴- پایش و کنترل پارامترهای رگرسیون بقاء سرطان پستان در یک جامعه مشخص

از آنجایی که این تحقیق نشان داد که هر کدام از مطالعات گزارش شده در ادبیات موضوع، فقط تعدادی از فاکتورهای تأثیرگذار بر سرطان پستان را در نظر گرفته‌اند و در عین حال میزان تأثیر نتایج مدل در تغییر و اثربخشی فرآیندهای درمانی از سوی محققین گزارش نشده است، لذا از میان مدل‌های موجود در ادبیات، نمی‌توان جامع‌ترین و بهترین مدل را معرفی کرد. ولی با توجه به گزارش ارائه شده در جدول ۳ این مقاله می‌توان اظهار کرد که مدل کاکس، به دلیل مزایای ذکر شده در جدول ۱، بهترین و متداول‌ترین روش برای تحلیل بقای بیماران به سرطان پستان است. این تحقیق پیشنهاد می‌کند که با توجه به اهمیت فرآیند درمانی سرطان پستان در سطح ملی، به اپیدمیولوژی این بیماری از جمله بروز، شیوع و میزان بقای

Abstract:

Reviewing and Analyzing Breast Cancer Survival Models

Atashgar K. Ph.D^{*}, *Sheikhaliyan A.*^{**}, *Biglarian A. Ph.D*^{***}

(Received: 27 April 2016 Accepted: 31 Aug 2016)

Introduction & Objective: Survival analysis using statistical methods is known as the main method that is used by medical researchers to determine prognosis indicators. The objective is to identify and analyze different models of breast cancer survival introduced in literature.

Materials & Methods: In this study, a variety of models introduced in literature from 1984 to 2016 is considered. Furthermore the survival rates of studied patients addressed by different sources are investigated in this research. This investigation considers 40 breast cancer models by analyzing more than 70 scientific references. This research includes analysis of parametric, semi-parametric and nonparametric survival model types introduced for breast cancer patients.

Results: This comprehensive review of 40 different models of breast cancer survival addresses that the most important factors of the survival are age, lymph node and its number, the disease stage, malignancy grade, tumor size and hormone therapy (where it depends on the status of estrogen and progesterone receptors). This comprehensive study addresses that impacts of survival analysis methods on treatment protocols have not been reported by researchers.

Conclusions: This comprehensive research indicates that the literature is not capable of providing the opportunity for one to select a comprehensive model among the models introduced by researchers. This research addresses that Cox approach is referred to as the best model approached by researchers to analyze breast cancer survival.

Key Words: Survival Analysis, Parametric Models, Breast Cancer

* Associate Professor of Malek Ashtar University of Technology, Department of Industrial Engineering, Tehran, Iran

** Graduate Student of Malek Ashtar University of Technology, Department of Industrial Engineering, Tehran, Iran

*** Associated Professor of Sciences University of Social Welfare & Rehabilitation Sciences, Department of Biostatistics, Tehran, Iran

References:

1. Torki Najaf Abadi A. Introduction to survival analysis. Statistics and Information Office of the Governor of Isfahan. 1388.
2. Gordis L, Editor. Epidemiology. 2nd ed. New York: W.B. Saunders; 2000.
3. Zahl PH, Strand BH, Maehlen J. Incidence of breast cancer in Norway and Sweden during introduction of nationwide screening: prospective cohort study. *Br Med J*. 2004; 328(7445): 921-924.
4. Berrino F, Capocaccia R. Survival of European cancer patients. In: Coleman MP, Alexe D-M, Albrecht T, McKee M. Responding to the challenge of cancer in Europe. Ljubljana: Institute of Public Health of the Republic of Slovenia; 2008; 151-176.
5. Stracci F, La Rosa F, Falsetti E, Ricci E, Aristei C, Bellezza G, Bolis GB, Fenocchio D, Gori S, Rulli A, Mastrandrea V. A population survival model for breast cancer. *Breast*. 2005; 14(2): 94-102.
6. Kaplan EL, Meier P. Nonparametric Estimation from incomplete observation. *JASA* 1958; 48: 184-211.
7. Nelson W. Hazard plotting for incomplete failure data. *J Qual Technol*, 1969; 52: 147-155.
8. Cox DR. Regression models and life-tables. (with discussion). *J Roy Stat Soc B* 1972; 34(2): 187-220.
9. Nardi A, Schemper M. Comparing Cox and parametric models in clinical studies. *Stat Med* 2003; 22(23): 3597-3610.
10. Klein J, Moeschberger M. Survival Analysis: Techniques for Censored and Truncated Data. 2nd ed. New York: Springer; 2005.
11. Elisa T Lee, Wang JW. Statistical Methods for Survival Data Analysis. John Wiley & Sons Inc. 2003; 8-15.
12. Kleinbaum DG, Klein M. Survival Analysis: A Self-Learning Text, Second edition. New York: Springer-Verlag. 2005; 83-127.
13. Aalen OO, A linear regression model for the analysis of life times, *Stat Med* 1989; 8: 907-25.
14. Stata Corporation. Stata survival analysis and epidemiological tables. Reference Manual, Release 8. Texas: Colleague Station; 2003: 142.
15. Rajaiefard A, Moghimi Dehkordi B, Tabatabaei S. H, Zaghimi B, Safaei A, Pour Hosseingholi M, Tabei S. Z. The use of parametric models for survival analysis of gastric cancer. *Scientific Research Journal of Faiz*. 1388; 13(2): 83-88.
16. Allison, P. D. Survival analysis using SAS: A practical guide. Cary, NC: SAS Institute. 1995.
17. Collett, D. Modeling survival data in medical research. New York: Chapman & Hal. 2003.
18. Alizadeh A, Mohammadpour R A, Barzegar M A. Comparing Cox Model and Parametric Models in Estimating the Survival Rate of Patients with Prostate Cancer on Radiation Therapy. *J Mazand Univ Med Sci* 2013; 23(100): 21-29.
19. Montgomery D.C, Runger G.C. Applied Statistics and Probability for Engineers. John Wiley & Sons publication. 2014; 6.
20. Pourhoseingholi M, Hajizadeh E, Abadi A, Safaei A, Moghimi DB, Zali M. Comparing Cox Regression and Parametric Models for Survival Analysis of Patients with Gastric carcinoma. *Asian Pacific J Cancer Prev*. 2007; 8(3): 412-416.
21. Moghimi-Dehkordi B, Safaei A, Pourhoseingholi MA, Fatemi R, Ziaoddi T, Zali MR. Statistical Comparison of Survival Models for Analysis of Cancer Data. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*. 2008; 9.
22. Mohammed U. Comparison of cox, weibull & gompertz regression models in survival analysis using breast cancer data. Department of Mathematics Faculty of Science Ahmadu Bello University, Zaria - Nigeria. 2014.
23. Orbe J, Ferreira E, Nunez-Anton V. Comparing proportional hazards and accelerated failure time models for survival analysis. *Stat Med* 2002; 21(22): 3493-3510.
24. Hosseini M, Mohammad K, Rahimzadeh M, Mahmoodi M. Comparison of survival models in studying breastfeeding duration. *Hakim Research Journal*. 2007; 1(10): 66-71.
25. Simsek F. Five Year Survival Analysis of Patients with Clinical Stages I and IIA Breast Cancer who Received Initial Treatment at North Carolina Hospitals. North Carolina Public Department of Health & Human services. 2000; 123: 1-10.
26. Vahdaninia M, Montazeri A. Breast Cancer in Iran: a Survival Analysis. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*. 2004; 5: 223-225.
27. Warwick J, Taba L, Vitak B, Duffy S.W. Time-Dependent Effects on Survival in Breast Carcinoma: Results of 20 Years of Follow-Up from the Swedish Two-County Study American Cancer Society. 2004; 100(7): 1331-1336.
28. Takahashi H, Watanabe K, Takahashi M, Taguchi K, Sasaki F, S Todo. The Impact of Bilateral Breast Cancer on the Prognosis of Breast Cancer: A Comparative Study with Unilateral Breast Cancer. *Breast Cancer*. 2005; 12(3): 196-202.
29. Jerez J.M., Franco L., Alba E., Llombart-Cussac A., Lluch A., Ribelles N., Muna rriz B., & Martin M. Improvement of breast cancer relapse prediction in high risk intervals using artificial neural networks. *Breast Cancer Research and Treatment*. 2005; 94: 265-272.
30. Rajaiefard A, Talei A, Baneshi M. Survival Analysis Models for Breast Cancer Patients in Shiraz, 1371-1380. *Journal of Medical Research*. 2005; 3: 41-50.
31. Bakhtiyari A, HajAhmadi M. 5 Year Assessment of Breast Cancer at Rajaei Hospital, Babolsar

- 1379-1383. *Journal of Obstetrics, Gynecology Gynecology Iran*. 2007; 9: 47-52.
32. Yaghmaei S, Bani Hashemi G, Ghorbani R. Survival rate following treatment of primary breast cancer in Semnan, Iran 1370-1381. *Journal of Semnan University of Medical Sciences*. 2007; 9: 111-117.
33. Kurt Omurlu I, Ture M, Tokatli F. The comparisons of random survival forests and Cox regression analysis with simulation and an application related to breast cancer. *Expert Systems with Applications*. 2009; 36: 8582-8588.
34. Rezaianzadeh A, Peacock J, Reidpath D, Talei A, Hosseini S V, Mehrabani D. Survival analysis of 1148 women diagnosed with breast cancer in Southern Iran. *BMC Cancer*. 2009; 9(168): 1-11.
35. Kurt Omurlu I, Ozdamar K, Tokatli F. Comparison of Bayesian survival analysis and Cox regression analysis in simulated and breast cancer data sets. *Expert Systems with Applications*. 2009; 36: 11341-11346.
36. Shakeri M, Ghavami Ghanbarabadi V, Esmaeili H, Gabbari Noghabi H, Homaei Shandiz F, Baghishani H. Analysis of survival data of patients with breast cancer with Cox proportional hazards model for dependent censoring based on copula function. *Journal of North Khorasan University of Medical Sciences*. 2011; 3: 53-64.
37. Khodabakhshi R, Gohari MR, Moghadamifard Z, Foadzi H, Vahabi N. Disease-Free Survival of Breast Cancer Patients and Identification of Related Factors. *Razi Journal of Medical Sciences*. 2011; 18(89): 27-33.
38. Moghadami Fard Z, abolghasemi J, asgari-darian A, Gohari MR. Survival analysis of patients with breast cancer using the Aalen's additive hazard model. *Journal of North Khorasan University of Medical Sciences*. 2011; 3: 171-179.
39. Anet G A, Nestor A M O. Application of hazard models for patients with breast cancer in Cuba. *Int J Clin Exp Med* 2011; 4(2): 148-156.
40. Colzani E, Liljegren A, Johansson AL.V, Adolfsson J, Hellborg H, Hall PF.L, Czene K. Prognosis of Patients With Breast Cancer: Causes of Death and Effects of Time Since Diagnosis, Age, and Tumor Characteristics. *Journal of Clinical Oncology*. 2011; 29(30): 4014-4021.
41. Ivanauskienė R, Gedminaitė J, Juozaitytė E, Vanagas G, Šimoliūnienė R, Padaiga. Survival of women with breast cancer in kaunas region, Lithuania. *Medicina (Kaunas)*. 2011; 48: 272-276.
42. Fouladi N, Amani F, Harghi A S , Nayebyazdi N. Five Year Survival of Women with Breast Cancer in Ardabil, North-West of Iran. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*. 2011; 12: 1869-1871.
43. Nikura N , Liu J, Hayashi N, Palla S L, Tokuda Y, Hortobagyi G N, Ueno N T, Theriault R L. Treatment Outcome and Prognostic Factors for Patients with Bone-Only Metastases of Breast Cancer: A Single-Institution Retrospective Analysis. *The Oncologist Breast Cancer*. 2011; 16: 155-164.
44. Abadi A, Saadat S, Yavari P, Bajdik C, Jalili P. Comparison of Aalen's Additive and Cox Proportional Hazards Models for Breast Cancer Survival: Analysis of Population-Based Data from British Columbia, Canada. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*. 2011; 12: 3113-3116.
45. Abadi A, Amanpour F, Bajdik C, Yavari P. Breast Cancer Survival Analysis: Applying the Generalized Gamma Distribution under Different Conditions of the Proportional Hazards and Accelerated Failure Time Assumptions. *International Journal of preventive Medicine*. 2012; 3(9): 644-651.
46. Faradmaj 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.
47. Gohari MR, Khodabakhshi R, Shahidi J, Moghadami Fard Z, Foadzi H, Soleimani F, Biglarian A. The impact of multiple recurrences in disease-free survival of breast cancer: an extended Cox model. *Tumori*, 2012; 98: 428-33.
48. Movahedi M, Haghghat S, Khayamzadeh M, Moradi A, Ghanbari-Motlagh A, Mirzaei H R, Akbari M E. Survival Rate of Breast Cancer Based on Geographical Variation in Iran, a National Study. *Iranian Red Crescent Medical Journal*. 2012; 14(12): 798-804.
49. Moghadami Fard Z, Abolghasemi J, Asadi Lari M, Mohammadi M, Gohari MR, Salehi M. Factors affecting metastasis of breast cancer using frailty model. *Journal of Arak University of Medical Sciences*. 2012; 15(8): 85-94.
50. Gohari MR, Moghadami Fard Z, Abolghasemi J, Mohammadi M, Mokhtarihesari P. Prognostic factors of metastases in breast cancer patients using the recurrent Andersen-Gill model. *Koomesh, Summer* 2013; 14(4): 483-489.
51. Haghghat SH, Olfatbakhsh A, Sajadiyan A, Mehrdad N, Ansari M, Ebrahimi M, Hashemi E, Mokhtari Hesari P. Evaluation of survival and related factors in breast cancer patients referred to the Breast Disease Center. *Quarterly Breast Disease Iran*. 2013; 6: 28-36.
52. MokhtariHesari P, Moghadami Fard Z, khodabakhshi R, Gohari MR. Identification Prognostic factors for disease-free survival in breast Cancer patients. *Journal of North Khorasan University of Medical Sciences*. 2013; 5(4): 821-830.
53. Balabram D, Turra C M, Gobbi H. Survival of patients with operable breast cancer (Stages I-III) at a Brazilian public hospital - a closer look into cause-specific mortality. *BMC Cancer*. 2013; 13(434): 1-10.
54. Bilal E, Dutkowski J, Guinney J, Jang I S, Logsdon B. A, Pandey G, Sauerwine B A, Shimoni Y, Moen Volla H K, Mecham B H, Rueda O M, Tost J, Curtis C, Alvarez M J, Kristensen V N, Aparicio S, Borresen-Dale A-L, Caldas C, Califano A, Friend S

- H, Ideker T, Schadt E E, Stolovitzky G A, Margolin A A. Improving Breast Cancer Survival Analysis through Competition-Based Multidimensional Modeling. *PLOS Computational Biology*. 2013; 9(5): 1-16.
55. Fardmal J, Mafi M, Sadighi-Pashaki A, Karami M, Roshanaei GH. Factors Affecting Survival in Breast Cancer Patients Referred to the Darol Aitam-e Mahdiah Center. *Journal of Zanjan University of Medical Sciences*. 2014; 22: 105-115.
56. Faradmal J, Soltanian A L, Roshanaei G, Khodabakhshi R, Kasaeian A. Comparison of the Performance of Log-logistic Regression and Artificial Neural Networks for Predicting Breast Cancer Relapse. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*. 2014; 15: 5883-5888.
57. Vallinayagam V., Prathap S., Venkatesan P. Parametric Regression Models in the Analysis of Breast Cancer Survival Data. *International Journal of Science and Technology*. 2014; 3(3): 163-167.
58. Fallahzadeh H, Momayyezi M, Akhundzardeini R, Zarezardeini S. Five Year Survival of Women with Breast Cancer in Yazd. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*. 2014; 15: 1-5.
59. Abadi A, Yavari P, Dehghani-Arani M, Alavi-Majd H, Ghasemi E, Amanpour F, Bajdik C. Cox Models Survival Analysis Based on Breast Cancer Treatments. *Iran J Cancer Prev*. 2014; 7(3): 124-129.
60. Ghorbani N, Yazdani Cherati J, Anvari K, Ghorbani N. Factors Affecting Recurrence in Breast Cancer Using Cox Model.
61. Baulies S, Belin L, Mallon P, Senechal C, Pierga J-Y, Cottu P, Sablin M-P, Sastre X, Asselain B, Rouzier R, Reyat F. Time-varying effect and long-term survival analysis in breast cancer patients treated with neoadjuvant chemotherapy. *British Journal of Cancer*. 2015; 113: 30-36.
62. Cetin K, Christiansen C F, Sværke C, Jacobsen J B, Toft Sorensen H. Survival in patients with breast cancer with bone metastasis: a Danish population-based cohort study on the prognostic impact of initial stage of disease at breast cancer diagnosis and length of the bone metastasis-free interval. *BMJ Open*. 2015; 5: 1-9. *Mazandaran Univ Med Sci* 2015; 25(132): 32-39.
63. Atashgar K, Molana S. H, Biglarian A, Sheikhaliyan A. Analysis of Survival Data of Patient with Breast Cancer Using Cox Regression Model. *Iranian Journal of Surgery*. 2016; 24(1): 62-76.