

## تعیین عوامل موثر بر میزان بقا به همراه شفایافتگی توسط مدل کاکس شفایافته آمیخته در بیماران مبتلا به سرطان معده در استان آذربایجان شرقی

الهه زارعان: دانشجوی دوره کارشناسی ارشد، گروه اپیدمیولوژی و آمارزیستی، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران  
مهدی یاسری: استادیار، گروه اپیدمیولوژی و آمارزیستی، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران - نویسنده رابط:  
m.yasari@gmail.com

محمود محمودی: استاد، گروه اپیدمیولوژی و آمارزیستی، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

رسول انتظار مهدی: استادیار، گروه بهداشت و پزشکی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ارومیه، ایران

تاریخ دریافت: ۱۳۹۶/۴/۱۳ تاریخ پذیرش: ۱۳۹۶/۵/۱۱

### چکیده

زمینه و هدف: سرطان معده یکی از شایع‌ترین سرطان‌های دستگاه گوارش در کشور است که استان آذربایجان شرقی از این لحاظ رتبه دوم در میان استان‌های کشور را داراست. در این مطالعه امکان استفاده از مدل‌های شفایافته را در تحلیل بقا این بیماران بررسی کرده و به شناسایی عوامل مؤثر بر میزان بقای طولانی مدت و بقای کوتاه مدت بیماران با استفاده از مدل کاکس شفایافته آمیخته پرداختیم.

روش کار: در این مطالعه از اطلاعات ۱۸۴ بیمار مبتلا به سرطان معده در شهرهای استان آذربایجان شرقی که در طی سال‌های ۸۸ تا ۸۹ به مراکز درمانی مراجعه نمودند و به مدت ۵ سال پیگیری شدند، استفاده کردیم.

نتایج: در این مطالعه میانه زمان بقا بیماران ۸/۳۳ (فاصله اطمینان ۹۵٪: ۵/۹ تا ۱۰/۶) ماه بود. برازش هر دو مدل تک متغیره و نهایی کاکس شفایافته نشان داد که در قسمت بقای کوتاه مدت عامل شیمی درمانی معنی دار شده است (نسبت مخاطره = ۰/۴۹ و فاصله اطمینان ۹۵٪: ۰/۳۴ تا ۰/۶۹ و  $p < ۰/۰۰۱$ )

نتیجه گیری: اگر جامعه مورد بررسی شامل دو گروه ایمن و مستعد برای پیشامد مورد نظر باشد، مدل‌های شفایافته آمیخته می‌توانند برای تحلیل مجزای بقا بلندمدت و کوتاه مدت بیماران مبتلا به سرطان معده مورد استفاده قرار گیرند و به شناسایی متغیرهایی که هم‌زمان بر این دو قسمت مؤثرند بپردازند.

واژگان کلیدی: سرطان معده، آنالیز بقا، مدل شفایافته کاکس آمیخته

### مقدمه

بیماری به عنوان دومین عامل مرگ پس از بیماری‌های قلبی عروقی، بحران بهداشتی تمام کشورهاست (Ghadimi et al. 2010; Murray and Lopez 1996). سرطان معده رشد بدون کنترل سلول‌های بدخیم در معده است (Biglarian et al. 2008)، سرطان معده در ایران از فراوانی بالایی برخوردار است و یکی از شایع‌ترین سرطان‌های دستگاه گوارش در

در حال حاضر سرطان به عنوان یک بیماری غیر واگیر به ویژه در کشورهای در حال توسعه، جایگزین بیماری‌های نظیر بیماری‌های عفونی و سوء تغذیه شده و از اساسی‌ترین عوامل مرگ زودرس به شمار می‌رود (Murray and Lopez 1997; Forouzanfar et al. 2016). این

کشور است، که بر اساس آخرین گزارش‌ها وزارت بهداشت کشور، در مردان اولین سرطان شایع و در زنان سومین سرطان شایع است (Sadjadi et al. 2005). بدون در نظر گرفتن سرطان پوست، پراکندگی استانی سرطان معده در مردان تقریباً مشابه است به جز در ۱۱ استان که در رتبه‌های دوم و سوم و در استان بوشهر در رتبه چهارم قرار گرفته‌اند، در بقیه استان‌ها جزو بیشترین موارد گزارش شده هستند (Radmard 2010). در استان آذربایجان شرقی سرطان دومین علت مرگ می‌باشد که ۱۴/۴٪ از علل مرگ را در این استان به خود اختصاص می‌دهد. این استان از لحاظ وقوع مرگ در اثر سرطان معده و مری در رتبه دوم در بین استان‌های کشور قرار می‌گیرد (Naghavi 2005; Somi et al. 2008). در نواحی شرقی قاره آسیا (ژاپن، چین، کره جنوبی) و کشورهای روسیه، ایرلند و شیلی، سرطان معده به سرعت در حال گسترش است. در شمال آمریکا، اروپا و نیز مناطقی که دارای عادات غذایی مشابه بودند سرطان‌های مری و معده از علل مهم مرگ به شمار می‌روند (Chow et al. 1999; Fauci 2008; Miwa et al. 2002).

با توجه به این امر که سرطان معده از لحاظ زیست‌شناختی بسیار فعال و پیش‌رونده است و اغلب در موقع تشخیص پیشرفته و غیرقابل درمان می‌باشد؛ بنابراین شناخت و بررسی علل خطر برافزایش طول عمر بیماران پس از شناخت بیماری‌شان، ضروری به نظر می‌رسد (Ghadimi et al. 2007). در بیماری‌های مزمن همانند سرطان معده که معمولاً قابل‌درمان نیستند و دائماً سیر پیش‌رونده دارند، اگر بیماری در مراحل ابتدایی تشخیص داده شود انتظار می‌رود نسبتی از افراد از مدت زمان بقای بیشتری نسبت سایرین برخوردار باشند؛ که در این حالت از مدل‌های معمول پارامتری و نیمه پارامتری نمی‌توان استفاده کرد. در مدل مخاطره متناسب کاکس (Cox proportional hazard) (model) یکی از پیش‌فرض‌ها این است که همه افراد حاضر در مطالعه پیشامد موردنظر را به تدریج تا آخر

مطالعه تجربه خواهند کرد (Kleinbaum and Klein, 2010) اما گاهی در بیماری‌های مزمن که قابل درمان نیستند و همچنان سیر پیش‌رونده خود را حفظ می‌کنند در طول مدت پیگیری، نسبت قابل قبولی از افراد پیشامد موردنظر را تجربه نمی‌کنند و ممکن است درصدی از افراد جامعه در مقابل آن پیشامد مصون (ایمن) باشند. در این جامعه به دو گروه حساس (Susceptible) و غیرحساس (Non\_Susceptible) با بقای طولانی مدت تقسیم می‌شود که با استفاده از مدل‌های شفا یافته (Cure Models) می‌توان برآورد نسبت افراد شفا یافته (ایمن)، برآورد تابع بقا برای گروه حساس و در معرض خطر جامعه و نیز به بررسی عواملی که بر این دو مورد اثرگذار است پرداخت (Zhou and Maller 1995; Vu et al. 1998; Farewell 1982). برای مثال تمام افرادی که مبتلابه سرطان معده هستند، در اثر این بیماری فوت نخواهند کرد، یعنی نسبت به سرطان معده ایمن هستند در این صورت استفاده از مدل مخاطرات کاکس مناسب نیست زیرا یکی از فرض‌های اصلی آن برقرار نخواهد بود، به همین دلیل باید از مدل‌هایی که نیاز به پیش فرض خاص ندارند و به مدل‌های شفا یافته معروف هستند استفاده شود. مدل بندی اولیه در حضور مؤلفه شفا یافتگی و ایده وجود بقای طولانی مدت یا وجود افراد ایمن (شفا یافته) هنگامی که در داده‌های بقا سانسور شدگی وجود دارد اولین بار توسط بوگ در انگلستان و برکسون و گیج از ایالات متحده آمریکا مطرح شد (Berkson and Gage 1952). مدل‌های شفا یافته به دو دسته کلی مدل‌های شفا یافته آمیخته (Mixture Cure Models) و مدل‌های شفا یافته نا آمیخته (Non-Mixture Cure Models) تقسیم می‌شوند، در مدل‌های شفا یافته آمیخته فرض بر این است که جامعه از دو گروه بیماران ناهمگن تشکیل شده، گروه اول بیمارانی هستند که در معرض رخداد مرگ قرار دارند و در مدت زمان معقولی پس از شروع مطالعه مرگ را تجربه خواهند کرد و گروه دوم بیمارانی هستند که در معرض

کشور است، که بر اساس آخرین گزارش‌ها وزارت بهداشت کشور، در مردان اولین سرطان شایع و در زنان سومین سرطان شایع است (Sadjadi et al. 2005). بدون در نظر گرفتن سرطان پوست، پراکندگی استانی سرطان معده در مردان تقریباً مشابه است به جز در ۱۱ استان که در رتبه‌های دوم و سوم و در استان بوشهر در رتبه چهارم قرار گرفته‌اند، در بقیه استان‌ها جزو بیشترین موارد گزارش شده هستند (Radmard 2010). در استان آذربایجان شرقی سرطان دومین علت مرگ می‌باشد که ۱۴/۴٪ از علل مرگ را در این استان به خود اختصاص می‌دهد. این استان از لحاظ وقوع مرگ در اثر سرطان معده و مری در رتبه دوم در بین استان‌های کشور قرار می‌گیرد (Naghavi 2005; Somi et al. 2008). در نواحی شرقی قاره آسیا (ژاپن، چین، کره جنوبی) و کشورهای روسیه، ایرلند و شیلی، سرطان معده به سرعت در حال گسترش است. در شمال آمریکا، اروپا و نیز مناطقی که دارای عادات غذایی مشابه بودند سرطان‌های مری و معده از علل مهم مرگ به شمار می‌روند (Chow et al. 1999; Fauci 2008; Miwa et al. 2002).

با توجه به این امر که سرطان معده از لحاظ زیست‌شناختی بسیار فعال و پیش‌رونده است و اغلب در موقع تشخیص پیشرفته و غیرقابل درمان می‌باشد؛ بنابراین شناخت و بررسی علل خطر برافزایش طول عمر بیماران پس از شناخت بیماری‌شان، ضروری به نظر می‌رسد (Ghadimi et al. 2007). در بیماری‌های مزمن همانند سرطان معده که معمولاً قابل‌درمان نیستند و دائماً سیر پیش‌رونده دارند، اگر بیماری در مراحل ابتدایی تشخیص داده شود انتظار می‌رود نسبتی از افراد از مدت زمان بقای بیشتری نسبت سایرین برخوردار باشند؛ که در این حالت از مدل‌های معمول پارامتری و نیمه پارامتری نمی‌توان استفاده کرد. در مدل مخاطره متناسب کاکس (Cox proportional hazard) (model) یکی از پیش‌فرض‌ها این است که همه افراد حاضر در مطالعه پیشامد موردنظر را به تدریج تا آخر

مولفه های اصلی **Principal Component Analysis (PCA)** از روی خصوصیات اقتصادی افراد (شامل: نوع سوخت عمده مصرفی خانوار، امکانات و تسهیلات واحد مسکونی، امکانات شخصی خانوار (اتومبیل، رایانه، تلفن، دسترسی به اینترنت) لوازم خانگی مورد استفاده خانوار (تلویزیون، ویدئو، یخچال فریزر، جاروبرقی، ماشین لباسشویی، ماشین ظرفشویی، کولرگازی)، منبع درآمد خانوار و مجموع درآمد ماهیانه خانوار) و همچنین سرانه مساحت منزل ایشان (نحوه تصرف محل سکونت، نوع اسکلت بنای محل سکونت، مساحت زیربنای واحد مسکونی) به دست آمد. اطلاعات مربوط به بقا بیماران نیز به صورت تلفنی، از خانواده ایشان مورد سؤال قرار گرفت.

از آنجایی که در این سرطان برخی از افراد ممکن است بقای طولانی مدتی داشته باشند، تصمیم گرفتیم تا از مدل های شفا یافتگی برای تشخیص عوامل خطر بروز این سرطان استفاده نماییم. مدل های شفا یافته به دو شکل شفا یافته آمیخته و شفا یافته نا آمیخته تقسیم بندی می شوند. فرم کلی مدل های شفا یافته آمیخته به شکل:  $S(t, X) = (1 - \pi) + \pi S_0(t, X)$  که در آن  $S(t, X)$  تابع بقا افراد کل جامعه است و  $\pi$  درصدی از افراد جامعه است که با بقا  $S_0(t, X)$  زندگی می کنند (مستعد) و باقی افراد  $(1 - \pi)$  با احتمال ۱ زنده می مانند (افراد ایمن) (Lambert et al. 2006).

نوع دوم مدل های شفا یافته نا آمیخته هستند که فرم کلی این مدل ها به شکل:  $S(t) = \pi^{F(t)}$  است (Yakovlev and Tsodikov 1996). ما در این مطالعه از فرم کلی مدل های شفا یافته آمیخته استفاده نمودیم. برای در نظر گرفتن قسمت بقای کوتاه مدت این مدل ها روش های پارامتری (وایبل، نمایی، لگ نرمال، لگ لجستیک) و ناپارامتری کاکس موردسنجش قرار گرفتند و برای قسمت بقای بلندمدت در تمامی این مدل ها از تابع ربط لجیت (Logit) استفاده کردیم. مقایسه کارایی این مدل ها توسط ملاک اطلاع آکائیکه صورت گرفت. برای مدل های مورد استفاده در این پژوهش ملاک آکائیکه از

رخداد مرگ قرار دارند اما رخداد مورد نظر را تا پایان مدت پیگیری تجربه نخواهند کرد (Zhou and Maller 1995). از آنجایی که در داده های این مطالعه قسمتی از افراد بقای طولانی مدت تری را تجربه می کنند از این رو شناسایی عوامل مؤثر بر بقای بلندمدت می تواند به سایر بیماران کمک کند و همچنین در افرادی نیز که این بقای را تجربه نمی کنند. برای شناخت بهتر عوامل مؤثر بر تسریع این بیماری، می توان از مدل های شفا یافته در بررسی داده های این بیماران استفاده کرد. این مطالعه به بررسی مدل کاکس شفا یافته برای تعیین اثر مشخصه های فردی بر بقا کوتاه مدت و بلندمدت بیماران مبتلا به سرطان معده در آذربایجان شرقی می پردازد.

## روش کار

این مطالعه از نوع هم گروهی تاریخی است؛ اطلاعات مربوط به مبتلایان به سرطان های دستگاه گوارش که در طی سال های ۸۸ تا ۸۹ در برنامه ثبت کشوری که برای ثبت متمرکز کلیه موارد سرطانی در کشور طراحی شده بود و مجری آن اداره سرطان مرکز کنترل بیماری ها بود، جمع آوری شد. در واقع در این طرح همه مراکز پاتولوژی کشور موظف بودند کلیه موارد سرطانی خود را به این مرکز گزارش دهند و مرکز نیز هر سال توسط یک برنامه رایانه ای موارد گزارش شده در آن سال را تکرار گیری و ثبت می کرد. داده های این مطالعه مربوط به ۱۸۴ نفر از بیماران مبتلا به سرطان معده است که در شهرهای استان آذربایجان شرقی سکونت داشته و به مدت پنج سال مورد پیگیری قرار گرفته بودند. مشخصه های بیماران مورد مطالعه در این تحقیق شامل جنس (مرد، زن)، وضعیت تحصیلی (بی سواد، باسواد)، محل تولد (محل سکونت فعلی، شهر یا آبادی دیگر)، ابتلا به بیماری مزمن دیگری به غیر از سرطان (بله، خیر)، سابقه شیمی درمانی (بله، خیر) است. همچنین وضعیت اجتماعی\_ اقتصادی افراد با استفاده از روش تحلیل

ماه بود. از تعداد ۱۸۴ بیمار ۱۲۴ نفر مرد و ۵۳ نفر زن بودند. همچنین در این بیماران ۱۶۳ نفر در طول این مدت درگذشتند که این نسبت در مردان برابر با ۹۱/۱٪ و در زنان برابر با ۸۵٪ زن بودند (جدول ۱). برای برازش مدل به این داده‌ها از مدل شفا یافته آمیخته با تابع بقا کاکس و برای نسبت شفا یافتگی از تابع ربط لجیت استفاده گردید.

همان‌طور که در شکل ۱ مشاهده می‌شود در تمامی سطوح متغیرهای مورد بررسی منحنی کاپلان مایر در نقطه‌ای بالاتر از صفر به شکل مسطح درآمد. مسطح بودن منحنی کاپلان مایر نشان‌دهنده حضور نسبی از افراد ایمن در نمونه می‌باشد. کسر شفا یافتگی در کل افراد مورد بررسی برابر با ۰/۸۸ است که از نظر آماری نیز معنی‌دار شد ( $p < 0/001$ ). جدول ۲ نتایج حاصل از برازش مدل کاکس شفا یافته تک متغیره در حضور متغیرهای پیشگو و تابع ربط لجیت را نشان می‌دهد. نتایج حاصل از تحلیل اولیه نشان داد در قسمت بقا بلندمدت هیچ‌کدام از متغیرها معنی‌دار نبودند بطوریکه اثر متغیرهای جنس ( $p = 0/12$ ), وضعیت تحصیلی ( $p = 0/71$ ), محل تولد ( $p = 0/3$ ), ابتلا به بیماری مزمن دیگری به غیر از سرطان ( $p = 0/18$ ), شیمی‌درمانی ( $p = 0/82$ ) و وضعیت اجتماعی-اقتصادی ( $p = 0/11$ ) معنی‌دار یافت نشد. در قسمت بقا کوتاه مدت مدل متغیرهای جنس ( $p = 0/71$ ), وضعیت تحصیلی ( $p = 0/3$ ), ابتلا به بیماری مزمن دیگری به غیر از سرطان ( $p = 0/65$ ) و وضعیت اجتماعی اقتصادی ( $p = 0/85$ ) معنی‌دار نبودند. با این وجود دو متغیر محل تولد (نسبت مخاطره =  $1/44$  و فاصله اطمینان ۹۵٪:  $1/05$  تا  $1/98$ ),  $p = 0/02$  و شیمی‌درمانی (نسبت مخاطره =  $0/46$  و فاصله اطمینان ۹۵٪:  $0/33$  تا  $0/66$ ,  $p < 0/001$ ) تأثیر معنی‌داری بر روی بقای کوتاه‌مدت از خود نشان دادند.

با توجه به نتایج به دست آمده در جدول ۲، متغیرهایی که مقدار  $p$  آن‌ها کمتر از  $0/2$  بود وارد مدل نهایی کاکس شفا یافته شد که در جدول ۳ نتایج آن آمده است. با توجه به جدول ۳ نتایج حاصل از مدل نهایی کاکس شفا یافته نشان

فرمول زیر محاسبه شده است:  $AIC = -2 * (\log(\text{likelihood}) + 2 * (p + k))$  که  $p$  تعداد پارامترهای موجود در مدل است و  $k$  ضریب ثابتی است که وابسته به نوع مدل به کار می‌رود (Akaike 1974). هر چه مقدار Akaike Information Criterion (AIC) کمتر باشد مدل بهتر است. مقایسه مقادیر به دست آمده AIC در مدل‌های نیمه پارامتری شفا یافته (کاکس شفا یافته) و مدل‌های پارامتری شفا یافته (لگ لجستیک شفا یافته، وایبل شفا یافته، نمایی شفا یافته و لگ نرمال شفا یافته) نشان داد که مدل کاکس شفا یافته بهترین مدل برازش یافته است ( $AIC = 130/4$ ). به همین دلیل در ادامه مقاله تنها نتایج این مدل ارائه خواهد شد. به منظور آزمودن فرض مدل شفا یافتگی که وجود بیماران با بقا بلندمدت است از نمودار کاپلان مایر استفاده کردیم که در صورت وجود افراد مصون، نمودار کاپلان مایر قبل از رسیدن به صفر به صورت خط افقی در می‌آید (Zhou and Maller 1995). برای برازش مدل شفا یافته آمیخته کاکس ابتدا با روش تک متغیره، تمام متغیرهایی را که مقدار  $p$  آن‌ها کمتر از  $0/2$  بود در مدل نهایی کاکس شفا یافته قرار دادیم نتایج به صورت مخاطره متناسب و فاصله اطمینان برای بقا کوتاه‌مدت و نسبت شانس و فاصله اطمینان آن در بقای بلند مدت گزارش داده شده اند. برای انجام تحلیل این مطالعه از نرم‌افزار SAS 9.4 و زیر برنامه MACRO PSPMCM و نرم‌افزار STATA 12 استفاده کردیم.

## نتایج

در این پژوهش ۱۸۴ بیمار مبتلا به سرطان معده مورد بررسی قرار گرفتند که میانگین سن بیماران ۶۶/۵ و دارای انحراف معیار ۱۱/۵ بودند. از این تعداد ۱۲۴ نفر ( $67/4\%$ ) مرد و ۶۰ نفر ( $32/6\%$ ) زن بودند (جدول ۱). میان بقای این بیماران ۸/۳۳ (فاصله اطمینان ۹۵٪:  $5/9$  تا  $10/6$ ) ماه بود و میانگین زمان بقا ۱۶/۸ (فاصله اطمینان ۹۵٪:  $13/6$  تا  $19/9$ )

لجستیک، لگ نرمال) ترجیح می‌دهند (Zheng et al. 2014; Royston 2004).

در مدل مخاطرات متناسب کاکس یکی از پیش‌فرض‌ها این است که همه افراد حاضر در مطالعه پیشامد موردنظر را تا پایان مطالعه تجربه خواهند کرد. در صورتی که برای نسبتی از افراد داخل مطالعه پیشامد موردنظر رخ ندهد (افراد مصون) و یا اینکه نسبتی از ایشان دارای بقای بسیار بلندمدت‌تر از سایرین باشند، استفاده از مدل مخاطرات کاکس مناسب نیست، زیرا یکی از پیش‌فرض‌های اصلی آن برقرار نخواهد بود (Cox and Oakes 1984). از این رو با توجه به اینکه در این بیماری نیز مانند سایر سرطان‌ها و بیماری‌های مزمن احتمال بهبودی یا عدم تجربه پیشامد مورد نظر وجود دارد، بنابراین در این مطالعه نیز می‌توان جامعه را به دو زیرگروه افراد ایمن و افراد مستعد تقسیم کرد و استفاده از مدل‌های شفا یافته برای بررسی داده‌های این بیماران مناسب به نظر می‌رسد. در حال حاضر مدل‌های شفا یافته کاربرد زیادی در علوم پزشکی به‌ویژه سرطان پیدا کرده و توسط پژوهشگران داخلی نیز تا حدودی بررسی شده است. عطوف و همکاران در یک مدل شفا یافته به مطالعه تعیین بقای ۵ ساله بیماران مبتلابه سرطان معده پس از جراحی و بررسی عوامل مؤثر بر آن پرداختند. این محققان در مطالعه خود به این نتیجه رسیدند که در شرایطی که جامعه مورد مطالعه شامل دو زیرگروه مستعد و غیرمستعد (ایمن) برای پیشامد موردنظر باشد، استفاده از مدل شفا یافته به‌منظور بررسی جداگانه متغیرهای مرتبط با نسبت شفا یافتگی و نیز توزیع زمان آن واقعه برای افراد مستعد مناسب می‌باشد (Atoof et al. 2011).

در مطالعه حاضر بر استفاده از مدل‌های شفا یافته به‌منظور دست‌یابی به برآوردی دقیق از بقای بلندمدت و کوتاه مدت بیماران مبتلابه سرطان معده در استان آذربایجان شرقی تکیه گردید و از میان روش‌های پارامتری و نیمه پارامتری شفا یافتگی، مدل کاکس شفا یافته آمیخته به دلیل کارایی بالاتر، با توجه به مقدار به‌دست‌آمده شاخص AIC در مقایسه با دیگر

می‌دهد که در قسمت بقای بلندمدت هیچ کدام از متغیرهای پیشگوی وارد شده به این مدل که شامل: متغیرهای جنس (p=۰/۲۳)، محل تولد (p=۰/۱۷)، ابتلا به بیماری مزمن دیگری به غیر از سرطان (p=۰/۱۷۳)، شیمی‌درمانی (p=۰/۸۹) و وضعیت اجتماعی-اقتصادی (p=۰/۰۷) اثر معنی‌داری نداشتند، اما در قسمت بقا کوتاه‌مدت مدل تمامی متغیرهای جنس (p=۰/۵۶)، محل تولد (p=۰/۱۳)، ابتلا به بیماری مزمن دیگری به غیر از سرطان (p=۰/۶۴) و وضعیت اجتماعی اقتصادی (p=۰/۶۱) معنی‌دار نبودند و تنها متغیر شیمی‌درمانی (نسبت مخاطره = ۰/۴۹ و فاصله اطمینان ۹۵٪: ۰/۳۴ تا ۰/۶۹ و  $p < ۰/۰۰۱$ ) دارای اثر معنی‌داری بود. بنابراین می‌توان گفت در افرادی که مستعد سرطان معده بودند نسبت خطر لحظه‌ای مرگ در افرادی که شیمی‌درمانی انجام دادند ۰/۴۹ برابر افرادی است شیمی‌درمانی انجام نداده بودند.

## بحث

با توجه به مطالعات انجام‌شده در کشور، سرطان معده یکی از شایع‌ترین سرطان‌ها در شمال و شمال شرقی ایران است و در سه ردیف نخست قرار دارد (Naghavi 2005; Zendehdel 2007).

سرطان‌های دستگاه گوارش مانند سرطان معده دارای میزان‌های بقا نسبتاً پایین می‌باشند و افراد پس از تشخیص قطعی به‌تدریج رخداد مرگ را تجربه خواهند کرد (Ghorbani Gholiabad et al. 2014). مطالعات مختلفی که تاکنون در مورد سرطان معده انجام‌شده است نشان می‌دهد پژوهشگران علوم پزشکی تمایل به استفاده از مدل مخاطرات متناسب کاکس در تحلیل اثر متغیرهای توضیحی بر بقای بیماران دارند و به‌شرط برقرار بودن پیش‌فرض‌های مورد نیاز مدل مخاطرات متناسب کاکس، این مدل را به مدل‌های پارامتری بقا (نمایی، وایبل، لگ

مؤثر در تعیین طول عمر بیماران بیشتر بیان می‌کند (Sadighi et al. 2008). در مطالعه حاضر شیمی‌درمانی هم در مدل تک متغیره کاکس شفا یافته و هم در مدل نهایی در حضور متغیرهای دیگر معنی‌دار شده است. نمودار کاپلان مایر این متغیر نشان می‌دهد افرادی که شیمی‌درمانی انجام دادند از بقای بیشتری نسبت به افرادی که شیمی‌درمانی انجام ندادند، داشتند. نتیجه به‌دست‌آمده نتایج حاصل از نقش مؤثر متغیر شیمی‌درمانی در بقا بیماران مبتلا به سرطان معده را تأیید می‌کند.

از محدودیت‌های اصلی این مطالعه عدم وجود دسترسی به اطلاعات در مورد نوع عمل جراحی و مرحله بیماری (stage) بیماران بود و بنابراین این متغیر در این مطالعه مورد بررسی قرار نگرفت. کمبود حجم نمونه و مقدار زیاد داده گمشده در ریسک فاکتورهای اصلی این بیماری به دلیل عدم ثبت اطلاعات بالینی بیماران در مرکز ثبت سرطان آذربایجان شرقی و عدم دسترسی به پرونده‌های پزشکی بیماران بود. همچنین به دلیل اینکه اطلاعات این مطالعه به‌صورت گذشته‌نگر گردآوری شده است امکان تأثیر متغیرهای مخدوش‌کننده خارج از کنترل محققین وجود داشت که این امر می‌تواند اهمیت بعضی از عوامل مربوط به بیماری را ناشناخته نگه دارد و شناسایی تمامی ریسک فاکتورهای مؤثر و مرتبط با این بیماری را بسیار سخت و غیرممکن کند.

### نتیجه‌گیری

نتایج حاصل از این مطالعه نشان می‌دهد که در شرایطی که جامعه مورد بررسی از دو گروه ایمن (شفا یافته) و مستعد برای پیشامد مورد نظر (در این مطالعه پیشامد مورد نظر مرگ از سرطان معده) تشکیل شده باشد، مدل‌های شفا یافته آمیخته می‌توانند به‌عنوان مدلی مناسب برای تحلیل بقای بیماران مبتلا به سرطان معده به کار روند زیرا می‌توانند به‌طور جداگانه در بررسی بقا بلند مدت و برآورد دقیق کسر شفا یافتگی و همچنین شناسایی متغیرهایی که بر بقای کوتاه مدت مؤثرند به

مدل‌ها، مورد استفاده قرار گرفت. با استفاده از مدل تک متغیره کاکس شفا یافته آمیخته متغیرهایی که مقدار  $p$  آن‌ها کمتر از  $0/2$  بود شناسایی شده و در مدل نهایی کاکس شفا یافته آمیخته وارد کردیم. نتایج حاصل از این مطالعه نشان داد که شیمی‌درمانی و محل تولد بیمار در مدل تک متغیره کاکس شفا یافته آمیخته می‌تواند به‌عنوان عامل خطر در بقای کوتاه مدت سرطان معده مد نظر قرار گیرند؛ اما با در نظر گرفتن تحلیل چند متغیره توسط مدل مذکور برای سنجش هم زمان بقا کوتاه مدت و بلند مدت نشان داد که هیچ‌کدام از متغیرها در بقا بلند مدت بیماران اثرگذار نیستند و تنها شیمی‌درمانی در بقا کوتاه مدت افراد مؤثر است.

در دهه‌های اخیر مطالعات متعددی در خصوص شیمی‌درمانی تکمیلی در بقاء بیماران مبتلا به سرطان معده انجام شده است که نشان می‌دهد شیمی‌درمانی عاملی مؤثر در تعیین طول عمر بیماران و بهبود نتایج جراحی است. نتایج یک متا آنالیز بزرگ که از ۱۷ کار آزمایی استخراج شده بود، نشان داد که شیمی‌درمانی بعد از پرتودرمانی میزان بقا را ۶٪ افزایش می‌دهد (Nakajima 1995; Jain et al. 2011). در مطالعه‌ای موسوم به MRC که توسط گروهی از محققین در اروپا انجام شد، نتیجه درمان جراحی به‌تنهایی با درمان جراحی پس از شیمی‌درمانی مورد مقایسه قرار گرفت و نشان داده شد که شیمی‌درمانی با بهبود نتایج جراحی و افزایش بقاء بیماران همراه است (Jain et al. 2011). صدیقی نیز در مطالعه خود میزان‌های بقا ۱ تا ۵ ساله بین دو گروه از بیماران که برایشان درمان‌های کمورادیوتراپی و شیمی‌درمانی انجام شده بود را مورد بررسی قرارداد و به این نتیجه دست‌یافت که تا سال اول پس از دریافت درمان میزان‌های بقا مشابه بود ولی در سال‌های دوم الی پنجم بین بقای بیماران تفاوت قابل توجهی دیده شد به‌طوری 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

۹۳۱۲۱۰۵۰۰۳ و کد گواهی اخلاق آن IR.TUMS.DDRI.REC.1396.4148 است. مولفین این مطالعه تشکر و قدردانی خود را از مرکز بیماریهای غیرواگیر که این اطلاعات در دسترس قرار دادند اعلام می‌دارند. همچنین از دانشگاه علوم پزشکی تهران به علت تأمین بودجه این مطالعه قدردانی می‌گردد.

ما کمک کنند و لذا استفاده از این مدل‌ها در تحلیل بقای داده‌های شفا یافته برای سایر محققین نیز پیشنهاد می‌شود.

## تشکر و قدردانی

این مقاله حاصل استخراج نتایج پایان‌نامه کارشناسی ارشد می‌باشد که در دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی و درمانی تهران مورد تصویب قرار گرفته است. شماره پایان‌نامه

جدول ۱- توزیع فراوانی و مقدار p آزمون لگ رنک به تفکیک متغیرهای پیشگو در داده‌های مبتلایان به سرطان معده در استان آذربایجان شرقی

سرطان معده			
متغیر	وضعیت بیماران		p
	*فوت شده	مجموع	
جنس	مرد	۱۱۳ (%۹۱/۱)	۰/۲۳
	زن	۶۰ (%۰/۸۵)	
وضعیت تحصیلی	بی سواد	۱۰۱ (%۹۰/۲)	۰/۴۳
	باسواد	۷۲ (%۸۷/۵)	
محل تولد	محل سکونت فعلی	۸۹ (%۸۶/۴)	۰/۸۳
	شهر یا آبادی دیگر	۷۵ (%۹۲/۶)	
وضعیت اجتماعی اقتصادی	غنی	۷۷ (%۸۴/۶)	۰/۰۰۱
	فقیر	۸۴ (%۹۲/۳)	
مبتلابه بیماری مزمن به غیر از سرطان	بله	۲۸ (%۸۴/۸)	۰/۱۳
	خیر	۱۳۶ (%۹۰/۱)	
شیمی درمانی	بله	۶۹ (%۸۸/۵)	۰/۰۰۷
	خیر	۹۵ (%۹۰/۵)	

\*در این قسمت تمامی درصد ها براساس فراوانی موجود در هر ردیف محاسبه شده اند.

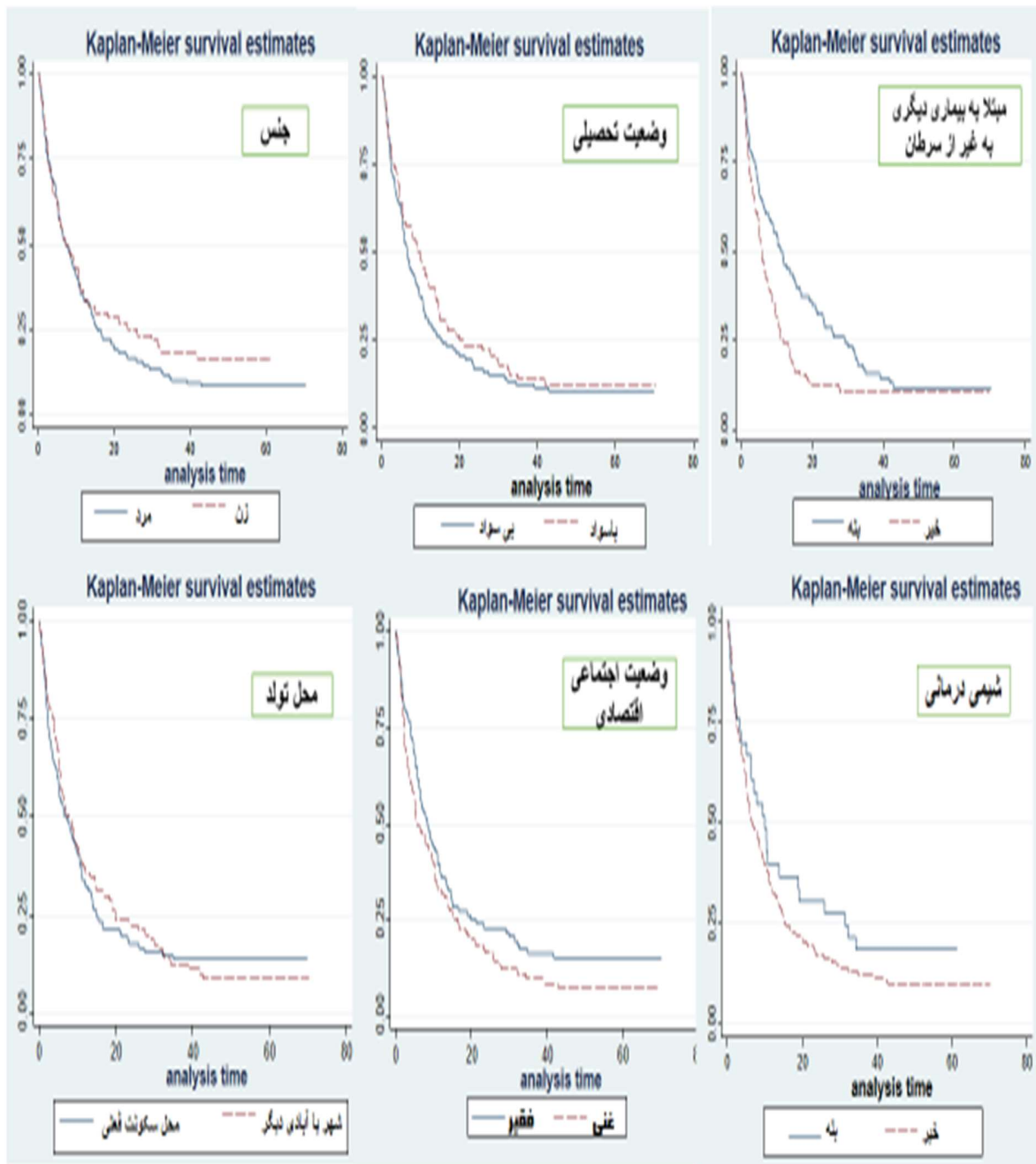
جدول ۲-برآورد اثر متغیرهای پیش‌گو در بقای کوتاه‌مدت و بلندمدت بیماران مبتلابه سرطان معده در استان آذربایجان شرقی در مدل تک متغیره کاکس شفایافته آمیخته

متغیر	مدل لجستیک برای افراد ایمن (شفا یافته)			مدل کاکس برای افراد مستعد		
	فاصله		نسبت شانس	فاصله		نسبت مخاطره
	اطمینان ۹۵٪			اطمینان ۹۵٪		
	p-value	نسبت مخاطره	p-value	نسبت مخاطره	p-value	نسبت مخاطره
	حد بالا	حد پایین	حد بالا	حد پایین	حد بالا	حد پایین
جنس	زن	گروه پایه		زن	گروه پایه	
	مرد	۲/۰۶	۰/۸۲	مرد	۰/۶۷	۱/۳۱
وضعیت تحصیلی	بی‌سواد	گروه پایه		بی‌سواد	گروه پایه	
	باسواد	۱/۱۹	۰/۴۷	باسواد	۱۹/۱	۸۶/۰
محل تولد	شهر یا آبادی	گروه پایه		شهر یا آبادی	گروه پایه	
	دیگر	۰/۶	۰/۲۳	دیگر	۱/۴۴	۱/۰۵
ابتلا به بیماری مزمن به‌غیراز سرطان	بله	گروه پایه		بله	گروه پایه	
	خیر	۲/۰۲	۰/۷۲	خیر	۱/۱	۰/۷۳
شیمی‌درمانی	خیر	گروه پایه		خیر	گروه پایه	
	بله	۰/۹	۰/۳۵	بله	۰/۴۶	۰/۳۳
وضعیت اجتماعی اقتصادی	غنی	گروه پایه		غنی	گروه پایه	
	فقیر	۰/۴۶	۰/۱۸	فقیر	۰/۹۷	۰/۷۱



**جدول ۳- برآورد اثر متغیرهای پیش‌گو در بقای کوتاه‌مدت و بلندمدت بیماران مبتلا به سرطان معده در استان آذربایجان شرقی در مدل نهایی کاکس شفا یافته آمیخته**

مدل کاکس برای افراد ایمن (شفا یافته)					مدل کاکس برای افراد مستعد					
متغیر	نسبت شانس		فاصله اطمینان ۹۵٪ نسبت شانس		P-value	نسبت مخاطره		فاصله اطمینان ۹۵٪ نسبت مخاطره		P-value
	زن	گروه پایه	حد پایین	حد بالا		مرد	گروه پایه	حد پایین	حد بالا	
جنس	مرد	۱/۸۴	۰/۶۹	۴/۹۳	۰/۲۳	مرد	۰/۹۱	۰/۶۵	۱/۲۷	۰/۵۶
محل تولد	شهر یا آبادی دیگر	گروه پایه	۰/۱۷	۱/۳۷	۰/۱۷	شهر یا آبادی دیگر	گروه پایه	۰/۹۳	۱/۸	۰/۱۳
	محل سکونت فعلی	محل سکونت فعلی	۰/۴۹			محل سکونت فعلی	محل سکونت فعلی	۱/۳		
ابتلا به بیماری مزمن به غیر از سرطان	بله	گروه پایه	۰/۷۲	۶/۳۷	۰/۱۷۳	بله	گروه پایه	۰/۷۳	۱/۶۸	۰/۶۴
	خیر	خیر	۲/۱۴			خیر	خیر	۱/۱		
شیمی درمانی	بله	گروه پایه	۰/۳۶	۲/۴۶	۰/۸۹	بله	گروه پایه	۰/۳۴	۰/۶۹	<۰/۰۰۱
	غنی	غنی	۰/۹۳			بله	گروه پایه	۰/۴۹		
وضعیت اجتماعی اقتصادی	غنی	گروه پایه	۰/۱۴	۱/۰۸	۰/۰۷	غنی	گروه پایه	۱/۰۹	۱/۴۹	۰/۶۱
	فقیر	فقیر	۰/۳۸			فقیر	فقیر	۰/۷۹		



شکل ۱- نمودارهای کاپلان مایر به تفکیک متغیرهای پیش گو در داده های مبتلایان به سرطان معده استان آذربایجان شرقی

## References

- Akaike, H., 1974. A new look at the statistical model identification. *IEEE transactions on automatic control*, 19(6), pp.716-723.
- Atoof, F., Mahmoudi, M., Zeraati, H., Rahimi Foroushani, A. and Moravveji, S.A., 2011. Survival analysis of gastric cancer patients referring to Emam-Khomeini hospital using Weibull cure model. *KAUMS Journal (FEYZ)*, 14(4), pp. 405-413. [In Persian]
- Berkson, J. and Gage, R.P., 1952. Survival curve for cancer patients following treatment. *Journal of the American Statistical Association*, 47(259), pp. 501-515.
- Biglarian, A., Hajizadeh, E., Gouhari, M. R. and Khodabakhshi, R., 2008. Survival analysis of patients with gastric adenocarcinomas and factors related. *Kowsar Medical Journal*, 12(4), pp. 337-347. [In Persian]
- Chow, W.H., Swanson, C.A., Lissowska, J., Groves, F.D., Sobin, L.H., Nasierowska-Guttmejer, A., Radziszewski, J., Regula, J., Hsing, A.W., Jagannatha, S. and Zatonski, W., 1999. Risk of stomach cancer in relation to consumption of cigarettes, alcohol, tea and coffee in Warsaw, Poland. *International journal of cancer*, 81(6), pp.871-876.
- Cox, D.R. and Oakes, D., 1984. *Analysis of survival data* (Vol. 21). CRC Press.
- Farewell, V.T., 1982. The use of mixture models for the analysis of survival data with long-term survivors. *Biometrics*, 38(4), pp. 1041-1046.
- Fauci, A.S., 2008. *Harrison's principles of internal medicine*, McGraw-Hill, Medical Publishing Division, New York.
- Forouzanfar, M.H., Afshin, A., Alexander, L.T., Anderson, H.R., Bhutta, Z.A., Biryukov, S., Brauer, M., Burnett, R., Cercy, K., Charlson, F.J. and Cohen, A.J., 2016. Global, regional, and national comparative risk assessment of 79 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks, 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *The Lancet*, 388(10053), pp. 1659-1724.
- Ghadimi, M.R., Mahmoodi, M., Mohammad, K., Zeraati, H., Hosseini, M. and Sheikh Fathollahi, M., 2010. Comparison of Survival analysis of Gastrointestinal Cancer patients using parametric and Cox models. *Journal of School of Public Health and Institute of Public Health Research*, 8(2). [In Persian]
- Ghadimi, R., Taheri, H., Suzuki, S., Kashifard, M., Hosono, A., Esfandiary, I., Moghadamnia, A.A., Ghadimi, R. and Tokudome, S., 2007. Host and environmental factors for gastric cancer in Babol, the Caspian Sea Coast, Iran. *European journal of cancer prevention*, 16(3), pp. 192-195.
- Ghorbani Gholiabad, S., Yazdani Charati, J. and Jan Babaie, G., 2014. Evaluation of parametric and semi-parametric models in

- survival analysis of patients with gastric cancer. *Journal of Mazandaran University of Medical Sciences*, 24(119), pp. 11-18. [In Persian]
- Jain, V.K., Cunningham, D. and Rao, S., 2011. Chemotherapy for operable gastric cancer: current perspectives. *Indian journal of surgical oncology*, 2(4), pp. 334-342.
- Kleinbaum, D.G. and Klein, M., 2010. *Survival analysis* (Vol. 3). New York: Springer.
- Lambert, P.C., Thompson, J.R., Weston, C.L. and Dickman, P.W., 2006. Estimating and modeling the cure fraction in population-based cancer survival analysis. *Biostatistics*, 8(3), pp. 576-594.
- Miwa, H., Go, M.F. and Sato, N., 2002. H. pylori and gastric cancer: the Asian enigma. *The American journal of gastroenterology*, 97(5), P. 1106.
- Murray, C.J. and Lopez, A.D., 1996. Evidence-based health policy--lessons from the Global Burden of Disease Study. *Science*, 274(5288), pp. 740-743.
- Murray, C.J. and Lopez, A.D., 1997. Global mortality, disability, and the contribution of risk factors: Global Burden of Disease Study. *The lancet*, 349(9063), pp. 1436-1442.
- Naghavi, M., 2005. Iranian annual of national death registration report. *Iran ministry of health and medical education*. [In Persian]
- Nakajima, T., 1995. Review of adjuvant chemotherapy for gastric cancer. *World journal of surgery*, 19(4), pp. 570-574.
- Radmard, A.R., 2010. Five common cancers in Iran. *Archives of Iranian medicine*, 13(2), P.143. [In Persian]
- Royston, P., 2004. Flexible parametric alternatives to the Cox model: update. *The Stata Journal*, 4(1), pp. 98-101.
- MA, M. and AR, M.J., 2008. Life expectancy with perioperative chemotherapy and chemoradiotherapy for locally advanced gastric adenocarcinoma. *Tehran University Medical Journal TUMS Publications*, 66(9), pp. 664-669. [In Persian]
- Sajadi, A., Nouraie, M., Mohagheghi, M.A., Mousavi-Jarrahi, A., Malekzadeh, R., Parkin, D.M., 2005. Cancer occurrence in Iran in 2002, an International perspective. *Asian Pacific journal of cancer prevention*, 6(3), P. 359.
- Somi, M.H., Farhang, S., Mirinezhad, S.K., Naghashi, S., Seif-Farshad, M. and Golzari, M., 2008. Cancer in East Azerbaijan, Iran: results of a population-based cancer registry. *Asian Pac J Cancer Prev*, 9(2), pp. 327-30.
- Vu, H.T.V., Maller, R.A. and Zhou, X., 1998. Asymptotic properties of a class of mixture models for failure data: the interior and boundary cases. *Annals of the Institute of Statistical Mathematics*, 50(4), pp. 627-653.
- Yakovlev, A.Y. and Tsodikov, A.D., 1996. *Stochastic models of tumor latency and their biostatistical applications*.
- Zendehdel, K., 2007. *Risk indicators for esophageal cancer: Some medical*

*conditions and tobacco-related indicators.*  
Institutionen för medicinsk epidemiologi  
och biostatistik/Department of Medical  
Epidemiology and Biostatistics.

Zheng, L., Wu, C., Xi, P., Zhu, M., Zhang,  
L., Chen, S., Li, X., Gu, J. and Zheng, Y.,  
2014. The survival and the long-term  
trends of patients with gastric cancer in  
Shanghai, China. *BMC cancer*, 14(1), P.  
300.

Zhou, S. and Maller, R.A., 1995. The  
likelihood ratio test for the presence of  
immunes in a censored sample. *Statistics: A  
Journal of Theoretical and Applied  
Statistics*, 27(1-2), pp. 181-201.

## Factors Affecting Long-Term Survival Rate with Cure Fraction Using the Mixture Cure Cox Model in Patients with Gastric Cancer in East-Azerbaijan Province, Iran

**Zarean, E.,** MSc. Student, Department of Epidemiology and Biostatistics, School of Public Health, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

**Yaseri, M., Ph.D.** Assistant Professor, Department of Epidemiology and Biostatistics, School of Public Health, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran-Corresponding Author: m.yaseri@gmail.com

**Mahmoodi, M., Ph.D.** Professor, Department of Epidemiology and Biostatistics, School of Public Health, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

**Entezar Mahdi, R., Ph.D.** Assistant Professor, Department of Health and Social Medicine, medical School, Urmia University of Medical Sciences, Urmia, Iran

Received: Jul 4, 2017

Accepted: Aug 2, 2017

### ABSTRACT

**Background and Aim:** Gastric cancer is one the most common gastrointestinal tract cancers in Iran, with East-Azerbaijan Province ranking second in the country. The objectives of this research were to determine the feasibility of using cure models in survival analysis and factors affecting short-term and long-term patient survival rates using the mixture cure cox model.

**Materials and Methods:** We used the available information on 184 patients diagnosed with gastric cancer in East-Azerbaijan Province cities referring to medical centers during the period 2009-2010 and followed up for 5 years.

**Results:** The median of survival time was 8.33 months (95% CI = 5.9-10.6). Fitting the univariate and final cox cure models showed that in the short-term survival the effect of the chemotherapy factor was statistically significant (Hazard ratio =0.49, 95% CI = 0.34, 0.69, p-value <0.001).

**Conclusion:** If the population under study consists of two groups of susceptible and non-susceptible individuals for the intended incident, the mixture cure models can be used for the discrete analysis of long-term and short-term survival of patients diagnosed with gastric cancer and identification of variables affecting the two survival rates.

**Keywords:** Gastric Cancer, Survival Analysis, Mixture Cure Cox Model