

طول عمر بیماران مبتلا به سرطان معده پس از عمل جراحی: تحلیلی بر اساس رقابت جویی خطرات

هما کاشانی: دانشجوی دوره کارشناسی ارشد، گروه اپیدمیولوژی و آمار زیستی، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران
محمود محمودی: استاد، گروه اپیدمیولوژی و آمار زیستی، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران
نویسنده رابط: mahmoodim@tums.ac.ir

حجت زراعتی: دانشیار، گروه اپیدمیولوژی و آمار زیستی، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران
عباس رحیمی: دانشیار، گروه اپیدمیولوژی و آمار زیستی، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران
آرش جلالی: دانشجوی دوره دکترا، گروه اپیدمیولوژی و آمار زیستی، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران
تاریخ دریافت: ۱۳۸۹/۶/۷ تاریخ پذیرش: ۱۳۸۹/۸/۲۵

چکیده

زمینه و هدف: در بسیاری از مطالعات، بقای بیماران مبتلا به سرطان معده یعنی زمان تا وقوع مرگ این بیماران، مورد بررسی قرار گرفته است. این در حالی است که با وجود درمان‌پذیری سرطان معده در مراحل ابتدایی توسط عمل جراحی، احتمال عود بیماری پس از این روش درمان وجود دارد. بنابراین به منظور دست‌یابی به برآورد دقیق‌تر بقای بیماران لازم است هر دو رخداد عود بیماری و مرگ مورد بررسی قرار گیرند. هدف این مطالعه استفاده از روش رقابت جویی خطرات به منظور برآورد توابع تجمعی بروز عود بیماری و مرگ و در نتیجه برآورد بقای بیماران پس از عمل جراحی می‌باشد.

روش کار: این پژوهش شامل اطلاعات ۳۳۰ بیمار مبتلا به سرطان معده است که از ابتدای سال ۱۳۷۴ تا فروردین ۱۳۷۸، به انستیتو کانسر ایران مراجعه کرده و تحت عمل جراحی قرار گرفته‌اند. به منظور دست‌یابی به بقای ۵ ساله، این بیماران حداقل به مدت ۵ سال مورد پی‌گیری قرار گرفته‌اند. برخی خصوصیات دموگرافیک، بالینی و درمانی بیماران، همچنین نوع و زمان اولین رخداد (عود بیماری و یا مرگ) پس از جراحی از پرونده‌ی بالینی آنان جمع‌آوری گردید. برآورد توابع تجمعی بروز عود بیماری و مرگ با استفاده از روش پارامتری مستقیم انجام شد. مدل رگرسیون پارامتری جهت تطبیق اثر برخی متغیرهای کمکی به کار برده شد. از نرم افزار R جهت تحلیل داده‌ها استفاده گردید و سطح معنی داری ۰/۰۵ در نظر گرفته شد. یافته‌ها با نتایج حاصل از عدم در نظر گرفتن رخدادهای رقیب مقایسه گردیدند.

نتایج: میان مدت زمان پی‌گیری در این مطالعه ۳۷/۹ ماه بود. ۱۳٪ بیماران عود بیماری و ۶۰/۹٪ مرگ را به عنوان اولین رخداد پس از جراحی تجربه کردند. توابع تجمعی بروز عود بیماری و مرگ ۵ سال پس از عمل جراحی و با در نظر گرفتن اثر متغیرهای کمکی به ترتیب ۱۱/۰٪ و ۶۸/۶٪ برآورد گردیدند. متغیرهای سن، مرحله‌ی بیماری و دریافت درمان تکمیلی رابطه‌ی معنی‌داری با تابع تجمعی بروز مرگ نشان دادند در حالی که تنها دریافت درمان تکمیلی ارتباط آماری معنی‌داری با تابع تجمعی بروز عود داشت. مشاهده گردید افزایش سن و پیشرفته شدن مرحله‌ی بیماری احتمال تجمعی بروز مرگ پس از عمل جراحی را افزایش می‌دهند. همچنین دریافت درمان تکمیلی احتمال تجمعی بروز عود بیماری پس از جراحی را کاهش در حالی که احتمال تجمعی بروز مرگ را افزایش می‌دهد. بقای بیماران پس از گذشت ۵ سال از عمل جراحی (با لحاظ کردن اثر متغیرهای کمکی) ۲۰/۴٪ بدست آمد.

نتیجه‌گیری: استفاده از روش رقابت جویی خطرات در تحلیل داده‌های بقا به دلیل قابلیت در نظر گرفتن رخدادهای رقیب و در نتیجه دست‌یابی به برآورد دقیق‌تر بقای بیماران توصیه می‌گردد. دست‌یابی به نتایج دقیق‌تر با استفاده از این روش با توجه به برآوردهای کوچک‌تر واریانس پارامترهای مدل و فواصل اطمینان باریک بدست آمده برای برآورد توابع تجمعی بروز رخدادهای رقیب قابل ملاحظه می‌باشد. متأسفانه نتایج بدست آمده حاکی از آن است که نرخ بقای بیماران مبتلا به سرطان معده در ایران پایین است.

واژگان کلیدی: بقا، رقابت جویی خطرات، تابع تجمعی بروز، سرطان معده، ایران

مقدمه

سرطان معده چهارمین سرطان شایع و دومین سرطان منجر به مرگ در سراسر جهان می باشد (Malekzadeh et al. 2009; Wesolowski et al. 2009). در ایران، سرطان معده اولین سرطان شایع در مردان و سومین در زنان است (Sadjadi et al. 2005; Mousavi et al. 2009). بر اساس برآورد سال ۲۰۰۲، این سرطان نرخ بروز بالایی دارد به طوری که نرخ استاندارد شده‌ی سنی آن در زنان و مردان به ترتیب ۲۶/۱ و ۱۱/۱ در ۱۰۰ هزار نفر-سال است (Malekzadeh et al. 2009; Sadjadi et al. 2005). با وجود این که سرطان معده در مراحل ابتدایی توسط عمل جراحی قابل درمان است، احتمال عود بیماری پس از جراحی وجود دارد؛ به طوری که Wu و همکاران (Wu et al. 2008) میزان عود در این گونه بیماران را ۱۲/۲۴٪ گزارش کرده‌اند. بیماری بالاتر و مطالعات مختلف آن را بسته به نوع جراحی و مدت زمان پی‌گیری در ۲۲ تا ۶۱ درصد از بیماران گزارش کرده‌اند (Yoo et al. 2000; D'Angelica et al. 2004; Marrelli et al. 2005; Marshi et al. 2009; Schwarz and Zagala-Nevarez 2002). عود موضعی به عنوان اولین مکان عود تا حدود ۴۰٪ در بیماران که تحت عمل جراحی قرار گرفته‌اند، گزارش شده است (Roth 2003).

مطالعات بسیاری به بررسی بقای بیماران مبتلا به سرطان معده پرداخته‌اند. به عنوان مثال، میزان بقای ۵ ساله‌ی آنان ۱۲/۳٪ در شیلی، ۹٪ در برزیل، ۲۹/۶٪ در چین، ۴/۴٪ در تایلند، ۳۷٪ در آمریکا و ۲۲٪ در ژاپن گزارش شده است (Heise et al. 2009; Bustamante-Teixeira et al. 2006; Ding et al. 2004; Adachi et al. 2003; Thong-Ngam et al. 2001; Schwarz and Zagala-Nevarez, 2002). متأسفانه در کشور ما بیماری بیش از ۸۰٪ مبتلایان به سرطان معده در مراحل پیشرفته‌ی بیماری تشخیص داده می شود که در این زمان اکثر روش

های درمانی به تأثیر قابل ملاحظه‌ای در بقای بیماران منجر نمی گردند (Malekzadeh et al. 2009). میزان بقای ۵ ساله در بیماران ایرانی از ۱۱ تا ۲۳/۶ درصد گزارش شده است (Movahedi et al. 2009; Zeraati et al. 2005, Zeraati et al. 2006; Khedmat et al. 2007; Moghimi Dehkordi et al. 2008; Moghimi Dehkordi et al. 2007). در این مطالعات زمان تا وقوع مرگ مورد بررسی قرار گرفته در حالی که دست‌یابی به برآورد دقیقی از بقای بیماران بدون در نظر گرفتن هر دو رخداد عود بیماری و مرگ امکان پذیر نمی باشد. بنابراین باید از روشی بهره جست که با در نظر گرفتن امکان وقوع چندین رخداد، برآورد دقیقی از بقای بیماران ارائه دهد. در این مطالعه به منظور دست‌یابی به برآورد بقا یا طول عمر بیماران از روش "رقابت جویبی خطرات (Competing risks)" استفاده می شود. در این روش، تابع تجمعی بروز Cumulative Incidence Function (CIF) نقش اساسی بر عهده دارد که به صورت احتمال وقوع رخداد مورد علاقه در دنیای واقعی که رخدادهای رقیب با یکدیگر در حال رقابت هستند و ممکن است یکی از آنها برای شخص اتفاق افتد، تعریف می گردد. به عبارت دیگر، تابع تجمعی بروز به برآورد احتمال رخداد مورد علاقه قبل از زمان مشخص t و قبل از وقوع هر یک از رخدادهای رقیب می پردازد (Klein and Moeschberger 2003). پس از دست‌یابی به برآورد توابع تجمعی بروز برای رخدادهای رقیب، می توان بقای بیماران را برآورد کرد. در مطالعات مربوط به سرطان، رخدادهای رقیب شایع، عود بیماری و مرگ می باشند (Pintilie 2006).

هدف این مطالعه استفاده از روش رقابت جویبی خطرات، به ویژه روش پارامتری، جهت برآورد CIFهای عود بیماری و مرگ پس از عمل جراحی در بیماران مراجعه کننده به انستیتو کانسر مجتمع بیمارستانی امام خمینی و در نتیجه برآورد بقای آنان پس از جراحی می باشد.

روش کار

مطالعه‌ی حاضر یک مطالعه‌ی طولی است که در آن سوابق ۳۳۰ بیمار مبتلا به سرطان معده که از ابتدای سال ۱۳۷۴ تا فروردین ۱۳۷۸، به انستیتو کانسر مجتمع بیمارستانی امام خمینی مراجعه کرده و تحت عمل جراحی قرار گرفته‌اند بررسی شدند. به منظور دستیابی به بقای ۵ ساله، این بیماران حداقل به مدت ۵ سال مورد پی‌گیری قرار گرفته‌اند. در تمام این افراد، معده محل اولیه سرطان بوده و تشخیص بیمار مبتلا به سرطان معده بر اساس بیوپسی صورت گرفته است. خصوصیات دموگرافیک بیماران از قبیل سن (هنگام عمل جراحی)، جنسیت (مرد/زن)، خصوصیات بالینی آنان مانند وجود متاستاز (بلی/خیر)، مرحله‌ی (Stage) بیماری (I-II-III-IV)، و خصوصیات درمانی آن‌ها مانند دریافت درمان تکمیلی پس از عمل جراحی (شیمی درمانی، رادیو تراپی، جراحی و یا ترکیبی از آن‌ها)، از پرونده‌ی بالینی بیماران جمع آوری گردید. تعیین مرحله‌ی بیماری بر اساس سیستم طبقه‌بندی TNM صورت گرفته است (Greene 2002). در این پژوهش سن به دو گروه افراد کمتر و مساوی ۶۰ سال در برابر افراد بالای ۶۰ سال، مرحله‌ی بیماری به دو گروه مراحل I و II و III در برابر مرحله‌ی IV و دریافت درمان تکمیلی به دو گروه «دریافت کرده» در برابر «دریافت نکرده»، طبقه‌بندی گردیدند. همچنین به دلیل همبستگی بالا میان متغیرهای مرحله‌ی بیماری و وجود متاستاز، از وارد کردن متغیر وجود متاستاز در تحلیل‌ها خودداری گردید.

در پی‌گیری وضعیت بیماران پس از عمل جراحی، زمان تا وقوع اولین رخداد و نوع رخداد (عود بیماری/مرگ) از طریق پرونده‌های بالینی افراد جمع آوری شدند. مرگ (به علت بیماری) و عود بیماری (بر اساس تشخیص پاتولوژی عود موضعی) پس از جراحی به عنوان رخداد‌های رقیب در نظر گرفته شدند. بیمارانی که قبل از ۵ سال آخرین اطلاع از وضعیت آن‌ها زنده بودن و عدم عود بیماری بود و پس از

آن اطلاعاتی در اختیار نبود (Lost to follow-up)، به عنوان سانسور راست در نظر گرفته شدند و آن کسر از افراد مورد بررسی که تا ۵ سال اطلاعات راجع به آن‌ها کامل و حاکی از عدم عود بیماری و عدم بروز مرگ بود، به عنوان جامعه‌ی شفا یافته (Cured population) در نظر گرفته شدند.

با توجه به کارایی و توان بالاتر روش‌های پارامتری، از روش مستقیم (Direct approach) جهت برآورد توابع تجمعی بروز عود بیماری و مرگ پس از عمل جراحی استفاده گردید. هنگامی که تمامی افراد مورد مطالعه رخداد‌های تحت بررسی برایشان اتفاق نمی‌افتد، بدین معنی که درصدی افراد شفا یافته داریم که هیچیک از وقایع برایشان رخ نمی‌دهد، لازم است از یک توزیع ناسره جهت تحلیل اطلاعات استفاده گردد تا این درصد از افراد نیز در تحلیل‌ها لحاظ شوند. توزیع گمپرتز با در نظر گرفتن قید منفی بودن پارامتر α آن، یک توزیع ناسره می‌باشد که توانایی پوشش این درصد از افراد شفا یافته را دارد. لذا از این توزیع (با در نظر گرفتن قید ذکر شده) جهت برآورد CIFها استفاده گردید. فرم کلی این توزیع به صورت زیر می‌باشد:

$$F(\text{time}; \alpha, \beta) = 1 - \exp\{\beta[1 - \exp(\alpha * \text{time})] / \alpha\}$$

برآورد واریانس CIFهای عود بیماری و مرگ با استفاده از روش دلتای چند متغیره انجام شد (Jeong and Fine 2006). مدل رگرسیون پارامتری جهت تطبیق اثر متغیرهای سن، جنسیت، مرحله‌ی بیماری و دریافت درمان تکمیلی در برآورد توابع تجمعی بروز عود بیماری و مرگ به کار برده شد (Jeong and Fine 2006). در نهایت، برآورد بقای بیماران پس از جراحی ارایه گردید. جهت برآورد پارامترها از روش نیوتن-رافسون استفاده گردید. سطح معنی داری برابر ۰/۰۵ در نظر گرفته شد و تجزیه و تحلیل داده‌ها با استفاده از نرم افزار R نسخه ۲.۱۰.۰ صورت گرفت. یافته‌های بدست آمده با نتایج حاصل از هنگامی که رخداد‌های رقیب لحاظ نشوند و

تنها یک رخداد (در اینجا مرگ) به منظور برآورد بقای بیماران در نظر گرفته شود، مقایسه گردیدند.

نتایج

۳۳۰ بیمار مورد بررسی در بازه‌ی سنی ۹۶-۳۲ سال (۱۱/۰۰ ± ۶۵/۶۱ : انحراف معیار ± میانگین) قرار داشتند. فراوانی بیماران بر اساس جنسیت، گروه سنی، وجود متاستاز، دریافت درمان تکمیلی و مرحله‌ی بیماری در جدول ۱ آمده است. اطلاعات بیشتر راجع به بیماران در جای دیگر به تفصیل آورده شده است (Zeraati et al. 2005).

در این مطالعه، میانه مدت زمان پی‌گیری ۳۷/۹ ماه بود. برای ۲۰۱ (۶۰/۹٪) بیمار، مرگ و برای ۴۳ (۱۳/۰٪) بیمار، عود بیماری به عنوان اولین رخداد پس از عمل جراحی اتفاق افتاد. برای ۲۷ (۸/۲٪) بیمار هیچ‌یک از رخدادهای مرگ و یا عود بیماری در طول ۵ سال پس از عمل جراحی مشاهده نگردیدند و این افراد به عنوان جامعه‌ی شفا یافته تلقی شدند. همچنین ۵۹ (۱۷/۹٪) بیمار به عنوان سانسور در نظر گرفته شدند.

جهت دست‌یابی به بقای بیماران، ابتدا توابع تجمعی بروز عود بیماری و مرگ را با بهره‌گیری از روش پارامتری مستقیم و با استفاده از توزیع گمپرتز در زمان‌های ۱، ۲، ۳، ۴ و ۵ سال پس از عمل جراحی برآورد شدند. پس از برآورد پارامترهای مدل ($\hat{\alpha} = -0/040$ ، $\hat{\beta} = 0/007$ ، $\hat{\beta} = 0/027$ -، $\hat{\alpha} = 0/036$ و $\hat{\beta} = 0/036$ مرگ)، تابع تجمعی بروز عود بیماری ۵ سال پس از عمل جراحی برابر ۰/۱۴۳ برآورد گردید. این بدان معنی است که با توجه به اینکه پس از عمل جراحی برای شخص مرگ و یا عود بیماری می‌تواند رخ دهد، احتمال عود بیماری به عنوان اولین رخداد پس از گذشت ۵ سال از عمل جراحی حدود ۱۴ درصد می‌باشد. به عبارتی دیگر، پس از گذشت ۵ سال از عمل جراحی اگر شخص نمیرد، شانس عود بیماریش حدود ۱۴٪ است. همچنین

شانس اینکه پس از گذشت ۵ سال از عمل جراحی شخص بمیرد قبل از اینکه بیماریش فرصت عود کردن بیابد برابر ۶۵/۹٪ می‌باشد. برآورد CIFهای عود بیماری و مرگ در سال‌های مختلف سپری شده پس از جراحی در جدول ۲ آورده شده است. همچنین پس از برآورد واریانس CIFهای عود بیماری و مرگ، فواصل اطمینان ۹۵٪ برای توابع تجمعی بروز عود بیماری و مرگ پس از جراحی محاسبه گردیدند که در جدول ۲ آمده است. بقای بیماران پس از عمل جراحی از تفاضل مجموع توابع تجمعی بروز عود بیماری و مرگ از عدد یک حاصل می‌گردد (Pintilie 2006; Jeong and Fine 2006). بنابراین، با توجه به جدول ۲، بقای بیماران پس از گذشت ۱، ۲، ۳، ۴ و ۵ سال از عمل جراحی به ترتیب ۰/۶۲۷، ۰/۴۲۸، ۰/۳۱۳، ۰/۲۴۲ و ۰/۱۹۸ بدست آمد. به بیان ساده‌تر، شانس اینکه پس از ۵ سال از زمان عمل جراحی شخص بیماریش عود نکند و نمیرد ۱۹/۸٪ نتیجه شد.

از آنجا که ممکن است برخی متغیرهای کمکی (Covariates) اثر معنی‌داری بر CIFهای عود بیماری و مرگ، و در نتیجه بقای بیماران داشته باشند، در گام بعد به منظور دست‌یابی به برآوردی دقیق‌تر از مدل رگرسیون پارامتری جهت تطبیق اثر متغیرهای کمکی سن (کمتر و مساوی ۶۰ سال/بالای ۶۰ سال)، جنسیت (مرد/زن)، مرحله‌ی بیماری (I و II و III/IV) و دریافت درمان تکمیلی (بلی/خیر) استفاده گردید. با توجه به جدول ۱، حدود ۵۹٪ از بیماران در مرحله‌ی IV بیماری قرار داشتند که گروه‌بندی این افراد به عنوان یک رده در برابر سایر افراد منطقی به نظر می‌رسد. همچنین همبستگی بالای بدست آمده میان متغیرهای وجود متاستاز و مرحله‌ی بیماری ($r = 0/98$ اسپیرمن)، حاکی از مناسب بودن در نظر گرفتن تنها یکی از این دو متغیر مستقل در مدل رگرسیونی می‌باشد. بررسی فرض خطرات متناسب در مدل رگرسیونی به کار برده شده نشان داد که این فرض، یعنی ثابت بودن نسبت مخاطرات در طول زمان، در داده‌های تحت بررسی برقرار می‌باشد (p -value) ها برای بررسی این فرض

متغیرهای کمکی به ترتیب ۰/۶۰۸، ۰/۴۱۴، ۰/۳۰۸، ۰/۲۴۴، و ۰/۲۰۴ بدست آمد. به عبارت دیگر، شانس اینکه پس از گذشت ۵ سال از عمل جراحی شخص بیماریش عود نکند و نمیرد با لحاظ کردن اثر متغیرهای کمکی، ۲۰/۴٪ است.

در گام بعد جهت بررسی دقت حاصل از در نظر گرفتن رخدادهای رقیب در تحلیل بقای بیماران نسبت به حالتی که تنها یک رخداد (مرگ) در نظر گرفته شود، مدل پارامتری گمپرتز (بدون اعمال هیچ گونه محدودیتی بر روی پارامترهای آن) و در نظر گرفتن متغیرهای جنسیت، گروه سنی، دریافت درمان تکمیلی و مرحله‌ی بیماری به عنوان متغیرهای مستقل و رخداد مرگ به عنوان تنها رخداد مورد مطالعه بر داده‌ها برازش داده شد. لازم به ذکر است ابتدا مناسب بودن استفاده از این توزیع در داده‌های موجود بررسی شد. برآورد پارامترهای مدل به همراه برآورد واریانس آن‌ها در جدول ۴ آمده است.

بحث

در مطالعه‌ی حاضر بر استفاده از روش رقابت جویی خطرات به منظور دست‌یابی به برآورد دقیقی از بقای بیماران پس از عمل جراحی تکیه گردید و از میان روش‌های گوناگون برآورد توابع تجمعی بروز رخدادهای رقیب (در اینجا عود بیماری و مرگ) از روش پارامتری به دلیل توان و کارایی بالاتر و در نتیجه دست‌یابی به برآوردهای دقیق‌تر استفاده گردید. برآورد بقای بیماران ۵ سال پس از عمل جراحی با تطبیق اثر متغیرهای کمکی ۲۰/۴٪ بدست آمد که نسبت به برآورد قبل از لحاظ کردن اثر متغیرهای کمکی (۱۹/۸٪)، افزایش کمی دیده شد. همچنین بقای برآورد شده در مقایسه با کشورهای قبیل چین، آمریکا و ژاپن پائین می‌باشد (Ding et al. 2004; Adachi et al. 2003; Schwarz and Zagala-Nevarez 2002). مقایسه میان دو جنس نشان داد که احتمال تجمعی بروز عود بیماری و مرگ در زنان و مردان از لحاظ آماری تفاوتی با یکدیگر

به ترتیب برای عود بیماری و مرگ ۰/۴۲۴ و ۰/۴۳۰ نتیجه شدند).

جدول ۳ برآورد ضرایب رگرسیونی مدل به همراه p -value ها را نشان می‌دهد. همانطور که ملاحظه می‌گردد با در نظر گرفتن اثر متغیرهای دیگر تنها دریافت درمان تکمیلی پس از جراحی ارتباط معنی‌دار آماری با CIF عود بیماری دارد ($p < 0.001$). این ارتباط بدین صورت نتیجه شد که اگر پس از عمل جراحی بیمار نمیرد، احتمال عود بیماری در آن دسته از افرادی که درمان تکمیلی دریافت کرده بودند کمتر از افرادی بود که درمان تکمیلی دریافت نکرده بودند. در مقابل، سن، مرحله‌ی بیماری و دریافت درمان تکمیلی پس از جراحی عواملی بودند که با CIF مرگ ارتباط معنی‌داری نشان دادند. افزایش سن (سنین بالای ۶۰ سال در برابر کمتر از ۶۰ سال) و همچنین پیشرفته‌تر بودن مرحله‌ی بیماری (مرحله‌ی IV در برابر مراحل I و II و III) هنگام عمل جراحی، احتمال مرگ را افزایش می‌دهند و بیماری فرصت عود کردن پیدا نمی‌کند. به علاوه، دریافت کردن درمان تکمیلی با افزایش احتمال مرگ در ارتباط است در حالی که به کاهش شانس عود بیماری کمک می‌کند. جنسیت بیماران ارتباط آماری معنی‌داری با هیچ‌یک از CIFهای عود بیماری و یا مرگ پس از جراحی نشان نداد.

برآورد توابع تجمعی بروز عود بیماری و مرگ پس از تطبیق اثر متغیرهای کمکی نام برده شده محاسبه گردید که به همراه فواصل اطمینان ۹۵ درصد در جدول ۲ آورده شده است (همچنین شکل ۱ را ببینید). ملاحظه گردید در نظر گرفتن متغیرهای کمکی منجر به برآورد بیشتر برای CIF مرگ و برآورد کمتر برای CIF عود بیماری در طول زمان نسبت به قبل از لحاظ کردن این متغیرها در برآورد CIFها گردید. (شکل ۲)

با توجه به جدول ۲، بقای بیماران پس از گذشت ۱، ۲، ۳، ۴ و ۵ سال از زمان عمل جراحی با تطبیق اثر

ندارند و در نتیجه اختلاف معنی‌دار میان طول عمر زنان و مردان مبتلا به سرطان معده مشاهده نشد. این نتیجه با یافته‌های مطالعات انجام شده در ژاپن و برزیل مطابقت دارد (Bustamante-Teixeira et al. 2006; Adachi et al. 2003).

در مطالعه‌ی حاضر چنین رابطه‌ای مشاهده نگردید و تنها دریافت درمان تکمیلی رابطه‌ی معنی‌دار آماری با CIF عود نشان داد. استفاده از روش رقابت جویی خطرات، به خصوص برآورد CIF رخدادهای رقیب در تحلیل داده‌های مربوط به سرطان معده به ندرت در سراسر جهان یافت می‌شود و بر اساس بررسی‌های انجام شده به غیر از مطالعه‌ی Buzoni و همکاران، مطالعه‌ی دیگری در تحلیل داده‌های این نوع سرطان به منظور یافتن برآورد احتمال تجمعی بروز عود بیماری و مرگ مشاهده نگردید. با این وجود استفاده از روش‌های گوناگون برآورد CIF در تحلیل داده‌های مربوط به سرطان سینه به وفور دیده می‌شود که در اکثر آن‌ها استفاده از روش‌های ناپارامتری و نیمه‌پارامتری مرسوم بوده و کاربرد روش‌های پارامتری کمتر دیده شده است. با این حال، به عنوان مثال، Jeong و Fine در مطالعه‌ی خود در سال ۲۰۰۶ روش پارامتری مستقیم را در داده‌های مربوط به سرطان سینه به کار برده و بروز سرطان جدید و مرگ را به عنوان رخداد های رقیب برای عود بیماری در نظر گرفتند و دریافتند که این روش در مقایسه با روش ناپارامتری و روش مخاطره به علت مشخص (Cause-specific hazard approach) به خوبی عمل می‌کند (Jeong and Fine 2006). همچنین آن‌ها در مطالعه‌ی دیگری در سال ۲۰۰۷ پس از تطبیق اثر متغیرهای کمکی در مدل رگرسیون پارامتری اظهار کردند که تحلیل پارامتری برای تابع تجمعی بروز جایگزین مناسبی برای تحلیل نیمه‌پارامتری می‌تواند باشد (Jeong and Fine 2006).

در این مطالعه، برتری تحلیل بر اساس رقابت جویی خطرات و در نظر گرفتن هر دو رخداد رقیب (عود بیماری و مرگ) در تحلیل بقای بیماران نسبت به حالتی که تنها یک رخداد (مرگ) جهت برآورد بقا در نظر گرفته شود با مقایسه‌ی برآورد پارامترها و برآورد واریانس پارامترها در دو حالت ذکر شده صورت گرفت. مقایسه‌ی میان واریانس ضرایب نشان داده شده در جداول ۳ و ۴ حاکی از آن است که در حالتی که

مطالعه‌ای دیگر در ایتالیا در سال ۲۰۰۶ توسط Buzoni و همکاران به منظور تحلیل داده‌های مربوط به سرطان معده صورت گرفت. آنان از روش رقابت جویی خطرات و از روش ناپارامتری جهت برآورد CIF عود بیماری استفاده کردند و برآورد ۱۵/۸٪ را برای CIF عود بیماری ۷ سال پس از عمل جراحی (بدون در نظر گرفتن اثر متغیرهای کمکی) ارائه دادند (Buzoni et al. 2006). در مطالعه‌ی حاضر برآورد CIF عود بیماری ۱۵/۱٪ پس از گذشت ۷ سال از عمل جراحی (بدون در نظر گرفتن اثر متغیرهای کمکی) بدست آمد که ملاحظه می‌گردد با نتیجه‌ی مطالعه‌ی آنان همخوانی دارد (لازم به ذکر است که از گزارش برآورد CIFها ۷ سال پس از جراحی در قسمت نتایج خودداری شده اما به دلیل نیاز جهت مقایسه‌ی نتایج با مطالعه‌ی Buzoni و همکاران در اینجا آورده شد). علاوه بر این با وجود اینکه در بررسی آن‌ها مرحله‌ی بیماری به طور معنی‌داری با CIF عود ارتباط داشت (Buzoni

et al. 2007; Moghimi al, 2006; Khedmat et al. 2007; Dehkordi et al. 2007).

بدین ترتیب برآورد صحیح‌تر و دقیق‌تری راجع به وضعیت بیماران ارایه می‌دهد.

لازم به ذکر است که اطلاعات این پژوهش با بررسی پرونده‌های بالینی بیماران جمع‌آوری گردیده که در نتیجه امکان تأثیر متغیرهای خارج از کنترل پژوهشگران وجود داشته است.

نتیجه‌گیری

در مطالعه‌ی حاضر، متغیرهای سن، مرحله‌ی بیماری و دریافت درمان تکمیلی پس از جراحی از عوامل مؤثر بر CIF مرگ و متغیر دریافت درمان تکمیلی پس از جراحی عامل مؤثر بر CIF عود بیماری شناخته شدند که می‌توان نتیجه گرفت تمام این عوامل روی هم رفته با بقای بیماران در ارتباط هستند. بقای بیماران پس از گذشت پنج سال از زمان جراحی ۲۰/۴٪ برآورد گردید که به نسبت نرخ بقای پایینی می‌باشد. به کارگیری روش رقابت جویی خطرات در تحلیل داده‌های بقا به برآوردهای دقیق پارامترهای مدل با واریانس کمتر نسبت به حالتی که تنها یک رخداد در نظر گرفته شود، منجر شد که در نتیجه به دست‌یابی به برآورد صحیح‌تر بقای بیماران کمک می‌نماید. این امر با مشاهده‌ی فواصل اطمینان باریک بدست آمده برای برآورد توابع تجمعی بروز رخداد‌های رقیب نیز قابل درک است. لذا استفاده از این روش جهت تحلیل اطلاعات توصیه می‌گردد.

رخداد‌های رقیب لحاظ شوند، واریانس ضرایب کمتر است و در نتیجه برآورد حاصل از این روش از دقت بالاتری نسبت به تنها در نظر گرفتن یک رخداد برخوردار است. همچنین همانطور که جداول ۳ و ۴ نشان می‌دهند، در نظر گرفتن تنها مرگ به عنوان رخداد مورد بررسی نسبت به حالتی که هم عود بیماری و هم مرگ در نظر گرفته شوند به برآوردهای نقطه‌ای بزرگتری برای ضرایب مدل منجر شده و بیش برآورد (Overestimation) رخ داده است. علاوه بر این موارد، مفید بودن استفاده از روش پارامتری مستقیم به منظور برآورد CIFها بر اساس فواصل اطمینان باریک بدست آمده برای آنها قابل ملاحظه می‌باشد. به خصوص پس از در نظر گرفتن اثر متغیرهای کمکی در مدل رگرسیون پارامتری، فواصل اطمینان باریکتر (به ویژه برای CIF عود بیماری) بدست آمد که حاکی از دقیق‌تر شدن برآورد پارامترها با به کارگیری این مدل رگرسیونی می‌باشد.

استفاده از روش رقابت جویی خطرات به جای روش‌های مرسوم آنالیز بقا به دلیل توانایی این روش در لحاظ کردن چندین رخداد رقیب در تحلیل‌ها توصیه می‌گردد چراکه در حالی که آنالیزهای بقای معمول بر روی یک رخداد تکیه دارند و سایر رخدادها را در گروه افراد سانسور در نظر می‌گیرند، روش رقابت جویی خطرات از اطلاعات بیشتری راجع به افراد استفاده می‌کند و تنها آن‌هایی را که پس از مدت زمان معینی اطلاعاتی راجع به آنان موجود نیست، در رده‌ی افراد سانسور قرار می‌دهد و

جدول ۱- خصوصیات دموگرافیک، بالینی، و درمانی بیماران مبتلا به سرطان معده پس از عمل جراحی

متغیرها	وضعیت	تعداد(درصد)
جنسیت	مرد	۲۲۸ (۶۹/۱٪)
	زن	۱۰۲ (۳۰/۹٪)
گروه سنی	کوچکتر و مساوی ۶۰ سال	۸۷ (۲۶/۴٪)
	بالای ۶۰ سال	۲۴۳ (۷۳/۶٪)
وجود متاستاز	بلی	۱۹۲ (۵۸/۲٪)
	خیر	۱۳۸ (۴۱/۸٪)
دریافت درمان تکمیلی	بلی	۲۶۳ (۷۹/۷٪)
	خیر	۶۷ (۲۰/۳٪)
مرحله‌ی بیماری	I	۲۲ (۶/۷٪)
	II	۶۰ (۱۸/۲٪)
	III	۵۴ (۱۶/۴٪)
	IV	۱۹۴ (۵۸/۸٪)

جدول ۲- برآورد توابع تجمعی بروز مرگ و عود بیماری پس از عمل جراحی سرطان معده قبل و پس از تطبیق اثر متغیرهای کمکی در مدل رگرسیون پارامتری به همراه فاصله اطمینان ۹۵ درصد

زمان (t)	قبل از تطبیق اثر متغیرهای کمکی		پس از تطبیق اثر متغیرهای کمکی	
	CIF(t) عود	CIF(t) مرگ	CIF(t) عود	CIF(t) مرگ
	(فاصله اطمینان ۹۵٪)	(فاصله اطمینان ۹۵٪)	(فاصله اطمینان ۹۵٪)	(فاصله اطمینان ۹۵٪)
۱ سال	۰/۰۶۲	۰/۳۱۱	۰/۰۵۰	۰/۳۴۲
	(۰/۰۴۲-۰/۰۸۳)	(۰/۲۹۶-۰/۳۲۶)	(۰/۰۳۵-۰/۰۶۶)	(۰/۲۹۶-۰/۳۸۸)
۲ سال	۰/۰۹۹	۰/۴۷۳	۰/۰۷۸	۰/۵۰۸
	(۰/۰۷۲-۰/۱۲۷)	(۰/۴۲۸-۰/۵۱۹)	(۰/۰۵۷-۰/۱۰۰)	(۰/۴۵۹-۰/۵۵۷)
۳ سال	۰/۱۲۱	۰/۵۶۶	۰/۰۹۴	۰/۵۹۸
	(۰/۰۹۲-۰/۱۵۱)	(۰/۴۹۰-۰/۶۴۳)	(۰/۰۷۰-۰/۱۱۹)	(۰/۵۵۲-۰/۶۴۵)
۴ سال	۰/۱۳۵	۰/۶۲۳	۰/۱۰۴	۰/۶۵۲
	(۰/۱۰۴-۰/۱۶۶)	(۰/۵۲۱-۰/۷۲۵)	(۰/۰۷۸-۰/۱۳۰)	(۰/۶۰۷-۰/۶۹۷)
۵ سال	۰/۱۴۳	۰/۶۵۹	۰/۱۱۰	۰/۶۸۶
	(۰/۱۱۱-۰/۱۷۵)	(۰/۵۳۷-۰/۷۸۲)	(۰/۰۸۲-۰/۱۳۷)	(۰/۶۴۲-۰/۷۳۰)

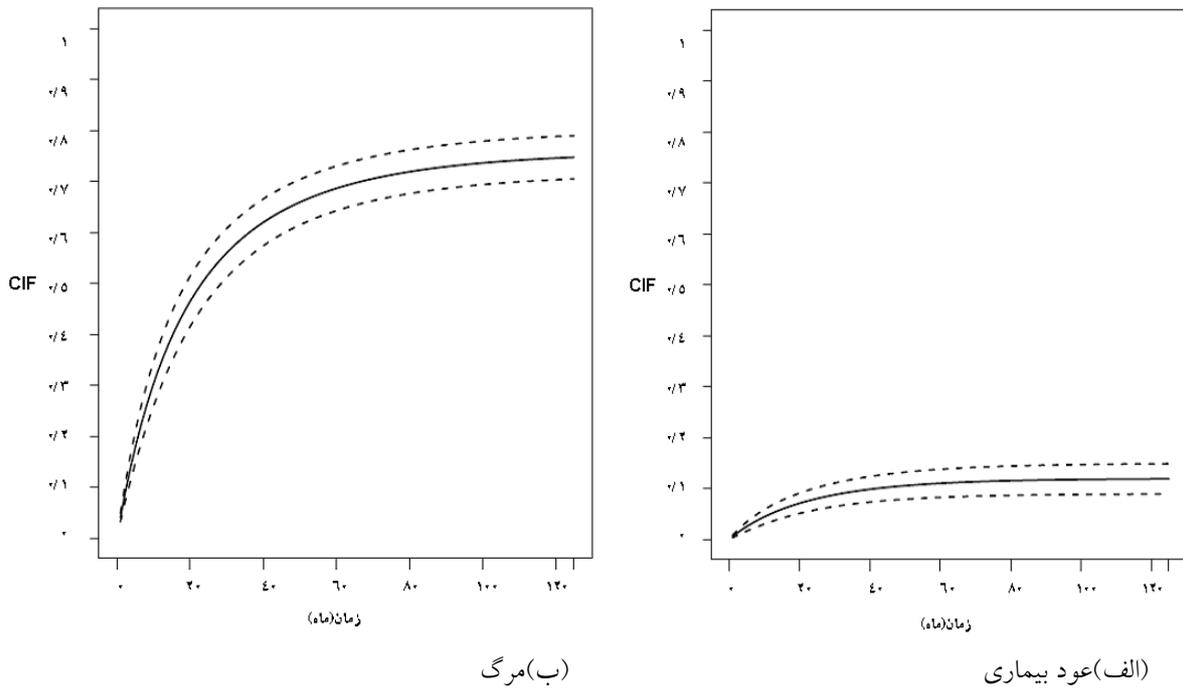
جدول ۳- برآورد ضرایب مدل رگرسیون پارامتری به همراه P-value ها به تفکیک نوع اولین رخداد پس از عمل جراحی سرطان معده

P-value	Z	Var(β)	β	متغیرها	نوع اولین رخداد
۰/۰۶۶	-۱/۸۳۷	۰/۰۷۷	-۰/۵۱۱	جنسیت	عود بیماری
۰/۴۳۹	-۰/۷۷۳	۰/۰۷۴	-۰/۲۱۱	گروه سنی	
۰/۰۷۷	-۱/۷۶۸	۰/۰۷۵	-۰/۴۸۴	مرحله‌ی بیماری	
<۰/۰۰۱	۳/۸۰۷	۰/۰۸۲	۱/۰۹۲	دریافت درمان تکمیلی	
۰/۹۹۷	۰/۰۰۳	۰/۰۱۶	۰/۰۰۰	جنسیت	مرگ
<۰/۰۰۱	۳/۶۷۰	۰/۰۱۹	۰/۵۰۶	گروه سنی	
<۰/۰۰۱	۳/۶۲۱	۰/۰۱۶	۰/۴۶۸	مرحله‌ی بیماری	
<۰/۰۰۱	-۶/۶۸۷	۰/۰۱۷	-۰/۸۷۸	دریافت درمان تکمیلی	

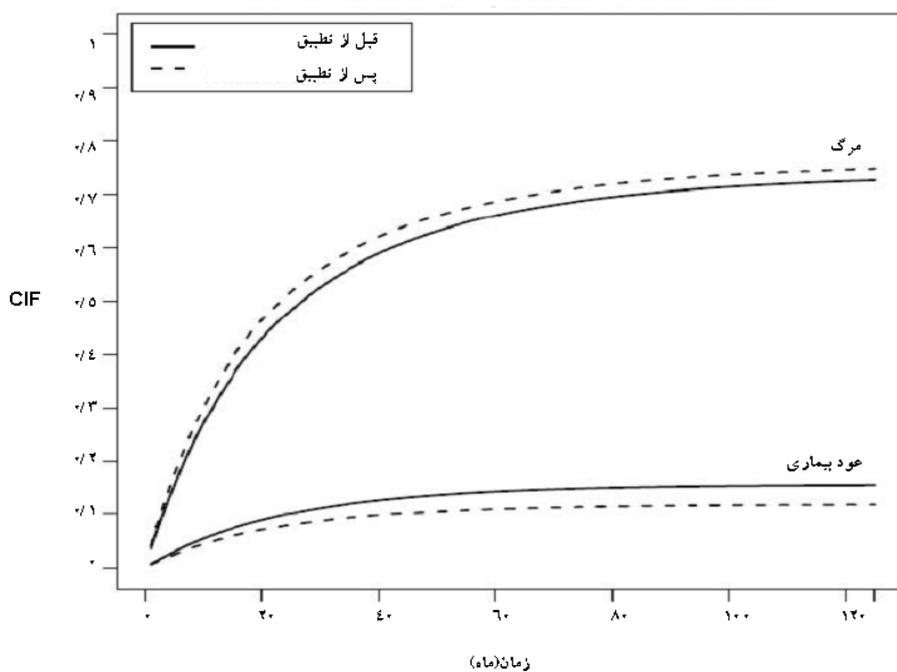
جدول ۴- برآورد ضرایب مدل پارامتری گمپرتز به همراه P-value ها با در نظر گرفتن تنها رخداد مرگ پس از عمل جراحی سرطان

معدده

P-value	z	var(β)	β	متغیرها
۰/۹۳۱	۰/۰۹	۰/۰۱۹	۰/۰۱۲	جنسیت
۰/۰۰۱	۳/۴۶	۰/۰۲۶	۰/۵۵۴	گروه سنی
۰/۰۰۳	۳/۰۰	۰/۰۱۹	۰/۴۱۲	مرحله‌ی بیماری
<۰/۰۰۱	-۵/۵۹	۰/۰۲۶	-۰/۸۹۴	دریافت درمان تکمیلی



شکل ۱- برآورد توابع تجمعی بروز عود بیماری و مرگ پس از عمل جراحی سرطان معده در طول زمان پس از تطبیق اثر متغیرهای کمکی به همراه فواصل اطمینان ۹۵ درصد



شکل ۲- مقایسه‌ی برآورد توابع تجمعی بروز عود بیماری و مرگ پس از عمل جراحی سرطان معده در طول زمان قبل و پس از تطبیق اثر متغیرهای کمکی

References

- Adachi, Y., Tsuchihashi, J., Shiraishi, N., Yasuda, K., Etoh, T. and Kitano, S., 2003. AFP-producing gastric carcinoma: multivariate analysis of prognostic factors in 270 patients. *Oncology*, **65**, pp. 95-101.
- Bustamante-teixeira, M., Faerstein, E., Mariotto, A., Britt, A., Moreirafilho, D. and Latorre, M., 2006. Survival in gastric cancer patients in Campinas, São Paulo, Brazil. *Cadernos de Saúde Pública*, **22**, pp. 1611-1618.
- Buzzoni, R., Bajetta, E., Dibartolomeo, M., Miceli, R., Beretta, E., Ferrario, E. and Mariani, L., 2006. Pathological features as predictors of recurrence after radical resection of gastric cancer. *British Journal of Surgery* **93**, pp. 205-209.
- D'angelica, M., Gonen, M., Brennan, M., Turnbull, A., Bains, M. and Karpeh, M., 2004. Patterns of initial recurrence in completely resected gastric adenocarcinoma. *Annals of Surgery*, **240**, pp. 808-816.
- Ding, Y., Chen, G., Xia, J., Zang, X., Yang, H., Yang, L. and Liu, Y., 2004. Correlation of tumor-positive ratio and number of perigastric lymph nodes with prognosis of patients with surgically-removed gastric carcinoma. *World Journal of Gastroenterology*, **10**, pp. 182-185.
- Greene, F., 2002 American Joint Committee On Cancer 2002. *AJCC cancer staging manual*, New York, NY, Springer Verlag.
- Heise, K., Bertran, E., Andia, M. and Ferreccio, C., 2009. Incidence and survival of stomach cancer in a high-risk population of Chile. *World Journal of Gastroenterology: WJG*, **15**, pp. 1854-1862.
- Jeong, J.H. and Fine, J., 2006. Direct parametric inference for the cumulative incidence function. *Journal of the Royal Statistical Society: Series C (Applied Statistics)*, **55**, pp. 187-200.
- Jeong, J.H. and Fine, J., 2007. Parametric regression on cumulative incidence function. *Biostatistics* **8**, pp. 184-196.
- Khedmat, H., Panahian, M., Anini, M., Izadi, M., Naseri, M. and Ghayomi, M., 2007. Survival Rate of Stomach Cancer Among Patients Hospitalized in Baghiatollah Hospital. *Journal of Military Medicine*, **3**, pp. 167-177.
- Klein, J. and Moeschberger, M., 2003. *Survival analysis: techniques for censored and truncated data*, New York, Springer Verlag.
- Malekzadeh, R., Derakhshan, M. and Malekzadeh, Z., 2009. Gastric Cancer in Iran: Epidemiology and Risk Factors. *Archives of Iranian Medicine*, **12**, pp. 576-583.
- Marshi, A., Moghimi, M., Salehian, M., Peirovi, H. and Sodagari, F., 2009. Local recurrence following total or subtotal gastrectomy for adenocarcinoma of the antrum. *Gastroenterology and Hepatology from bed to bench*, **1**, pp.133-138.
- Marrelli, D., De Stefano, A., Demanzoni, G., Morgani, P., Di Leo, A. and Roviello, F., 2005. Prediction of recurrence after radical surgery for gastric cancer: a scoring system obtained from a prospective multicenter study. *Annals of surgery*, **241**, pp. 247-255.
- Moghimi Dehkordi, B., Rajaeefard, A., Tabatabaee, H., Zeighami, B., Safaee, A. and Tabeie, Z., 2007. Modeling Survival Analysis in Gastric Cancer Patients Using the Proportional Hazards Model of Cox. *Iranian Journal of Epidemiology*, **3**, pp. 19-24 [In Persian].
- Moghimi Dehkordi, B., Rajaeefard, A., Tabatabaee, H., Zeighami, B., Safaee, A. and Tabeie, Z., 2008. Estimation of survival rates and related factors in patients with stomach cancer using life-table method. *Ofogh-e-Danesh, Journal of Gonabad University of Medical Sciences and Health Services*, **2**, pp. 24-31 [In Persian].

- Mousavi, S., Gouya, M., Ramazani, R., Davanlou, M., Hajsadeghi, N. and Seddighi, Z., 2009. Cancer incidence and mortality in Iran. *Annals of Oncology*, **20**, pp. 556-563.
- Movahedi, M., Afsharfard, A., Moradi, A., Nasermoaddeli, A., Khoshnevis, J., Fattahi, F. and Akbari, M., 2009. Survival rate of gastric cancer in Iran. *Journal of Research in Medical Sciences*, **14**, pp. 367-373.
- Pintilie, M., 2006. *Competing risks: a practical perspective*, John Wiley and Sons Hoboken, NJ.
- Roth, A., 2003. Curative treatment of gastric cancer: towards a multidisciplinary approach? *Critical Reviews in Oncology and Hematology* **46**, pp. 59-100.
- Sadjadi, A., Nouraie, M., Mohagheghi, M., Mousavi Jarrahi, A., Malekezadeh, R. and Parkin, D., 2005. Cancer occurrence in Iran in 2002, an international perspective. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention: APJCP*, **6**, pp. 359-363.
- Sshwarz, R. and Zagala-Nevarez, K., 2002. Recurrence patterns after radical gastrectomy for gastric cancer: prognostic factors and implications for postoperative adjuvant therapy. *Annals of Surgical Oncology*, **9**, pp. 394-400.
- Thong-Ngam, D., Tangkijvanich, P., Mahachai, V. and Kullavanijaya, P., 2001. Current status of gastric cancer in Thai patients. *Journal of the Medical Association of Thailand= Chotmaihet thangphaet*, **84**, pp. 475-482.
- Wesolowski, R., Lee, C. and Kim, R., 2009. Is there a role for second-line chemotherapy in advanced gastric cancer? *The Lancet Oncology*, **10**, pp. 903-912.
- Wu, B., Wu, D., Wang, M. and Wang, G., 2008. Recurrence in patients following curative resection of early gastric carcinoma. *Journal of Surgical Oncology*, **98**, pp. 411-414
- Yoo, C., Noh, S., Shin, D., Choi, S. and Min, J., 2000. Recurrence following curative resection for gastric carcinoma. *British Journal of Surgery* **87**, pp. 236-242.
- Zeraati, H., Mahmoudi, M., Kazemnejad, A. and Mohammad, K., 2005. Postoperative life expectancy in gastric cancer patients and its associated factors. *Saudi Medical Journal* **26**, pp. 1203-1207.
- Zeraati, H., Mahmoudi, M., Kazemnejad, A., Mohammad, K. and Hadad, P., 2006. Postoperative survival in patients with adenocarcinomatous pathology and lymph node metastasis: a method based on stochastic processes. *Hakim Research Journal*, **4**, pp. 15-20 [In Persian].

Disease-Free Survival of Postoperative Gastric Cancer Patients: A Competing Risks Analysis

Kashani H., MS.c. Student, Department of Epidemiology and Biostatistics, School of Public Health, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

Mahmoodi M., Ph.D. Professor, Department of Epidemiology and Biostatistics, School of Public Health, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran—Corresponding author: mahmoodim@tums.ac.ir

Zeraati H., Ph.D. Associate Professor, Department of Epidemiology and Biostatistics, School of Public Health, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

Rahimi A., Ph.D. Assistant Professor, Department of Epidemiology and Biostatistics, School of Public Health, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

Jalali A., Ph.D. Student, Department of Epidemiology and Biostatistics, School of Public Health, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

Received: Aug 29, 2010

Accepted: Nov 16, 2010

ABSTRACT

Background and Aim: Many researchers have studied survival (time to death) of gastric cancer patients. Although gastric cancer diagnosed in early stages can be cured by surgery, chance of relapse still exists after operation. Hence, we should consider both events, that is, relapse of the disease and death, in order to be able to make a more precise estimation for survival of the patients. The purpose of this study was to use the competing risks method to estimate the cumulative incidence functions (CIF) of the relapse of disease and death and consequently to estimate the postoperative disease-free survival.

Materials and Methods: A total of 330 patients admitted to Iran Cancer Institute and operated between March 1995 and March 1999 were enrolled in the study. They were followed up for at least 5 years to estimate their 5-year disease-free survival. Information on their demographic, clinical, and therapeutic characteristics, as well as on the type and time of occurrence of the first event (relapse of disease or death) after surgery was collected from their medical records. The direct parametric method was applied to estimate CIFs of relapse of the disease and death, while to adjust the effects of some covariates the parametric regression model was used. Data analysis was done using the R software and a p-value <0.05 was considered statistically significant. The findings were compared with the results obtained on the basis of data analysis in which the competing events were not considered.

Results: The median follow-up time was 37.9 months. Of all the patients 13% experienced relapse and 60.9% death as the first event after surgery. The CIFs of relapse of disease and death 5 years after operation, with due consideration of covariates, were estimated at 11.0% and 68.6%, respectively. Age, stage of disease, and complementary treatment were statistically associated with the CIF of death, while only complementary treatment was related to the CIF of relapse. Older patients and those in more advanced stages of disease were more likely to die after operation. Moreover, while complementary treatment after operation decreased the CIF of relapse of disease, it increased the CIF of death. The disease-free survival of patients 5 years after surgery was 20.4% (considering the effects of some covariates).

Conclusion: The competing risks method is recommended for analyzing survival data because of its capability in considering different events and, therefore, making it possible to make more precise estimations. By using this method, considering smaller variance estimates for model parameters and also narrow confidence intervals for the cumulative incidence functions of competing events, it is expected to obtain more precise results. Unfortunately, the results have revealed that the disease-free survival of gastric cancer patients is low in Iran.

Key words: Survival, Competing Risks, Cumulative Incidence Function, Stomach cancer, Iran