

بررسی زمان‌های پیگیری و پیش‌آگهی بیماران مبتلا به کارسینوم سلول‌های سنگفرشی دهان با استفاده از مدل چند وضعی مارکوف

سحر مسعودی^۱، فریدون پوردانش^۲، اکبر بیگلریان^۳، مهدی رهگذر^۴

^۱ کارشناس ارشد، گروه آمار زیستی، دانشگاه علوم بهزیستی و توانبخشی

^۲ دانشیار DMD، گروه جراحی فک و صورت، دانشکده دندانپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

^۳ دانشیار، گروه آمار زیستی، دانشگاه علوم بهزیستی و توانبخشی

^۴ دانشیار، گروه آمار زیستی، دانشگاه علوم بهزیستی و توانبخشی

نویسنده رابط: مهدی رهگذر، نشانی: تهران، اوین، بلوار دانشجو، خیابان کودکیار، دانشگاه علوم بهزیستی و توانبخشی، گروه آمار زیستی، تلفن: ۰۲۱-۲۲۱۸۰۱۴۶

پست الکترونیک: m_rahgozar2003@yahoo.com.au

تاریخ دریافت: ۹۴/۰۴/۱۰؛ پذیرش: ۹۴/۰۹/۰۷

مقدمه و اهداف: در این مطالعه سعی شده خطر عود، تومور ثانویه و متاستاز را با توجه به وضعیت بالینی بیماران مبتلا به کارسینوم سلول‌های سنگفرشی دهان برآورد شود و پیش‌آگهی بیماران را پس از اتمام درمان ارایه کند.

روش کار: در این مطالعه کوهورت گذشته‌نگر، ۱۴۷ بیمار بدخیمی سلول‌های سنگفرشی دهان بالای ۴۰ سال از بانک اطلاعاتی برنامه مراقبت، اپیدمیولوژی و نتیجه نهایی ایالات متحده آمریکا بین سال‌های ۲۰۱۰-۱۹۷۳ بررسی شدند. متغیرهای مطالعه: جنس، نژاد، مرحله پیشرفت، درجه هیستولوژیک و محل تومور، روش درمان، زمان تشخیص و مرگ، با مدل چندوضعی مارکوف در نرم‌افزار R تحلیل شدند.

یافته‌ها: در مدت پیگیری بیماران (میانگین ۳۳ ماه)، ۵۰ (۳۴/۰۱ درصد) مورد عود، ۱۲۵ (۸۵/۰۳ درصد) مورد تومور ثانویه، ۲۵ (۱۷/۰۱ درصد) مورد متاستاز و ۵۹ (۴۰/۱۳ درصد) مورد مرگ رخ داد. تومورهایی که با تهاجم لنفاوی همراه بودند، ۱/۳۷ (فاصله اطمینان ۹۵ درصد: ۲/۰۵-۱/۰۵) برابر نسبت به تومورهایی که در مراحل اولیه بودند، احتمال رخداد تومور ثانویه را دارند و پس از آن ۲/۳۳ (فاصله اطمینان ۹۵ درصد: ۴/۱۸-۱/۲۹) برابر بیشتر در خطر مواجهه با مرگ. با گذشت یک‌سال از اتمام درمان احتمال مرگ برای بیماری که با عود موضعی یا تومور ثانویه مواجه شده بودند؛ تقریباً یکسان بود، اما پس از ۵ سال بیماران با عود موضعی بیش‌تر در معرض خطر مرگ قرار دارند.

نتیجه‌گیری: آگاهی تقریبی از زمان و موقعیت بعدی بیمار با توجه به شرایط بالینی او می‌تواند یکی از راه‌های تشخیص و درمان به موقع و در نتیجه کاهش مرگ‌ومیر این بیماران شود.

واژگان کلیدی: کارسینوم سلول‌های سنگفرشی، بدخیمی ثانویه، متاستاز، پیش‌آگهی

مقدمه

یکی از سبب‌های مهم مرگ‌ومیر در این بیماران عود موضعی و گردنی است (۶). احتمال عود تومورهای این نواحی در مقایسه با سرطان‌های دیگر نقاط بدن نسبتاً بالا است. به گونه‌ای که مطالعه‌های مختلف میزان عودهای موضعی و گردنی را ۱۹-۳۴ درصد گزارش کرده‌اند، و با توجه به مطالعه‌های صورت گرفته بیمارانی که با عود گردنی مواجه می‌شوند، پیش‌آگهی ضعیف‌تری نسبت به دیگر بیماران خواهند داشت (۷). در ارتباط با عودهای موضعی و پیش‌آگهی این بیماران نتایج متفاوتی وجود دارد؛ از جمله مطالعه شوارتز و همکاران (۸)، آن‌ها گزارش کردند که دوره‌ی بازگشت تومور یک فاکتور معقول برای بقای این بیماران

جمعیت جهان رو به سالخوردگی است، و رخداد سرطان با افزایش سن در ارتباط مستقیم است (۱). در نتیجه افراد مبتلا به سرطان در حال افزایش هستند. پنج درصد از تمامی تومورها در ناحیه سر و گردن ایجاد می‌شوند که نیمی از این موارد در حفره دهان رخ می‌دهند (۲). سرطان‌های این ناحیه یکی از سبب‌های عمده‌ی مرگ‌ومیر و بدشکلی ظاهری در سراسر جهان به شمار می‌آید (۳)؛ به طوری که جزء ۱۰ سرطان شایع در میان انسان‌ها است (۴). کارسینوم سلول‌های سنگفرشی با میزان بروز ۹۰ درصد جزء شایع‌ترین بدخیمی‌ها در بین سرطان‌های نواحی سر و گردن است (۵).

(SEER)^۱ که یک برنامه جمع‌آوری و انتشار آمار بروز سرطان و میزان بقا از ۱۸ مرکز ثبت سرطان مبتنی بر جمعیت در سراسر ایالات متحده آمریکا است، به‌دست آمده است (۱۷). این داده‌ها مربوط به ۱۴۷ مورد بیمار با بدخیمی سلول‌های سنگفرشی در ناحیه حفره دهان و سنین بالای ۴۰ سال بودند که بین سال‌های ۲۰۱۰-۱۹۷۳ میلادی پذیرش شدند. میانه زمان پیگیری بیماران برابر ۳۳ ماه بود. اطلاعات مربوط به این بیماران شامل جنس، نژاد، تاریخ تولد، مرحله‌ی پیشرفت تومور، درجه هیستولوژیک و محل آن، نوع برنامه درمانی، تاریخ‌های مربوط به تشخیص بیماری و مرگ است. بیمارانی که در نخستین تشخیص، سرطان با متاستاز همراه بوده و بیمارانی که عود، تومور ثانویه یا متاستاز نداشتند، از مطالعه حذف شدند. اطلاعات جمع‌آوری شده با استفاده از نرم‌افزار R نسخه (۳.۱.۲) تجزیه و تحلیل شد. سطح معنی‌داری ۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

شکل ۱. پنج وضعیت احتمالی ۱- زنده بدون عود؛ ۲- عود موضعی؛ ۳- تومور ثانویه؛ ۴- متاستاز؛ و ۵- مرگ را که هر یک از بیماران در زمان t ممکن است در وضعیت $S(t)$ قرار بگیرند، مشخص می‌کند. جهت پیکان‌ها در شکل شماره ۱ نشان دهنده‌ی مسیر و جهت انتقال از وضعیتی به وضعیت دیگر است. وضعیت (۵) وضعیت جذب خواهد بود؛ به طوری که وقتی بیماری در این وضعیت قرار می‌گیرد، امکان جابه‌جایی یا انتقال به وضعیت‌های دیگر را نخواهد داشت.

وضعیت بعدی بیمار و زمان انتقال آن، توسط مجموعه‌ای از شدت انتقالات $q_{TS}(t, z(t))$ برای هر جفت وضعیت T و S کنترل می‌شود که به طور کلی به مجموعه انتقالات هر فرد یا متغیر زمان وابسته $z(t)$ بستگی دارند. شدت انتقالات نشان دهنده خطر آنی انتقال از وضعیت T به S را مشخص می‌کند و به صورت زیر تعریف می‌شود:

δt یک فاصله زمانی کوچکی است که به سمت صفر میل داده می‌شود. سپس تمام مقادیر شدت انتقالات به صورت ماتریس Q که حاصل جمع ردیف‌های آن صفر است در خواهد آمد. بنابراین مقادیر قطری این ماتریس به صورت $q_{TT} = -\sum_{S \neq T} q_{TS}$ تعریف می‌شود که این ماتریس مبنای برازش مدل چند وضعی به داده‌ها قرار می‌گیرد (۱۸).

یافته‌ها

از ۱۴۷ بیماری که در این مطالعه مورد بررسی قرار گرفتند، ۸۸

به شمار می‌آید؛ در حالی که در مطالعه‌ی دیگر، اثر طول دوره‌ی بازگشت تومور بر بقای بیمار اختلاف آماری معنی‌داری نشان نداد (۹)، اما با این تفاسیر هنوز هم با وجود پیشرفت‌های اخیر در شیوه‌های درمان، میزان مرگ‌ومیر بخش قابل توجهی از این بیماران که با عود موضعی، توسعه‌ی متاستاز سیستماتیک و تومورهای ثانویه مواجه هستند، بالاست (۱۰).

تشخیص زود هنگام با استفاده از برنامه‌های غربالگری از اهداف مهم مسؤولان بهداشت و درمان برای کنترل و کاهش خطر عواقب جدی مانند رخداد مرگ، در برخی از بیماری‌های مزمن پیشرونده است. سرطان‌های حفره‌ی دهان نیز از جمله این بیماری‌هاست، که تشخیص زود هنگام و اقدام به موقع در کاهش مرگ‌ومیر این گروه بیماران نقش به‌سزایی دارد (۱۱). در بیماران مبتلا به کارسینوم سلول‌های سنگفرشی نیز غربالگری و تشخیص بیماران پرخطر برای عود، تومور ثانویه یا متاستاز و تدوین دوره‌های پیگیری مناسب می‌تواند اثر بخش باشد. از آن‌جا که این بیماران پس از اتمام درمان ممکن است با رخداد مجدد تومور به شکل‌های متفاوت روبه‌رو باشند، مدل چند وضعی مارکوف می‌تواند یک راه مفید برای توصیف فرآیندی باشد که در آن یک فرد بین وضعیت‌های مختلف در بستری از زمان، جابه‌جا می‌شود، زیرا زمانی که رخداد بیش از یک پیامد مورد نظر باشد، تجزیه و تحلیل جداگانه وقایع، علاوه بر این‌که از توان پایینی برخوردار است، بلکه همبستگی بین وقایع نیز در نظر گرفته نمی‌شود، که این خود باعث اربیبی در نتایج خواهد بود. مدل‌های چند وضعی با در نظر گرفتن مرگ به عنوان پیامد نهایی در شرایطی که یک یا چند پیشامد میانی نیز وجود دارد، داده‌ها را تحلیل می‌کند؛ به علاوه این‌که با استفاده از آن می‌توان اثر متغیرهای پیشگو را بر انتقال بیمار از وضعیتی به وضع دیگر نیز به‌دست آورد (۱۶-۱۲).

در این مطالعه سعی شده است تا با استفاده از روش تحلیل مدل چند وضعی به برآورد خطر عود، تومور ثانویه و متاستاز و همین‌طور پیش‌بینی پیش‌آگهی بیمار با توجه به شرایط بالینی آن پرداخته شود، تا به کمک آن بتوان با غربالگری بیماران پرخطر و برنامه‌ریزی دوره‌های پیگیری مناسب به تشخیص به موقع و انتخاب راه‌کار درمان مناسب به افزایش بقای این بیماران کمک شود.

روش کار

در این مطالعه کوهورت گذشته نگر اطلاعات مربوط به نمونه‌ها از بانک اطلاعاتی برنامه مراقبت، اپیدمیولوژی و نتیجه نهایی

^۱ Surveillance, Epidemiology, and End Results; SEER

۱/۱۴) برابر بیش‌تر خطر عود دارد؛ در حالی که تومور ثانویه آن تا حدود یک سوم کم‌تر در معرض خطر مرگ خواهد بود. متغیرهای زمینه‌ای و شیوه درمان تفاوت معنی‌داری در انتقال وضعیت بیمار ایجاد نکردند.

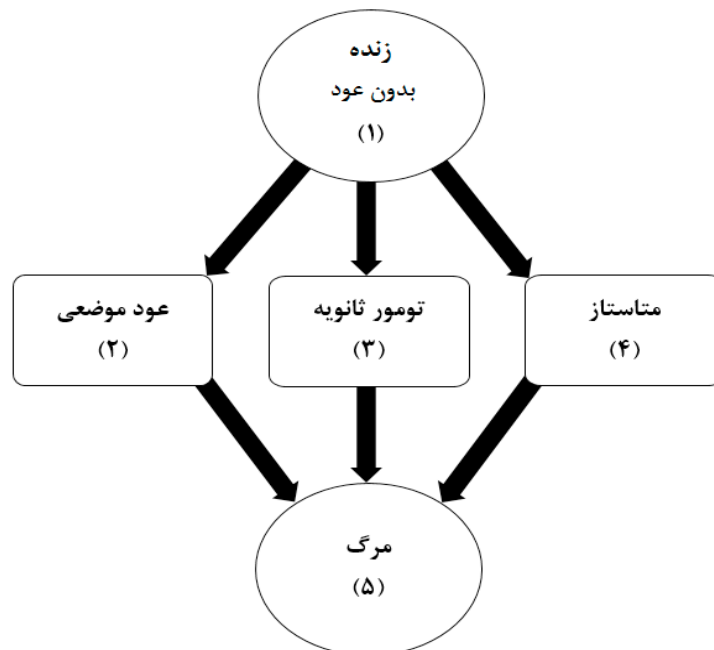
جدول شماره ۳ احتمال تغییر وضعیت بیمار را پس از گذشت دو زمان مشخص ۱ و ۵ سال بررسی می‌کند. محتمل‌ترین وضعیت بعد از یک‌سال برای بیماری که در موقعیت یک قرار دارد باقی ماندن در همان وضعیت است، اما پس از ۵ سال احتمال فوت بیمار به طور قابل ملاحظه‌ای افزایش می‌یابد. در مدت یک‌سال احتمال مرگ برای بیماری که با عود موضعی یا تومور ثانویه مواجه شده‌اند؛ تقریباً یکسان است، اما پس از ۵ سال بیماری که عود موضعی داشته، بیش‌تر در معرض خطر مرگ قرار دارد.

جدول شماره ۴ احتمال وضعیت بعدی بیمار را برای هر یک از موقعیت‌ها، نسبت به میانگین فواصل زمانی بین انتقالات، محاسبه می‌کند. همان‌طور که دیده می‌شود بیماری که در موقعیت ۱ قرار دارد، با احتمال ۰/۶۵ به وضعیت ۳ منتقل می‌گردد تا دو وضعیت دیگر و بیماری که در وضعیت ۳ قرار دارد، امکان این‌که وضعیت بعدی که تجربه می‌کند، وضعیت ۵ باشد محتمل‌تر از دیگر موقعیت‌ها است.

۵۹/۹) درصد) مردان و بقیه را زنان تشکیل دادند. در میان این بیماران ۵۰ (۳۴/۰۱ درصد) مورد عود، ۱۲۵ (۸۵/۰۳ درصد) مورد تومور ثانویه، ۲۵ (۱۷/۰۱ درصد) مورد متاستاز و ۵۹ (۴۰/۱۳ درصد) مورد مرگ اتفاق افتاده است. برنامه‌های درمانی اعمال شده برای بیماران به دو دسته‌ی جراحی و رادیوتراپی پس از جراحی تقسیم‌بندی شده است.

در فرایند پیشرفت سرطان حفره دهان بیماران با ۵ وضعیت احتمالی تعریف شده در شکل شماره ۱ مواجه هستند، که در این مطالعه مجموعه انتقالات بیماران در بین این ۵ وضعیت با استفاده از مدل چند وضعی مارکوف تجزیه و تحلیل شده است.

جدول شماره ۲ برآورد احتمال انتقال را برای هر یک از متغیرها به تفکیک وضعیت انتقال بیمار، نشان می‌دهد. همان‌طور که در جدول مشاهده می‌شود، احتمال انتقال به تومور ثانویه در بیمارانی که تومور سرطانی آن‌ها با تهاجم لنفاوی همراه بوده، ۱/۳۷ (فاصله اطمینان ۹۵ درصد: ۲/۰۵-۱/۰۵) برابر بیمارانی است که تومور آن‌ها در مراحل اولیه تشخیص داده شده، که در صورت رخداد تومور ثانویه در این گروه از بیماران، احتمال مرگ نیز برای آن‌ها ۲/۳۳ (فاصله اطمینان ۹۵ درصد: ۴/۱۸-۱/۲۹) برابر بیش‌تر خواهد شد. تومور سلول‌های سنگفرشی با درجه هیستولوژیک یک نسبت به درجه هیستولوژیک دو ۲/۶۶ (فاصله اطمینان ۹۵ درصد: ۵/۳۰-



شکل شماره ۱- نمودار روند پیشرفت سرطان با استفاده از مدل چند وضعی مارکوف

جدول شماره ۱- توزیع فراوانی بیماران برای هریک از متغیرها به تفکیک جنس

جنس		متغیرها
مرد	زن	
۱۰	۹	کف دهان
۲۷	۱۹	لثه و دیگر نقاط حفره دهان
۲۴	۶	حلق
۳	۲	لب
۲	۰	غدد بزاقی
۲۲	۲۳	زبان
۸۰	۴۸	سفید
۵	۷	سیاه
۳	۴	دیگر
۱۱	۱۷	یک
۵۶	۳۱	دو
۲۱	۱۱	سه
۴۷	۳۶	۲و۱
۴۱	۲۳	۳

جدول شماره ۲: برآورد احتمال انتقال با استفاده از مدل چند وضعی مارکوف

متغیر	تغییر وضعیت											
	۴ ← ۵		۳ ← ۵		۲ ← ۵		۱ ← ۴		۱ ← ۳		۱ ← ۲	
	فاصله	احتمال	فاصله	احتمال	فاصله	احتمال	فاصله	احتمال	فاصله	احتمال	فاصله	احتمال
جنس (زن)	۰/۹۵	انتقال	۰/۹۵	انتقال	۰/۹۵	انتقال	۰/۹۵	انتقال	۰/۹۵	انتقال	۰/۹۵	انتقال
مرد	(۰/۶۱-۹/۱۷)	۲/۳۷	(۰/۶۷-۲/۳۹)	۱/۲۷	(۰/۲۵-۳/۳۳)	۰/۹۲	(۰/۵۱-۶/۸۳)	۱/۸۶	(۰/۳۲-۱/۱۹)	۰/۷۸	(۰/۴۱-۱/۴۹)	۰/۷۷
نژاد (سیاه)	-	۰	(۰/۳۲-۲/۱۶)	۱/۴۵	(۰/۰۴-۶/۰۴)	۰/۵۳	(۰/۱۱-۷/۰۵)	۰/۹۰	(۰/۳۷-۱/۴۱)	۰/۷۳	(۰/۳۹-۲/۰۹۸)	۲/۸۶
مرحله پیشرفت تومور (۲و۱)	(۰/۳۷-۷/۱۳)	۱/۶۳	(۰/۲۹-۴/۱۸)	۲/۳۳	(۰/۵۴-۸/۴۶)	۲/۱۵	(۰/۵۷-۵/۱۳)	۱/۷۲	(۰/۱۰۵-۲/۰۵)	۱/۳۷	(۰/۳۰-۱/۲۳)	۰/۶۱
درجه هیستولوژیک تومور (۲)	-	-	(۰/۱۲-۰/۹۸)	۰/۳۷	(۰/۰۴-۱/۸۵)	۰/۲۸	(۰/۱۹-۴/۳۷)	۰/۹۱	(۰/۴۴-۱/۴۳)	۰/۷۹	(۰/۱۱۴-۵/۳۰)	۲/۶۶
۳	-	-	(۰/۷۲-۲/۹۸)	۱/۴۷	(۰/۰۷-۱/۰۸۵)	۲/۷۶	(۰/۱۲-۲/۶۷)	۰/۵۸	(۰/۳۵-۱/۴۹)	۰/۹۱	(۰/۶۳-۳/۲۷)	۱/۴۴
درمان (جراحی+ رادیوتراپی) جراحی	(۰/۴۹-۹/۰۹)	۱/۹۲	(۰/۳۰-۱/۰۰)	۰/۵۶	(۰/۲۴-۲/۱۵)	۰/۷۲	(۰/۳۷-۲/۲۷)	۱/۱۰	(۰/۶۸-۱/۵۴)	۱/۰۳	(۰/۷۱-۲/۶۷)	۱/۳۸

گروه‌های داخل پراگماتر رفرانس هستند.

۰/۳ احتمال انتقال قابل محاسبه نبود (کمبود داده).

* معنی داری کمتر از ۰/۰۵

جدول شماره ۳: ماتریس‌های برآورد احتمال انتقال بیمار بین وضعیت‌های مختلف به شرط مدت زمان معین

وضع فعلی بیمار	تغییر وضعیت پس از ۱ سال					تغییر وضع پس از ۵ سال				
	۱	۲	۳	۴	۵	۱	۲	۳	۴	۵
۱	۰/۱۷	۰/۰۶	۰/۱۶	۰/۰۲	۰/۰۳	۰/۱۹	۰/۰۸	۰/۳۲	۰/۰۳	۰/۳۷
۲	۰/۰۰	۰/۶۳	۰/۱۱	۰/۰۴	۰/۲۱	۰/۰۰	۰/۱۲	۰/۱۶	۰/۰۰	۰/۷۱
۳	۰/۰۰	۰/۲۴	۰/۷۴	۰/۰۳	۰/۲۰	۰/۰۰	۰/۰۴	۰/۳۰	۰/۰۱	۰/۶۷
۴	۰/۰۰	۰/۲۱	۰/۲۱	۰/۲۱	۰/۰۵	۰/۰۰	۰/۰۲	۰/۴۰	۰/۱۹	۰/۳۹
۵	۰/۰۰	۰/۰۰	۰/۰۰	۰/۰۰	۱	۰/۰۰	۰/۰۰	۰/۰۰	۰/۰۰	۱

جدول شماره ۴- ماتریس برآورد احتمال وضع بعدی بیمار

وضع ابتدایی بیمار	وضع بعدی بیمار			
	۱	۲	۳	۴
۱	۰/۰۰	۰/۲۶	۰/۶۵	۰/۰۸
۲	۰/۰۰	۰/۰۰	۰/۰۰	۰/۵۲
۳	۰/۰۰	۰/۰۰	۰/۰۰	۰/۷۴
۴	۰/۰۰	۰/۰۰	۰/۰۰	۰/۰۶

بحث

عود، تومور ثانویه و متاستاز جزء موارد بسیار مهمی هستند که در ارزیابی و پیش‌آگهی تومور سرطانی حفره دهان و حتی دیگر سرطان‌ها نقش عمده‌ای را ایفا می‌کنند به طوری که مهم‌ترین سبب‌های مرگ‌ومیر در این بیماران هستند (۶)، بنابراین بررسی و تعیین فاکتورها و بیماری‌هایی که نسبت به این خطرهای مستعدتر هستند؛ از اهمیت زیادی برخوردار است، اما به دلیل مشکلات مربوط به ارزیابی جنبه‌های مختلف عوامل مؤثر بر این خطرها و پیچیدگی‌های روش‌های تجزیه و تحلیل آماری، توجه کم‌تری به این جنبه‌ها در مطالعه‌های پیشین شده است. جستجوهای انجام شده در میان مقاله‌ها نشان داد که استفاده از مدل چند وضعی مارکوف در مطالعه‌های سرطان به‌ویژه سرطان حفره دهان بسیار کم انجام شده است. این درحالی است که اگرچه در مدل‌های چند وضعی نیاز به اطلاعات دقیق برای حجم زیادی از نمونه با پیگیری‌های طولانی است، اما در عوض امکان دسترسی به توان بالای آماری با نتایج دقیق و قابل اعتماد وجود خواهد داشت (۱۹). فاکتور جنس اگرچه در ابتلا به سرطان‌های ناحیه سر و گردن مؤثر است، اما در مقایسه مرگ به علت عود یا متاستاز تفاوت آماری معنی‌داری ایجاد نمی‌کند (۷، ۲۰)، همان‌طور که نتایج این مطالعه نیز آن را تأیید کرد. نژاد از دیگر فاکتورهایی است که ارتباط آن با ابتلا به سرطان‌های حفره دهان در مطالعه‌های مختلف مورد توجه بوده است. طبق آخرین گزارش‌های بانک اطلاعاتی SEER در میان زنان و مردان سفید پوست میزان بروز نسبت به سیاه‌پوستان بالاتر است، اما در میزان مرگ‌ومیر نسبت‌ها متفاوت می‌شوند؛ به طوری که برای زنان سفید و سیاه این میزان تقریباً یکسان است؛ در حالی که در میان مردان، سیاه‌پوستان به میزان قابل توجهی مرگ‌ومیر بالاتری نسبت به سفید پوستان دارند (۲۱، ۲۲). اما کادمانی و همکاران (۲۳) نژاد

بیمار را در بقای آن‌ها بی‌اثر گزارش می‌کنند، که بخشی از یافته‌های این مطالعه را تأیید می‌کند. مطالعه‌ای در رابطه با عود، متاستاز و یا تومور ثانویه و ارتباط آن با نژاد بیماران یافت نشد. از موارد با اهمیت که در بیش‌تر مطالعه‌ها مورد بررسی قرار می‌گیرد، تأثیر مرحله پیشرفت بیماری است. همان‌طور که در نتایج به‌دست آمد، بیماری‌هایی که در مراحل پیشرفته هستند، نسبت به بیماری‌هایی که تومور آن‌ها در مراحل اولیه است، به طور معنی‌داری بیش‌تر در خطر رخداد تومور ثانویه و پس از آن در خطر مواجهه با مرگ قرار دارند، اما این اثر در رابطه با عود تومور معنی‌دار مشاهده نشد. مطالعه مشابهی که توسط اسکالنیسکا و همکاران (۲۴) انجام شد، اثر مرحله پیشرفت تومور را بر عود موضعی معنی‌دار گزارش نمی‌کنند. در مقابل مطالعه دیگری این اثر را معنی‌دار گزارش کردند (۲۵). مطالعه سان و همکاران (۲۶) که روی تومور ثانویه زبان انجام شده، در تأیید نتایج این مطالعه اثر مرحله‌ی پیشرفت تومور را بر بقای بیماران معنی‌دار گزارش می‌کند. درجه‌ی هیستولوژیک تومور یکی دیگر از فاکتورهایی است که می‌تواند در پیش‌آگهی بیماری مؤثر باشد، هر چند که بیش‌تر پژوهشگران اطلاعاتی را که این طبقه‌بندی ۳ گانه به‌دست می‌دهد، ناکافی و ضعیف می‌دانند (۲۹-۲۷)، اما مطالعه‌هایی هم وجود دارند که اثر درجه هیستولوژیک را بر عود موضعی و لنفاوی معنی‌دار گزارش می‌کنند (۲۳، ۳۰). از یافته‌های قابل توجهی که در این مطالعه به‌دست آمد، این بود که تومورهای سلول‌های سنگفرشی با درجه یک برای عود پرخطرتر از درجه دو است. اما تومورهای درجه دو با تومور ثانویه برای مرگ محتمل‌تر از درجه یک هستند، اما همان‌طور گفته شد نتایج متفاوتی در مطالعه‌های مختلف گزارش شده است (۳۱-۲۰) که شاید یکی از دلایل نظر بیش‌تر پژوهشگران بر پیشگویی ضعیف درجه هیستولوژیک تومور باشد. در مقایسه خطرهای عود، تومور ثانویه و متاستاز در حضور فاکتورهای مختلف، تفاوت معنی‌دار بین روش‌های درمانی به‌دست

بیماران پرخطر نسبت به تومور ثانویه بهتر است تا ۵ سال با میزان تقریبی ۲/۷ بار در سال انجام شود. در این مطالعه سعی شد تا با استفاده از ویژگی‌های مدل چند وضعی مارکوف و خروجی جدول‌های ۴ و ۳، اطلاعات مفیدی برای پیش‌آگهی بیماران مختلف در مراحل مختلف پیشرفت تومور ارایه گردد.

نتیجه‌گیری

عوامل مختلفی بر شکست درمان و رخداد عود موضعی، تومور ثانویه و متاستاز در بیماران سرطان حفره دهان دخالت دارند. در این مطالعه سعی شد تا علاوه بر بررسی بیماران با توجه به فاکتورها و عوامل خطر مختلف نسبت به مستعد بودن آن‌ها برای هریک از خطرهای گفته شده، زمان و موقعیت بعدی بیمار را برای برنامه‌ریزی دوره‌های پیگیری بیمار برای تشخیص و درمان به موقع پیش‌بینی گردد.

نیامد. نتیجه‌ای مشابهی که در مطالعه لیو و همکاران (۷) در مقایسه روش جراحی با غیر جراحی صورت گرفته، بیانگر این نتیجه است و یا مطالعه براندوین و همکاران (۳۲) که اثر رادیوتراپی پس از جراحی بر عود و بقای بلند مدت را تنها برای بیماران پر خطر معنی‌دار گزارش می‌کنند، که از گفته‌های بالا می‌توان این‌گونه استنباط کرد که تا حد امکان تجویز رادیوتراپی برای بیماران را محدود نمود تا در موارد عود موضعی با محدودیت‌های تکنیکی قابل توجهی همانند تجویز دوز و سم‌شناسی مواجهه پیدا نشود (۲۷). همان‌طور که اشاره شد، علاوه بر عودهای موضعی یا لنفاوی، میزان بالای بروز تومور ثانویه بیشترین اثر را بر میزان بقای این بیماران دارد (۳۳). شناسایی بیماران و فواصل زمانی پرخطر یکی از روش‌های تشخیص و اقدام به موقع برای بیماران خواهد بود. وندرتول و همکاران (۳۴) در یک مطالعه با پیگیری ۵ ساله برای بروز تومور ثانویه در بیماران با تومور سلول سنگفرشی لب پایین گزارش کردند که پیگیری

منابع

- Kennedy B. Aging and cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 1988; 6: 1903-11.
- Geum D-H, Roh Y-C, Yoon S-Y, Kim H-G, Lee J-H, Song J-M, et al. The impact factors on 5-year survival rate in patients operated with oral cancer. *Journal of the Korean Association of Oral and Maxillofacial Surgeons*. 2013; 39: 207-16.
- Bau D-T, Tsai C-W, Lin C-C, Tsai R-Y, Tsai M-H. Association of alpha B-crystallin genotypes with oral cancer susceptibility, survival, and recurrence in Taiwan. *PloS one*. 2011; 6: e16374.
- Bernier, Jacques. *Head and Neck Cancer Multimodality Management*: Springer; 2011; 1: 1:41.
- Sharma P, Saxena S, Aggarwal P. Trends in the epidemiology of oral squamous cell carcinoma in Western UP: an institutional study. *Indian Journal of Dental Research*. 2010; 21: 316.
- Prabhu RS, Hanasoge S, Magliocca KR, Hall WA, Chen SA, Higgins KA, et al. Lymph node ratio influence on risk of head and neck cancer locoregional recurrence after initial surgical resection: Implications for adjuvant therapy. *Head & neck*. 2015; 37: 777-82.
- Liu S-A, Wong Y-K, Lin J-C, Poon C-K, Tung K-C, Tsai W-C. Impact of recurrence interval on survival of oral cavity squamous cell carcinoma patients after local relapse. *Otolaryngology--Head and Neck Surgery*. 2007; 136: 112-8.
- Schwartz GJ, Mehta RH, Wenig BL, Shaligram C, Portugal LG. Salvage treatment for recurrent squamous cell carcinoma of the oral cavity. *Head Neck* 2000; 22: 34-41.
- Goodwin WJ. Salvage surgery for patients with recurrent squamous cell carcinoma of the upper aerodigestive tract: when do the ends justify the means? *The Laryngoscope*. 2000; 110: 1-18.
- Woolgar JA, Scott J, Vaughan E, Brown J, West C, Rogers S. Survival, metastasis and recurrence of oral cancer in relation to pathological features. *Annals of the Royal College of Surgeons of England*. 1995; 77: 325.
- Ventura L, Carreras G, Puliti D, Paci E, Zappa M, Miccinesi G. Comparison of multi-state Markov models for cancer progression with different procedures for parameters estimation. An application to breast cancer. *Epidemiology, Biostatistics and Public Health*. 2013; 11: e8729.
- Keiding N, Klein JP, Horowitz MM. Multi state models and outcome prediction in bone marrow transplantation. *Statistics in medicine*. 2001; 20: 1871-85.
- Meira-Machado LF, de Uña-Álvarez J, Cadarso-Suárez C, Andersen P. Multi-state models for the analysis of time-to-event data. *Statistical methods in medical research*. 2008; 18: 195:222.
- Putter H, van der Hage J, de Bock GH, Elgalta R, van de Velde CJ. Estimation and Prediction in a Multi State Model for Breast Cancer. *Biometrical journal*. 2006; 48:366-80.
- Zhang X, Li Q, Rogatko A, Tighiouart M, Hardison RM, Brooks MM, et al. Analysis of the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation Trial Using a Multistate Model of Clinical Outcomes. *The American Journal of cardiology*. 2015; 115: 1073:9.
- Dancourt V, Quantin C, Abrahamowicz M, Binquet C, Alioum A, Faivre J. Modeling recurrence in colorectal cancer. *Journal of clinical epidemiology*. 2004; 57: 243-51.
- Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program (www.seer.cancer.gov) SEER*Stat Database: Incidence- SEER 9 Regs Research Data, Nov 2013 Sub (1973-2011) <Katrina/Rita Population Adjustment> - Linked To County Attributes - Total U.S., 1969-2012 Counties, National Cancer Institute, DCCPS, Surveillance Research Program, Surveillance Systems Branch, released April 2014, based on the November 2013 submission.
- Jackson C. *Multi-state modelling with R: the msm package*. Cambridge, UK. 2007.
- Brøt P, de la Rochefordière A, Scholl SM, Fourquet A, De Rycke Y, Pouillart P, et al. Analyzing prognostic factors in breast cancer using a multistate model. *Breast cancer research and treatment*. 1999; 54: 83-9.
- Jerjes W, Upile T, Petrie A, Riskalla A, Hamdoon Z, Vourvachis M, et al. Research Clinicopathological parameters, recurrence, locoregional and distant metastasis

- in 115 T1-T2 oral squamous cell carcinoma patients. 2010; 2: 1.
21. The Surveillance Research Program N. SEER Stat Fact Sheets: Oral Cavity and Pharynx Cancer. <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/oralcav.html>: National Cancer Institute; 2011 [18/4/2015].
 22. Brent B. Ward, Williams FC. Current Therapy In Oral and Maxillofacial Surgery 2012. 414-22.
 23. Kademani D, Bell RB, Bagheri S, Holmgren E, Dierks E, Potter B, et al. Prognostic factors in intraoral squamous cell carcinoma: the influence of histologic grade. *Journal of oral and maxillofacial surgery*. 2005; 63: 1599-605.
 24. Sklenicka S, Gardiner S, Dierks EJ, Potter BE, Bell RB. Survival analysis and risk factors for recurrence in oral squamous cell carcinoma: does surgical salvage affect outcome? *Journal of oral and maxillofacial surgery*. 2010; 68: 1270-5.
 25. Goncalves Agra IM, Lopes Carvalho A, Samsonovski Ulbrich F, et al. Prognostic factors in salvage surgery for recurrent oral and oropharyngeal cancer. *Head Neck* 2006; 28; 107-13.
 26. Sun C, Hu Z, Zhong Z, Jiang Y, Sun R, Fei J, et al. Clinical and prognostic analysis of second primary squamous cell carcinoma of the tongue after radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma. *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 2014; 52: 715-20.
 27. Woolgar JA. Histopathological prognosticators in oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma. *Oral oncology*. 2006; 42: 229-39.
 28. Po Wing Yuen A, Lam KY, Lam LK, Ho CM, Wong A, Chow TL, et al. Prognostic factors of clinically stage I and II oral tongue carcinoma—A comparative study of stage, thickness, shape, growth pattern, invasive front malignancy grading, Martinez gimeno score, and pathologic features. *Head & neck*. 2002; 24: 513-20.
 29. O-charoenrat P, Pillai G, Patel S, Fisher C, Archer D, Eccles S, et al. Tumour thickness predicts cervical nodal metastases and survival in early oral tongue cancer. *Oral oncology*. 2003; 39: 386-90.
 30. Larsen SR, Johansen J, Sørensen JA, Krogdahl A. The prognostic significance of histological features in oral squamous cell carcinoma. *Journal of Oral Pathology & Medicine*. 2009; 38: 657-62.
 31. Lindenblatt RdCR, Martinez GL, Silva LE, Faria PS, Camisasca DR, Lourenço SdQC. Oral squamous cell carcinoma grading systems—analysis of the best survival predictor. *Journal of Oral Pathology & Medicine*. 2012; 41: 34-9.
 32. Brandwein-Gensler M, Teixeira MS, Lewis CM, Lee B, Rolnitzky L, Hille JJ, et al. Oral squamous cell carcinoma: histologic risk assessment, but not margin status, is strongly predictive of local disease-free and overall survival. *The American journal of surgical pathology*. 2005; 29: 167-78.
 33. Rennemo E, Zätterström U, Boysen M. Impact of second primary tumors on survival in head and neck cancer: an analysis of 2,063 cases. *The Laryngoscope*. 2008; 118: 1350-6.
 34. Van Der Tol I, De Visscher J, Jovanovic A, Van Der Waal I. Risk of second primary cancer following treatment of squamous cell carcinoma of the lower lip. *Oral oncology*. 1999; 35: 571-4.

Original Article

Evaluating Follow up Time and Prognosis in Patients Diagnosed with Oral Squamous Cell Carcinoma, using the Multistate Markov Model

Masoudi S¹, Pourdanesh F², Biglarian A³, Rahgozar M⁴

1- Department of Biostatistics, University of Social Welfare and Rehabilitation Sciences, Evin, Daneshjou Blvd, Koodakyar Ave, Tehran, Iran

2- Associate Professor Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Faculty of Dentistry, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Evin, Daneshjou Blvd, Koodakyar Ave. Tehran, Iran

3- Assistant Professor of Biostatistics, Department of Biostatistics, University of Social Welfare and Rehabilitation Sciences, Evin, Daneshjou Blvd, Koodakyar Ave. Tehran, Iran

4- Associate Professor of Biostatistics, Department of Biostatistics, University of Social Welfare and Rehabilitation Sciences, Evin, Daneshjou Blvd, Koodakyar Ave. Tehran, Iran

Corresponding author: Rahgozar M, m_rahgozar2003@yahoo.com.au

Background and Objectives: The aim of this study was to analyze the risks of local recurrence, second primary tumor, and metastasis in oral squamous cell carcinoma (OSCC) patients and to present their prognosis after treatment.

Methods: In this retrospective cohort study, 147 patients with oral squamous cell carcinoma (OSCC) who were older than 40 years were included using the data of 1973–2010 Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program in the United States. The variables included gender, race, stage, histologic grade, tumor site, treatment modalities, and dates of diagnosis and death. Markov Multistate model was used for analysis.

Results: At a median follow-up of 33 months, local recurrence, second primary tumor, and distant metastasis rates were 34.01%, 85.03%, and 17.01% respectively and 40.13% of the patients died. Patients with cervical lymph nodes were at risk of second primary tumor 1.37 (1.05-2.05) times higher than early stage patients and were 2.33 (1.29-4.18) times more likely to die. After one year, the risk of death for patients with local recurrence or second primary tumor was almost similar but after 5 years, the risk of death was higher for local recurrence than second primary tumor.

Conclusion: Awareness of the next state and its time with respect to the patient's clinical status can be one of the appropriate methods for timely diagnosis and treatment to reduce the mortality rate of OSCC patients.

Keywords: Squamous cell carcinoma, Second primary tumor, Metastasis, Prognosis