

تحلیل بقای بیماران مبتلا به سرطان معده با مدل کاکس: یک مطالعه پنج ساله

تاریخ دریافت مقاله: ۱۳۸۷/۱۱/۲۱ تاریخ پذیرش: ۱۳۸۷/۰۱/۲۲

چکیده

اکبر بیگلریان^۱، ابراهیم حاجی زاده^{۱*}، انوشیروان کاظم نژاد^۲، محمدرضا زالی^۲
۱- گروه آمار زیستی، دانشکده علوم پزشکی، دانشگاه تربیت مدرس تهران
۲- فوق تخصص گوارش، مرکز تحقیقات بیماری‌های گوارش و کبد، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی تهران

زمینه و هدف: سرطان معده، دومین سرطان شایع و دومین علت مرگ ناشی از سرطان‌ها در سراسر دنیا شناخته شده است و در ایران آدنوکارسینوم معده کشنده‌ترین نوع سرطان معده است و افراد دارای این نوع سرطان طول عمر کوتاه‌تری نسبت به سایرین دارند. در این مطالعه بقای مبتلایان سرطان معده که در بخش گوارش بیمارستان طالقانی تحت مداوا بودند، بررسی شد. **روش بررسی:** طی سال‌های ۸۵-۱۳۸۱، تعداد ۲۹۱ بیمار با تشخیص سرطان معده در بیمارستان طالقانی که تحت درمان‌های کمورادیوتراپی و شیمی‌درمانی قرار گرفتند به صورت هم‌گروه تاریخی مطالعه شدند. میزان‌های بقای این بیماران و ارتباط آن با ۱۲ عامل خطر ارزیابی شد. برای تجزیه و تحلیل داده‌ها از روش ناپارامتری کاپلان-مایر، نیمه پارامتری مدل مخاطرات متناسب کاکس، آزمون منتل کاکس و تارون-وایر استفاده شد. **یافته‌ها:** ۷۰/۱٪ از ۲۹۱ بیمار بررسی شده، مرد و بقیه (۲۹/۹٪) زن بودند و میانگین سن در زمان تشخیص در بیماران مرد ۶۲/۲۶ و در زنان ۵۹/۳۲ سال بود. بیشتر بیماران (۹۳/۹۱٪) مرحله پیشرفته و متاستاتیک بوده‌اند. مدل مخاطرات متناسب کاکس نشان داد که سن در زمان تشخیص ($p=0/039$)، مرحله پیشرفت سرطان ($p=0/042$) و نوع هیستوپاتولوژی ($p=0/032$) با طول عمر بیماران ارتباط معنی‌داری داشته‌اند. **نتیجه‌گیری:** میزان بقای پنج‌ساله و میانه زمان بقای مبتلایان به سرطان معده که تحت درمان‌های شیمی‌درمانی و کمورادیوتراپی قرار گرفتند بسیار پایین است و به نظر می‌رسد که یکی از دلایل مهم این مسئله، تأخیر در تشخیص باشد. این امر، برنامه‌ریزی مدون برای آموزش همگانی درباره تشخیص و علائم خطر اولیه بیماری و انجام آزمایشات دوره‌ای را گوشزد می‌کند.

کلمات کلیدی: سرطان معده، شیمی‌درمانی، کمورادیوتراپی، تحلیل بقا، مدل کاکس.

* نویسنده مسئول: تهران، خیابان جلال آل احمد، دانشگاه تربیت مدرس، دانشکده علوم پزشکی، گروه آمار زیستی
تلفن: ۸۲۸۸۳۸۱۰
email: hajitm@yahoo.com

مقدمه

افزایش سن، شیوع بیماری نیز افزایش می‌یابد به طوری که حداکثر شیوع در دهه هفتم زندگی برای مردان و به‌خصوص سنین بالاتر در زنان است.^۱ میانگین سنی در ایران در برخی از گزارش‌ها ۵۰ تا ۶۰ سال بوده است و در حدود ۷۵ درصد بیماران، در مراحل پیشرفته متاستاتیک مراجعه می‌کنند.^۲ عوامل پروگنوستیک زیادی در طول عمر بیماران مؤثر هستند که مهم‌ترین آنها مرحله بیماری و سن بیماران است و در برخی از مطالعات سایر عوامل مانند؛ تومورهای پروگزیمال، نیاز به جراحی وسیع‌تر، تعداد غدد لنفاوی درگیر نیز در میزان طول عمر مؤثر شناخته شده‌اند. دو نوع هیستولوژیک شایع در سرطان معده، روده‌ای (Intestinal) و منتشر (Diffuse) با توجه به تقسیم‌بندی لوران (Lauren) در برخی گزارش‌های واجد اهمیت، پروگنوستیک بوده‌اند.^{۳،۴} مطالعات بقای پنج‌ساله این بیماری در

سرطان معده (Gastric cancer) رشد بدون کنترل سلول‌های بدخیم در معده است که یکی از علل شایع مرگ و میر ناشی از سرطان‌ها در سراسر دنیا می‌باشد. هر ساله در ایران، بیش از ۵۰,۰۰۰ مورد جدید سرطان گزارش می‌شود. سرطان معده در مردان، اولین سرطان شایع و در زنان سومین سرطان شایع است. نقاط مختلف دنیا از نظر بروز این نوع سرطان، تفاوت‌هایی را نشان می‌دهند که این میزان در ایران و در مردان ۲۶/۱ در هر صد هزار نفر و در زنان ۱۱/۱ در هر صد هزار نفر می‌باشد. بروز سرطان معده در سی سال گذشته رشد فزاینده‌ای داشته است^{۴-۱} و بر اساس آخرین گزارش‌های وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی، آدنوکارسینوم معده کشنده‌ترین سرطان در کل ایران است. شروع بیماری به طور معمول از دهه چهارم زندگی است و با

روش ناپارامتری کاپلان- مایر، مدل نیمه پارامتری مخاطرات متناسب کاکس، آزمون تارون- وایر و متل کاکس استفاده شد.

یافته‌ها

تعداد ۲۰۴ نفر (۷۰/۱٪) از بیماران مرد و ۸۷ نفر (۲۹/۹٪) زن بودند که میانگین و میانه بقای این بیماران به ترتیب ۲۵/۹ ماه و ۱۶/۱ ماه گردید و میزان بقای یک‌ساله، سه‌ساله و پنج‌ساله این بیماران به ترتیب ۰/۵۸، ۰/۳۲ و ۰/۱۲ به دست آمد. سن ۱۳۲ نفر (۴۶/۳۶٪) از بیماران در زمان تشخیص، بالای ۶۴ سال و ۲۵۹ نفر (۸۷٪) بالای ۴۵ سال بوده است. درجه تمایز یافتگی تومور در ۴۸ نفر (۴۶/۱۶٪) از بیماران متوسط و خوب تشخیص داده شد و در ۵۶ نفر (۵۳/۸۵٪) از آنان در سطح ضعیف قرار داشت. تعداد ۱۰۴ نفر (۴۷/۹۳٪) از بیماران دارای عادات پرخطر از قبیل مصرف نمک، مصرف انواع دخانیات و غیره بوده‌اند و ۲۱۳ نفر (۷۳/۲٪) از بیماران، دارای علایمی در زمان تشخیص بوده‌اند. اندازه تومور تنها ۳۲ نفر (۱۱٪) در اختیار بود که ۱۸ نفر (۵۶/۲۵٪) از آنها بالاتر از ۳۵ میلی‌متر بوده است. بر اساس تقسیم‌بندی لورن، هیستولوژی نیمی از ۴۸ بیماری که این تقسیم‌بندی برایشان ثبت شده بود؛ روده‌ای و نیم دیگر منتشره بوده است. مرحله پیشرفت سرطان در ۱۷ نفر (۶/۰۹٪) از بیماران مرحله ابتدایی؛ ۱۶۷ نفر (۵۹/۸۶٪) مرحله با گسترش موضعی و ۹۵ نفر (۳۴/۰۵٪) از آنان متاستاز دوردست بوده است. تنها چهار نفر (۱/۷۹٪) از بیماران با مواد شیمیایی مواجهه داشتند و تنها ۵۲ نفر (۱۹/۱۲٪) از بیماران سابقه فامیلی داشتند (جدول ۱). میانگین سن در زمان تشخیص در بیماران مرد ۶۲/۲۶ سال و در زنان ۵۹/۳۲ سال بود. برای این بیماران میانگین و میانه بقا به ترتیب ۲۵/۷ ماه و ۱۴/۹ ماه برای مردان و ۲۲/۶ ماه و ۱۶/۷ ماه برای زنان به دست آمد (جدول ۲). میزان بقای یک‌ساله، سه‌ساله و پنج‌ساله این بیماران به ترتیب ۰/۵۸، ۰/۳۲ و ۰/۱۲ با خطای معیار (به ترتیب) ۰/۳۴، ۰/۰۴۸ و ۰/۰۹۹ به دست آمد. در عین حال میزان بقای یک، سه و پنج‌ساله برای بیماران با شیمی‌درمانی به ترتیب برابر ۰/۶۰، ۰/۳۶ و ۰/۱۸ و برای بیماران با کمورادیوتراپی به ترتیب برابر ۰/۵۴، ۰/۱۸ و ۰/۰۵ گردید. برای ۶۱/۱۷٪ از بیماران شیمی‌درمانی قبل از انجام جراحی انجام گردید که ۹٪ از آنها به صورت Adjuvant و ۳۸٪ از آنها به صورت Neoadjuvant گزارش شده است و برای سایر بیماران این اطلاع در اختیار نبود. برای ۳۸/۸۳٪ از بیماران،

کشورهای اروپایی ۳۰-۱۰٪ گزارش شده است که مشابه ایالات متحده است که در حدود ۲۸-۱۵٪ می‌باشد.^۹ در ایران مطالعات مختلفی در مورد بقای مبتلایان سرطان معده انجام شده و در آنها نقش عوامل پروگنوستیک در میزان بقای این بیماران مورد بررسی قرار گرفته است^{۱۴-۲۹} با پیشرفت‌هایی که در درمان‌های طبی و جراحی صورت گرفته است، بقای این‌گونه بیماران رو به بهبود است. در حدود دو سوم بیماران در مراحل پیشرفته بیماری مراجعه می‌کنند که انجام مداخله درمانی را برای آنها دچار مشکل می‌کند و جراحی به‌عنوان مهم‌ترین روش درمان برای این‌گونه بیماران مطرح می‌باشد. ولی پس از جراحی رادیکال نیز، احتمال برگشت دوباره بیماری به‌صورت موضعی وجود دارد. در برخی از بررسی‌ها نشان داده شده است که پرتودرمانی در کاهش احتمال برگشت بیماری موثر بوده است.^{۱۵} این پژوهش، میزان بقای بیماران مبتلا به سرطان معده را، که در سال‌های ۱۳۸۱ تا ۱۳۸۵ تحت درمان‌های کمورادیوتراپی و یا شیمی‌درمانی قرار گرفته‌اند، مورد مطالعه و بررسی قرار داده است.

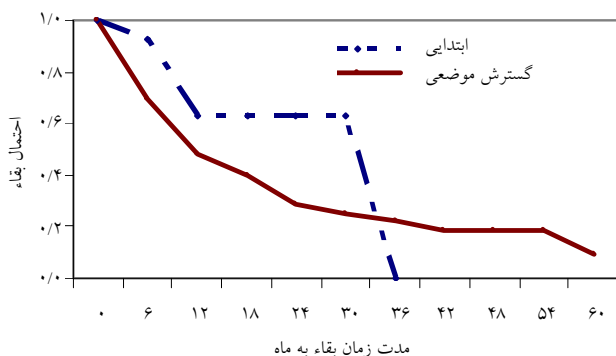
روش بررسی

طی سال‌های ۱۳۸۱ لغایت ۱۳۸۵، تعداد ۲۹۱ بیمار با تشخیص سرطان معده در بیمارستان طالقانی که تحت درمان‌های کمورادیوتراپی (۱۱۳ بیمار) و یا شیمی‌درمانی (۱۷۸ بیمار) قرار گرفتند به‌صورت هم‌گروه تاریخی مطالعه شدند و میزان بقای پنج ساله این بیماران بررسی شد. اطلاعات این بیماران توسط مرکز تحقیقات بیماری‌های گوارش و کبد دانشگاه علوم پزشکی دانشگاه شهید بهشتی تهران جمع‌آوری گردید. داده‌ها، توسط پرونده پزشکی بیماران استخراج و آخرین وضعیت سلامت بیماران با پی‌گیری تلفنی و ثبت در چک لیست تهیه شده، انجام شد. در این پژوهش، بیمارانی که در پایان بررسی زنده بودند و نیز بیمارانی که در زمان پی‌گیری اطلاعاتی در مورد وضعیت بقاءشان وجود نداشت به‌عنوان سانسور از راست در نظر گرفته شدند. در ادامه، اثر متغیرهای جنس، سن، وضعیت مواجهه با مواد شیمیایی، سابقه فامیلی درجه یک، نوع درمان انجام شده، درجه تمایز هیستوپاتولوژیک، عادات (رفتارهای) پرخطر، هیستولوژی بیماری، نوع هیستوپاتولوژی، مرحله پیشرفت سرطان، علایم در زمان تشخیص و پاتولوژی تومور بر طول عمر بیماران ارزیابی شد. برای تجزیه و تحلیل داده‌ها با به‌کارگیری نرم‌افزار SPSS ویراست ۱۶ و از

جدول ۱- توزیع فراوانی مشخصه‌های بیماران مبتلا به سرطان معده

متغیر	تعداد (درصد)
جنس (n=۲۹۱)	
مرد	۲۰۴(۷۰/۱۰)
زن	۸۷(۲۹/۹۰)
گروه‌های سنی (n=۲۹۱)	
کمتر از ۴۵ سال	۳۲(۱۱/۰۰)
۴۵ تا ۶۴ سال	۱۲۷(۴۳/۶۴)
۶۵ سال و بالاتر	۱۳۲(۴۵/۳۶)
وضعیت دیابت (n=۱۹۲)	
ندارد	۱۷۷(۹۲/۱۹)
دارد	۱۵(۷/۸۱)
سابقه فامیلی (n=۲۷۲)	
ندارد	۲۲۰(۸۰/۸۸)
دارد	۵۲(۱۹/۱۲)
نوع درمان (n=۲۹۱)	
شیمی درمانی	۱۷۸(۶۱/۱۷)
کمورادیوتراپی	۱۱۳(۳۸/۸۳)
درجه تمایز هیستوپاتولوژیک (n=۱۰۴)	
خوب	۲۴(۲۳/۰۸)
متوسط	۲۴(۲۳/۰۸)
ضعیف	۵۶(۵۳/۸۵)
عادات پرخطر (n=۲۱۷)	
دارد	۱۰۴(۴۷/۹۳)
ندارد	۱۱۳(۵۲/۰۷)
نوع هیستوپاتولوژی (n=۲۸۲)	
آدنوکارسینوما	۱۹۶(۶۹/۵۰)
سایر	۸۶(۳۰/۵۰)
مرحله پیشرفت سرطان (n=۲۷۹)	
ابتدایی	۱۷(۶/۰۹)
گسترش موضعی	۱۶۷(۵۹/۸۶)
متاستاز دوردست	۹۵(۳۴/۰۵)
متاستاز غدد لنفاوی (n=۷۷)	
N1	۲۵(۳۲/۴۷)
N2	۴۶(۵۹/۷۴)
N3	۶(۷/۷۹)
پاتولوژی تومور (n=۱۴۵)	
T1	۴(۲/۷۶)
T2	۲(۱/۳۸)
T3	۱۹(۱۳/۱۰)
T4	۱۲۰(۸۲/۷۶)

بیمارانی بودند که شیمی‌درمانی برایشان انجام و ۶۴ نفر (۵۶/۶٪) جزو بیمارانی بودند که کمورادیوتراپی برایشان انجام شده بود. میانگین طول عمر برای بیماران با مرحله ابتدایی، گسترش موضعی و متاستاتیک به ترتیب: ۳۷/۸، ۱۱/۸ و ۱۱/۸ ماه به دست آمد که نمودار ۱ منحنی بقای پیشرفت سرطان این بیماران را نشان می‌دهد. میانگین طول عمر برای بیمارانی که نوع هیستولوژی بیماری آنها روده‌ای بود ۱۷/۱ ماه و برای آنهایی که از نوع منتشره بود برابر ۹/۸ ماه به دست آمد. میانگین طول عمر برای بیمارانی که سن آنها در زمان تشخیص، کمتر از ۴۵ سال، ۶۴-۴۵ سال و ۶۵ سال و بالاتر بود به ترتیب برابر ۹/۳، ۱۸/۸ و ۱۵ ماه به دست آمد. میانگین طول عمر برای بیمارانی که نوع هیستوپاتولوژی آنان آدنوکارسینوما بود برابر ۱۴ ماه و برای سایرین ۲۲/۱ ماه به دست آمد. میانگین طول عمر برای بیمارانی که درجه تمایز یافتگی تومور برای آنها از نوع خوب، متوسط و ضعیف بود به ترتیب برابر ۱۷/۱ ماه، ۳۳/۷ ماه و ۹/۵ ماه به دست آمد (جدول ۲). در ابتدا با انجام تحلیل یک‌متغیره منحنی‌های بقای بیماران به کمک روش کاپلان-مایر و مبتنی بر آزمون‌های تارون-وایر و متل کاکس مورد مقایسه قرار گرفت. آزمون‌های تارون-وایر و متل کاکس نشان دادند که بین طول عمر (زمان بقا) بیماران زن و مرد تفاوت معنی‌داری وجود نداشت (درجه آزادی=۱؛ $p=0/52$ و آماره آزمون= $0/42$). آزمون‌های تارون-وایر و متل کاکس نشان دادند که بین طول عمر (زمان بقا) بیماران با مرحله پیشرفت سرطان مختلف، تفاوت معنی‌داری وجود دارد به طوری که کمترین بقای مربوط به بیماران با گسترش موضعی بوده است. (درجه آزادی=۱؛ $p=0/47$ و آماره آزمون= $3/9$). گرچه کمترین بقا مربوط به بیمارانی بود که هیستولوژی بیماری آنها از نوع منتشره بود، ولی آزمون‌های تارون-وایر و متل کاکس نشان دادند که



نمودار ۱- مقایسه توابع بقای مبتلایان به سرطان معده با توجه به پیشرفت سرطان

کمورادیوتراپی بعد از جراحی انجام گردید. در کل، ۱۲۷ بیمار (۴۳/۶ درصد) فوت شدند که از این تعداد، ۶۳ بیمار (۳۵/۴ درصد) جزو

جدول ۲: شاخص‌ها و فواصل اطمینان زمان بقای بیماران مبتلا به سرطان معده (به ماه)، برحسب مشخصه‌های بیمار

مشخصه مورد بررسی	میانگین	خطای معیار		میانگین	میانگین	فاصله اطمینان ۹۵ درصدی میانگین
		میانگین	میانگین			
جنس	مرد	۱۴/۹	۲۵/۷	۲/۵۶۴	۲/۳۰۵	(۹/۸۷-۱۹/۹۳)
	زن	۱۶/۷	۲۲/۶	۳/۱۴۸	۲/۴۳۲	(۱۰/۵۳-۲۲/۸۷)
	کل	۱۶/۱	۲۵/۹	۲/۱۱۱	۱/۹۴۸	(۱۱/۹۶-۲۰/۲۴)
نوع درمان	شیمی‌درمانی	۲۳/۶	۳۰/۴۳	۶/۱۵	۲/۷۴	(۱۱/۵۴-۳۵/۶۶)
	کموادیوتراپی	۱۳/۲	۱۸/۹۶	۱/۳۵	۱/۷۳	(۱۰/۵۶-۱۵/۸۴)
	کلی	۱۶/۱	۲۵/۹۳	۲/۱۱	۱/۹۵	(۱۱/۹۶-۲۰/۲۴)
مرحله پیشرفت سرطان	ابتدایی	۳۷/۸	۲۶/۹	۰/۰۰۰	۴/۸۹۶	-
	گسترش موضعی	۱۱/۸	۲۱/۲	۱/۴۵۶	۲/۱۸۱	(۸/۹۵-۱۴/۶۵)
	کلی	۱۲/۸	۲۱/۶	۱/۸۹۳	۲/۱۳۲	(۹/۰۹-۱۶/۵۱)
هیستولوژی بیماری	روده‌ای	۱۷/۱	۳۰/۳	۱۳/۸۷۶	۷/۱۵۸	(۰/۰۰-۴۴/۳)
	منتشره	۹/۸	۱۳/۵	۱/۵۷۹	۲/۱۲۸	(۶/۷۱-۱۲/۹)
	کلی	۱۳	۲۳/۲	۵/۰۵۶	۴/۵۶۴	(۳/۰۹-۲۲/۹)
متاستاز در نقاط دور دست	ندارد	۱۶/۴	۲۳/۷	۳/۲۷۳	۳/۰۲۶	(۹/۹۸-۲۲/۸۱)
	دارد	۱۱/۸	۱۹/۶	۲/۰۰۸	۲/۵۹۹	(۸/۸۶-۱۵/۷۴)
	کلی	۱۲/۸	۲۱/۸	۱/۹۳۸	۲/۱۸۸	(۹/۰۰-۱۶/۵۹)
نوع هیستوپاتولوژی	آدنوکارسینوما	۱۴	۲۳/۷	۱/۶۳۱	۲/۱۱۱	(۱۰/۸۱-۱۷/۲۰)
	سایر	۲۲/۱	۲۵/۹	-	۲/۷۱۶	-
	کلی	۱۶	۲۵/۳	۲/۱۹۳	۱/۹۵۳	(۱۱/۷۰-۲۰/۳۰)
سن در زمان تشخیص	کمتر از ۴۵ سال	۱۸/۵	۱۸/۵	۰/۹۱۵	۳/۸۹۸	(۷/۵۱-۱۱/۰۹)
	۴۵ تا ۶۴ سال	۲۷/۸	۲۷/۸	۴/۱۹۵	۲/۷۸۹	(۱۰/۵۸-۲۷/۰۲)
	۶۵ سال و بالاتر	۲۱/۴	۲۱/۴	۲/۲۹۰	۲/۱۴۹	(۱۰/۵۱-۱۹/۴۹)
	کلی	۲۵/۹	۲۵/۹	۲/۱۱۱	۱/۹۴۸	(۱۱/۹۶-۲۰/۲۴)
درجه تمایز یافتگی تومور	خوب	۱۷/۱	۲۷/۷	۱۰/۱۵	۶/۹۷	(۰/۰۰-۳۶/۹۹)
	متوسط	۳۳/۷	۲۴/۴	۱۳/۱۰	۴/۴۸	(۸/۰۳-۵۹/۳۷)
	ضعیف	۹/۵	۱۵/۲	۰/۸۹	۲/۳۴	(۷/۷۵-۱۱/۲۵)
	کلی	۱۱/۸	۲۱/۹	۲/۴۵	۲/۹۲	(۷/۰-۱۶/۶)

متن کاکس نشان دادند که بین طول عمر (زمان بقا) بیماران با آدنوکارسینوما و سایر بیماران، تفاوت معنی‌داری وجود ندارد. (درجه آزادی=۱؛ $p=0/23$ و آماره آزمون = $1/35$). لیکن با گذشت زمان، افرادی که دارای آدنوکارسینوما هستند از بقای کمتری نسبت به سایر بیماران برخوردارند. شکل منحنی بقا در نمودار ۲ آمده است. در مورد بقای افراد با توجه به سن تشخیص آنها، کمترین بقای مربوط به گروه سنی کمتر از ۴۵ سال و سپس ۶۵ سال و بالاتر بوده است، ولی آزمون‌های تارون-وایر و متن کاکس نشان دادند که بین طول عمر (زمان بقا) بیماران با گروه‌های سنی مختلف، تفاوت معنی‌داری وجود ندارد (درجه آزادی=۲؛ آماره $\chi^2 = 4/2$ ؛ $p=0/12$ و آماره $\chi^2 = 4$ ؛ $p=0/13$). در این مطالعه بین میزان‌های بقای ۵-۱ ساله بین دو گروه از بیماران که برایشان درمان‌های کموادیوتراپی و شیمی‌درمانی انجام

بین طول عمر (زمان بقا) بیمارانی که هیستولوژی بیماری آنها روده‌ای بوده با آنهايي که از نوع منتشره بوده تفاوت معنی‌داری وجود ندارد (درجه آزادی=۱؛ $p=0/19$ $p=0/3$). آزمون‌های تارون-وایر و متن کاکس نشان دادند که طول عمر (زمان بقا) بیماران دارای متاستاز در نقاط دور دست کمتر از سایر بیماران است. (درجه آزادی=۱؛ $p=0/01$ و آماره آزمون = $3/65$). گرچه کمترین بقای مربوط به بیماران متاستاتیک بود ولی آزمون‌های تارون-وایر و متن کاکس نشان دادند که بین طول عمر (زمان بقا) بیماران با مرحله پیشرفت سرطان مختلف، تفاوت معنی‌داری وجود ندارد. (درجه آزادی=۱؛ $p=0/24$ و آماره آزمون = $1/4$). یعنی بقای بیمارانی که دارای متاستاز در نقاط دور دست هستند مشابه با بقای بیمارانی است که پیشرفت سرطان در آنها به صورت گسترش موضعی بوده است. آزمون‌های تارون-وایر و

جدول ۳- نتایج حاصل از برازش مدل رگرسیون مخاطرات متناسب کاکس

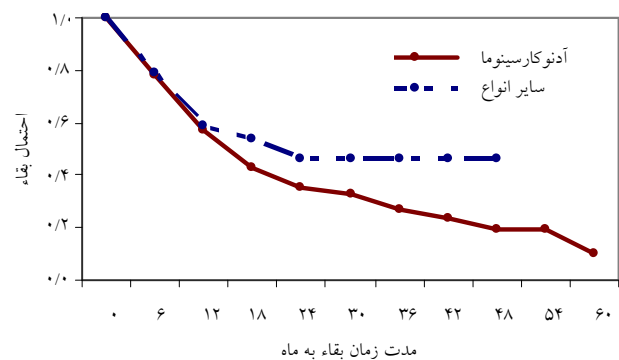
متغیر	ضریب رگرسیون	خطای معیار	آماره آزمون	درجه آزادی	مقدار احتمال	خطر نسبی
سن در زمان تشخیص*	-	-	۶/۵۱	۲	۰/۰۳۹	-
کمتر از ۴۵ سال	۰/۸۹	۰/۴۲	۴/۵۰	۱	۰/۰۳۳	۲/۴۲
۴۵ تا ۶۴ سال	-۰/۳۱	۰/۲۳۲	۱/۷۸	۱	۰/۱۹۳	۰/۷۴
مرحله پیشرفت سرطان	-	-	۶/۳۳	۲	۰/۰۴۲	-
مرحله ابتدایی	-۱/۸۱	۱/۰۲	۳/۱۵	۱	۰/۰۷۶	۰/۱۶۳
مرحله با گسترش موضعی	۰/۳۶۴	۰/۲۴	۲/۳۰	۱	۰/۱۲۷	۱/۴۳۸
نوع هیستوپاتولوژی	۱/۳۴	۰/۶۳	۴/۵۲	۱	۰/۰۳۲	۳/۸۲

* در این جدول، سن بالای ۶۴ سال، وجود متاستاز در نقاط دوردست و داشتن آدنوکارسینوما به عنوان رده مرجع (Reference category) برای هر متغیر در نظر گرفته شد.

مشاهدات گم شده، وارد تحلیل چند متغیره نشدند. با روش انتخاب پس رو (Backward Selection Method) و طی انجام شش گام جهت مدل سازی؛ همان طور که در جدول فوق مشاهده می شود تنها متغیرهای سن در زمان تشخیص ($p=0/039$)، مرحله پیشرفت سرطان ($p=0/042$) و نوع هیستوپاتولوژی ($p=0/032$) با طول عمر بیماران ارتباط معنی داری داشته است. سایر متغیرها در گام های پیشین (گام یک الی پنج) به دلیل مقدار احتمال بالاتر از $0/05$ از مدل خارج شدند.

بحث

سرطان معده در ایران، جزء شایع ترین سرطان ها است و در سه ردیف نخست جای دارد. مطالعات مختلفی در مورد سرطان معده انجام شده است و این مطالعه به تحلیل یک متغیره و چند متغیره داده ها پرداخته است. آزمون های یک متغیره نشان داد که احتمال بقای پنج ساله بیماران با توجه به سن در زمان تشخیص آنها تفاوت چشمگیری نداشت. ولی با بررسی به عمل آمده در مورد دلیل پایین تر بودن طول عمر برای بیماران در گروه سنی زیر ۴۵ سال، معلوم شد که این امر می تواند ناشی از این مسأله باشد که بیشتر بیماران این گروه سنی، دارای آدنوکارسینوما بوده، درجه تمایز یافتگی تومور در آنها ضعیف بوده و متاستاز در نقاط دوردست داشته اند. با این وجود سن تشخیص سرطان در تحلیل چند متغیره به عنوان یک متغیر تأثیر گذار بر بقای بیماران، وارد مدل شد و این با نتیجه مطالعه بیگلریان همخوان است.^۴ گرچه میزان بقای افرادی که بیماری آنها در مرحله درجه تمایز یافتگی متوسط و خوب تشخیص داده شد بیشتر از سایر بیماران بود و خطر مرگ در آنها کمتر بود لیکن این متغیر (متغیر درجه تمایز یافتگی تومور) در این مطالعه برخلاف سایر مطالعات



نمودار ۲- مقایسه توابع بقای مبتلایان به سرطان معده با توجه به نوع هیستوپاتولوژی

شد تفاوت معنی داری دیده شد. آزمون متل کاکس نشان داد که میزان بقای پنج ساله بیماران با شیمی درمانی بالاتر از بیماران با کمورادیوتراپی بوده است (درجه آزادی=۱؛ آماره $\chi^2=4/76$ ؛ $p=0/029$). در مورد بقای افراد با توجه به درجه تمایز یافتگی تومور، کمترین بقا مربوط به بیمارانی بود که درجه تمایز یافتگی تومور در آنها ضعیف بود، مقایسه منحنی های بقای این دسته از بیماران با روش کاپلان- مایر و به کمک آزمون های تارون- وایر و متل کاکس نشان داد که بین طول عمر (زمان بقا) بیماران با درجه های متفاوتی تمایز یافتگی تومور، در سطح آلفای ۱۰٪ تفاوت معنی داری وجود دارد (درجه آزادی=۲؛ $p=0/07$ و آماره آزمون= $5/31$). در ادامه، برای بررسی اثر متغیرهای جنس، سن، سابقه فامیلی، نوع درمان انجام شده، عادات پرخطر، درجه تمایز هیستوپاتولوژیک، نوع هیستوپاتولوژی، مرحله پیشرفت سرطان، پاتولوژی تومور و علائم در زمان تشخیص بر طول عمر (بقا) بیماران از مدل رگرسیون کاکس استفاده شد (جدول ۳). لازم به ذکر است که متغیرهای وضعیت مواجهه با مواد شیمیایی، اندازه تومور، هیستولوژی بیماری به دلیل وجود قابل توجه

به‌عنوان یک فاکتور مؤثر بر بقا در سرطان معده وارد مدل نشد. آزمون‌های مثل کاکس نشان داد که بین طول عمر (زمان بقای) بیمارانی که درمان‌های متفاوتی دریافت داشته‌اند با مرحله پیشرفت سرطان مختلف، تفاوت معنی‌داری وجود دارد به طوری که افراد دارای متاستاز با میانه بقا ۱۱/۸ ماه کمترین بقا را داشته‌اند. این نتیجه با مطالعه انجام شده توسط خدمت^۹ و مقیمی دهکردی^{۱۱} همخوانی دارد. در این مطالعه بین میزان بقای بیماران با توجه به درمان‌های صورت گرفته تفاوت معنی‌داری وجود نداشت و بیماران دارای منحنی‌های بقای یکسانی بودند. در مطالعه حاضر میزان‌های بقای یک‌ساله، سه‌ساله و پنج‌ساله این بیماران به ترتیب ۰/۵۸، ۰/۳۲ و ۰/۱۲ به‌دست آمد که بقای این بیماران با مطالعات مقیمی دهکردی^{۱۱} در شیراز (بقای یک، سه و پنج ساله به ترتیب برابر ۰/۵۴، ۰/۲۲ و ۰/۱۶)، زراعتی^{۱۱} در تهران (بقای سه‌ساله ۰/۳۱ و بقای پنج ساله برابر ۰/۱۸)، اسماعیلی^{۱۶} در مازندران (بقای یک، سه و پنج ساله به ترتیب برابر ۰/۳۳، ۰/۱۸، ۰/۱۳)، تقریباً همخوانی دارد و در عین حال با مطالعه یزدانید^{۱۲} در اردبیل (بقای ۴-۱ ساله به ترتیب برابر ۰/۲۶، ۰/۱۱، ۰/۰۴۵ و ۰/۰۲) هیچ هم‌خوانی ندارد. این در حالی است که میزان بقای پنج ساله در کشورهای پیشرفته‌تر از جمله آمریکا ۰/۳۷، سوییس ۰/۲۲، فرانسه ۰/۳۰، چین ۰/۳۰، ژاپن ۰/۳۵ در سال ۱۹۹۲ و ۰/۸۶ در سال ۲۰۰۳، گزارش شده است. در اکثر کشورها بقای پنج ساله بین ۱۰ تا ۳۰ درصد است.^{۱۸، ۱۷، ۱۵} بدیهی است که کشورهای پیشرفته با اتخاذ تدابیر درمانی مناسب و به‌دلیل بهبود و پیشرفت در مراقبت‌ها، درمان و تشخیص به‌موقع سرطان معده به‌میزان‌های بالاتر دست یافته‌اند. در این پژوهش متغیر سابقه فامیلی به‌عنوان متغیر اثرگذار شناخته نشد و این یافته با نتایج مطالعه مقیمی دهکردی^{۱۱} و یزدانید^{۱۲} همخوان است و با مطالعات انجام‌شده در سایر کشورهای دنیا هم‌خوانی ندارد. یکی از دلایل این نتیجه می‌تواند ناشی از این مسأله باشد که در حدود ۸۱ درصد از بیماران هیچ‌گونه سابقه فامیلی را گزارش نکرده بودند. نکته قابل ذکر دیگر اینکه در مورد بقای افراد با توجه به درجه تمایز یافتگی تومور، گرچه کمترین بقاء مربوط به بیماران با درجه تمایز یافتگی تومور ضعیف بود، ولی با بررسی به‌عمل آمده مشخص گردید که دلیل پایین بودن طول عمر برای بیماران با درجه تمایز یافتگی خوب نسبت به بیماران با درجه تمایز یافتگی متوسط این بود که این بیماران عمدتاً در طیف سنی بالاتر قرار داشته

و درصد بیشتری از این بیماران دارای آدنوکارسینوما و متاستاز در نقاط دوردست بوده‌اند. بیمارانی که دچار متاستاز بوده‌اند به‌طور معنی‌داری احتمال بقای پنج ساله کمتری داشته‌اند و مرحله پیشرفت سرطان نیز به‌طور معنی‌داری بر میزان بقای بیماران مؤثر بوده است. شیمی‌درمانی فاکتور مؤثری در تعیین طول عمر بیماران و بهبود نتایج جراحی گزارش شده است. در مطالعه معروف گروه اروپایی موسوم به MRC نتیجه درمان جراحی به‌تنهایی با درمان جراحی پس از شیمی‌درمانی مقایسه شد و نشان داده شد که شیمی‌درمانی با بهبود نتایج جراحی و افزایش طول عمر بیماران همراه است.^{۱۹} در مطالعه‌ای دیگر که گروه آمریکای شمالی موسوم به مطالعه Intergroup0116 در مقایسه جراحی کامل به‌تنهایی با کمورادیوتراپی بعد از جراحی انجام دادند، افزایش طول عمر بیماران با انجام کمورادیوتراپی را نتیجه گرفتند.^{۲۰} در مطالعه دیگری که Sun به‌منظور بررسی نقش رادیوتراپی بر متاستاز غدد لنفاوی بیماران با عود سرطان معده، در چین، انجام داد؛^{۲۱} چنین نتیجه گرفت که رادیوتراپی به‌عنوان یک درمان موقتی، منجر به طولانی‌تر شدن بقای کلی بیماران می‌شود. بیلی‌موریا در بررسی اثر درمان تک‌میلی رادیوتراپی بر بیماران، در آمریکا، چنین نتیجه گرفت که به‌کارگیری این درمان منجر به کاهش ۱۴ درصدی نرخ مرگ افراد تحت عمل جراحی می‌شود و در پایان توجه به نقش کموتراپی را متذکر شد.^{۲۲} صدیقی نیز در مطالعه خود چنین نتیجه گرفت که شیمی‌درمانی قبل از جراحی و ادامه درمان با کمورادیوتراپی روشی مناسب برای افزایش امکان جراحی کامل و بهبود طول عمر بیماران مبتلا به آدنوکارسینوما پیشرفته ولی موضعی معده است و در پایان چنین بیان کرد که این کار موجب کاهش عود موضعی و دوردست و بهبود طول عمر بیماران شده است.^{۱۴} در این مطالعه میزان‌های بقای ۵-۱ ساله بین دو گروه از بیمارانی که برایشان درمان‌های کمورادیوتراپی و شیمی‌درمانی انجام شد تا سال اول پس از دریافت درمان مشابه بود ولی در سال‌های دوم الی پنجم بین بقای بیماران تفاوت قابل توجهی دیده شد به طوری که این تفاوت معنی‌دار نتیجه گردید و بقای بالاتر بیماران با شیمی‌درمانی نتیجه شد. این مهم نقش شیمی‌درمانی قبل از عمل جراحی را به‌عنوان یک عامل مؤثر در تعیین طول عمر بیماران بیشتر نمایان می‌کند. در کل با بررسی همزمان اثر متغیرهای جنس، سن، سابقه فامیلی، نوع درمان انجام شده، درجه تمایز هیستوپاتولوژیک، عادات پرخطر، نوع هیستوپاتو-

می‌شوند و این امر منجر به کاهش بقای پنج ساله این بیماران پس از اقدامات درمانی، شده است. لذا انجام اقداماتی جهت غربالگری و تشخیص زودهنگام بیماری ضروری است. چراکه مطالعات نشان داده‌اند که تأثیر درمان‌های مختلف از جمله جراحی، در مراحل ابتدایی بیماری بر میزان بقای بیماران بیشتر است.^{۳۳} در مطالعه انجام شده در لیتوانی، میانه بقا در گروه با درمان کم‌رادیوتراپی در مقایسه با درمان کموتراپی کمتر بود و در نهایت این مسئله مطرح گردید که چون درمان تکمیلی کم‌رادیوتراپی سمی‌تر است، شاید بهتر باشد که فقط برای بیماران با مرحله پیشرفته توصیه شود.^{۳۴} در عین حال انجام شیمی‌درمانی قبل از عمل جراحی منجر به بهبود طول عمر بیماران شده است (میانه بقای این بیماران ۳۰ ماه به دست آمد). لذا انجام شیمی‌درمانی قبل از جراحی برای بیمارانی که در مرحله با گسترش موضعی هستند نیز توصیه می‌شود. همچنین، با توجه به تأخیر در تشخیص و مراجعه بیماران در مراحل پیشرفته، باید گفت که انجام اقداماتی مانند مطالعات غربالگری به منظور تشخیص زودرس بیماران نه تنها منجر به افزایش طول عمر بیماران می‌شود بلکه ارتقاء سلامت جامعه را در پی خواهد داشت. *سپاسگزار*: نویسندگان مقاله بر خود لازم می‌دانند که از کلیه همکاران مرکز تحقیقات گوارش و کبد دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی تهران، تشکر و قدردانی نمایند. در عین حال، از داوران محترمی که در اصلاح و ویراستاری علمی این مقاله همکاری داشته‌اند نیز تشکر و قدردانی می‌شود.

References

- Sadjadi A, Nouraie M, Mohagheghi MA, Mousavi-Jarrahi A, Malekezadeh R, Parkin DM. Cancer occurrence in Iran in 2002, an international perspective. *Asian Pac J Cancer Prev* 2005; 6: 359-63.
- Sadighi S, Raafat J, Mohagheghi M, Meemary F. Gastric carcinoma: 5 year experience of a single institute. *Asian Pac J Cancer Prev* 2005; 6: 195-6.
- نوری نیر بابک، آخوندی شهاب، زالی محمدرضا، عمادیان لیلیا. بررسی شاخص‌های مرتبط با بیماران مبتلا به سرطان‌های دستگاه گوارش ثبت شده در بیمارستان طالقانی در سال ۱۳۸۲. پژوهنده ۱۳۸۲؛ شماره ۷: صفحات ۵۰۷ تا ۵۱۱.
- بیگلریان اکبر، حاجی‌زاده ابراهیم، گوهری محمدرضا، خدابخش رضا. تحلیل بقای بیماران مبتلا به سرطان معده و عوامل مربوط به آن. مجله پزشکی کوثر زمستان ۱۳۸۶؛ سال ۱۲، شماره ۴: صفحات ۳۴۵ تا ۳۵۵.
- Nagayo T. Histogenesis and Precursors of Human Gastric Cancer, Background Data to the Study of Advanced Gastric Cancer. New York: Springer-Verlag; 1986.
- عزیزی فردون؛ حاتمی حسین، خان قربانی محسن. اپیدمیولوژی بیماری‌های شایع در ایران. چاپ اول تهران: انتشارات اشتیاق ۱۳۷۸.
- Manfè AZ, Segalina P, Maffei Faccioli A. Prognostic factors in gastric cancer. Our experience and review of the literature. *Minerva Chir* 2000; 55: 299-305.
- Pacelli F, Papa V, Caprino P, Sgadari A, Bossola M, Doglietto GB. Proximal compared with distal gastric cancer: multivariate analysis of prognostic factors. *Am Surg* 2001; 67: 697-703.
- خدمت حسین، پناهیان محمد، امینی محسن، ایزدی مرتضی، ناصری محمدحسین، قیومی محمد هادی. احتمال بقای پرسنل رسمی نیروهای مسلح و سایر مراجعین مبتلا به سرطان معده بستری شده در بیمارستان بقیه اله الاعظم (عج). مجله طب نظامی پاییز ۱۳۸۶؛ سال ۹، شماره ۳: صفحات ۱۶۷ تا ۱۷۷.
- مقیمی دهکردی بیژن، رجایی فرد عبدالرضا، طباطبایی سیدحمیدرضا، ضیغمی بهرام، صفایی آزاده، تابعی سیدضیالالدین. مدل سازی تحلیل بقا با استفاده از مدل کاکس در بیماران مبتلا به سرطان معده. اپیدمیولوژی ایران بهار و تابستان ۱۳۸۶؛ سال ۳، شماره ۲-۱: صفحات ۱۹ تا ۲۴.
- زراعتی حجت، محمودی محمود، محمد کاظم، کاظم نژاد انوشیروان، محقق محمد علی، میر محمدرضا. طول عمر بیماران مبتلا به سرطان معده جراحی شده و عوامل موثر بر آن. مجله دانشکده بهداشت و انستیتو تحقیقات بهداشتی ۱۳۸۳؛ سال ۳، شماره ۴: صفحات ۲۱ تا ۳۰.
- یزدانبند عباس، صمدی فاطمه، ملک زاده رضا، بابایی مسعود، ایرانپور منوچهر، اعظمی احد. میزان بقای چهار ساله بیماران مبتلا به سرطان‌های دستگاه گوارش فوقانی در استان اردبیل. مجله دانشگاه علوم پزشکی اردبیل ۱۳۸۴؛ سال ۵، شماره ۲: صفحات ۱۸۰ تا ۱۸۴.
- پورحسین قلی محمدامین، حاجی‌زاده ابراهیم، ابدی علیرضا، صفایی آزاده، زالی محمدرضا، مقیمی دهکردی بیژن و همکاران. مقایسه رگرسیون کاکس و مدل‌های پارامتریک در تحلیل بقای بیماران مبتلا به سرطان معده. مجله تخصصی اپیدمیولوژی ۱۳۸۶؛ سال ۳، شماره ۳-۲: صفحات ۲۵ تا ۲۹.

۱۴. صدیقی صنمیر، محقق محمدعلی، حداد پیمان، موسوی علیرضا، معماری فریدون، رافت فریدون و همکاران. نقش شیمی‌درمانی قبل از گاسترکتومی و کمورادیوتراپی بعد از جراحی در طول عمر مبتلایان به آدنوکارسینومای پیشرفته موضعی معده. مجله دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران ۱۳۸۷؛ سال ۶۶، شماره ۹: صفحات ۶۶۴ تا ۶۶۹.
۱۵. احمدلو نیلوفر، امیدواری شاپور، مصلاهی احمد. یافته‌های پروتو درمانی پس از جراحی در بیماران مبتلا به سرطان معده. مجله تحقیقات پزشکی ۱۳۸۲؛ سال ۱، شماره ۳: صفحات ۶۳ تا ۶۹.
۱۶. اسماعیلی حبیب‌اله. بررسی مقایسه‌ای بقای سرطان‌های مری و معده و تعیین ویژگی‌های مبتلایان به این سرطان‌ها در استان مازندران. تهران: پایان‌نامه کارشناسی ارشد رشته آمار زیستی، دانشکده پزشکی، دانشگاه تربیت مدرس، ۱۳۷۳.
17. Landry J, Tepper JE, Wood WC, et al. Patterns of failure following curative resection of gastric cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1990;19:1357-62.
18. Deasi A, Pareek M, Nightingale P, Fielding J. Improving outcomes in gastric cancer over 20 years. *Gastric cancer* 2004; 7(4) : 196-203
19. Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, Thompson JN, Van de Velde CJ, Nicolson M, et al. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med* 2006; 355: 11-20.
20. Macdonald JS, Smalley SR, Benedetti J, Hundahl SA, Estes NC, Stemmermann GN, et al. Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction. *N Engl J Med* 2001; 345: 725-30.
21. Sun J, Sun YH, Zeng ZC, Qin XY, Zeng MS, Chen B, et al. Consideration of the Role of Radiotherapy for Abdominal Lymph Node Metastases in Patients with Recurrent Gastric Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009. [Epub ahead of print].
22. Bilimoria KY, Stewart AK, Tomlinson JS, Gay EG, Ko CY, Talamonti MS, et al. Impact of adjuvant radiation on survival: a note of caution when using cancer registry data to evaluate adjuvant treatments. *Ann Surg Oncol* 2007; 14: 3321-7.
۲۳. حسینی سیدنجات، موسوی نسب سیدنورالدین، مقیمی محمدحسین، فلاح رمضان. زمان تاخیر در تشخیص و درمان سرطان معده از شروع علائم تا جراحی. مجله پزشکی دانشگاه علوم پزشکی تبریز ۱۳۸۶؛ سال ۲۹، شماره ۲: صفحات ۳۹ تا ۴۲.
24. Markelis R, Endzinas Z, Kiudelis M, Grizas S, Pundzius J, Saladzinskas Z, et al. Adjuvant therapy after curative resection with D2 lymphadenectomy for gastric cancer: results of a prospective clinical trial. *Medicina (Kaunas)* 2009; 45: 460-8.

Survival analysis of gastric cancer patients using Cox model: a five year study

Received: February 09, 2009 Accepted: April 11, 2009

Abstract

Biglarian A.¹
Hajizadeh E.^{1*}
Kazemnejad A.¹
Zali M.²

1- Department of Biostatistics,
Faculty of Medical Science, Tarbiat
Modares University

2- Research Center for
Gastroenterology and Liver Disease,
Shahid Beheshti University of
Medical Sciences

Background: Gastric cancer is the second most common cancer and known as the second cause of death due to cancers worldwide. Adenocarcinoma is the most fatal cancer in Iran and a patient with this kind of cancer, has a lower lifetime than others. In this research, the survival of patients with gastric carcinoma who were registered at Taleghani Hospital, were studied.

Methods: 291 patients with Gastric carcinoma who had received care, chemotherapy or chemoradiotherapy, at Taleghani Hospital in Tehran from 2002 to 2007 were studied as a historical cohort. Their survival rates and its relationship with 12 risk factors were assessed.

Results: Of the 291 patients with Gastric carcinoma, 70.1 percent were men and others (29.9%) were women. The mean age of men was 62.26 years and of women was 59.32 years at the time of diagnosis. Most of patients (93.91%) were advanced stage and metastasis. The Cox proportional hazards model showed that age at diagnosis, tumor stage and histology type with survival time had significant relationships ($p=0.039$, $p=0.042$ and $p=0.032$ respectively).

Conclusion: The five-year survival rate and median lifetime of gastric cancer patients who underwent chemotherapy or chemoradiotherapy are very low and seems that one of the important reasons for this situation is delayed diagnosis. The scheme of public education about the early warning signs of the disease and diagnosis and administration of periodic examinations is unavoidable.

Keywords: Gastric cancer, chemotherapy, chemoradiotherapy, survival analysis, cox model.

* Corresponding author: Dept. of
Biostatistics, Faculty of Medical Science,
Tarbiat Modares University, Tehran,
P.O.Box: 14115-331, IRAN
Tel: +98-21-82883810
email: hajitm@yahoo.com