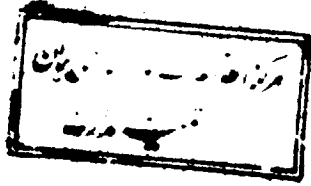


بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

۲۷۵۷۷

۱۳۷۸ / ۳ / ۲۶



سازمان اسناد و کتابخانه ملی جمهوری اسلامی ایران

دانشکده پزشکی

پایان نامه کارشناسی ارشد

رشته آمار حیاتی

آنالیز بقاء داده‌های ناتمام تصادفی و کاربرد آن در بیماری سرطان

پستتان

نگارش:

تقی شعبانعلی فمی

۱۴۸۸۱

استاد راهنما:

دکتر غلامرضا بابایی

استاد مشاور:

دکتر انوشیروان کاظم نژاد

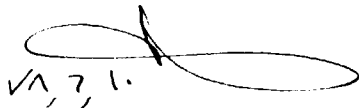
تابستان ۱۳۷۸

۲۷۵۷۷

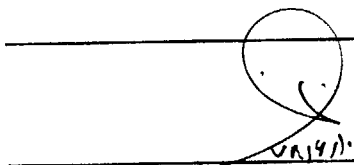
«فرم تأییدیه اعضای هیأت داوران مندرج در پایان نامه کارشناسی ارشد»

بدینوسیله پایان نامه کارشناسی ارشد خانم / آقای تقی شعبانعلی فمی
تحت عنوان آنالیز داده های بقاء ناتمام تصادفی و کاربردی آن در بیماری سرطان پستان
قدیم می شود. اینجانبان نسخه نهائی این پایان نامه را از نظر فرم و محتوی بررسی و تأیید کرده و پذیرش آنرا برای تکمیل
درجه کارشناسی ارشد پیشنهاد می کنیم.

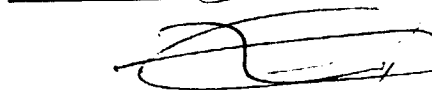
نام و نام خانوادگی و امضاء اعضای هیأت داوران:


۷۸, ۷, ۱۰

آقای دکتر غلامرضا بابایی (استاد راهنما)


۷۸, ۷, ۱۰

آقای دکتر انوشیروان کاظم نژاد (استاد مشاور)


۷۸, ۷, ۱۰

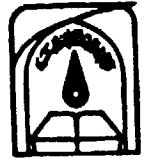
آقای دکتر علیرضا حیدرنیا (استاد ناظر و نماینده تحصیلات تکمیلی)


۷۸, ۷, ۱۰

آقای دکتر محرابی (استاد ناظر)


۷۸, ۷, ۱۰

آقای دکتر سقراط فقیه زاده (استاد ناظر)



بسمه تعالی

آیین‌نامه چاپ پایان‌نامه (رساله)‌های دانشجویان دانشگاه تربیت مدرس

نظر به اینکه چاپ و انتشار پایان‌نامه (رساله)‌های تحصیلی دانشجویان دانشگاه تربیت مدرس، مبین بخشی از فعالیت‌های علمی - پژوهشی دانشگاه است بنابراین به منظور آگاهی و رعایت حقوق دانشگاه، دانش‌آموختگان این دانشگاه نسبت به رعایت موارد ذیل متعهد می‌شوند:

- ماده ۱ در صورت اقدام به چاپ پایان‌نامه (رساله)ی خود، مراتب را قبلاً به طور کتبی به «دفتر نشر آثار علمی» دانشگاه اطلاع دهد.
- ماده ۲ در صفحه سوم کتاب (پس از برگ شناسنامه)، عبارت ذیل را چاپ کند:
«کتاب حاضر، حاصل پایان‌نامه کارشناسی ارشد / رساله دکتری نگارنده در رشته آمار صحتی است که در سال ۱۳۷۸ در دانشکده پرستاری دانشگاه تربیت مدرس به راهنمایی سرکار محترم / جناب آقای دکتر محمد عرضی نیا، مشاوره سرکار محترم / جناب آقای دکتر ابراهیم کمالی نژاد و مشاوره سرکار خانم / جناب آقای دکتر _____ از آن دفاع شده است.»
- ماده ۳ به منظور جبران بخشی از هزینه‌های انتشارات دانشگاه، تعداد یک درصد شمارگان کتاب (در هر نوبت چاپ) را به «دفتر نشر آثار علمی» دانشگاه اهدا کند. دانشگاه می‌تواند مازاد نیاز خود را به نفع مرکز نشر در معرض فروش قرار دهد.
- ماده ۴ در صورت عدم رعایت ماده ۳، ۵۰٪ بهای شمارگان چاپ شده را به عنوان خسارت به دانشگاه تربیت مدرس، تأدیه کند.
- ماده ۵ دانشجوی تعهد و قبول می‌کند در صورت خودداری از پرداخت بهای خسارت، دانشگاه می‌تواند خسارت مذکور را از طریق مراجع قضایی مطالبه و وصول کند؛ به علاوه به دانشگاه حق می‌دهد به منظور استیفای حقوق خود، از طریق دادگاه، معادل وجه مذکور در ماده ۴ را از محل توقیف کتابهای عرضه شده نگارنده برای فروش، تأمین نماید.
- ماده ۶ اینجانب تقی سعید علی دانشجوی رشته آمار صحتی مقطع کارشناسی ارشد تعهد فوق و ضمانت اجرایی آن را قبول کرده، به آن ملتزم می‌شوم.

نام و نام خانوادگی:

تاریخ و امضا: ۱۳۷۸ / ۶ / ۱۰

تقدیم به :

سالار شهیدان حسین ابن علی (ع)

تقدیم به :

پدر و مادر مهربان و فداکارم که از هیچ کوششی جهت ارتقاء سطح دانش من کوتاهی نکردند.

تقدیم به :

همسر فداکار و مهربانم که در طول تحصیلات دوره تکمیلی با وجود مشکلات فراوانی که در تعلیم

علم و دانش داشته‌اند، زحمات حفظ و نگهداری فرزندان را بر عهده گرفته‌اند.

تقدیم به :

فرزندم محمد که از ابتدا تا انتهای این پژوهش متحمل زحمات زیادی از قبیل تایپ و تکثیر و...

شده‌اند.

تقدیم به :

دختران عزیزم الهام و زهرا که سختی‌هایی را در دوران تحصیل در این مقطع متحمل شده‌اند.

مَنْ لَمْ يَشْكُرْ الْمَخْلُوقَ لَمْ يَشْكُرِ الْخَالِقَ

اینک که با تأییدات خداوند متعال نگارش این پایان نامه اتمام یافته است و وظیفه خود می‌دانم از مسئولین و مؤسسين و مدیران محترم دانشگاه تربیت مدرس به خاطر ایجاد امکانات و فضای آموزشی تشکر و قدردانی نموده و توفیق روز افزون آنها را از خداوند متعال مسألت می‌نمایم.

تشکر و قدردانی:

از اساتید محترم آقایان:

دکتر غلامرضا بابایی، استاد راهنما و دکتر انوشیروان کاظم نژاد، استاد مشاور که با مساعی و راهنمایی‌های بی دریغشان مددکار اینجانب در انجام پایان نامه بوده‌اند.

تشکر و قدردانی:

از اساتید محترم آقایان:

دکتر سقراط فقیه زاده، دکتر ابراهیم حاجی زاده که بخشی از زحمات آموزش دوره تحصیلات تکمیلی را تقبل نموده‌اند.

تشکر و قدردانی:

از مهندس حسین زارعی و پرسنل واحد بایگانی آمار و مدارک پزشکی انستیتو کانسر، بیمارستان امام خمینی (ره) که در ارائه آمار و اطلاعات با اینجانب همکاری نموده‌اند.

تشکر و قدردانی:

از آقای دکتر علی اصغر فرازی مدیر شبکه بهداشت و درمان تفرش که در طول مدت تحصیل در مقطع کارشناسی ارشد مساعدت و همکاری لازم را مبذول داشته‌اند.

چکیده

سرطان در ایران سومین علت مرگ و میر می باشد و سرطان پستان در بین زنان بر اساس آخرین آمار منتشره از طرف اداره کل مبارزه با بیماری ها بعد از سرطان پوست بیشترین فراوانی را داشته که برتیب ۱۵/۸٪ و ۱۴/۷٪ از کل بیماران سرطانی بوده است. روش های مختلف درمانی از قبیل جراحی، رادیو تراپی، شیمی درمانی و روش درمان به صورت توأم برای این بیماری وجود دارد. با توجه به اهمیت موضوع و بر اساس مطالعه آینده نگر تاریخی و در نظر گرفتن زمان سپری شده از دریافت روش درمانی تازمان مرگ و یا حذف از مطالعه به عنوان متغیر وابسته که این متغیر یک متغیر زمانی فاصله ای ناتمام بر حسب ماه می باشد، اطلاعات مربوط به ۱۸۶ بیمار که با تشخیص قطعی سرطان پستان در سالهای ۱۳۷۰ لغایت ۱۳۷۲ در بیمارستان امام خمینی (ره) بستری و درمان شده اند جمع آوری شد و پس از کد گذاری با استفاده از نرم افزارهای *Spss.win* , *Stata.win* , *Qpro.win* داده ها مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت. به وسیله جدول عمر کاپلان مایر تابع بقاء بدون متغیر تبیینی در سال های اول، دوم و... تعیین شد. برای سایر متغیرها نیز تابع بقاء با نمودارهای بقاء تجمعی و مخاطره محاسبه و ترسیم گردید. آزمون همگنی توابع بقاء برای متغیرهای مختلف به وسیله آزمون لگ رنک (*logrank*) و ویلکاکسون (*wilcoxon*) انجام شد که فرض همگنی توزیع بقاء برای متغیرهای روش درمان، نوع عمل، جنس و سن رد شد. با استفاده از رگرسیون وایبل و روش گام به گام پس رو (*stepwise*) مناسب ترین مدل به صورت:

$$h(t | x) = t^{1/226} \exp \left[-9/146 - 0/258x(5-3) - 0/392x(6-1) - 0/382x(6-3) - 0/300x(6-4) + 0/11x(7) \right]$$

برازش داده شد. متغیرهای وارد شده در این مدل عبارتند از: درمان به روش جراحی، عمل به روش ماستکتومی، عمل به روش ماستکتومی رادیکال اصلاح شده، عمل به روش ماستکتومی رادیکال توسعه یافته؛ که همگی بر تابع بقاء تأثیر مثبت دارند و متغیر سن که بر تابع بقاء اثر منفی دارد. واژه های کلیدی: سرطان پستان - آزمون لگ رنک - ویلکاکسون - مدل وایبل - تابع بقاء - تابع

مخاطره.

فصل اول

- ۱ مقدمه و بیان مسئله.
- ۱-۱ مقدمه
- ۲-۱ بیان مسئله
- ۳-۱ ضرورت و اهمیت موضوع تحقیق :
- ۴-۱ بیان اهداف تحقیق
- ۱-۴-۱ اهداف کلی :
- ۲-۴-۱ اهداف جزئی :
- ۳-۴-۱ طرح سوالهای اختصاصی :
- ۵-۱ فرضیات تحقیق
- ۶-۱ تعریف واژه ها

فصل دوم

- ۷ کلیات و مروری بر مطالعات انجام شده.
- ۱-۲ آشنایی با سرطان
- ۲-۲ تفاوت انواع سرطان
- ۳-۲ سرطان چگونه منتشر می شود؟
- ۴-۲ پستان چیست و ساختمان آن چگونه است؟
- ۵-۲ عوامل مؤثر در شیوع سرطان پستان
- ۱-۵-۲ سن
- ۲-۵-۲ زایمان
- ۳-۵-۲ سن قاعدگی و یائسگی

- ۱۷..... ۲-۵-۴ عوامل هورمونی
- ۱۷..... ۲-۵-۵ سابقه نمونه برداری از پستان:
- ۱۸..... ۲-۵-۶ وضعیت اقتصادی - اجتماعی:
- ۱۸..... ۲-۵-۷ نژاد
- ۱۸..... ۲-۵-۸ سابقه فامیلی
- ۱۸..... ۲-۵-۹ تعداد اولاد
- ۱۸..... ۲-۵-۱۰ مادر شدن در جوانی
- ۱۸..... ۲-۵-۱۱ عوامل جغرافیایی
- ۱۹..... ۲-۵-۱۲ سایر عوامل
- ۱۹..... ۲-۶-۶ تاریخچه بیماری سرطان پستان
- ۲۰..... ۲-۷-۱۷ اپیدمیولوژی بیماری
- ۲۳..... ۲-۷-۱ تجزیه و تحلیل ثبت موارد سرطانی کشور
- ۲۳..... ۲-۷-۲ تعداد موارد سرطانی بر حسب محل اولیه و به تفکیک جنس
- ۲۴..... ۲-۷-۳ سرطان‌های شایع
- ۲۶..... ۲-۸-۸ بیماریابی به منظور تشخیص زودرس بیماری
- ۲۶..... ۲-۹-۹ روش‌های درمانی
- ۲۷..... ۲-۹-۱ جراحی
- ۲۷..... ۲-۹-۲ شیمی درمانی
- ۲۸..... ۲-۹-۳ پرتو درمانی یا رادیوتراپی
- ۲۹..... ۲-۹-۳-۱ نحوه کاربرد پرتو درمانی
- ۲۹..... ۲-۹-۴ درمانهای نوآم

فصل ۳

۳۰	روش‌شناسی تحقیق.....
۳۱	۱-۳ مقدمه.....
۳۱	۲-۳ جامعه آماری.....
۳۱	۳-۳ واحد نمونه‌گیری.....
۳۱	۴-۳ روش نمونه‌گیری.....
۳۲	۵-۳ متغیرهای تحقیق.....
۳۲	۱-۵-۳ متغیر وابسته.....
۳۲	۲-۵-۳ متغیرهای مستقل.....
۳۳	۶-۳ نوع مطالعه اپیدمیولوژی.....
۳۳	۷-۳ وسیله اندازه‌گیری و روش تهیه اطلاعات.....
۳۴	۸-۳ طرح جمع‌آوری اطلاعات و داده‌ها.....
۳۴	۹-۳ طرح تجزیه و تحلیل اطلاعات.....
۳۴	۱۰-۳ مشکلات.....

فصل ۴

۳۶	تجزیه و تحلیل داده‌های آماری.....
۳۷	۱-۴ مروری بر مطالعات انجام شده.....
۴۳	۲-۴ تجزیه و تحلیل داده‌های بقا.....
۴۳	۳-۴ خصوصیات داده‌های بقا.....
۴۳	۱-۳-۴ طول دوره پیگیری.....
۴۳	۲-۳-۴ زمان ناتوانی.....
۴۴	۳-۳-۴ داده‌های ناتمام.....

- ۴-۴ تحلیل بقا ۴۵
- ۴-۴-۱ جدول عمر استاندارد ۴۶
- ۴-۴-۲ برآورد حد حاصل ضرب به روش کاپلان مایر ۴۹
- ۴-۴-۵ روش‌های نا پارامتری برای مقایسه توزیع‌های بقا ۵۱
- ۴-۴-۱-۵ مقایسه دو توزیع بقا ۵۲
- ۴-۴-۲-۵ آزمون من ویتنی ۵۳
- ۴-۴-۳-۵ آزمون ویلکاکسون تعمیم یافته ۵۵
- ۴-۴-۴-۵ آزمون کاکس مانتل ۵۶
- ۴-۴-۵-۵ مقایسه‌های K نمونه $(K \geq 2)$ ۵۷
- ۴-۴-۶-۵ آزمون کروسکال والیس ۵۷
- ۴-۴-۷-۵ آزمون لگ رنک ۵۹
- ۴-۴-۶ توابع زمان بقا ۶۲
- ۴-۴-۱-۶ تابع بقا ۶۲
- ۴-۴-۲-۶ تابع چگالی احتمال (یا تابع چگالی) ۶۳
- ۴-۴-۳-۶ تابع خطر ۶۳
- ۴-۴-۴-۶ رابطه توابع بقا ۶۴
- ۴-۴-۵-۶ توابع چگالی و خطر برای زمان بقا پیوسته ۶۴
- ۴-۴-۶-۶ توابع چگالی و خطر برای T گسسته ۶۵
- ۴-۴-۷-۶ مدل خطر متناسب ۶۶
- ۴-۴-۸-۶ توزیع نمایی ۶۷
- ۴-۴-۹-۶ توزیع وایبل ۶۷
- ۴-۴-۱۰-۶ تعمیم مدل‌های رگرسیونی وایبل و نمایی ۶۹

۷۱ ۴-۶-۱۱ توزیع مقدار نهایی

فصل ۵

۷۲ جداول و نمودارها

فصل ۶

۱۱۵ تحلیل و نتیجه گیری

۱۲۴ منابع فارسی

۱۲۵ منابع لاتین

۱۲۶ چکیده لاتین

فصل اول

مقدمه و بیان مسئله

آیا شود روزی از آن روز های گرم از آفتاب، پاره نوری جداشود

و آن نور چون جزیره امید و آرزو سوی دیار دوزخی ما، ره اشود

... و بر این امید و آرزو، من و شما و ... همه فرزندان آدم که با درد و رنج زاییده شده ایم، مضطربانه، چشم انتظار به سوی افق های دور، افق های یأس و امید، مرگ و حیات دوخته ایم و در حول و حوش خود، صاعقه بیماریهای صعب العلاج را لمس می کنیم، یا گرفتار آن شده ایم؛ یا ترس از ابتلای به آن داریم. توده مردم عموماً اینچنین احساس دارند و در این اندیشه های هولناک و روان پریشانی بسر می برند. سرطان یکی از این مقوله هاست که سابقه تاریخی، به بلندی تاریخ حیات دارد و تنها مختص انسانها نیست؛ بلکه در دیگر شعبه های حیات حیوانات و حتی نباتات مستقر و مستمر است. این قدمت تاریخی، تعبیرات و تشبیهات خاصی را به دنبال داشته و عنوان سرطان به مفهوم کلمه پارسی «خرچنگ» در بیان و تشریح و فراگیری و دست اندازی آن و مقایسه شکلی آمده است. در کلام عربی، برج تیرماه، برج چهارم سال بعد از برج های حمل، تورا و جوزا «سرطان» نامگذاری شده، تا شدت و حرارت این موسم سال، نمایانگر خصوصیات بیماری و نشانگر عصیان مرض تلقی گردد [۱]. دستگاه بدن انسان و دیگر موجودات، از بدو انعقاد نطفه - که زمان شروع حیات است و در دایره وجود به هیچ انگاشته می شود؛ تا آنکه بر طبق افزایش و تقسیم و تکثیر تصاعدی با نظم خاص رشد می کند و موجود کاملی می گردد و هنگامی که با تولد اظهار وجود می نماید و با حرکت و جهش عرضی و جوهری تغییرات دائمی و اساسی می یابد بیماری او را تهدید می کند. در این افزایش و فرسایش وزن و حجم در طول زمان حیات که لازمه زندگی است، در پناه سلامت جسمی، تناسب اندام و اعضا و نظام عملی درونی و بیرونی حفظ می شود؛ اما زمانی که این تناسب و انتظام در جهت افزایش بهم می خورد و کنترل عضو یا غده ای از مهار فیزیولوژی بدن خارج گردد و در اصطلاح عامیانه «لجام گسیختگی عضوی از سیستم تنظیم کننده بدن» عارض شود؛ سرطان به وقوع می پیوندد. چون ابتلای به سرطان به تعداد نفوس موجود بر کره زمین امکان پذیر و محتمل است و هر عضوی از بدن ممکن است گرفتار شود و تنوع بیماری - آنها هم برای هر عضوی

- امکان پذیر است و در کنار این احتمالات رسوخ و آمیختگی صنعت و حکومت، ماشینیزم در زندگی، آلودگی های مواد شیمیایی و مواد رادیواکتیو و بسیاری از عوامل دیگر که هر روز بشر مبتکر آن است و روز به روز افزایش می یابد؛ موجب گردیده مرگ و میر ناشی از سرطان در ردیف عوامل ساقط کننده انسانها همانند عوامل قوه قهریه و جنگ و ستیز جهانی قرار گیرند.

در مورد سرطان از قرنهای پیش، در متون طبی تنها به نام آن اکتفا گردیده و از دو قرن پیش شناخت آن مورد توجه قرار گرفته و در چهاردهه گذشته موضوع جنبه جدی تری یافته و چون عوامل بنیادی و ایجاد آن رو به تزاید گذاشته؛ وسایل تشخیصی در این راه ابداع گردیده و به موازات آن نگرانی بشر در مورد ابتلاء به آن بیشتر شده است، در مسیر این تلاش با اقدامات پیش گیری و تشخیص و درمان نهایت کوشش و پایداری به کار رفته است و دولتها در این راه سرمایه گذاری نموده و بودجه های کلان به آن اختصاص داده اند و آزمایشگاه هایی تحقیقاتی و انستیتو های تشخیصی و درمانی در سراسر دنیا تاسیس شده و بدون وقفه برای غلبه بر آن تلاشی پیگیر و دائمی و خستگی ناپذیر دارند و امیدوارند این بیماری روزی درمان قطعی داشته باشد [۶].

۱-۲ بیان مسئله

سرطان پستان یکی از شایع ترین علل مرگ زنان میان سال در بسیاری از کشورهای پیشرفته است و در کشورهای روبه پیشرفت مانند مصر و تونس هم در حال شیوع است. در طی ۶۰ سال گذشته میزان های میرایی از سرطان پستان در همه کشورها افزایش یافته است. یکی از چشمگیر ترین نکات مربوط به سرطان پستان تغییرات بین کشوری میزانهای بروز و میرایی آن است. مطالعه سرطان پستان در ژاپنی های مهاجرت کرده به آمریکای شمالی نشان داده است که میزانهای سرطان پستان در این گروه در حد بین ژاپنی ها و آمریکایی ها است و این میزانها پس از دو یا سه نسل شبیه به میزان بیماری سرطان پستان در آمریکائیان می شود. این مشاهدات حاکی از آن است که اختلاف بروز در کشورهای مختلف بیشتر از آنکه مربوط به عوامل ژنتیکی باشد؛ به عوامل زیست محیطی مربوط است [۶]. مردم ایران نیز جدا از مردم سایر کشورها نبوده و از زمانهای بسیار دور درگیر این