Original Article

Survival analysis of gastric cancer patients refering to Emam-Khomeini hospital using Weibull cure model

Atoof F[1], Mahmoudi M[1*], Zeraati H[1], Rahimi Foroushani A[1], Moravveji AR[2]

1- Department of Epidemiology and Biostatics, Faculty of Health, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, I. R. Iran.
2- Department of Social Medicine, Faculty of Medicine, Kashan University of Medical Sciences, Kashan, I. R. Iran.

Received 2 July, 2010; Accepted 25 August, 2010

Abstract:

Background: Due to its high prevalence, the survey on gastric cancer survival in Iran seems too important. In the case of relative long-term survival of the cases, using standard models is not conventional. So cure models are used to estimate the proportion of the cured patients that will never experience the event of interest and also to evaluate the survival function of susceptible individuals who may experience the event and effective factors. This study was carried out to determine the five-year survival rate of gastric cancer patients who have undergone surgical treatment.

Materials and Methods: Three hundred and thirty gastric cancer operated patients with a maximum 10-year survival were enrolled in the study. The patients' life expectancy after surgery and cure fraction and their relationships with some variables were evaluated. Kaplan-Meier and Weibull Cure models were utilized for analyses.

Results: The five-year survival rate and the median life expectancy were 24% and 19.9 months, respectively. Univariate analysis using the Weibull model showed that age, existence/site of metastasis and stage of disease influenced on the probability of curing (P<0.05). On assessing the simultaneous effect of different variables the age and stage of disease proved to be effective on curing (P<0.05), but none of the variables affected the life expectancy of patients (P>0.05).

Conclusion: Using the cure models is beneficial in situations which the population under study suggests the presence of subpopulation. The cure/immune model methodology may separeltery identify the sets of covariates related to the cured proportion and also the failure time distribution of uncured one.

Keywords: Gastric cancer, Survival analysis, Cure fraction, Weibull cure model

* **Corresponding Author.**
Email: mahmoodim@ tums.ac.ir
Tel: 0098 21 889 50185
Fax: 0098 21 889 89127

Conflict of Interests: ***No***

Feyz, Journal of Kashan University of Medical Sciences, Winter, 2011; Vol. 14, No 4, Pages 405-413

[Downloaded from feyz.kaums.ac.ir on 2024-03-29]

تحلیل بقای مبتلایان به سرطان معده مراجعه کننده به بیمارستان امام‌خمینی تهران با استفاده از مدل شفایافته وایبل

فاطمه عطوف [۱]، محمود محمودی [۲*]، حجت زراعتی [۳]، عباس رحیمی فروشانی [٤]، سید علیرضا مروجی [٥]

خلاصه

مقدمه: در تحلیل‌های بقا در صورت وجود نسبتی از افراد با مدت زمان بقای بیشتر نسبت به سایرین، استفاده از مدل‌های شفایافته مناسب‌تر است. هدف از این مطالعه تعیین بقای ۵ ساله بیماران مبتلا به سرطان معده پس از جراحی و بررسی عوامل موثر بر آن می‌باشد.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه بقای حداکثر ۱۰ ساله ۳۳۰ بیمار سرطان معده جراحی شده مراجعه کننده به بیمارستان امام‌خمینی تهران در فاصله زمانی ۵ ساله ۱۳۷٤ تا ۱۳۷۸ بررسی شد و پیگیری بیماران تا سال ۱۳۸۳ ادامه داشت. طول عمر بعد از جراحی بر حسب زمان مرگ تعیین شد و اثر متغیرهای سن، جنس، محل درگیری، نوع پاتولوژی، وجود و محل متاستاز و مرحله بیماری بر طول عمر و نیز نسبت بهبودی مورد ارزیابی قرار گرفت. برای تحلیل داده‌ها از روش کاپلان‌مایر و مدل شفایافته وایبل استفاده گردید.

نتایج: احتمال بقای ۵ ساله و میانه طول عمر بیماران مورد بررسی به‌ترتیب ۲٤ درصد و ۱۹/۹ ماه بود. نتایج حاصل از تحلیل تک‌متغیره با مدل شفایافته وایبل نشان داد متغیرهای سن، وجود متاستاز، محل متاستاز و مرحله بیماری بر بهبودی افراد موثر می‌باشند. در بررسی اثر هم‌زمان متغیرهای مختلف مشخص شد متغیرهای سن و مرحله بیماری بر بهبودی موثراند، اما هیچ‌کدام از متغیرها بر طول عمر بیماران اثر معناداری نداشتند.

نتیجه‌گیری: در وضعیت‌هایی که جامعه مورد بررسی شامل دو زیرگروه مستعد و غیرمستعد (ایمن یا شفایافته) برای واقعه مورد نظر (مرگ از سرطان معده در این مطالعه) باشد، استفاده از مدل شفایافته به منظور بررسی جداگانه متغیرهای مرتبط با نسبت شفایافتگی و نیز توزیع زمان آن واقعه برای افراد مستعد مناسب است.

واژگان کلیدی: سرطان معده، آنالیز بقا، نسبت بهبودی، مدل شفایافته وایبل

فصلنامه علمی – پژوهشی فیض، دوره چهاردهم، شماره ٤، زمستان ۱۳۸۹، صفحات ٤۱۳-٤۰٥

مقدمه

بیماری‌های غیر واگیر یا مزمن بالاخص در کشورهای در حال توسعه به‌سرعت جایگزین دشمنان سنتی بشر نظیر بیماری‌های عفونی و سوء تغذیه شده و در صدر عوامل ایجاد کننده ناتوانی و مرگ و میرهای زودرس قرار گرفته‌اند [۲،۱].

سرطان به‌عنوان یک بیماری غیرواگیر دومین علت مرگ و میر پس از بیماری‌های قلبی عروقی را به‌خود اختصاص می‌دهد و معضل سلامت تمام کشورها است [۱]. در حال حاضر بیماری‌های سرطانی محدود به جوامع پیشرفته نبوده و در تمام دنیا به‌صورت یک مشکل سلامتی قابل توجه در آمده‌اند [۳]. بر اساس آخرین اطلاعات منتشره از سوی وزارت بهداشت، سرطان معده در مردان پس از سرطان پوست در رتبه دوم و در زنان در رتبه چهارم قرار دارد. میزان بروز اختصاصی سنی (Age Specific Rate; ASR) آن برای مردان ۱۵/۲ و برای زنان ٦/۹ است که این میزان در کشورهای پیشرفته برای مردان و زنان به‌ترتیب ۲۲/۳ و ۱۰، در کشورهایی که کمتر توسعه یافته‌اند ۲۱/٥ و ۱۰/٤ و در جهان ۲۲ و ۱۰/۳ می‌باشد. سرطان معده در مردان پراکندگی استانی تقریبا یکسانی دارد و به‌جز در ۱۱ استان که در رتبه دوم و سوم و در بوشهر در رتبه چهارم قرار گرفته است (بدون در نظر گرفتن سرطان پوست)، در بقیه استان‌ها بیشترین موارد گزارش شده را دارد. حتی در استان‌های حاشیه دریای خزر مثل مازندارن، گیلان، گلستان نیز میزان موارد گزارش شده آن بیشتر از سرطان مری است [٤] و با توجه به میزان مرگ و میر بالا در اثر سرطان معده، لازم

[۱] کارشناس ارشد آمار زیستی، گروه اپیدمیولوژی و آمار زیستی، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی تهران

[۲] استاد، گروه اپیدمیولوژی و آمار زیستی، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی تهران

[۳] دانشیار، گروه اپیدمیولوژی و آمار زیستی، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی تهران

[٤] استادیار، گروه اپیدمیولوژی و آمار زیستی، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی تهران

[٥] استادیار، گروه پزشکی اجتماعی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کاشان

* **نشانی نویسنده مسوول:**
تهران، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی تهران، گروه اپیدمیولوژی و آمار زیستی

تلفن: ۸۸۹٥۰۱۸٥ ۰۲۱ **دورنویس:** ۸۸۹۸۹۱۲۷ ۰۲۱

پست الکترونیک: mahmoodim@ tums.ac.ir

تاریخ دریافت: ۸۹/۴/۹ **تاریخ پذیرش نهایی:** ۸۹/۶/۳

[Downloaded from feyz.kaums.ac.ir on 2024-03-29]

است برنامه‌های کنترل و پیشگیری آن مورد بررسی جدی قرار گیرد. در مطالعات مربوط به سرطان‌ها، تعیین احتمال و توزیع زمان بقای بیماران سرطانی براساس گروه‌بندی‌های دموگرافیک و کلینیکی بیماران از اهمیت زیادی برخوردار است که بدین منظور می‌توان از مدل‌های تحلیل بقا استفاده نمود. در این راستا Heise و همکاران در شیلی طی سال‌های ۱۹۹۸ تا ۲۰۰۲ بقای ۵ ساله در ٤٤٥ بیمار مبتلا به سرطان معده را بررسی کردند. در این میان، ٤٢ نفر زنده ماندند، ۳۹۲ نفر به‌خاطر سرطان معده و ۱۱ نفر دیگر به‌خاطر سایر علل فوت نمودند. میزان بقای نسبی ۵ ساله در مردان ۱۰/۹ درصد (۱۵/۲-۹/٤ :CI95%) و در زنان ۱٦/۱ درصد (۲٤/۵-۹/۵ :CI95%) بوده و میانگین آن ۱۲/۳ درصد (۱٦/۱-۹/۱ :CI95%) بود [۵]. میزان بقای نسبی یک‌ساله در مطالعه Bustamante-Teixeira در سائوپولوی برزیل بر اساس داده‌های ثبت سرطان، ۳۳ درصد و بقای پنج ساله ۹ درصد به‌دست آمد [٦]. در سایر کشورها نیز مطالعات متعددی در رابطه با بقای بیماران سرطانی صورت گرفته است. بقای ۵ ساله بیماران مبتلا به سرطان معده پس از جراحی در چین ۲۹/٦ درصد، در تایلند ٤/٤ درصد، در آمریکا ۳۷ درصد، در سوییس ۲۲ درصد و در فرانسه ۳۰ درصد گزارش شده است [۷]. در ایران نیز در مطالعات مختلف، میزان بقای مبتلایان به سرطان معده مورد بررسی قرار گرفته است؛ به‌طوری‌که بقای ۷ ساله این بیماران در مطالعه بیگلریان و همکاران در مراجعه کنندگان به بیمارستان فیاض بخش تهران طی سال ۱۳۸٦ برابر ۱۷/۷ درصد [۸] و بقای ۱، ۲، ۳، ٤ و۵ ساله در مطالعه مقیمی دهکردی که روی بیماران سرطان معده ثبت شده در مرکز ثبت تومور استان فارس انجام شده است به ترتیب برابر ٥٤، ۳۰، ۲٤، ۱۸ و ۱٦ درصد به‌دست آمد [۹]. هم‌چنین، در مطالعه‌ای که خدمت بر روی این بیماران در بیمارستان بقیه‌الله (عج) انجام داد میزان بقای ۳ ساله و ۵ ساله به‌ترتیب برابر ۱۷ و ۱۱ درصد بود [۱۰]. اثر عوامل مختلف بر بقای این بیماران نیز مورد بررسی قرار گرفته و در مطالعات مختلف به سن، مرحله بیماری، وجود متاستاز و عود مجدد این بیماری، جنس و هیستولوژی سرطان اشاره شده است [۱۲-۷]. با توجه به کشندگی بالای این بیماری در مراحل انتهایی، چنانچه این بیماری در مراحل اولیه تشخیص داده شود نسبتی از افراد ممکن است از مدت زمان بقای بیشتری نسبت به سایرین برخوردار بوده و یا حتی بهبود یابند. در این گونه موارد استفاده از مدل‌های بقای استاندارد (پارامتریک یا نیمه پارامتریک) صحیح نمی‌باشد؛ چرا که در این‌گونه مدل‌ها فرض بر این است که تمام افراد حاضر در مطالعه پیشامد مورد نظر (مانند مرگ، عود و ...) را تجربه خواهند کرد. در چنین حالاتی که جامعه مورد بررسی ما از دو دسته از افراد (یک دسته افرادی که پیشامد مورد نظر را تجربه می‌کنند و دسته دیگر که پیشامد مورد نظر را اصلا تجربه نمی‌کنند) تشکیل شده است، از مدل‌های شفایافته (Cure Model) استفاده می‌شود. در این مدل‌ها می‌توان از مدل‌های پارامتریک مانند نمایی، وایبل، لگ‌لجستیک و... برای زمان بقای افرادی که پیشامد مورد نظر را تجربه می‌کنند، استفاده نمود [۱۳]. از بین مدل‌های پارمتریک، مدل وایبل از عمومیت بیشتری نسبت به سایر مدل‌ها برخوردار است؛ چرا که بر خلاف مدل نمایی، تابع مخاطره در طول زمان ثابت نیست و دارای یک پارامتر اضافه به نام پارامتر شکل است که انعطاف‌پذیری این مدل را زیادتر می‌کند، از طرفی پیچیدگی‌های سایر مدل‌های پارامتریک در برآورد پارامترها را ندارد [۱٤]. هدف اصلی در مدل‌های شفایافته، برآورد نسبت افراد شفایافته یا ایمن (کسانی که پیشامد مورد نظر را اصلا تجربه نمی‌کنند)، برآورد تابع بقا برای آن نسبت از افرادی که در معرض پیشامد مورد نظر قرار دارند (افراد مستعد) و نیز فاکتورهای موثر بر این دو مورد می‌باشد [۱۵]. از آنجا که انتظار می‌رود درصدی از افراد مبتلا به سرطان معده بعد از عمل جراحی بهبود یافته و یا بقای طولانی مدت داشته باشند، با توجه به مطالب فوق‌الذکر در تحلیل بقای این افراد بعد از عمل جراحی نمی‌توان از مدل‌های معمول آنالیز بقا مانند مدل کاکس و یا مدل‌های پارامتریک بقا مانند وایبل، لگ‌نرمال، نمایی و ... استفاده نمود، لذا این مطالعه برای اولین بار به بررسی مدل شفایافته پارامتریک وایبل در بیماران مبتلا به سرطان معده جراحی شده در انستیتو کانسر مجتمع بیمارستانی امام خمینی(ره) می‌پردازد.

مواد و روش‌ها

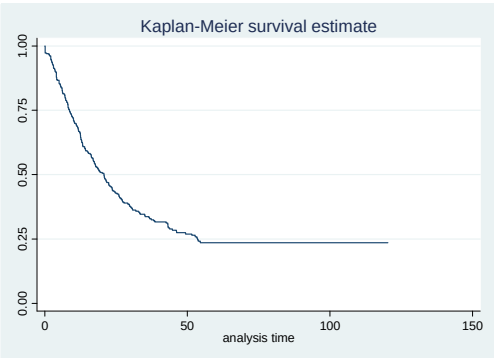
در این مطالعه طولی بقای حداکثر ۱۰ ساله ۳۳۰ بیمار مبتلا به سرطان معده مراجعه کننده به انستیتو کانسر مجتمع بیمارستانی امام خمینی (ره) در فاصله زمانی ۵ ساله ۱۳۷٤ تا ۱۳۷۸ که با تشخیص سرطان معده بستری و تحت عمل جراحی قرار گرفته‌اند بررسی شد؛ به‌گونه‌ای که پیگیری بیماران تا سال ۱۳۸۳ ادامه داشت. بیمار مبتلا به سرطان معده در این پژوهش بیماری است که متخصص پاتولوژی پس از آزمایش تکه خارج شده آن را بدخیم دانسته و این تشخیص در استاندارد طبقه‌بندی بین‌المللی بیماری‌ها (ICD-10) دارای کد اختصاصی می‌باشد. اطلاعات بیماران از پرونده‌های بیمارستانی در انستیتو کانسر استخراج شده و سپس اطلاعات مربوط به پیگیری‌های بیمارستانی و درمانگاهی مراجعات بیماران به بیمارستان ثبت شد و آنگاه برای پیگیری سلامتی و بقا ایشان با منزل بیمار و همراهان ثبت شده او

[Downloaded from feyz.kaums.ac.ir on 2024-03-29]

در پرونده‌ها تماس تلفنی گرفته و یا در صورت نیاز نامه‌ای ارسال شد. بقای بیماران پس از عمل جراحی تعیین شد و آنهایی که حداقل ۵ سال زنده مانده بودند به عنوان افراد بهبودیافته یا ایمن، و کسانی که پس از زمان معینی اطلاعاتی در مورد آنها وجود نداشت به‌عنوان سانسور راست مدل در نظر گرفته شدند. اثر فاکتورهای فردی شامل سن (زیر ۶۰ سال، ۶۰ تا ۷۰ سال، بالای ۷۰ سال)، جنس و فاکتورهای بالینی و تشخیصی شامل محل درگیری تومور (کاردیا، آنتر، سایر نقاط)، متاستاز (داشته، نداشته)، محل متاستاز (گره‌های لنفی، کبد، اعضای دوردست)، نوع پاتولوژی (آدنوکارسینوم، سایر پاتولوژی‌ها) و مرحله بیماری (مرحله ۱ تا ٤) مورد ارزیابی قرار گرفت. سوال عمده در این پژوهش این بود که چرا بعضی افراد در جامعه در صورت دارا بودن برخی شرایط (مثلا دریافت یک درمان یا مواجهه با یک عامل خاص) در مقابل پیشامد مد نظر ایمن یا شفایافته هستند. برای جواب دادن به این سوال ابتدا به منظور استفاده از مدل پیشنهادی (مدل شفایافته وایبل که یک مدل آمیخته شامل یک مدل لجستیک برای برآورد نسبت افراد ایمن و بررسی عوامل مرتبط با آن و یک مدل پارامتریک برای مدل‌سازی زمان بقای افراد غیر ایمن می‌باشد) نشان داده شد که در مجموعه داده‌ها با دو گروه از افراد سر و کار داریم: افراد مستعد و افراد ایمن. به این منظور به‌عنوان اولین گام در آنالیز داده‌ها از روش گرافیکی استفاده کردیم تا بررسی شود که آیا درصدی از افراد ایمن هستند یا خیر. در صورتی مجاز به استفاده از مدل شفایافته می‌باشیم که مجموعه داده‌ها شامل افراد سانسور شده‌ای باشد که معمولا سانسور شدن آنها در زمان‌های طولانی بعد از شروع مطالعه باشد و منحنی کاپلان مایر مربوطه نیز به فرم مسطح در آید و همچنین آزمون آماری نیز آن را تایید نماید [۱۷،۱۶]. در این مطالعه فاکتورهای تاثیر گذار بر زمان بقا (زمان وقوع پیشامد مد نظر: در اینجا به‌طور خاص مرگ) برای افراد مستعد (غیر ایمن) و نیز بهبود بیماران با مدل شفایافته وایبل مورد بررسی قرار گرفت. سپس با استفاده از روش ماکزیموم درست-نمایی (Maximum likelihood) [۱۸] ضرایب برآورد شده برای زیر مجموعه ایمن در مدل، نسبت افراد ایمن در جامعه تحت مطالعه، و با استفاده از ضرایب برآورد شده برای زیرمجموعه غیرایمن خطر نسبی برآورد شدند. ضمنا برای ارزیابی مناسب بودن برازش مدل شفایافته وایبل از ضریب همبستگی بین برآورد کاپلان مایر و مقدار برازش شده استفاده شد [۱۳]. به‌منظور تجزیه و تحلیل آماری، از نرم افزار SPSS نسخه ۱۳ برای آنالیز توصیفی داده‌ها و برای انجام آنالیز مدل شفایافته از یک بسته نرم‌افزاری از پیش نوشته شده که توسط Corbiere و همکارانش تهیه شده [۱۸] و از طریق نرم‌افزار SAS نسخه ۹/۱ فراخوانی می‌گردد، استفاده شد. سطح معنی‌داری ۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

نتایج

در این مطالعه ٦۹/۱ درصد از بیماران مرد و بقیه زن بودند. میانه سنی کل افراد حاضر ٦۸ سال (دامنه تغییرات ۳۲ تا ۹٦ سال) بوده، ۲٦/٤ درصد زیر ٦۰ سال و ۳۷/۳ درصد بین ٦۰ تا ۷۰ سال بودند. بررسی‌ها نشان داد که در ٤۳/۹ درصد بیماران کاردیا و در ۱۹/۱ درصد آنتروم درگیر بوده است. همچنین، نوع پاتولوژی ۸۵ درصد افراد آدنوکارسینوما و بقیه سایر انواع پاتولوژی‌ها بودند. ۵/۵ درصد دچار متاستاز کبدی، ۸/۵ درصد متاستاز به اندام‌های دوردست، ۳۸/۸ درصد متاستاز در گره‌های لنفی و بقیه دچار متاستاز نشده بودند. بررسی توزیع مرحله بیماری نشان داد که ٦/۷ درصد از بیماران در مرحله اول، ۱۸/۲ درصد در مرحله دوم، ۱٦/٤ درصد در مرحله سوم و بقیه (بیش از نیمی از بیماران) در مرحله چهارم بیماری قرار داشتند. بقای ۳ و ۵ ساله بیماران مورد بررسی با استفاده از روش کاپلان مایر به‌ترتیب ۳۲ و ۲٤ درصد و هم‌چنین میانه طول عمر بعد از عمل جراحی ۱۹/۹ ماه به‌دست آمد. شکل شماره ۱ نمودار بقای کاپلان مایر برازش شده به مجموعه داده‌ها را نشان می‌دهد و همان‌طور که مشاهده می‌شود منحنی در نقطه‌ای بالاتر از صفر به حالت مسطح در آمده است. مسطح بودن منحنی کاپلان مایر نشان‌دهنده کافی بودن دوره پیگیری برای این مطالعه و نیز حضور نسبتی از افراد ایمن می‌باشد که این نسبت از لحاظ آماری معنادار است ($P<۰/۰۰۱$) و با این مدل نسبت افراد شفایافته ۰/۲۱٦ با فاصله اطمینان ۹۵ درصد (۰/۲۸ و ۰/۱٦) می‌باشد.



شکل شماره ۱- نمودار بقای کاپلان مایر برآورد شده از داده‌ها

اثر متغیرهای مختلف بر بهبودی و زمان وقوع مرگ با استفاده از مدل شفایافته وایبل مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت. نتایج حاصل از تحلیل اولیه (بدین صورت که متغیرها به صورت تک تک وارد

[Downloaded from feyz.kaums.ac.ir on 2024-03-29]

مدل می‌شدند) نشان داد، متغیرهای جنس (P=۰/۳٤)، محل درگیری تومور (P=۰/۸٤) و نوع پاتولوژی (P=۰/۳٤) تاثیر معناداری بر بهبودی افراد بعد از عمل جراحی نداشته، اما متغیرهای سن (P=۰/۰۰۱)، وجود متاستاز (P=۰/۰۰٤)، محل متاستاز (P=۰/۰٤) و مرحله بیماری (P=۰/۰۰۱) بر بهبودی افراد موثر می‌باشند؛ هم‌چنین از بین متغیرهای پیش‌گفت، هیچ‌کدام با زمان بقای افراد رابطه معناداری نداشتند: جنس (P=۰/۸)، محل تومور (P=۰/۱۷)، نوع پاتولوژی (P=۰/۹٦)، وجود متاستاز (P=۰/٦)، محل متاستاز (P=۰/۳۵)، مرحله بیماری (P=۰/۱۷)، سن (P=۰/۲۸). با بررسی اثر هم‌زمان متغیرهای مختلف، تنها متغیرهای سن و مرحله بیماری بر بهبودی موثردیده شدند که نتایج آن در جدول شماره ۱ مشاهده می‌شود.

جدول شماره ۱- نتایج حاصل از برازش مدل شفایافته وایبل در حضورمتغیرهای پیشگو

پارامتر	ضریب رگرسیون	خطای معیار	P	حدود اطمینان ۹۵ درصد ضریب رگرسیون		
	مدل لجستیک برای افراد ایمن				OR	CI 95%
ضریب ثابت	-۱/۱۷	۰/۵۸	۰/۰٤	(-۰/۰۳ و -۲/۳)	-	-
سن زیر ٦۰ سال	-	-	-	-	۱	-
سن٦۰ تا ۷۰ سال	-۰/۸۵	۰/۵۳	۰/۱۱	(۰/۱۹ و -۱/۸۹)	۰/٤۳	(۱/۲۱ و ۰/۱۵)
سن بالای۷۰ سال	-۱/۹۵	۰/۵٦	<۰/۰۰۱	(-۰/۸٤ و -۳/۰۵)	۰/۱٤	(۰/٤۳ و ۰/۰۵)
مرحله اول بیماری	-	-	-	-	۱	-
مرحله دوم بیماری	-۱/۰۱	۰/٦۷	۰/۱٤	(۰/۳۲ و -۲/۳۳)	۰/۳٦	(۱/۳۸ و ۰/۱)
مرحله سوم بیماری	-۱/۷۳	۰/٦۹	۰/۰۱	(-۰/٤ و -۳/۰۹)	۰/۱۸	(۰/٦۷ و ۰/۰۵)
مرحله چهارم بیماری	-۲/۲۹	۰/٦۳	<۰/۰۰۱	(-۱/۱ و -۳/۵۳)	۰/۱	(۰/۳۳ و ۰/۰۳)
	مدل زمان شکست شتابیده وایبل برای افراد مستعد				RR	CI 95%
مقیاس	۲/٦۸	۰/۳۸	<۰/۰۰۱	(۳/٤۳ و ۱/۹۳)	-	-
سن زیر ٦۰ سال	-	-	-	-	۱	-
سن ٦۰ تا ۷۰ سال	-۰/۱٤	۰/۲۸	۰/٦۲	(۰/٤۲ و -۰/۷)	۰/۸۸	(۱/۵۲ و ۰/۵)
سن بالای ۷۰ سال	۰/۳۱	۰/۲۲	۰/۱٦	(۰/۷۵ و -۰/۱۲)	۱/۳٦	(۲/۱۱ و ۰/۸۸)
مرحله اول بیماری	-	-	-	-	-	-
مرحله دوم بیماری	-۰/۳۸	۰/۵۱	۰/٤۸	(۰/٦۳ و -۱/۳۵)	۰/۷	(۱/۸۹ و ۰/۲٦)
مرحله سوم بیماری	-۰/۳۱	۰/٤٤	۰/٤۸	(۰/۵٦ و -۱/۱۸)	۰/۷۳	(۱/۷۵ و ۰/۳۱)
مرحله‌چهارم بیماری	-۰/٤۸	۰/٤۱	۰/۲۳	(۰/۳۲ و -۱/۲۹)	۰/٦۲	(۱/۳۸ و ۰/۲۸)
شکل	۰/۹۵	۰/۰٦	<۰/۰۰۱	(۱/۰۷ و ۰/۸۳)	-	-

همان‌طور که در جدول شماره ۱ مشاهده می‌شود بخت (Odds) بهبودی در افرادی که در گروه سنی بالای ۷۰ سال قرار دارند ۸٦ درصد کمتر از افرادی است که در گروه سنی زیر ٦۰ سال قرار دارند و نیز بخت بهبودی در افرادی که در مراحل سوم و چهارم بیماری قرار دارند به ترتیب ۸۲ درصد و ۹۰ درصد کمتر از افرادی است که در مرحله اول بیماری قرار دارند؛ در حالی‌که متغیرهای گروه سنی ٦۰ تا ۷۰ سال و مرحله دوم بیماری با این مدل تاثیری در بخت بهبودی نداشتند. هم‌چنین با توجه به جدول شماره ۱ هیچ‌کدام از متغیرها طول عمر بیماران را تحت تاثیر قرار نمی‌دهد. در جدول شماره ۲ نسبت بهبودی به تفکیک گروه‌های سنی و مراحل بیماری ذکر شده است. جدول شماره ۲ نشان می‌دهد که با افزایش سن نسبت بهبودی کاهش یافته و از طرف دیگر در هر یک از گروه‌های سنی با پیشرفت بیماری (افزایش مراحل بیماری) نیز نسبت بهبودی کاهش می‌یابد. در ضمن ضریب همبستگی بین برآورد کاپلان مایر و مقدار برآورد شده از مدل شفایافته نشان می‌دهد که مدل شفایافته وایبل در تمامی ترکیبات گروهی سنی و مرحله بیماری به غیر از گروه سنی ۷۰-٦۰ سال در مرحله اول بیماری برازش خوبی داشته است که دلیل آن پایین بودن حجم نمونه در این گروه می‌باشد. در شکل شماره ۲ نمودارهای حاصل از برازش مدل شفایافته وایبل در تک تک ترکیبات گروه‌های سنی و مراحل بیماری نمایش داده شده است. همان‌طور که در این شکل مشاهده می‌شود در گروه‌هایی که حجم نمونه در آنها پایین است برازش مدل انحراف زیادی از نمودار کاپلان مایر دارد، اما در سایر گروه‌هایی که مشکل کمبود حجم نمونه وجود نداشت، این مدل به خوبی به داده‌ها برازش شده است. هم‌چنین شکل شماره ۲ نتایج جدول شماره ۱ را نیز تایید می‌کند.

[Downloaded from feyz.kaums.ac.ir on 2024-03-29]

جدول شماره ۲- نسبت بهبودی به تفکیک ترکیب گروه‌های سنی و مراحل بیماری

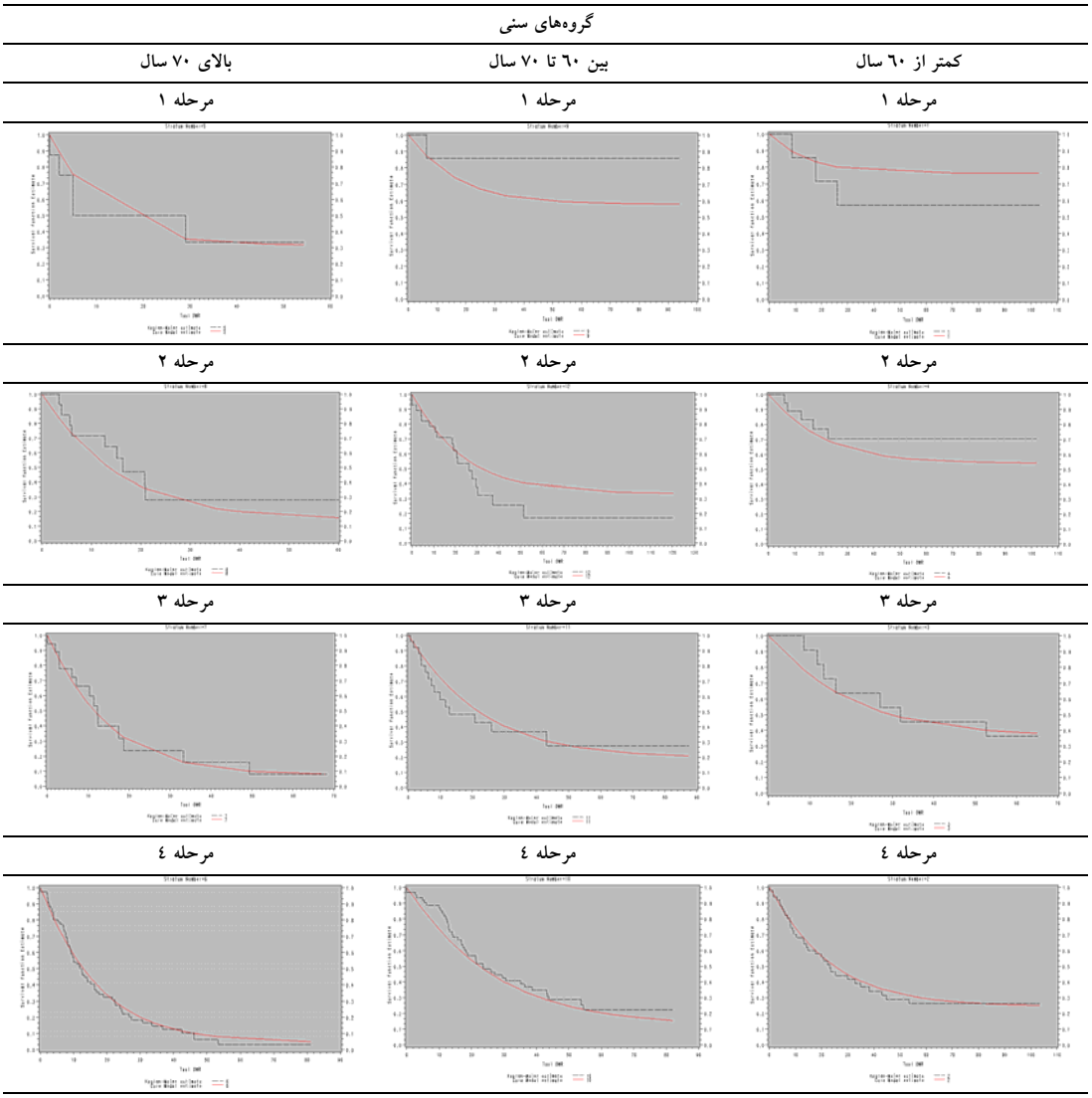
سن	مرحله بیماری	نسبت بهبودی	خطای معیار	فاصله اطمینان ۹۵ درصد برای نسبت بهبودی	ضریب همبستگی بین برآورد کاپلان مایر و مقدار برآورد شده از مدل شفایافته (r)
کمتر از ٦٠ سال	مرحله اول	۰/۷۵	۰/۱۱	(۰/۹۱ و ۰/٤٨)	۰/۹۸۳
	مرحله دوم	۰/۵۱	۰/۱	(۰/۷۰ و ۰/۳۲)	۰/۹۵۲
	مرحله سوم	۰/۳۵	۰/۱	(۰/۵۸ و ۰/۱۷)	۰/۹۸۳
	مرحله چهارم	۰/۲۸	۰/۰۷	(۰/٤۱ و ۰/۱۷)	۰/۹۹۷
بین ٦٠ تا ۷۰ سال	مرحله اول	۰/٦۲	۰/۱۲	(۰/۸٤ و ۰/۳۳)	۰/۷٦۳
	مرحله دوم	۰/۳٦	۰/۰۷	(۰/۵۵ و ۰/۲۱)	۰/۹۷۳
	مرحله سوم	۰/۲۲	۰/۰۸	(۰/٤۳ و ۰/۱)	۰/۹٦۷
	مرحله چهارم	۰/۱۷	۰/۰۵	(۰/۲۹ و ۰/۰۹)	۰/۹۹۱
بالای ۷۰ سال	مرحله اول	۰/۲۲	۰/۱۲	(۰/۵۵ و ۰/۰٦)	۰/۹۲٤
	مرحله دوم	۰/۰۹	۰/۰۵	(۰/۳۰ و ۰/۰۲۱)	۰/۹٦۹
	مرحله سوم	۰/۰۵	۰/۰٤	(۰/۱۹ و ۰/۰۱)	۰/۹۸٦
	مرحله چهارم	۰/۰۳	۰/۰۲۵	(۰/۱۲ و ۰/۰۱)	۰/۹۹٦

بحث

احتمال بقا ۵ ساله در این مطالعه برابر ۲٤ درصد به‌دست آمد که نسبت به کشورهایی چون شیلی و برزیل بیشتر [٦،۵] و نسبت به بسیاری از کشورها چون آمریکا، فرانسه، چین و سوییس کمتر می‌باشد [۱۲،۱۱،۲۱-۱۹]. پایین بودن احتمال بقا ممکن است از آنجا ناشی شود که بیماران ایرانی معمولا در مراحل پیشرفته بیماری مراجعه کرده و در این صورت امکان زیادی برای درمان و بهبودی آن وجود ندارد. مقایسه احتمال بقا در مورد جنس و نوع پاتولوژی نشان داد که این متغیرها بر طول عمر بیماران تاثیری ندارند و این یافته با نتایج مطالعه بیگلریان و همکاران که بر روی مبتلایان به سرطان معده مراجعه کننده به بیمارستان فیاض‌بخش تهران در سال ۱۳۸٦ انجام شد مطابقت داشت [۸]. در این مطالعه همان‌طور که انتظار می‌رفت وجود متاستاز و افزایش سن و پیشرفت مرحله بیماری بهبودی افراد بعد از عمل جراحی را کاهش می‌دهد. در مطالعات دیگری نیز که در آمریکا و ایتالیا انجام شده و همچنین مطالعه بیگلریان دیده شد که افزایش سن و مرحله بیماری، طول عمر بیماران را کاهش می‌دهد [۲۳-۸]. ضمنا مطالعه مقیمی دهکردی و همکاران نشان داد که متغیر وجود متاستاز در بقای افراد مبتلا به سرطان معده موثر است [۹]. علی‌رغم اینکه در دهه‌های اخیر مطالعات زیادی در زمینه مدل‌های شفایافته و نیز زمان بقای بیماران مبتلا به سرطان معده بعد از عمل جراحی صورت گرفته است؛ اما بر اساس بررسی‌های انجام شده در منابع داخلی و خارجی هنوز از مدل‌های شفایافته (پارامتریک و غیرپارامتریک) برای مدل‌سازی و تعیین ریسک فاکتورهای مهم بر وقوع مرگ و میزان بهبودی در این بیماران استفاده نشده است و با توجه به پیچیدگی‌های آن در تجزیه و تحلیل به‌طور گسترده مورد استفاده قرار نمی‌گیرد. از آنجا که در مدل‌های شفایافته جامعه مورد بررسی به دو گروه ایمن در مقابل پیشامد مد نظر و مستعد برای پیشامد مد نظر تقسیم می‌شود، در این صورت اولین چیزی که باید مد نظر قرار گیرد این است که دیگر با یک هم گروه که همگی پیشامد مورد نظر را تجربه کنند مواجه نبوده و بنابراین مهمترین پیش‌فرض استفاده از مدل‌های معمول بقا مانند کاکس یا سایر مدل‌های پارامتریک چون وایبل، نمایی... مخدوش می‌شود. با توجه به اینکه در این بیماری نیز مانند سایر سرطان‌ها احتمال بهبودی (هرچند به میزان کم) وجود دارد، در این صورت در این مطالعه نیز احتمال حضور افراد ایمن در جامعه مورد بررسی وجود داشت که با آزمون آماری حضور این افراد مورد تأیید قرار گرفت. بررسی‌های دقیق‌تر با استفاده از تحلیل چند متغیره توسط مدل مذکور برای سنجش اثر همزمان متغیرهای مختلف بر طول عمر و بهبودی نشان داد که تنها متغیرهای سن و مرحله بیماری بر بهبودی افراد تاثیرگذار است؛ به‌گونه‌ای که با افزایش سن احتمال بهبودی بسیار کاهش می‌یابد و نیز بیماران با پیشرفت مرحله بیماری به درمان‌های به کار گرفته شده پاسخ مناسبی نداده و احتمال بهبودی کاهش می‌یابد. از طرفی هیچ کدام از متغیرها بر بقای افراد موثر نمی‌باشد. مطالعاتی که در ژاپن و سوئیس انجام شده در تحلیل هم‌زمان متغیرهای مورد بررسی نشان داده‌اند که متغیرهای سن و عود بیماری در بقای افراد تاثیرگذار بوده و البته در مطالعه حاضر متغیر بروز عود مورد بررسی قرار نگرفته است [۱۲،۲٤]. هم‌چنین،

[Downloaded from feyz.kaums.ac.ir on 2024-03-29]

در مطالعه‌ای که در آمریکا صورت‌گرفته متغیر سن و بروز عود و محل تومور بر بقای افراد موثر بوده است [۲۵]. مطالعه خدمت و همکارانش نشان داد که با پیشرفت مرحله بیماری طول عمر بیماران کاهش می‌یابد [۱۰].



شکل شماره ۱- گراف‌های حاصل از برازش مدل شفایافته وایبل به تفکیک ترکیب گروه‌های سنی و مراحل بیماری (خطوط سیاه نشان دهنده برآورد کاپلان مایر و خطوط قرمز نشان دهنده مقدار برآورد شده از مدل شفایافته وایبل می‌باشد)

یکی از محدودیت‌های اصلی این مطالعه کمبود حجم نمونه بالاخص در گروه‌هایی از بیماران که در مراحل اولیه بیماری یا گروه‌های سنی پائین قرار داشتند، بود که یکی از دلایل آن هم به خاطر این واقعیت است که بیماران مبتلا به سرطان معده در کشور ما بیشتر زمانی مراجعه می‌کنند که در مراحل آخر بیماری قرار داشته و بیماری پیشرفت کرده است و تعداد افراد در مراحل اولیه کم می‌شود. لذا، بیماری زمانی تشخیص داده می‌شود که شانس بهبودی کامل بسیار کم شده است. در ضمن از آنجا که بخشی از اطلاعات این مطالعه به‌صورت گذشته نگر گردآوری شده است امکان تأثیر متغیرهای مخدوش‌کننده خارج از کنترل محققین وجود داشته است. نکته دیگر اینکه نرم‌افزار استانداردی برای آنالیز مجموعه داده‌هایی که جامعه مورد بررسی از دو زیرگروه (مستعد و ایمن) تشکیل شده به راحتی در دسترس نمی‌باشد و برای برازش مدل‌های شفایافته (پارامتریک و غیرپارامتریک) باید از بسته‌های نرم‌افزاری که توسط نرم‌افزارهای معمول مانند SAS و R و ... فراخوانی می‌شود استفاده نمود که آن هم مشکلات خاص خود را داراست؛ به‌عنوان مثال ممکن است در مجموعه داده‌ها با متغیرهای وابسته به زمان سر و کار داشته باشیم که در این صورت بسته‌های نرم افزاری معمول، تنها دارای توانایی آنالیز مجموعه داده‌ها با متغیرهایی که در طول زمان ثابت هستند را، می‌باشند. در

[Downloaded from feyz.kaums.ac.ir on 2024-03-29]

این مطالعه تنها از مدل شفایافته پارامتریک وایبل استفاده شد که به‌جای آن می‌توان از سایر مدل‌های شفایافته (پارامتریک و یا نیمه پارامتریک) نیز استفاده نمود. هم‌چنین، می‌توان به‌جای استفاده از مدل‌های آمیخته که نمونه‌ای از آنها در این پژوهش مورد بررسی قرار گرفت، مدل‌های غیر آمیخته را امتحان کرد. استفاده از متغیرهایی که در طول زمان تغییر می‌کنند نیز برای تحقیقات بعدی پیشنهاد می‌شود. از طرفی از آنجا که در مدل‌های شفایافته نیمه پارامتریک کاکس برای برآورد پارامترها از الگوریتم EM استفاده می‌شود، کار کردن با مدل‌های شفایافته پارامتریک به مراتب ساده‌تر از آنها می‌باشد. به‌هر حال به دلیل آنکه مدل‌های شفایافته پارامتریک فرضیات زیادی در مورد تابع توزیع بقای افراد مستعد مد نظر دارد در هنگام آنالیز داده‌های زیستی از انعطاف‌پذیری کمتری برخوردار است. در این صورت می‌توان از مدل آمیخته F تعمیم یافته استفاده نمود که فرضیات کمتری برای تابع توزیع بقای افراد مستعد در نظر می‌گیرد؛ با این حال محاسبات پیچیده‌تری نسبت به مدل‌های شفایافته پارامتریک معمول دارد [۲۶] که می‌تواند در پژوهش‌های آتی مورد بررسی قرار گیرد.

نتیجه‌گیری

در وضعیت‌هایی که جامعه مورد بررسی از دو زیرگروه مستعد و غیرمستعد (ایمن یا شفایافته) برای واقعه مورد نظر (مرگ از سرطان معده در این مطالعه) تشکیل شده باشد استفاده از مدل شفایافته مناسب می‌باشد؛ چرا که به ما کمک می‌کند تا متغیرهای مرتبط با نسبت شفایافتگی و نیز توزیع زمان واقعه مور نظر برای افراد مستعد را به‌طور جداگانه مورد بررسی قرار دهیم. ضمنا با توجه به بقای پایین نسبت به سایر کشورهای توسعه یافته و تشخیص دیر هنگام بیماری در بیماران مورد بررسی در این مطالعه، به‌منظور افزایش میزان بهبودی و بقای افراد مبتلا به سرطان معده نیاز به تشخیص هر چه سریع‌تر بیماری در مراحل اولیه بیماری با استفاده از روش‌های غربالگری برای افراد در معرض خطر می‌باشد.

تشکر و قدردانی

از معاونت محترم پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی تهران که هزینه‌های این تحقیق را تامین کرده‌اند تشکر و قدردانی می‌شود.

References:

[1] Murray CJL, Lopez AD, editors. The global burden of disease. Combridge (MA), Harvard school of Public Health of behalf of the world Health Organization and the World Bank; 1996.

[2] Lopez AD, Mathers CD, Ezzati M, Jamison DT, Murray CJ. Global and regional burden of disease and risk factors, 2001: systematic analysis of population health data. ***Lancet*** 2006; 367(9524): 1747-57.

[3] Nasseri Q. Cancers and Prevention strategies. ***Iranian Journal of Epidemiology*** 2005; 1(1): 1-8.

[4] Iranian Annual of Cancer Registration 2006-2007. Tehran, Iran: Cancer Office, Center for Disease Control, Deputy for Health, Ministry of Health and Medical Education; 2008. [In Persian]

[5] Heise K, Bertran E, Andia ME, Ferreccio C. Incidence and survival of stomach cancer in a high risk population of Chile. ***World J Gastroentrol*** 2009; 15(15): 1854-62.

[6] Bustamante-Teixeira MT, Faerstein E, Mariotto A, de Britto AV, Moreira Filho Dde C, Latorre Mdo R. Survival in gastric cancer patients in Campinas, Sao Paulo, Brazil. ***Cad Saude Publica*** 2006; 22(8): 1611-8.

[7] Zeraati H, Mahmoudi M, Kazem Nejad A, Mohammad K, Haddad P. Postoperative survival in patients with adenocarcinomatous pathology and lymph node metastasis: A method based on stochastic processes. ***Hakim Research Journal*** 2006; 4(8): 20-15. [In Persian]

[8] Biglarian A, Hajizadeh E, Gohari MR, Khoda Bakhshi R. Survival Analysis of Patients with Gastric Adenocarcinomas and Factors related. ***Kowsar Medical Journal*** 2008; 4(12): 345-355. [In Persian]

[9] Moghimi Dehkordi B, Rajaeefard A, Tabatabaee HR, Zeighami B, Safaee A, Tabeie Z. Modeling Survival Analysis in Gastric Cancer Patients Using the Proportional Hazards Model of Cox. ***Iranian Journal of Epidemiology*** 2007; 3(1&2): 19-24. [In Persian]

[10] Khedmat H, Panahian M, Amini M, Izadi M, Naseri MH, Ghayomi MH. Survival rate of stomach cancer among patients hospitalized in Baghiatollah hospital. ***Journal of Military Medicine*** 2007; 9(3): 167-77. [In Persian]

[11] Ding YB, Chen GY, Xia JG, Zang, XW, Yang, HY, Liu YX. Correlatioin of tumor- positive ratio and number of perigastric lymph nodes with prognosis of patients with surgically removed gastric carcinoma. ***World J Gastroenterol*** 2004; 10(2):182-5.

[12] Adachi Y, Tsuchihiashi J, Shiraishi N, Yasuda K, Kitano S. AFP-producing gastric carcinoma: multivariate analysis of prognostic factors in 270 patients. ***Oncology*** 2003; 65(2): 95-101.

[Downloaded from feyz.kaums.ac.ir on 2024-03-29]

[13] Maller RA, Zhou S. Survival analysis with long term survivors. Wiley: New York; 1996.
[14] Kleinbaum DG, Klein M. Survival Analysis A Self-Learning Text. 2th ed. Springer; 2005. p. 272-7.
[15] Corbiere F, Commenges D, Taylor J, Joly P. A penalized likelihood approach for mixture cure models. ***Stat Med*** 2009; 28(3): 510–24.
[16] Maller RA, Zhou S. Testing for sufficient follow-up and outliers in survival data. ***J Am Stat Assoc*** 1994; 89: 1499-506.
[17] Maller RA, Zhou S. Testing for the presence of Immune o Cured individuals in censored survival data. ***Biometrics*** 1995; 51: 1197-205.
[18] Corbiere F, Joly P. A SAS macro for parametric and semiparametric mixture cure models. ***Comput Methods Programs Biomedicine*** 2007; 85(2):173–80.
[19] Schwarz RE, Zagala-Nevarez K. Recurrence patterns after radical gastrectomy for gastric cancer: prognostic factors and implications for postoperative adjuvant therapy. ***Ann Surg Oncol*** 2002; 9(4): 394-400.
[20] Wang CS, Hsieh CC, Chao TC, Jan YY, Jeng LB, Hwang TL, et al. Resectable gastric cancer: Operative mortality and survival analysis. ***Chang Gung Med J*** 2002; 25(4): 216-27.
[21] Triboulet JP, Fabre S, Castel B, Toursel H. Adenocarcinomas of the distal esophagus and cardia: Surgical management. ***Cancer Radither*** 2001; 5 Suppl 1: 90s-97s.
[22] Saidi RF, Bell JL, Dudrick PS. Surgical resection for gastric cancer in elderly patients: is there a difference in outcome? ***J Surg Res*** 2004; 118(1): 15-20.
[23] Bucchi L, Nanni O, Ravaioli A, Falcini F, Ricci R, Buiatti E, et al. Cancer mortality in a cohort of male agricultural workers from northern Italy. ***J Occup Environ Med*** 2004; 46(3): 249-56.
[24] Noguchi Y, Yamamoto Y, Morinaga S, Amano T, Yoshikawa T, Tsuburaya A, et al. Does pancreaticosplenectomy contribute to better survival? ***Hepatogastroenterology*** 2002; 49(47): 1436-40.
[25] Buonadonna A, Lombardi D, De Paoli A, Bidoli E, Frustaci S. Adenocarcinoma of the stomach: Univariate and multivariate analysis of actors associated with survival. ***Suppl Tumori*** 2003; 2(5): S31-4.
[26] Peng Y, Dear KB, Denham JW. A generalized F mixture model for cure rate estimation. ***Stat Med*** 1998; 17(8): 813–30.

[Downloaded from feyz.kaums.ac.ir on 2024-03-29]