

تحلیل عوامل مرتبط با بقای بیماران مبتلا به سرطان معده با استفاده از مدل مخاطرات جمعی آلن

سامان معروفی زاده^۱ (M.Sc)، ابراهیم حاجی زاده^{۱*} (Ph.D)، احمد رضا باغستانی^۲ (Ph.D)، سید رضا فاطمی^۳ (M.D)

۱ - دانشگاه تربیت مدرس، دانشکده علوم پزشکی، گروه آمار زیستی

۲ - دانشگاه آزاد اسلامی، واحد تهران جنوب

۳ - دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، مرکز تحقیقات بیماری‌های گوارش و کبد

چکیده

سابقه و هدف: سرطان معده دومین علت مرگ ناشی از سرطان در سرتا سر دنیاست و در ایران اولین سرطان شایع به‌شمار می‌رود. این مطالعه به منظور تحلیل عوامل مرتبط با بقای بیماران مبتلا به سرطان معده با استفاده از مدل مخاطرات جمعی آلن و بررسی مزیت‌های نمودار آلن انجام پذیرفت.

مواد و روش‌ها: طی سال‌های ۱۳۸۲ لغایت ۱۳۸۷، تعداد ۲۱۳ بیمار مراجعه‌کننده با تشخیص قطعی سرطان معده که در بخش گوارش بیمارستان طالقانی تهران تحت عمل جراحی قرار گرفتند به صورت هم‌گروه تاریخی مطالعه شدند. سن هنگام تشخیص بیماری، جنسیت، وجود متاستاز، اندازه تومور، نوع هیستوپاتولوژی، متاستاز غدد لنفاوی و مرحله پاتولوژی به عنوان عوامل دموگرافیک و بالینی به مدل مخاطرات جمعی آلن وارد شدند و از نمودار آلن جهت بررسی اثر این عوامل در طول زمان استفاده شد.

یافته‌ها: نتایج حاصل از تحلیل‌های تک‌متغیری و چندمتغیری با استفاده از مدل مخاطرات جمعی آلن نشان داد که سن هنگام تشخیص، اندازه تومور و مرحله پاتولوژی با طول عمر بیماران ارتباط معنی‌داری داشتند ($p < 0.05$). هم‌چنین بر طبق نمودار آلن، مرحله پاتولوژی دارای اثر تأخیری بود. دیگر عوامل اثر معنی‌داری بر بقای بیماران نداشتند ($p > 0.05$).

نتیجه‌گیری: علی‌رغم تمایل بسیاری از محققین در استفاده از مدل کاکس در تحلیل داده‌های بقا، مدل مخاطرات جمعی آلن این قابلیت را دارد که اثر متغیرهای مستقل را در طول زمان بررسی کند و دید بهتری به محقق در مطالعات پیش‌آگهی‌کننده بقا در بیماران مبتلا به سرطان ارائه دهد. با توجه به نتایج این تحقیق نیاز به تشخیص زودرس سرطان معده در سنین پایین‌تر و در مراحل اولیه سرطان، جهت افزایش طول عمر بیماران ضروری به نظر می‌رسد.

واژه‌های کلیدی: سرطان معده، مدل مخاطرات جمعی آلن، عوامل پیش‌آگهی‌کننده، بقا

مقدمه

سرطان معده، چهارمین سرطان شایع و دومین علت مرگ ناشی از سرطان در سراسر دنیاست. هر ساله در جهان، بیش از ۹۳۴,۰۰۰ مورد جدید گزارش می‌شود و سالیانه بیش از

۷۵۰,۰۰۰ نفر از این سرطان در سطح جهان فوت می‌کنند [۱]. تقریباً ۶۰٪ کل موارد در کشورهای در حال توسعه به خصوص در آسیای شرقی رخ می‌دهد [۲]. در ایران هر ساله، در حدود ۷,۳۰۰ مورد جدید سرطان معده گزارش می‌شود [۳]. سرطان

معده در مردان، اولین و در زنان سومین سرطان شایع می‌باشد [۴]. بر طبق مطالعات آماری، مرگ و میر ناشی از سرطان معده حدود ۳۹٪ تمامی مرگ و میرهای ناشی از سرطان را در ایران تشکیل می‌دهد [۵]. با توجه به میزان کم بقای پنج‌ساله بیماران مبتلا به سرطان معده، تشخیص و کنترل عوامل خطر مؤثرترین روش پیش‌گیری است [۶].

یکی از ابعاد تحلیل بقاء مدل سازی آماری برای بررسی عوامل مرتبط با طول عمر بیماران است و از دشوارترین موارد آن تنوع روش‌هاست. از جمله این روش‌ها می‌توان به جدول عمر، آزمون لگ-رتبه، روش کاپلان-مایر و مدل‌های رگرسیونی بقاء اشاره کرد [۷]. به طور کلی سه نوع مدل رگرسیونی برای داده‌های بقاء وجود دارد: مدل مخاطرات متناسب کاکس به عنوان یک روش نیمه پارامتری [۸]، مدل‌های شتاب دار زمان شکست از قبیل مدل وایبل، نمایی، لگ نرمال و ... به عنوان روش‌های پارامتری [۷] و مدل مخاطرات جمعی آلن (Aalen's additive hazards model) به عنوان یک روش ناپارامتری. مدل نیمه پارامتری مخاطرات متناسب کاکس علی‌رغم داشتن برخی محدودیت‌ها به عنوان رایج‌ترین مدل به منظور مدل‌سازی عوامل مؤثر بر بقاء به کار می‌رود ولی، یک پیش‌فرض مهم و اساسی در این مدل وجود دارد و آن فرض متناسب بودن خطر برای تمام متغیرهای مستقل موجود در مدل نهایی می‌باشد. در صورت برقراری این فرض، تفسیر مدل به دست آمده ساده‌تر از مدل‌های پارامتری خواهد بود. اما چنان‌چه پیش‌فرض‌های مدل‌های پارامتری برقرار باشند، تحلیل قوی‌تری نسبت به مدل کاکس قابل انجام است [۹، ۱۰]. به هر حال اگر پیش‌فرض متناسب بودن خطرها در مدل کاکس و توزیع پارامتری خطر مینا در مدل‌های پارامتری برقرار نباشد نتایج به دست آمده از این مدل‌ها قابل اعتماد نخواهد بود [۹-۱۲]. یک روش جایگزین، مدل رگرسیونی مخاطرات جمعی آلن می‌باشد که مدلی ناپارامتری است و نیاز به پیش‌فرض خاصی ندارد [۱۳]. مدل‌های مخاطرات جمعی توسط چندین نویسنده بررسی شده است [۱۴-۱۷]. برخلاف مدل کاکس در مدل مخاطرات جمعی آلن،

متغیرهای مستقل به صورت جمعی روی میزان خطر مینا عمل می‌کنند و ضرایب رگرسیونی ممکن است در طول زمان تغییر کنند؛ هم چنین این مدل قابلیت بررسی متغیرهای مستقل وابسته به زمان را بدون نیاز به تعیین شکل تابعی زمان دارد [۱۰]. پژوهشگران زیادی از مدل مخاطرات جمعی در فرم‌های مختلف حمایت کرده‌اند [۲۱-۱۸].

مطالعات متعددی در زمینه بررسی عوامل مؤثر بر طول عمر بیماران مبتلا به سرطان معده انجام شده است. سن هنگام تشخیص بیماری، اندازه تومور، مرحله بیماری، متاستاز غدد لنفاوی و نوع عمل جراحی از عوامل مؤثر بر بقاء در سرطان معده عنوان شده‌اند [۲۵-۲۲]. در ایران، مطالعات مختلفی در مورد بقای بیماران مبتلا به سرطان معده انجام شده و در آن‌ها نقش عوامل پیش‌آگهی کننده در میزان بقای این بیماران با استفاده از روش‌های ناپارامتری از قبیل جدول عمر، برآوردگر کاپلان-مایر و آزمون لگ-رتبه، روش نیمه پارامتری مخاطرات متناسب کاکس و روش‌های پارامتری مورد بررسی قرار گرفته است [۲۹-۲۶]. مطالعه حاضر به منظور بررسی عوامل مؤثر بر بقای بیماران مبتلا به سرطان معده ثبت شده در مرکز تحقیقات بیماری‌های گوارش و کبد بیمارستان طالقانی تهران با استفاده از مدل مخاطرات جمعی آلن انجام شد.

مواد و روش‌ها

داده‌های این مطالعه با استفاده از یک مطالعه هم‌گروه تاریخی بر روی بیماران مبتلا به سرطان معده ثبت شده در مرکز تحقیقات بیماری‌های گوارش و کبد بیمارستان طالقانی تهران در حد فاصل سال‌های ۱۳۸۲ تا ۱۳۸۷ به دست آمد. این بیماران با استفاده از آندوسکوپی و رادیولوژی تشخیص داده شدند که برای برخی از بیماران بیوپسی نیز انجام گردید. بیماران در طول دوره مطالعه به طور دوره‌ای مورد پیگیری تلفنی واقع شده و وضعیت بقاء آن‌ها مورد بررسی قرار گرفت. در این مطالعه بیمارانی که در پایان بررسی زنده بودند و نیز بیمارانی که در زمان پیگیری اطلاعاتی در مورد وضعیت بقای آن‌ها وجود نداشت به عنوان سانسور از راست در نظر گرفته

هم‌چنین برای انجام مقایسه در گروه‌های دموگرافیک، بالینی و پاتولوژیک بیماران از آزمون کای دو استفاده گردید.

نتایج

از ۲۱۳ بیمار مبتلا به سرطان معده، ۱۵۴ (۷۲/۳٪) نفر مرد و ۵۹ (۲۷/۷٪) نفر زن بودند. میانگین سن هنگام تشخیص $58/6 \pm 12/8$ سال بود. میانگین و میانه زمان بقای این بیماران به ترتیب ۳۱/۲ و ۲۹/۶ ماه بود. در پایان مطالعه از مجموع ۲۱۳ بیمار، ۸۹ (۴۱/۸٪) نفر فوت شده و بقیه افراد هم‌چنان زنده بودند؛ یا اطلاعات دقیقی از وضعیت بقای آن‌ها موجود نبود (سانسور از راست). میزان بقای یک ساله، دو ساله و سه ساله بیماران به ترتیب ۰/۷۹، ۰/۵۳ و ۰/۳۵ به دست آمد. ۱۹۱ (۸۹/۷٪) بیمار هنوز به مرحله متاستاز نرسیده بودند، ۱۵۸ (۷۴/۲٪) بیمار اندازه تومور آن‌ها بیش‌تر از ۳۵ میلی‌متر و ۱۶۲ (۷۶/۱٪) بیمار نوع هیستوپاتولوژی آن‌ها آدنوکارسینوما بود. ۵۹ (۲۷/۷٪) بیمار از نظر متاستاز غدد لنفاوی در مرحله N1، ۱۲۸ (۶۰/۱٪) در مرحله N2 و ۱۳۳ (۶۲/۴٪) بیمار از نظر پاتولوژی در مراحل پیش‌رفته قرار داشتند (جدول ۱) و آزمون کای دو اختلاف معنی‌داری بین سطوح همه این متغیرها نشان داد ($p < 0/001$).

نتایج حاصل از تحلیل تک‌متغیری و چندمتغیری عوامل مرتبط با بقای بیماران مبتلا به سرطان معده با استفاده از مدل مخاطرات جمعی آلن در جدول ۲ نشان داده شده است. نتایج حاصل از تحلیل تک‌متغیری نشان داد که سن هنگام تشخیص ($P = 0/015$)، اندازه تومور ($P < 0/001$) و مرحله پاتولوژی ($P = 0/016$) به طور معنی‌داری با بقای بیماران ارتباط داشتند. نتایج مشابه در تحلیل چندمتغیری نیز نشان دهنده میزان خطر بالاتر مرگ برای بیماران مسن‌تر ($P = 0/023$)، با اندازه تومور بزرگ‌تر از ۳۵ میلی‌متر ($P < 0/001$) و در مرحله پاتولوژی پیش‌رفته ($P = 0/034$) بود. در هیچ‌کدام از مدل‌های تک‌متغیری و چندمتغیری اثر معنی‌داری برای جنسیت، وجود متاستاز، نوع هیستوپاتولوژی و متاستاز غدد لنفاوی مشاهده نشد ($P > 0/05$).

شدند. در این مطالعه با استفاده از فرم‌های ثبت سرطان، اطلاعات مربوط به متغیرهایی از قبیل: سن هنگام تشخیص، جنسیت (مرد- زن)، وجود متاستاز (داشته- نداشته)، اندازه تومور (بیش‌تر از ۳۵ میلی‌متر- کم‌تر از ۳۵ میلی‌متر)، نوع هیستوپاتولوژی (آدنوکارسینوما- سلول‌های نئوپلاستیک- سایر)، متاستاز غدد لنفاوی (N1- N2- N3) و مرحله پاتولوژی (اولیه- پیش‌رفته) آن‌ها جمع‌آوری شد. هم‌چنین این پژوهش در کمیته اخلاق مرکز تحقیقات بیماری‌های گوارش و کبد بیمارستان طالقانی به تصویب رسیده است.

برای انجام تحلیل داده‌ها از مدل مخاطرات جمعی آلن استفاده شد و نمودار تابع رگرسیونی تجمعی برآوردشده (نمودار آلن) جهت بررسی اثر متغیرهای مستقل در طول زمان رسم شد. نمودار آلن برای ارزیابی فرض خطرات متناسب در مدل کاکس نیز به کار می‌رود [۳۰]. نمودارهای آلن با برآورد سهم لحظه‌ای متغیرهای کمکی بر تابع خطر در زمان‌های شکست مجزا و جمع کردن برآوردهای حاصله به دست می‌آید. شیب چنین نمودارهایی نشان می‌دهد که یک متغیر کمکی اثر ثابت یا وابسته به زمان دارد [۳۱]. وقتی که با افزایش مقادیر متغیر مستقل میزان خطر افزایش می‌یابد، شیب نمودار توابع رگرسیون تجمعی برآورد شده مثبت است؛ و وقتی که با افزایش مقادیر متغیر مستقل میزان خطر کاهش می‌یابد شیب این نمودار منفی است. هنگامی که متغیر مستقل اثری بر میزان بقاء ندارد مجموع شیب تجمعی این نمودار به صفر می‌گراید [۳۲]. از دیدگاه عملی، نمایش نمودارهای توابع رگرسیونی تجمعی مفید است، زیرا درک مستقیمی از داده‌ها و تصویری از اثر متغیرهای کمکی همراه با تغییرات آن‌ها در طول زمان ارائه می‌دهد. با وجود این، هنگام تفسیر نمودارهای برآورد شده در دوره‌های پایانی باید تا حدودی با احتیاط عمل کرد چون تعداد کمی از آزمودنی‌ها در مجموعه خطر باقی می‌مانند [۳۳]. برای تجزیه و تحلیل داده‌ها از نرم‌افزار SAS ویراست ۹/۱ استفاده شد [۳۴] و سطح معنی‌داری ۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

جدول ۱. ویژگی‌های دموگرافیک، بالینی و پاتولوژیک بیماران مبتلا به سرطان معده

متغیر	زیرگروه	(درصد) تعداد	P-value*
جنسیت	زن	۵۹ (۲۷/۷)	<۰/۰۰۱
	مرد	۱۵۴ (۷۲/۳)	
وجود متاستاز	داشته	۱۹۱ (۸۹/۷)	<۰/۰۰۱
	نداشته	۲۲ (۱۰/۳)	
اندازه تومور	کمتر از ۳۵ میلی‌متر	۵۵ (۲۵/۸)	<۰/۰۰۱
	بیشتر از ۳۵ میلی‌متر	۱۵۸ (۷۴/۲)	
نوع هیستوپاتولوژی	آدنوکارسینوما	۱۶۲ (۷۶/۱)	<۰/۰۰۱
	سلول‌های نئوپلاستیک	۲۶ (۱۲/۲)	
	سایر	۲۵ (۱۱/۷)	
متاستاز غدد لنفاوی	N1	۵۹ (۲۷/۷)	<۰/۰۰۱
	N2	۱۲۸ (۶۰/۱)	
	N3	۲۶ (۱۲/۲)	
مرحله پاتولوژی	اولیه	۸۰ (۳۷/۶)	<۰/۰۰۱
	پیشرفته	۱۳۳ (۶۲/۴)	

*آزمون کای‌دو

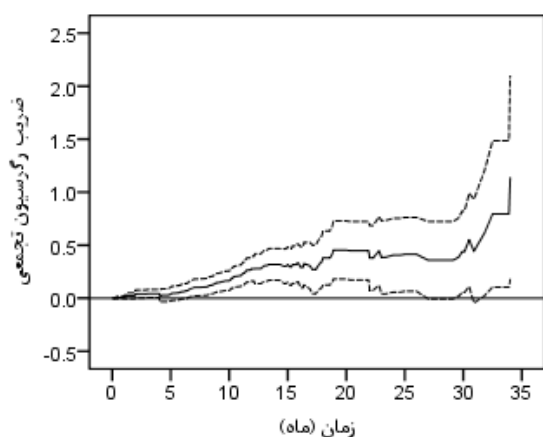
جدول ۲. نتایج حاصل از تحلیل تک‌متغیری و چندمتغیری عوامل مرتبط با بقای بیماران مبتلا به سرطان معده با استفاده از مدل مخاطرات جمعی آلن

متغیر		تک‌متغیری		چندمتغیری	
P-value	کای‌دو	P-value	کای‌دو	P-value	کای‌دو
سن هنگام تشخیص	۵/۸۹۵	۰/۰۱۵*	۵/۱۵۳	۰/۰۲۳*	۵/۱۵۳
جنسیت (مرد نسبت به زن)	۰/۵۴۰	۰/۴۶۲	۰/۷۴۹	۰/۳۸۶	۰/۳۸۶
وجود متاستاز (داشته نسبت به نداشته)	۱/۲۱۴	۰/۲۷۰	۰/۸۰۰	۰/۳۷۱	۰/۳۷۱
اندازه تومور (بیشتر از ۳۵ میلی‌متر نسبت به کمتر از ۳۵ میلی‌متر)	۱۴/۶۸۰	<۰/۰۰۱*	۱۲/۴۰۵	<۰/۰۰۱*	۱۲/۴۰۵
نوع هیستوپاتولوژی (سلول‌های نئوپلاستیک نسبت به آدنوکارسینوما)	۱/۴۳۵	۰/۲۳۰	۰/۰۲۵	۰/۸۷۴	۰/۸۷۴
نوع هیستوپاتولوژی (سایر نسبت به آدنوکارسینوما)	۰/۳۸۹	۰/۵۳۲	۰/۰۶۷	۰/۷۹۵	۰/۷۹۵
متاستاز غدد لنفاوی (N2 نسبت به N1)	۰/۹۱۹	۰/۳۳۷	۱/۶۵۶	۰/۱۹۸	۰/۱۹۸
متاستاز غدد لنفاوی (N3 نسبت به N1)	۰/۱۳۹	۰/۷۰۸	۱/۴۲۸	۰/۲۳۲	۰/۲۳۲
مرحله پاتولوژی (پیشرفته نسبت به اولیه)	۵/۷۲۹	۰/۰۱۶*	۴/۴۷۸	۰/۰۳۴*	۴/۴۷۸

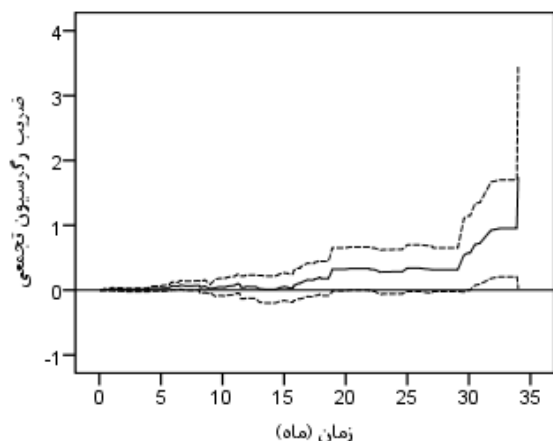
*معنی‌دار در سطح ۰/۰۵

نمودار آلن، جهت بررسی اثر متغیرهای مستقل در طول زمان در مدل چند متغیره رسم شد. شکل ۱ اثر تجمعی سن هنگام تشخیص همراه با فاصله اطمینان ۹۵٪ را نشان می‌دهد. ضریب رگرسیون تجمعی در کل ۳۵ ماه به صورت خطی

افزایش می‌یابد ولی در فاصله ۲۲ تا ۳۰ ماه کاهش جزئی مشاهده می‌شود و پس از ۳۰ ماه دوباره افزایش می‌یابد. به طور کلی این نمودار نشان می‌دهد که با افزایش سن، میزان خطر افزایش می‌یابد. شکل ۲ برآورد خطر تجمعی اضافی



شکل ۲. برآورد خطر تجمعی اندازه تومور بزرگتر از ۳۵ میلی‌متر در مقایسه با اندازه تومور کوچکتر از ۳۵ میلی‌متر و فاصله اطمینان ۹۵ درصد در بیماران مبتلا به سرطان معده

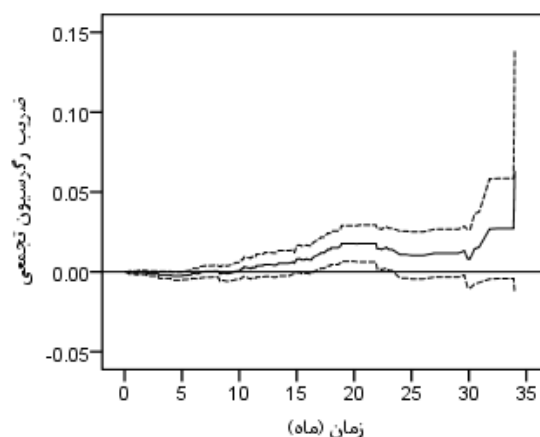


شکل ۳. برآورد خطر تجمعی مرحله پاتولوژی پیشرفته در مقایسه با مرحله پاتولوژی اولیه و فاصله اطمینان ۹۵ درصد در بیماران مبتلا به سرطان معده

بحث و نتیجه‌گیری

همان‌طور که قبلاً اشاره شد، مدل مخاطرات متناسب کاکس یکی از رایج‌ترین روش‌های تحلیل متغیرهای پیش‌آگهی‌کننده بقاء در تحقیقات بالینی می‌باشد. این امر شاید بدین علت باشد که این مدل به محقق اجازه می‌دهد تا بدون هیچ‌گونه پیش‌فرضی در مورد توزیع زمان بقاء، به برآورد و استنباط آماری مبادرت ورزد ولی به هر حال به کارگیری این مدل نیازمند برقرار بودن فرض خطرات متناسب در طول زمان برای تمام متغیرهای مستقل موجود در مدل نهایی می‌باشد که در بسیاری از مطالعات این پیش‌فرض برقرار نیست. اکثر

بیماران با اندازه تومور بیش‌تر از ۳۵ میلی‌متر در مقایسه با بیماران با اندازه تومور کم‌تر از ۳۵ میلی‌متر را نشان می‌دهد. این نمودار افزایش تجمعی در میزان خطر را در طول ۳۵ ماه نشان می‌دهد و با توجه به شیب تقریباً ثابت نمودار در طول ۳۵ ماه می‌توان نتیجه گرفت که تأثیر اندازه تومور در طول زمان تغییر نمی‌کند. نمودار ۳ برآورد خطر تجمعی بیماران در مرحله پیش‌رفته پاتولوژی در مقایسه با مرحله اولیه را نشان می‌دهد. این نمودار تقریباً خطی با شیب افزایشی در ۱۸ ماه اول است؛ اما در این محدوده زمانی، فواصل اطمینان ۹۵٪ خط صفر را در بر گرفتند که نشان می‌دهد مرحله پاتولوژی افزایش جمعی معنی‌داری در میزان خطر در ۱۸ ماه اول نداشته است. این نمودار خطی پس از ۱۸ ماه افزایش بیش‌تری را نشان می‌دهد که بیانگر این است که مرحله پاتولوژی دارای اثر تأخیری است. نمودارهای آلفا برای متغیرهای دیگر (که در این‌جا آورده نشده است)، روند پایداری را در هیچ فاصله زمانی نشان ندادند و فواصل اطمینان ۹۵٪ خط صفر را در بر گرفتند؛ لذا هیچ کاهش یا افزایش جمعی معنی‌داری در میزان خطر مرتبط با این متغیرها مشاهده نشد.



شکل ۴. برآورد اثر تجمعی سن هنگام تشخیص و فاصله اطمینان ۹۵ درصد در بیماران مبتلا به سرطان معده

تک‌متغیره و چندمتغیره بود. این نتایج با مطالعات قبلی که خطر بالاتری برای مرگ بیماران دارای تومورهای بزرگ‌تر گزارش کرده‌اند؛ هم‌خوانی دارد [۲۶، ۲۹، ۳۷، ۴۲]. در مطالعه حاضر، ارتباط معنی‌داری بین متاستاز غدد لنفاوی با طول عمر بیماران یافت نشد، که با مطالعه باغستانی و همکاران [۲۹] هم‌خوانی دارد. مرحله پاتولوژی نیز در مطالعه حاضر از عوامل مؤثر بر بقای بیماران بود؛ هم‌چنین با توجه به نمودار آلن، این عامل دارای اثر تأخیری بود.

از جمله موانع موجود فراروی هر پژوهش، ناقص بودن اطلاعات و پرونده‌های افراد تحت مطالعه می‌باشد که ما نیز در این مطالعه از این قاعده مستثنی نبودیم. از مشکلات دیگر موجود در این مطالعه، وجود ۵۸/۲٪ موارد سانسور شده که به علت تغییر آدرس، شماره تلفن و در موارد معدودی عدم همکاری خانواده‌های آن‌ها در جهت پاسخ‌گویی به سؤالات بود.

علی‌رغم تمایل بسیاری از محققین در استفاده از مدل کاکس در تحلیل داده‌های بقاء، مدل مخاطرات جمعی آلن این قابلیت را دارد که اثر متغیرهای مستقل را در طول زمان بررسی کند و دید بهتری به محقق در مطالعات پیش‌آگهی‌کننده بقاء در زمینه‌های مختلف اپیدمیولوژی بالینی ارائه دهد. این مطالعه نشان داد، سن هنگام تشخیص بیماری، اندازه تومور و مرحله پاتولوژی از عوامل مؤثر بر بقاء بیماران مبتلا به سرطان معده می‌باشند. در نتیجه در صورت تشخیص این بیماری در سنین پایین تر و مراحل اولیه پیش‌رفت بیماری، طول عمر بیماران به‌طور قابل ملاحظه‌ای افزایش می‌یابد.

تشکر و قدردانی

نگارندگان مقاله بر خود لازم می‌دانند که از کلیه همکاران مرکز تحقیقات بیماری‌های گوارش و کبد دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی تهران، تشکر و قدردانی نمایند. این تحقیق مستخرج از پایان‌نامه کارشناسی ارشد رشته آمار زیستی و با حمایت مالی دانشکده علوم پزشکی دانشگاه تربیت مدرس انجام شده است.

مطالعات پیش‌آگهی‌کننده سرطان معده با استفاده از مدل مخاطرات متناسب کاکس تحلیل شده است [۳۵]. در بررسی مطالعات تحلیل بقاء در خصوص سرطان‌های مختلف، مشخص شده است که تنها ۵٪ از این مطالعات به بررسی پیش‌فرض خطرات متناسب پرداخته‌اند [۳۶]. قائل شدن یک فرم پارامتری از قبیل وایبول، لگ نرمال، گامای تعمیم یافته و ... برای خطر مبنا استنباط آماری را دقیق‌تر می‌کند. به هرحال، اگر توزیع پارامتری خطر مبنا برقرار نباشد، نتایج به‌دست آمده از مدل‌های پارامتری نیز قابل اعتماد نخواهد بود. در چنین وضعیت‌هایی، مدل مخاطرات جمعی آلن یک جایگزین مناسب می‌باشد.

در مطالعه حاضر، سن در زمان تشخیص از عوامل مرتبط با بقای بیماران شناخته شد که مشابه برخی مطالعات قبلی است که سن را عاملی معنی‌دار معرفی و بقای بهتری را برای بیماران جوان‌تر گزارش کرده‌اند [۳۸، ۳۷]. در مطالعات انجام شده در ایران، باغستانی و همکاران [۲۹] و بیگلریان و همکاران [۲۸] نیز بقای بهتری را برای بیماران جوان‌تر گزارش کرده‌اند. ریس و همکاران میزان بقای بهتری را برای زنان گزارش کرده‌اند [۳۹]. در مطالعه حاضر، ارتباط معنی‌داری بین جنسیت و طول عمر بیماران مشاهده نشد که با نتایج باغستانی و همکاران [۲۹] و پورحسینقلی و همکاران [۲۶] هم‌خوانی دارد. مطالعه‌ای که بر اساس اطلاعات ۲۷۷۳ بیمار مبتلا به سرطان معده در مرکز ثبت سرطان رتردام انجام شد، نیز نشان داد که بین میزان بقای مردان و زنان اختلافی وجود ندارد [۴۰]. متغیر وجود یا عدم وجود متاستاز یکی از عوامل مؤثر بر بقای بیماران مبتلا به سرطان معده است [۴۱]. متغیر وجود متاستاز در تحلیل‌های تک‌متغیره و چندمتغیره معنی‌دار نبوده است. اگرچه میزان خطر بیمارانی که دچار متاستاز بوده‌اند بیش‌تر از بیمارانی بود که متاستاز نداشتند ولی این تفاوت به لحاظ آماری معنی‌دار نبوده است. در مطالعات باغستانی و همکاران [۲۹] و بیگلریان و همکاران [۲۸]، بیمارانی که دچار متاستاز بوده‌اند نیز میزان بقای کم‌تری داشته‌اند. اندازه تومور یکی دیگر از عوامل مؤثر بر بقای بیماران در هر دو تحلیل

منابع

cancer using the regression tree method. *Gastric Cancer* 2002; 5: 201-207.

[24] Meimarakis G, Winter H, Assmann I, Kopp R, Lehn N, Kist M, et al. *Helicobacter pylori* as a prognostic indicator after curative resection of gastric carcinoma: a prospective study. *Lancet Oncol* 2006; 7: 211-222.

[25] Kim JP, Hur YS, Yang HK. Lymph node metastasis as a significant prognostic factor in early gastric cancer: analysis of 1,136 early gastric cancers. *Ann Surg Oncol* 1995; 2: 308-313.

[26] Pourhoseingholi MA, Hajizadeh E, Moghimi Dehkordi B, Safaee A, Abadi A, Zali MR. Comparing cox regression and parametric models for survival of patients with gastric carcinoma. *Asian Pac J Cancer Prev* 2007; 8: 412-416.

[27] Moghimi-Dehkordi B, Safaee A, Zali MR. Survival rates and prognosis of gastric cancer using an actuarial life-table method. *Asian Pac J Cancer Prev* 2008; 9: 317-321.

[28] Biglarian A, Hajizadeh E, Kazemnejad A, Zali MR. Survival analysis of gastric cancer patients using Cox model: a five year study. *Tehran University Medical Journal* 2009; 67: 317-325. (Persian).

[29] Baghestani AR, Hajizadeh E, Fatemi SR. Parametric model to analyse the survival of gastric cancer in the presence of interval censoring. *Tumori* 2010; 96: 433-437.

[30] Aalen OO. Further results on the non-parametric linear regression model in survival analysis. *Stat Med* 1993; 12: 1569-1588.

[31] Mau J. On a graphical method for the detection of time-dependent effects of covariate in survival data. *Appl Statist* 1986; 35: 245-255.

[32] Henderson R, Milner A. Aalen plots under proportional hazards. *Appl Statist* 1991; 40: 401-409.

[33] Lim HJ, Zhang X. Semi-parametric additive risk models: application to injury duration study. *Accid Anal Prev* 2009; 41: 211-216.

[34] Howell A, Klein JP. A SAS macro for the additive regression hazards model. *Proceedings of the ASA* 1997; 282-287. <http://www.biostat.mcw.edu/software/addmacro.text>.

[35] Binquet C, Abrahamowicz M, Astruc K, Faivre J, Bonithon-Kopp C, Quantin C. Flexible statistical models provided new insights into the role of quantitative prognostic factors for mortality in gastric cancer. *J Clin Epidemiol* 2009; 62: 232-240.

[36] Altman D, DeStavola B, Love S, Stepniewska K. Review of survival analyses published in cancer journals. *Br J Cancer* 1995; 72: 511-518.

[37] Li C, Oh SJ, Kim S, Hyung WJ, Yan M, Zhu ZG, Noh SH. Risk factors of survival and surgical treatment for advanced gastric cancer with large tumor size. *J Gastrointest Surg* 2009; 13: 881-885.

[38] Liu C, Zhang R, Lu Y, Li H, Lu P, Yao F, et al. Prognostic role of lymphatic vessel invasion in early gastric cancer: A retrospective study of 188 cases. *Surg Oncol* 2010; 19: 4-10.

[39] Ries LAG, Eisner MP, Kosary CL, Hankey BF, Miller BA, Clegg L, et al. *Cancer Statistics Review: 1973- 1989*. NIH Pub. No. 92-2789. USA, Bethesda: National Cancer Institute; 1992; 23 : 1-9.

[40] Damhuis RA, Tilanus HW. The influence of age on resection rates and postoperative mortality in 2773 patients with gastric cancer. *Eur J Cancer* 1995; 31A: 928-931.

[41] Shiraishi N, Inomata M, Osawa N, Yasuda K, Adachi Y, Kitano S. Early and late recurrence after gastrectomy for gastric carcinoma: Univariate and multivariate analyses. *Cancer* 2000; 89: 255-261.

[42] Coburn NG, Swallow CJ, Kiss A, Law C. Significant regional variation in adequacy of lymph node assessment and survival in gastric cancer. *Cancer* 2006; 107: 2143-2151.

[1] Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. *Global cancer statistics, 2002*. *CA Cancer J Clin* 2005; 55: 74-108.

[2] Jemal A, Siegel R, Ward E, Murray T, Xu J, Smigal C, Thun MJ. *Cancer statistics, 2006*. *CA Cancer J Clin* 2006; 56: 106-130.

[3] Movahedi M, Afsharfard A, Moradi A, Nasermoaddeli A, Khoshnevis J, Fattahia F, et al. Survival rate of gastric cancer in Iran. *JRMS* 2009; 14: 367-373.

[4] Sadjadi A, Nouraei M, Mohagheghi MA, Mousavi-Jarrahi A, Malekzadeh R, Parkin DM. Cancer occurrence in Iran in 2002, an international perspective. *Asian Pac J Cancer Prev* 2005; 6: 359-363.

[5] Yazdannod A, Arshi S, Derakhshan MH, Sadjadi AR, Malekzadeh R. Gastric cardia cancer; the most common type of upper gastrointestinal cancer in Ardabil, Iran: An endoscopy clinic experience. *Arch Im Med* 2001; 4: 76-79.

[6] Gonzalez CA, Sala N, Capella G. Genetic susceptibility and gastric cancer risk. *Int J Cancer* 2002; 100: 249-260.

[7] Klein JP, Moeschberger ML. *Survival analysis techniques for censored and truncated data*. New York: Springer-Verlag, 1997.

[8] Cox DR. Regression models and life tables (with discussion). *J R Stat Soc* 1972; B34: 187-220.

[9] Collett D. *Modelling survival data in medical research*. London: Chapman & Hall, 1994.

[10] Hosmer DW, Lemeshow S. *Applied survival analysis: regression modelling of time to event data*. New York: Wiley, 1999.

[11] Meyer BD. Unemployment insurance and unemployment spells. *Econometrica* 1990; 58: 775-782.

[12] Bhat CR. A hazard-based duration model of shopping activity with nonparametric baseline specification and nonparametric control for unobserved heterogeneity. *Transportation Research Part B: Methodological* 1996; 30: 189-207.

[13] Aalen OO. A linear regression model for the analysis of life times. *Stat Med* 1989; 8: 907-925.

[14] Aalen OO. A model for nonparametric regression analysis of counting process. In: Kłonecki N, Kosek A, Rosinski J, Eds. *Survival Analysis: State of the Art, 2nd ed*. New York: Springer, 1980: 1-25.

[15] Buckley JD. Additive and multiplicative models for relative survival rates. *Biometrics* 1984; 40: 51-62.

[16] Huffer FD, McKeague IW. Weighted least squares estimation for Aalen's additive risk model. *J American Statistic Association* 1991; 86: 114-129.

[17] Andersen PK, Borgan O, Gill RD, Keiding N. *Statistical models based on counting processes*. New York: Springer-Verlag, 1993.

[18] Lin DY, Ying Z. Semiparametric analysis of the additive risk model. *Biometrika* 1994; 81: 61-71.

[19] Hougaard P. *Analysis of Multivariate Survival Data*. New York: Springer, 2000.

[20] Martinussen T, Scheike TH. A flexible additive multiplicative hazard model. *Biometrika* 2002; 89: 283-298.

[21] Klein JP. Modelling competing risks in cancer studies. *Stat Med* 2006; 25: 1015-1034.

[22] Msika S, Benhamiche AM, Jouve JL, Rat P, Faivre J. Prognostic factors after curative resection for gastric cancer. A population-based study. *Eur J Cancer* 2000; 36: 390-396.

[23] Yamamura Y, Nakajima T, Ohta K, Nashimoto A, Arai K, Hiratsuka M, et al. Determining prognostic factors for gastric

Prognostic factor for patients with gastric cancer using the Aalen's additive hazards model

Saman Maroufizadeh (M.Sc)¹, Ebrahim Hajizadeh (Ph.D)^{*1}, Ahmad Reza Baghestani (Ph.D)², Seyed Reza Fatemi (M.D)³

1 – Dept. of Biostatistics, Faculty of Medical Science, Tarbiat Modares University, Tehran, Iran

2 - Islamic Azad University - South Tehran Branch, Tehran, Iran

3 - Research Center for Gastroenterology and Liver Disease, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran

(Received: 18 Jan 2011 Accepted: 14 Jul 2011)

Introduction: Gastric cancer is the second leading cause of cancer death worldwide and is the most common type of cancer in Iran. The objectives of this study were to assess the effects of prognostic factors on survival of patients with gastric cancer using the Aalen additive hazards model, and to illustrate the advantage of Aalen's plot.

Materials and Methods: Information of total of 213 patients with gastric cancer who underwent surgery in the gastroenterology ward of Taleghani hospital in Tehran between 2003 and 2008 were included in this historical cohort study. Age at diagnosis, sex, presence of metastasis, tumor size, histology type, lymph node metastasis, and pathologic stages were entered into analysis using the Aalen additive hazard model. To visualize a covariate effect over time, the estimated cumulative regression function by the Aalen's model is examined.

Results: The univariate and multivariate analysis identified that age at diagnosis, tumor size and pathologic stage were independent prognostic factors for the survival of patients with gastric cancer ($p < 0.05$). Moreover, pathologic stage has a late or delayed effect according to the Aalen's plot. Other clinicopathological characteristics were not statistically significant ($p > 0.05$).

Conclusions: In spite of using Cox model in survival analysis by many researchers, Aalen's model may yield new insights in prognostic studies of survival time of patients with gastric cancer over time. Our results suggest that early detection of patients in younger age and in primary stages is important to increase survival from gastric cancer.

Keywords: Gastric cancer, Aalen's additive hazards model, Prognostic factor, Survival

* Corresponding author: Fax: +98 21 82884555 ; Tel: +98 21 82883810
hajizadeh@modares.ac.ir