

## مدل‌های شفایافته آمیخته و ناآمیخته در تحلیل بقای بیماران سرطان خون: یک مطالعه هم‌گروهی

علی محمدشریفی<sup>۱</sup>، دکتر ابراهیم حاجی‌زاده<sup>۲</sup>، دکتر احمدرضا باغستانی<sup>۳</sup>، عباس حاجی فتحعلی<sup>۴</sup>

تاریخ دریافت ۱۳۹۹/۰۴/۲۳ تاریخ پذیرش ۱۳۹۹/۰۸/۳۰

## چکیده

**پیش‌زمینه و هدف:** پژوهش حاضر عوامل مؤثر بر زمان بقای بیماران مبتلا به سرطان خون از تشخیص تا مرگ با در نظر گرفتن نسبت شفایافتگی مورد تجزیه و تحلیل قرار داده است. هدف از پژوهش حاضر، کاربرد دو مدل شفایافتگی آمیخته و ناآمیخته در داده‌های مربوط به بیماران مبتلا به سرطان خون بوده که پیوند مغز استخوان را دریافت نموده‌اند.

**مواد و روش کار:** در این پژوهش توصیفی تحلیلی (هم‌گروهی) گذشته‌نگر داده‌های ۳۵۱ نفر از بیمارانی که به علت ابتلا به سرطان خون به بیمارستان طالقانی تهران وابسته به دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی مراجعه نموده و پیوند مغز استخوان دریافت کرده‌اند، مورد بررسی قرار گرفت. این بیماران طی سال‌های ۱۳۸۶ تا ۱۳۹۳ پیوند مغز استخوان دریافت کرده و تا سال ۱۳۹۵ پیگیری شده‌اند. در این پژوهش مدل‌های شفایافته آمیخته برنولی-وایبل و مدل شفایافتگی ناآمیخته پواسن-وایبل به داده‌ها برازش داده شد.

**یافته‌ها:** در این پژوهش از ۳۵۱ بیمار، ۱۹۷ نفر مرد (۵۶٫۱ درصد) و ۱۵۴ نفر زن (۴۳٫۹ درصد) مورد مطالعه قرار گرفتند که در آن ۶۷ بیمار (۱۹٫۱ درصد) پیشامد مرگ را تجربه کردند. از بین متغیرهای معنادار عود بعد از پیوند، عود قبل از پیوند، هموگلوبین، نوع پیوند، سن، توده بدنی، گروه خونی و نوع تشخیص، متغیرهای سن ( $p=0,01$ )، عود بعد از پیوند ( $p=0,03$ ) و نوع پیوند ( $p=0,03$ ) از متغیرهای اثرگذار بر روی زمان بقای بیماران سرطان خون در مدل شفایافته آمیخته برنولی-وایبل و متغیرهای سن ( $p=0,004$ )، عود بعد از پیوند ( $p=0,013$ ) و نوع تشخیص ( $p<0,008$ ) از متغیری اثرگذار بر روی زمان بقای بیماران سرطان خون در مدل شفایافته ناآمیخته پواسن-وایبل بودند.

**نتیجه‌گیری:** بیماران دارای پیوند مغز استخوان اتولوگ با سن کمتر از ۳۰ سال شانس شفایافتگی بیشتری دارند و همچنین مدل شفایافته ناآمیخته برازش بهتری نسبت به مدل شفایافته آمیخته دارد.

**واژگان کلیدی:** تحلیل بقا، مدل شفایافتگی آمیخته و ناآمیخته، سرطان خون، پیوند مغز استخوان

مجله مطالعات علوم پزشکی، دوره سی و یکم، شماره دهم، ص ۸۱۲-۸۰۲، دی ۱۳۹۹

آدرس مکاتبه: گروه آمار زیستی، دانشکده علوم پزشکی، دانشگاه تربیت مدرس، تهران، ایران، تلفن: ۰۹۱۲۳۹۰۶۷۱۴

Email: hajizadeh@modares.ac.ir

## مقدمه

حوادث در کشورهای کمتر توسعه‌یافته است<sup>۱</sup> (۱). سرطان خون نوعی از سرطان است که در مغز استخوان به وجود می‌آید و معمولاً با سرعت زیادی رشد می‌کند و به سه دسته کلی سرطان خون لوکمی<sup>۲</sup>، لنفومی<sup>۳</sup> و میلوما<sup>۴</sup> تقسیم می‌شود (۲). سرطان خون شامل

سرطان یکی از علت‌های منجر به مرگ در سراسر جهان است و پس از بیماری‌های قلبی و عروقی دومین علت مرگ در کشورهای توسعه‌یافته و سومین علت مرگ بعد از بیماری قلبی و عروقی و

<sup>۱</sup> دانشجوی کارشناسی ارشد آمار زیستی، گروه آمار زیستی، دانشکده علوم پزشکی، دانشگاه تربیت مدرس تهران، تهران، ایران.

<sup>۲</sup> استاد آمار زیستی، گروه آمار زیستی، دانشکده علوم پزشکی، دانشگاه تربیت مدرس تهران، تهران، ایران. (نویسنده مسئول)

<sup>۳</sup> دانشیار آمار زیستی، مرکز تحقیقات فیزیوتراپی، دانشکده علوم زیستی، دانشکده پیراپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران.

<sup>۴</sup> استاد گروه هماتولوژی، مرکز تحقیقات سلول‌های بنیادی و خونساز بیمارستان طالقانی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران.

<sup>۱</sup> اداره سرطان مرکز مدیریت بیماری‌های غیرواگیر معاونت بهداشت وزارت درمان و آموزش پزشکی. گزارش کشوری ثبت موارد سرطانی، سال ۱۳۸۸

<sup>2</sup> Leukemia

<sup>3</sup> Lymphoma

<sup>4</sup> Myeloma

مدل‌های شفایافته آمیخته و نآمیخته دو دسته کلی از مدل شفایافتگی هستند. مدل‌های شفایافته آمیخته شامل دو دسته از بیماران در معرض خطر و ایمن می‌باشند که احتمال رخداد پیشامد موردنظر برای هر فرد (احتمال افراد غیرایمن یا شفایافته)  $1-p$  و احتمال عدم رخداد پیشامد موردنظر برای هر فرد (احتمال افراد ایمن یا شفایافته)  $p$  فرض می‌شود. در مدل شفایافته آمیخته فرض بر این است که جامعه به‌صورت ناهمگن از دو زیر جامعه، افراد در معرض خطر و افراد ایمن تشکیل شده است (۸، ۹).

$$S_p(t, x) = 1 - F_p(t, x) = p(x) + (1 - p(x))S^*(t, x)$$

که در آن  $p(x)$ ، نشان‌دهنده‌ی نسبت افراد شفایافته یا ایمن،  $S_p(t, x)$  نشان‌دهنده‌ی تابع بقا در مدل شفایافته آمیخته برای کل افراد جامعه و  $S^*(t, x)$  نشان‌دهنده‌ی تابع بقای افراد در معرض خطر متناظر با توزیع پارامتری موردنظر است. در مدل‌های شفایافته نآمیخته، فرض بر همگنی مشاهدات و استقلال بین زمان‌های رخداد پیشامد است. این مدل‌ها برای جوامعی تعریف شده‌اند که در آن‌ها تابع توزیع تجمعی زمان بقای کل افراد جامعه به یک نمی‌رسد در این جوامع میزان اختلاف تابع توزیع تجمعی با مقدار یک، نسبت افراد شفایافته را نشان می‌دهد. بنابراین در این مدل‌ها نسبت افراد شفایافته در داخل مدل بوده و می‌توان آن را به‌طور مستقیم با گرفتن حد تابع بقا در بی‌نهایت به دست آورد. بنابراین تابع بقا برای کل افراد جامعه در مدل نآمیخته به‌صورت زیر است:

$$S_p(t, x) = \exp(-\theta F^*(t, x)) = p^{F^*(t, x)} = p^{1-S^*(t, x)}$$

که  $F^*(t, x)$  تابع توزیع تجمعی افراد در معرض خطر (غیر ایمن) متناظر با توزیع پارامتری موردنظر است. در این پژوهش مدل‌های شفایافته آمیخته برنولی-وایبل (با در نظر گرفتن توزیع برنولی برای متغیرهای پنهان و توزیع وایبل برای زمان بقا) (۱۰) و مدل شفایافتگی نآمیخته پواسن-وایبل (با در نظر گرفتن توزیع پواسن برای متغیرهای پنهان و توزیع وایبل برای زمان بقا) به داده‌ها برازش داده شد (۱۱). از معیار اطلاع آکائیکه برای انتخاب بهترین مدل استفاده شد. متغیرهای کمی به‌صورت میانگین، انحراف معیار و متغیرهای کیفی به‌صورت تعداد (درصد) گزارش شده‌اند. تحلیل‌ها در محیط نرم‌افزارهای SPSS 25 و R نسخه ۳.۶.۱ و با کمک از کد نویسی و جهت برآورد پارامترها از دستور *optim* و روش *BFGS* استفاده شده و به داده‌ها برازش داده شدند.

## یافته‌ها

۲/۵ درصد از کل بیماران سرطانی در سال ۲۰۱۲ در جهان بود (۳) که این رقم در سال ۲۰۱۶ به ۸ درصد افزایش یافت (۴). تقریباً ۱/۵ درصد از کل مردها و زن‌ها در جهان، در طول زمان به لوسمی مبتلا خواهند شد (۵). مطالعات انجام شده در ایران نشان می‌دهد افراد مبتلا به سرطان خون ۸ درصد کل بیماران سرطانی را تشکیل می‌دهند (۴). تحلیل بقا یکی از مباحث مهم در برآورد زمان یک پیشامد تا وقوع آن می‌باشد که از رایج‌ترین روش‌های آن نیمه پارامتری و پارامتری است. با توجه به پیشرفت‌های اخیر در علم پزشکی، نسبتی از افراد مبتلا به سرطان بهبودیافته و از زمان بقای طولانی‌تری برخوردار خواهند بود (۶، ۷)، بنابراین با درصدی از بیماران مواجه خواهیم بود که پیشامد موردنظر را تجربه نخواهند کرد (گروه بهبودیافته). در وضعیتی که دوره‌ی پیگیری طولانی است و نسبتی از بیماران رخداد مورد انتظار را تجربه نمی‌کنند، میزان سانسورشدگی افزایش یافته و در نتیجه میزان بقای برآورد شده از روش‌های متداول، بیش برآزش می‌شود. یکی از روش‌های مدل‌سازی مطالعات بقای طولانی‌مدت استفاده از مدل‌های شفایافته می‌باشد. پژوهش حاضر عوامل مؤثر بر زمان بقای بیماران از تشخیص تا مرگ در بیماران مبتلا به سرطان خون را با در نظر گرفتن میزان شفایافتگی مورد تجزیه و تحلیل قرار داده است. در واقع هدف از این پژوهش، کاربرد دو مدل شفایافتگی آمیخته و نآمیخته در داده‌های مربوط به بیماران مبتلا به سرطان خون بوده که پیوند مغز استخوان دریافت نموده‌اند.

## مواد و روش کار

در این پژوهش توصیفی تحلیلی (هم‌گروهی) گذشته‌نگر، کلیه بیماران مبتلا به سرطان خون که بین سال‌های ۱۳۸۶ تا ۱۳۹۳ در بیمارستان طالقانی وابسته به دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی تهران در واحد BMT پیوند مغز استخوان دریافت کرده و تا سال ۱۳۹۵ پیگیری شده‌اند، مورد بررسی قرار گرفته است. تعداد ۴۹۲ بیمار وارد مطالعه شدند که پس از حذف پرونده‌های ناقص تعداد ۳۵۱ بیمار مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفتند. اطلاعات بیماران در پرونده‌های‌شان ثبت شده بود که جهت پی‌گیری‌های بعدی مورد استفاده قرار گرفت. در مطالعه حاضر اسرار بیماران حفظ شده و ملاحظات اخلاقی رعایت شده (IR.MODARES.REC.1398.028) و همچنین دارای کد تصویب به شماره ۷۷۵۸۰ است. از محدودیت‌های این پژوهش، نواقص اطلاعات در پرونده و تغییر شماره تماس و عدم پاسخگویی بیماران، اطلاعات بود.

## روش‌های تجزیه و تحلیل آماری:

سال، ۴/۳۵ برابر است. نسبت بخت متغیر نوع پیوند مغز استخوان بیماران Auto، ۵/۳۱ برآورد شده است بنابراین شانس شفایافتگی یا شانس ایمن شدن بیماران با پیوند Auto نسبت به بیماران با پیوند Allogen، ۵/۳۱ برابر است (جدول شماره ۳). در برازش مدل چندگانه شفایافته ناآمیخته پواسن-وایبل متغیرهای سن، عود بعد از پیوند مغز استخوان و نوع تشخیص بر روی زمان بقای بلندمدت بیماران سرطان خون معنادار بوده و سایر متغیرهای مدل دارای اثر معنادار نبودند. شانس شفایافتگی بیماران MM، NHL و HD به‌طور معنادار بیشتر از بیماران ALL بود ولی شانس شفایافتگی بیماران AML به‌طور معنادار کمتر از بیماران ALL بود. شانس شفایافتگی بیماران MM، NHL، HD به ترتیب برابر است با ۰،۴۳، ۰،۳۶، ۰،۵۴ و شانس شفایافتگی بیماران AML برابر است با ۰،۰۹. شانس شفایافتگی بیماران دارای عود بعد از پیوند مغز استخوان ۰،۰۱ برآورد شده است که به ازای یک واحد افزایش در آن، ۳ درصد کاهش می‌یابد. شانس شفایافتگی بیماران با سن کمتر از ۳۰ سال، ۰،۲۵ برآورد شده است که نسبت به بیماران با سن بیشتر از ۳۰ سال، ۸،۳۳ برابر است. در مقایسه توزیع‌های پارامتری مدل‌های شفایافته آمیخته و ناآمیخته، مقدار آکائیکه برای مدل‌های برنولی-وایبل و پواسن-وایبل به ترتیب برابر ۱۵۹،۳۵ و ۱۵۵،۶۷ گردید. با توجه به کوچک‌تر بودن این معیار برای مدل پواسن-وایبل، استفاده از این مدل منجر به نتایج دقیق‌تری می‌گردد (جدول ۵).

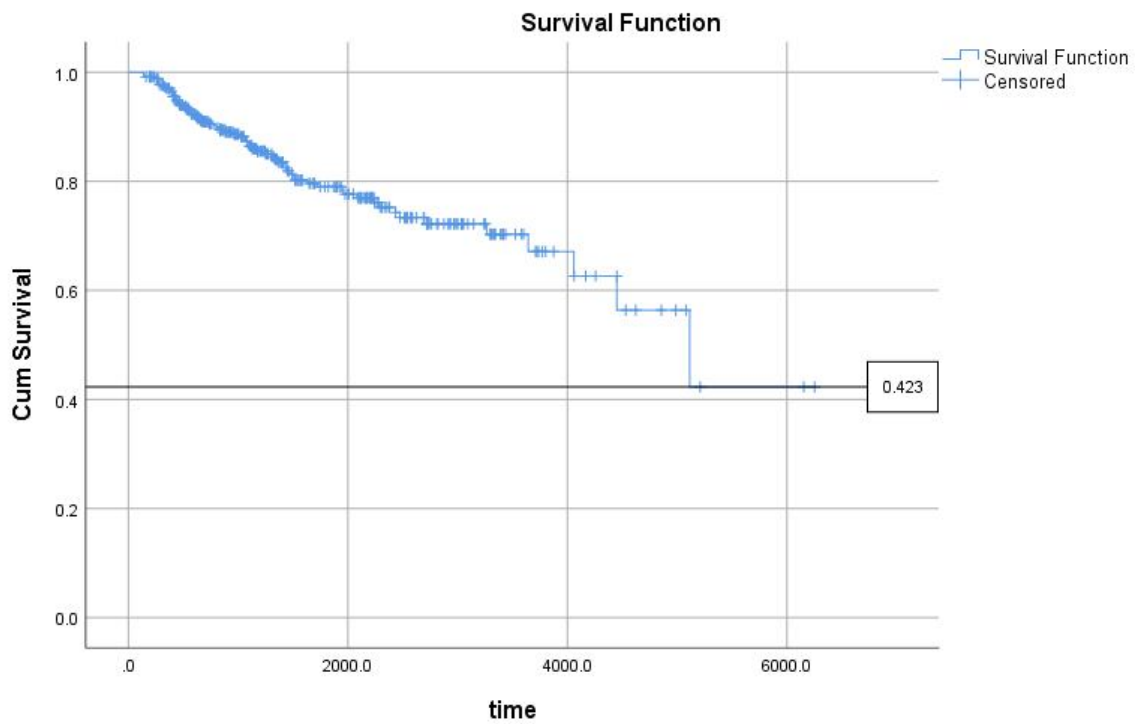
در این پژوهش از ۳۵۱ بیمار، ۶۷ بیمار (۱۹/۱ درصد) پیشامد مرگ را تجربه کرده‌اند، ۱۹۷ نفر مرد (۵۶/۱ درصد) بودند. اطلاعات برای سایر متغیرها در جدول ۱ و ۲ آورده شده است. میانگین زمان بقای بیماران با فاصله اطمینان ۹۵ درصد (۳۱، ۴۸۱۷، ۳۸۷۴، ۶۲)، ۴۳۹۵، ۹۷ (۱۱ سال و ۹ ماه) روز و همچنین حداقل و حداکثر زمان بقا از ۱۳۸ تا ۶۲۵۲ روز بود. زمان بقای یک ساله، سه سال و پنج‌ساله بیماران مبتلا به سرطان خون به ترتیب ۰،۹۷، ۰،۸۷، ۰،۷۸ برآورد گردید. نمودار کاپلان مایر جهت ارزیابی کلی و بررسی مناسبیت مدل شفایافته، نشان می‌دهد که تابع بقا پس از تقریباً ۴۳۹۵، ۹۷ (۱۱ سال و ۹ ماه) روز به‌صورت خط افقی ادامه پیدا می‌کند که جهت تحلیل داده‌های فوق مناسب است و میزان شفایافتگی ۴۲/۳ درصد برآورد گردید (نمودار ۱). در برازش مدل چندگانه شفایافته آمیخته برنولی-وایبل، متغیرهای سن، عود بعد از پیوند مغز استخوان و نوع پیوند بر روی زمان بقای بلندمدت بیماران سرطان خون معنادار بوده و سایر متغیرهای مدل دارای اثر معنادار نمی‌باشند. نسبت بخت متغیر تعداد عود بیماران بعد از پیوند مغز استخوان، ۰/۲۲ برآورد شده است بنابراین شانس شفایافتگی یا شانس ایمن شدن بیماران دارای عود بعد از پیوند مغز استخوان به ازای یک واحد افزایش در آن، ۷۸ درصد کاهش می‌یابد. نسبت بخت متغیر سن بیماران کمتر از ۳۰ سال، ۴/۳۵ برآورد شده است بنابراین شانس شفایافتگی یا شانس ایمن شدن بیماران با سن کمتر از ۳۰ سال نسبت به بیماران بیشتر از ۳۰

جدول (۱): فراوانی و درصد متغیرهای کیفی

متغیر	سطوح متغیر (واحدها)	تعداد	درصد
جنسیت	مرد	۱۹۷	۵۶،۱٪
	زن	۱۵۴	۴۳،۹٪
وضعیت بقا	فوت شده	۶۷	۱۹،۱٪
	فوت نشده	۲۸۴	۸۰،۹٪
سن (سال)	کمتر از ۳۰	۱۲۶	۳۵،۹٪
	بیشتر از ۳۰	۲۲۵	۶۴،۱٪
نوع پیوند	از خود	۲۷۵	۷۸،۳٪
	از دیگری	۷۶	۲۱،۷٪
گروه خون	A	۱۱۸	۳۳،۶٪
	B	۸۰	۲۲،۸٪
	O	۳۲	۹،۱٪
	AB	۱۲۱	۳۴،۵٪
نوع تشخیص سرطان	MM	۱۲۶	۳۵،۹٪
	NHL	۳۹	۱۱،۱٪
	HD	۱۱۴	۳۲،۵٪
	AML	۴۱	۱۱،۷٪
	ALL	۳	۰،۸٪

**جدول (۲): میانگین و انحراف معیار متغیرهای کمی**

متغیر	واحد	میانگین	انحراف استاندارد
سن	سال	۳۹،۲۵	۱۴،۰۴
گلبول سفید خون	تعداد	۶۶۸۱،۵۷	۸۵۷۵،۳۰
زمان بقا	روز	۱۵۸۸،۹۰	۱۱۵۳،۵۶



**نمودار (۱): نمودار کاپلان مایر برای زمان بقا کل نمونه**

**جدول (۳): نتایج برازش مدل چندگانه شفا یافته آمیخته برنولی-وایبل در بقای بلندمدت**

AIC	نسبت بخت (OR)	P-Value	انحراف استاندارد	برآورد ضریب	مقدار ثابت	سطوح متغیر	متغیر
۱۵۹،۳۵	۰،۲۲	۰،۰۳	۰،۷۰	-۱،۵۲	-۱،۴۰	-	تعداد عود بعد از پیوند
	۴،۳۵	۰،۰۱	۰،۵۶	۱،۴۷		Age < 30	سن
	-	-	-	-	Age > 30		
	۵،۳۱	۰،۰۳	۰،۷۵	۱،۶۷	Auto	نوع پیوند	
-	-	-	-	-	Allogene		

سطح معناداری ۰/۰۵

**جدول (۴): نتایج برازش مدل چندگانه شفا یافته ناآمیخته پواسن-وایبل در زمان بقای بلندمدت**

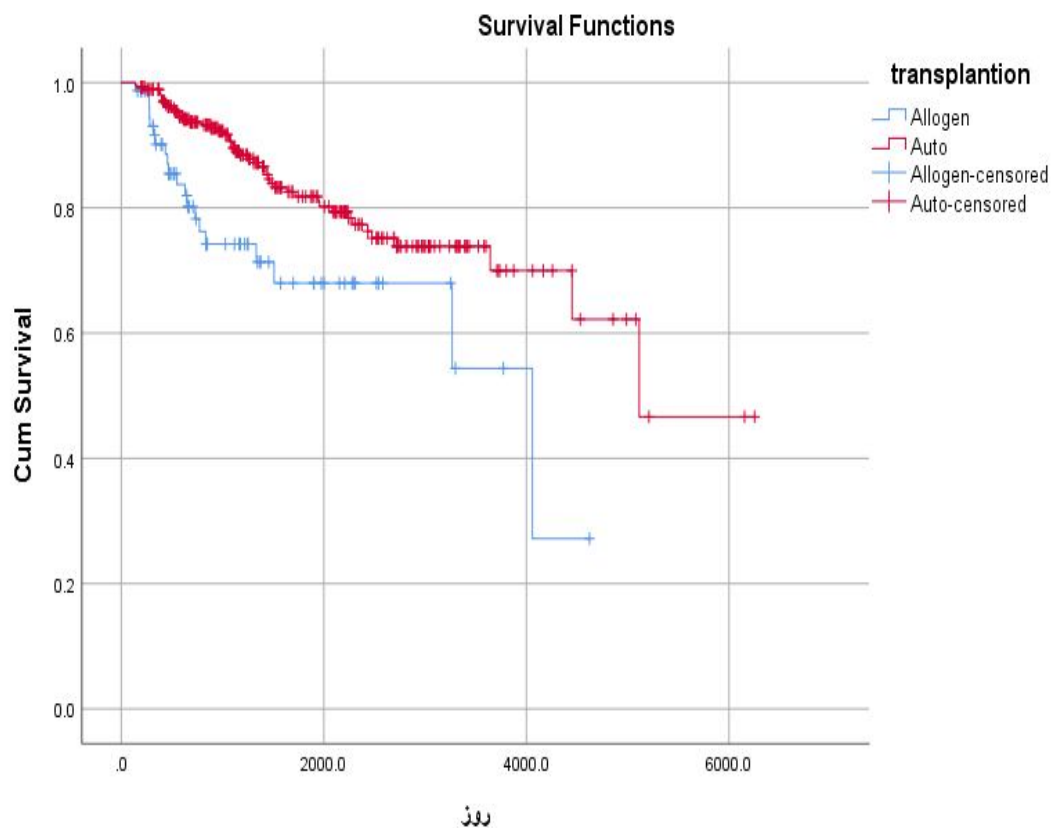
AIC	T	P-Value	انحراف استاندارد	برآورد ضریب	مقدار ثابت	سطوح متغیر	متغیر
-----	---	---------	------------------	-------------	------------	------------	-------

	-۳.۴۴	۰.۰۰۰	۰.۴۲	-۱.۴۳	MM	
	-۲.۶۷	۰.۰۰۷	۰.۴۷	-۱.۲۶	NHL	
	-۴.۰۶	۰.۰۰۰	۰.۴۳	-۱.۷۵	HD	نوع تشخیص
	-۰.۹۰	۰.۳۷	۰.۴۵	-۰.۴۱	ALL	
۱۵۵.۶۷	-	-	-	-	AML	۱.۲۷
	۲.۴۹	۰.۰۱۳	۰.۲۶	۰.۶۴	-	تعداد عود بعد از پیوند
	-۲.۹۱	۰.۰۰۴	۰.۳۲	-۰.۹۴	Age < 30	سن
	-	-	-	-	Age > 30	

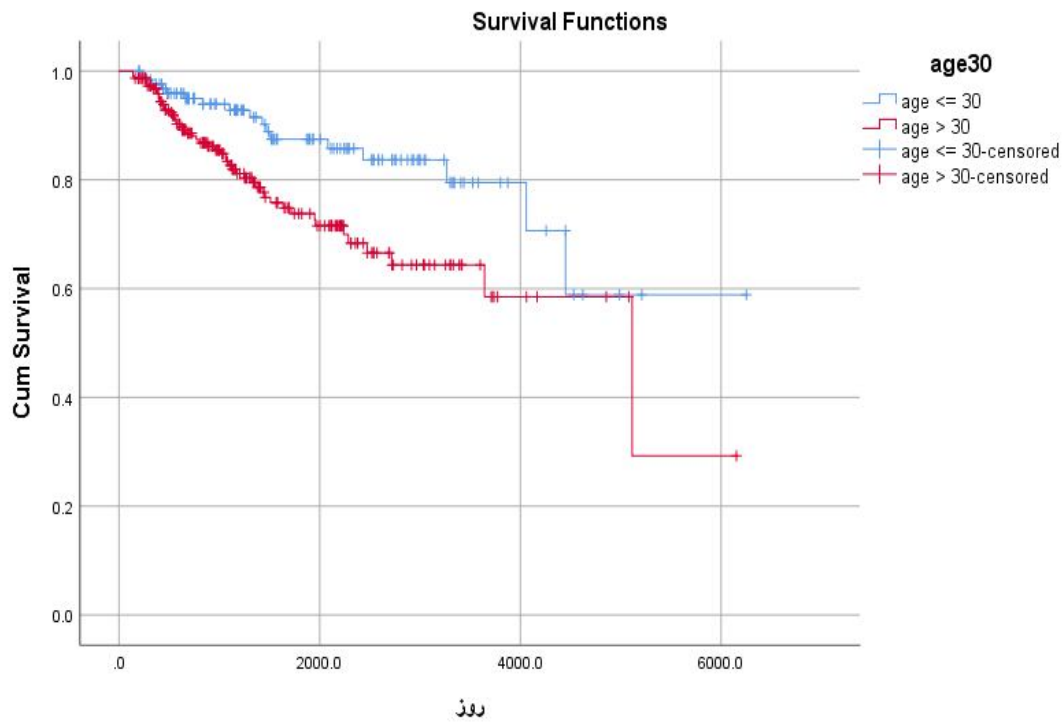
سطح معناداری ۰/۰۵

جدول (۵): شاخص مقایسه‌ای برای توزیع‌های پارامتری مدل‌های آمیخته و ناآمیخته

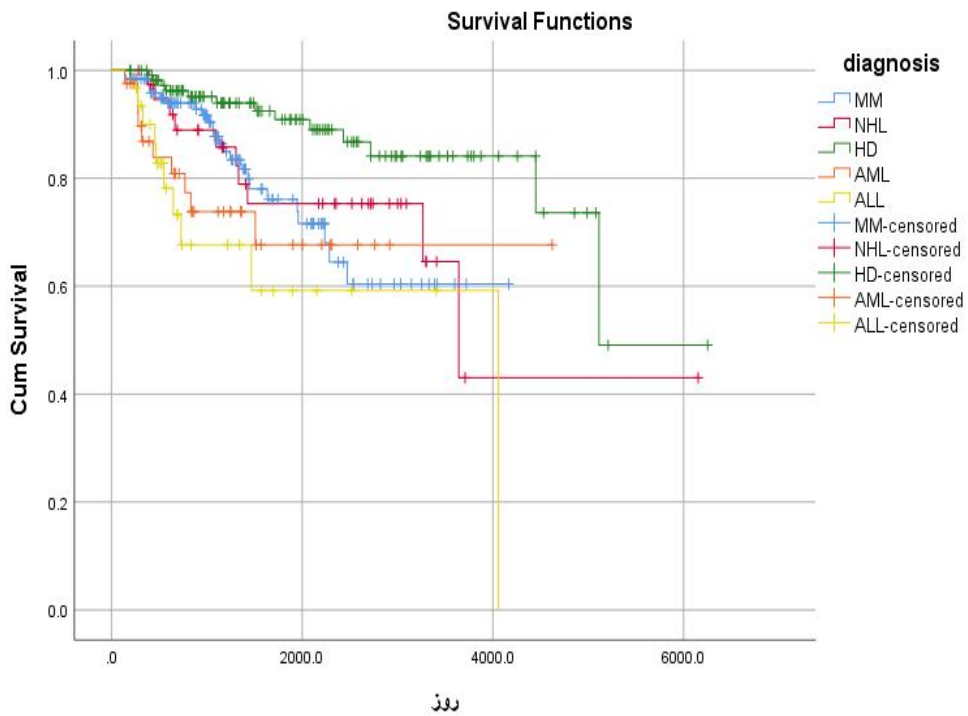
AIC	توزیع	مدل چندگانه شفا یافته
۱۵۹.۳۵	برنولی - وایبل	آمیخته
۱۵۵.۶۷	پواسن - وایبل	ناآمیخته



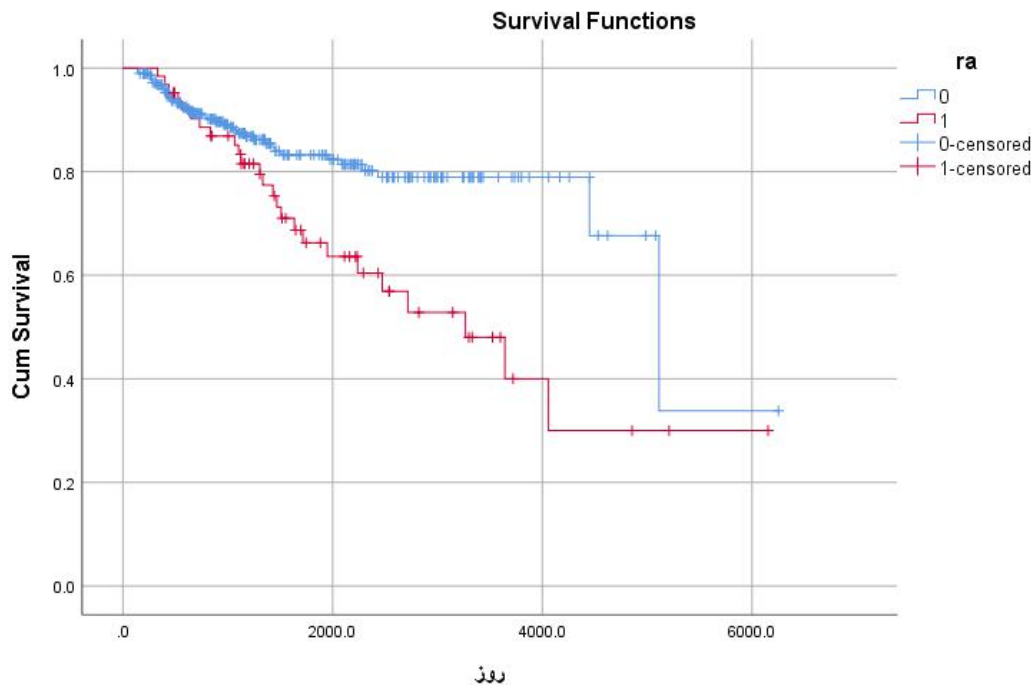
نمودار (۲): نمودار کاپلان مایر متغیر نوع پیوند مغز استخوان بیماران سرطان خون. به‌طور شهودی تفاوت آشکاری بین زمان بقای Allogeneic و Auto مشاهده می‌شود.



نمودار (۳): نمودار کاپلان مایر متغیر سن بیماران سرطان خون



نمودار (۴): نمودار کاپلان مایر متغیر نوع تشخیص بیماران سرطان خون



نمودار (۵): نمودار کاپلان مایر متغیر عود بعد از پیوند مغز استخوان بیماران سرطان خون

اشتباه منجر به از دست رفتن بخشی از اطلاعات گردید. همچنین جهت تعیین وضعیت بقای بیماران تماس تلفنی با آن‌ها برقرار گردید که به علت تغییر شماره تماس (به ویژه شماره تلفن‌های ثابت استان‌ها) و عدم پاسخگویی بیماران، از دیگر عوامل از دست رفتن اطلاعات بود.

#### نتیجه‌گیری نهایی:

- در مطالعه حاضر متغیر سن دارای اثر معنادار بر روی زمان بقای بیماران داشته که این نتیجه مطابق با نتایج مطالعات قبلی است و افراد بالای ۳۰ سال در مطالعه حاضر بقای کمتری دارند (۱۸). در مطالعه اول که توسط گوپتا و همکاران انجام شد، پیوند HLA بر روی بیماران سرطان خون انجام شد و با کنترل سایر متغیرها، اثر سن بررسی گردید. در مطالعه پیوند HLA مدل‌های رگرسیون کاکس و لجستیک مورد استفاده قرار گرفت. متغیر سن در سه گروه کمتر از ۲۰ سال، بین ۲۰ تا ۴۰ سال و بالاتر از ۴۰ سال طبقه بندی شد و افراد بالای ۴۰ سال دارای زمان بقای کمتری گردیدند (۱۹). در مطالعه دوم نیز که توسط پاپل ول و همکاران انجام شد حداکثر سن افراد برای دریافت پیوند مغز استخوان بررسی گردید که مشخص شد با افزایش سن زمان بقای بیماران کاهش می‌یابد (۲۰).

#### بحث و نتیجه‌گیری

بررسی تأثیر متغیرهای پیشگو بر سلامت بیماران با استفاده از مدل‌های شفایافته، می‌تواند اطلاعات مهمی را برای پزشکان و مدیران حوزه سلامت و بهداشت عمومی فراهم آورد. با توجه به پیشرفت‌های گسترده در علم پزشکی در سالیان اخیر و وجود بیماران شفایافته، مدل‌های شفایافته جایگاه ویژه‌ای در علوم پزشکی پیدا کرده‌اند و محققین به‌خصوص در زمینه بیماران سرطانی از این مدل‌ها استفاده زیادی نموده‌اند. اخیراً در بین محققان ایرانی هم این مدل‌ها مورد استفاده قرار گرفته است (۱۲-۱۷).

مدل شفایافته آمیخته برنولی-وایبل (با در نظر گرفتن توزیع برنولی برای متغیرهای پنهان و توزیع وایبل برای زمان بقا) و مدل شفایافته نامیخته پواسن-وایبل (با در نظر گرفتن توزیع پواسن برای متغیرهای پنهان و توزیع وایبل برای زمان بقا) در محیط نرم‌افزارهای SPSS ۲۵ و R نسخه ۳،۶،۱ و با کمک از کد نویسی و جهت برآورد پارامترها از دستور optim و روش BFGS استفاده شده و به داده‌ها برازش داده شدند.

#### محدودیت‌های پژوهش:

مهم‌ترین محدودیت این پژوهش نواقص اطلاعات در پرونده پزشکی بود که به‌طوری که از ۴۹۲ پرونده بازخوانی شده اطلاعات ۳۵۱ بیمار قابل استفاده بود. عدم ثبت اطلاعات و ثبت اطلاعات

در حالت‌هایی که جامعه مورد بررسی از دو گروه شامل افرادی که پیشامد موردنظر را تجربه می‌کنند و افرادی که شفایافته‌اند تشکیل شده است، استفاده از مدل‌های شفایافته ناآمیخته منجر به نتایج و تفسیرهای دقیق‌تری نسبت به مدل‌های شفایافته آمیخته و استاندارد تحلیل بقا می‌گردد. در مدل اول متغیرهای سن، تعداد عود بعد از پیوند مغز استخوان و نوع پیوند اثر معناداری در زمان بقای بیماران سرطان خون داشته‌اند و در مدل دوم متغیر سن، تعداد عود بعد از پیوند مغز استخوان و نوع تشخیص اثر معناداری در زمان بقای بیماران سرطان خون داشته‌اند. با توجه به نتایج به دست آمده به نظر می‌رسد که پیوند مغز استخوان اتولوگ بیماران با سن کمتر از ۳۰ سال شانس شفایافتگی بیشتری دارند و همچنین پیوند مغز استخوان اتولوگ بیماران مبتلا به AML که شانس شفایافتگی کمتری دارند را به عنوان خط اول درمان در نظر گرفت بنابراین بیماران دارای پیوند مغز استخوان اتولوگ با سن کمتر از ۳۰ سال شانس شفایافتگی بیشتری دارند و همچنین مدل شفایافته ناآمیخته برازش بهتری نسبت به مدل شفایافته آمیخته دارد.

#### پیشنهاد کاربرد یافته‌های تحقیق:

نتایج این تحقیق می‌تواند در اختیار ارائه‌دهندگان خدمات بهداشتی، در مراکز تحقیقاتی و درمانی سرطان قرار گیرد تا از نتایج این تحقیق در درمان بیماران مبتلا به سرطان خون استفاده گردد.

#### پیشنهاد برای تحقیق‌های آینده:

- پیشنهاد می‌شود در مطالعات بعدی ریسک فاکتورهای دخیل در عود بیماری علاوه بر نوع پیوند مغز استخوان بررسی گردد.
- با توجه به نظر متخصصین سرطان خون در مورد متغیر نوع تشخیص، توصیه می‌شود هر یک از سطوح متغیر نوع تشخیص سرطان خون به‌طور جداگانه مورد بررسی قرار گیرد.
- عدم ثبت اطلاعات برخی متغیرهای مهم (توسط تیم جمع آوری داده) و یا موجود نبودن آن‌ها در پرونده‌های پزشکی نظیر عوامل سیتوتوکسیک، مصرف دخانیات، سابقه خانوادگی و عوامل اقتصادی و محیطی منجر به از دست رفتن یا کاهش اعتبار برخی از داده‌ها گردید. پیشنهاد می‌گردد در تحقیق‌های بعدی تأثیر این متغیرها بررسی گردد.

- در مطالعه حاضر متغیر نوع پیوند دارای اثر معنادار بر روی زمان بقای بلندمدت بیماران داشته است که مطابق با نتایج مطالعات گذشته بود (۲۱).

- در مطالعه حاضر متغیر توده بدنی دارای اثر معناداری بر روی زمان بقا نبوده که مطابق با نتایج مطالعات گذشته نبود (۲۲).

- در مطالعه حاضر متغیر عود بعد از پیوند مغز استخوان دارای اثر معناداری بر روی زمان بقا بوده که مطابق با نتایج مطالعات گذشته بود. در مطالعه اول که شامل ۱۲۱ بیمار سرطان خونی بود، اثر عود بر روی عوامل ژنتیک منجر به مرگ بررسی گردید که مشخص شد عود بعد از پیوند اثر مستقیم بر روی زمان بقا و مرگ دارد (۲۳). در مطالعه دوم، ۱۰۶۳۲ بیمار سرطان خون بررسی گردید که برای بیماران که پیوند مغز استخوان دریافت کردند مهم‌ترین عامل مرگ، عود بعد از پیوند مغز استخوان بود (۲۴).

- در مطالعه حاضر متغیر عود قبل از پیوند دارای اثر معنادار بر روی زمان بقای بلندمدت بیماران نداشته است.

- در مطالعه حاضر متغیر هموگلوبین دارای اثر معناداری بر روی زمان بقا نبوده که مطابق با نتایج مطالعات گذشته بود (۲۲).

- در مطالعه حاضر متغیر گروه خونی دارای اثر معناداری بر روی زمان بقا بیماران سرطان خونی نبود.

- در مطالعه حاضر متغیر نوع تشخیص دارای اثر معناداری بر روی زمان بقا بوده که مطابق با نتایج مطالعات گذشته بود (۲۵-۳۰).

- در مطالعه حاضر متغیر جنس دارای اثر معناداری بر روی زمان بقا نبوده که تحقیق‌های گذشته نیز به همین نتیجه منجر شده است. در تحقیق اول بیماران سرطان خون به دو گروه تقسیم شدند، بیمارانی که داروهای بورتزومیت یا غیر بورتزومیت دریافت کرده و سپس پیوند مغز استخوان دریافت کردند. در هیچ یک از دو گروه متغیر سن دارای اثر معنادار نگردید (۳۱). در تحقیق دوم نیز ۱۱۷۹۷ بیمار سرطان خونی مورد بررسی قرار گرفتند که متغیر جنس دارای اثر معنادار نگردید (۳۲).

#### نتیجه‌گیری:

#### References:

1. Nasseri Q. Cancers and Prevention strategies. Iran J Epidemiol 2005;1(1):1-8.
2. cancercenter. Blood cancers - types and treatment options [Internet]. Cancer Treatment Centers of

America. 2018 [cited 2021 Jan 28]. Available from:

<https://www.cancercenter.com/blood-cancers>

3. janssen. About Blood Cancer [Internet]. Janssen EMEA. [cited 2021 Jan 28]. Available from: <https://www.janssen.com/emea/about-blood-cancer>



4. Koohi F, Shamlou R, Eslami S, Ghojogh ZM, Kor Y, Rafiemanesh H. Leukemia in Iran: epidemiology and morphology trends. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention* 2015;16(17):7759-63.
5. UPMC Hillman Cancer Center. What Is Leukemia? Facts About Blood Cancer [Internet]. API Integrations. 2015 [cited 2021 Jan 28]. Available from: <https://wordpress-harvest-prod.azurewebsites.net/pixel/>
6. Kim S, Chen M-H, Dey DK. A new threshold regression model for survival data with a cure fraction. *Lifetime data analysis* 2011;17(1):101-22.
7. Kim S, Xi Y, Chen M-H. A new latent cure rate marker model for survival data. *The Annals of applied statistics* 2009;3(3):1124-46.
8. Rahimzadeh M, Hajizadeh E, Eskandari F. Non-mixture cure correlated frailty models in Bayesian approach. *Journal of Applied Statistics* 2011;38(8):1651-63.
9. Rahimzadeh M HE. Bivariate analysis of long-term survival correlated frailty model
10. Boag JW. Maximum likelihood estimates of the proportion of patients cured by cancer therapy. *J R Stat Soc Series B Stat Methodol* 1949;11(1):15-53.
11. Tsodikov AD, Yakovlev AY, Asselain B. Stochastic models of tumor latency and their biostatistical applications. World Scientific; 1996.
12. Akhlaghi AA, Najafi I, Mahmoodi M, Shojaee A, Yousefifard M, Hosseini M. Survival analysis of Iranian patients undergoing continuous ambulatory peritoneal dialysis using cure model. *J Res Health Sc.* 2013;13(1):32-6.
13. Atoof F, Mahmoudi M, Zeraati H, Rahimi Foroushani A, Moravveji SA. Survival analysis of gastric cancer patients referring to Emam-Khomeini hospital using Weibull cure model. *FEYZ* 2011;14(4):405-13.
14. Baghestani AR, Moghaddam SS, Majd HA, Akbari ME, Nafissi N, Gohari K. Application of a non-mixture cure rate model for analyzing survival of patients with breast cancer. *Asian Pac J Cancer Prev* 2015;16(16):7359-63.
15. Ghadimi M, Rasouli M, Mahmoodi M, Mohammad K, Zeraati H. A comparative study of impact of personal factors on survival of patients with Esophageal Cancer using Weibull or Log-Normal Cure Models. *Hakim Res J* 2011; 14(1):41-9.
16. Jafari-Koshki T, Mansourian M, Mokarian F. Exploring factors related to metastasis free survival in breast cancer patients using Bayesian cure models. *Asian Pac J Cancer Prev* 2014;15(22):9673-8.
17. Rasouli M, Ghadimi MR, Mahmoodi M, Mohammad K, Zeraati H, Hosseini M. Survival analysis of patients with esophageal cancer using parametric cure model. *Asian Pac J Cancer Prev* 2011;12(9):2359-63.
18. Zinzani PL, Bendandi M, Visani G, Gherlinzoni F, Frezza G, Merla E, et al. Adult lymphoblastic lymphoma: clinical features and prognostic factors in 53 patients. *Leukemia & lymphoma* 1996;23(5-6):577-82.
19. Gupta V, Eapen M, Brazauskas R, Carreras J, Aljurf M, Gale RP, et al. Impact of age on outcomes after bone marrow transplantation for acquired aplastic anemia using HLA-matched sibling donors. *Haematologica* 2010;95(12):2119-25.
20. Popplewell L, Forman S. Is there an upper age limit for bone marrow transplantation? *Bone Marrow Transplant* 2002;29(4):277-84.
21. Saffar A, Rahgozar M, Shahi F, Biglarian A. Survival analysis of acute myeloid leukemia. *Razi Journal of Medical Sciences* 2015; 22 (134):41-8.
22. Breccia M, Mazzarella L, Bagnardi V, Disalvatore D, Loglisci G, Cimino G, et al. Increased BMI correlates with higher risk of disease relapse and differentiation syndrome in patients with acute

- promyelocytic leukemia treated with the AIDA protocols. *Blood* 2012;119(1):49-54.
23. Reshef R, Hexner EO, Loren AW, Frey NV, Stadtmauer EA, Luger SM, et al. Early donor chimerism levels predict relapse and survival after allogeneic stem cell transplantation with reduced-intensity conditioning. *Biol Blood Marrow Transplant* 2014;20(11):1758-66.
24. Wingard JR, Majhail NS, Brazauskas R, Wang Z, Sobocinski KA, Jacobsohn D, et al. Long-term survival and late deaths after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *J Clin Oncol* 2011;29(16):2230.
25. Cornell R, Kassim A. Evolving paradigms in the treatment of relapsed/refractory multiple myeloma: increased options and increased complexity. *Bone Marrow Transplant* 2016;51(4):479-91.
26. Kumar SK, Dispenzieri A, Lacy MQ, Gertz MA, Buadi FK, Pandey S, et al. Continued improvement in survival in multiple myeloma: changes in early mortality and outcomes in older patients. *Leukemia* 2014;28(5):1122-8.
27. Shokouhi S, Bray S, Bakhtiyari S, Sayehmiri K, Alimoghadam K, Ghavamzadeh A. Effects of aGVHD and cGVHD on survival rate in patients with acute myeloid leukemia after allogeneic stem cell transplantation. *Int J Hematol Oncol Stem Cell Res* 2015;9(3):112.
28. Lazarus H, Loberiza F, Zhang M, Armitage J, Ballen K, Bashey A, et al. Autotransplants for Hodgkin's disease in first relapse or second remission: a report from the autologous blood and marrow transplant registry (ABMTR). *Bone Marrow Transplant* 2001;27(4):387-96.
29. Barrett AJ, Horowitz MM, Gale RP, Biggs JC, Camitta BM, Dicke KA, et al. Marrow transplantation for acute lymphoblastic leukemia: factors affecting relapse and survival. *Blood* 1989;74(2):862-71.
30. Bishop M, Logan B, Gandham S, Bolwell B, Cahn J, Lazarus H, et al. Long-term outcomes of adults with acute lymphoblastic leukemia after autologous or unrelated donor bone marrow transplantation: a comparative analysis by the National Marrow Donor Program and Center for International Blood and Marrow Transplant Research. *Bone Marrow Transplant* 2008;41(7):635-42.
31. Gonçalves TL, Benvegnú DM, Bonfanti G. Specific factors influence the success of autologous and allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Oxidative medicine and cellular longevity* 2009;2(2):82-7.
32. Kim HT, Zhang M-J, Woolfrey AE, Martin AS, Chen J, Saber W, et al. Donor and recipient sex in allogeneic stem cell transplantation: what really matters. *Haematologica* 2016;101(10):1260-6.

## MIXTURE AND NON-MIXTURE CURED MODELS IN SURVIVAL ANALYSIS OF LEUKEMIA PATIENTS: A COHORT STUDY

*Ali MohammadSharifi<sup>1</sup>, Ebrahim Hajizadeh<sup>2</sup>, AhmadReza Baghestani<sup>3</sup>, Abbas Haji FathAli<sup>4</sup>*

*Received: 13 July, 2020; Accepted: 19 November, 2020*

### Abstract

**Background & Aims:** The present study analyzed the factors affecting the survival time of patients with leukemia from diagnosis to death, taking into account the cure rate. The aim of the present study was to apply two models of mixed and unmixed healing in the data of patients with leukemia who received bone marrow transplantation.

**Materials & Methods:** In this descriptive-analytical (Cohort) research, the data of 351 patients who were referred to Taleghani Hospital in Tehran affiliated to Shahid Beheshti University of Medical Sciences and received bone marrow transplantation due to leukemia were examined. Patients received bone marrow transplantation between 2007 and 2014 and were followed up until 2016. In this study, the cured models of Bernoulli-Weibull blended (taking into account the Bernoulli distribution for latent variables and the Weibull distribution for survival time) and the Poisson -Weibull blended cured model (considering the Poisson distribution for latent time variables for hiding and distribution and distribution for survival time) were fitted to the data.

**Results:** In this study, 351 patients, 197 males (56.1%) and 154 females (43.9%), were studied in which 67 patients (19.1%) died. Among the significant variables of recurrence after transplantation, recurrence before transplantation, hemoglobin, type of transplant, age, body mass, blood type and type of diagnosis, variables age ( $p=0.01$ ), recurrence after transplantation (0.03) and type of transplant ( $p=0.03$ ) are among the variables affecting the survival time of leukemia patients. In the mixture cured model of Bernoulli-Weibull and the variables of age ( $p=0.004$ ), recurrence after transplantation ( $p=0.013$ ) and type of diagnosis ( $p<0.008$ ) were variables affecting the survival time of leukemia patients in the non-mixture cured model Poisson -Weibull.

**Conclusion:** Patients with autologous bone marrow transplantation under the age of 30 have a better chance of survival, and also the non-mixture cured model has a better outcome than the mixture cured model.

**Keywords:** Survival analysis, Mixture and non-mixture cured model, Leukemia, Bone marrow transplantation.

**Address:** Department of Statistics, Faculty of Medical Sciences, Tarbiat Modares University, Tehran, Iran

**Tel:** +989123906714

**Email:** hajizadeh@modares.ac.ir

SOURCE: STUD MED SCI 2020: 31(10): 812 ISSN: 2717-008X

<sup>1</sup> Master Student of Statistics, Department of Statistics, Faculty of Medical Sciences, Tarbiat Modares University, Tehran, Iran

<sup>2</sup> Professor of Statistics, Department of Statistics, Faculty of Medical Sciences, Tarbiat Modares University, Tehran, Iran. (Corresponding Author)

<sup>3</sup> Physiotherapy Research Center, Department of Biostatistics, Faculty of Paramedical Sciences, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran

<sup>4</sup> Professor, Department of Hematology, Stem Cell and Hematopoietic Research Center, Taleghani Hospital, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran