

تحلیل بقای بیماران مبتلا به سرطان دستگاه گوارش و مقایسه ی آن در مدل های پارامتری و مدل کاکس

محمودرضا قدیمی: دانشجوی دوره دکتری، 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

کاظم محمد: استاد، گروه اپیدمیولوژی و آمار زیستی، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران
حجت زراعتی: دانشیار، گروه اپیدمیولوژی و آمار زیستی، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران
مصطفی حسینی: دانشیار، گروه اپیدمیولوژی و آمار زیستی، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران
محمود شیخ فتح الهی: دانشجوی دوره دکتری، گروه اپیدمیولوژی و آمار زیستی، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران
تاریخ دریافت: ۱۳۸۹/۳/۲۳ تاریخ پذیرش: ۱۳۸۹/۴/۲۹

چکیده

زمینه و هدف: در ایران بیشترین عضو درگیر سرطان، دستگاه گوارش است و بیشترین منطقه بروز این سرطان از حاشیه دریای خزر گزارش می شود. مطالعه حاضر با هدف بررسی عوامل موثر بر طول عمر بیماران مبتلا به سرطان دستگاه گوارش با استفاده از مدل های پارامتری و مدل کاکس و مقایسه ی کارایی آنها انجام شد.

روش کار: این داده های مطالعه آینده نگر از طریق مرکز ثبت سرطان بابل که زیر نظر دانشکده ی بهداشت و انستیتو تحقیقات بهداشتی دانشگاه علوم پزشکی تهران قرار داشت، جمع آوری شده است. طی این مطالعه که بین سال های ۱۳۶۹ تا ۱۳۷۰ انجام شد، سعی شد موارد سرطان های دستگاه گوارش شناسایی شوند. مجموعاً اطلاعات ۴۸۴ بیمار به همراه مشخصه های فردی (مانند، سن، جنس، سابقه خانوادگی، وضعیت تاهل، وضعیت سیگار کشیدن، شغل، نژاد، وضعیت سواد، محل سکونت، نوع سرطان، وضعیت اقامت) به مطالعه وارد شدند و برای یک دوره ۱۵ ساله تا سال ۱۳۸۵ پیگیری شدند. برای بررسی عوامل مؤثر بر بقای بیماران از رگرسیون کاکس و مدل های پارامتری نمایی، وایبل، لگ نرمال و لگ لجستیک استفاده شد و معیار مقایسه کارایی مدلها، ملاک آکایکه (Akaike) و بررسی مانده ها بود. کلیه محاسبات با نرم افزار SAS و STATA انجام و سطح معنی داری ۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

نتایج: نتایج حاصل نشان داد که ۶۶ درصد از بیماران مرد و ۳۴ درصد زن بودند. میانگین سنی در بیماران مرد ۵۹ سال و در زنان ۵۵ سال بود. از تعداد ۴۸۴ بیمار، ۳۵۹ نفر (۷۴/۲ درصد) مبتلا به سرطان مری و ۱۱۰ نفر (۲۲/۷ درصد) مبتلا به سرطان معده و ۱۵ نفر (۳/۱ درصد) مبتلا به سرطان کولون بودند. احتمال بقای یک، سه و پنج ساله بیماران به ترتیب ۰/۲۴، ۰/۱۶ و ۰/۱۵ می باشد. طبق ملاک آکایکه و نیز غیر یکنوا بودن میزان خطر، مدل پارامتری لگ لجستیک در آنالیز یک متغیری و نیز در آنالیز چند متغیری از مدل کاکس و دیگر مدل های پارامتری کارایی بهتری داشت.

نتیجه گیری: نتایج حاصل از این مطالعه نشان داد که سابقه خانوادگی سرطان و جنسیت بیماران می تواند به عنوان عوامل خطر قوی در ایجاد سرطان دستگاه گوارش مد نظر قرار گیرد. با توجه به اینکه فرض خطرات متناسب در مورد داده های مورد مطالعه رد می شود و نیز با توجه به مقایسه های انجام شده، مدل لگ نرمال و مدل لگ لجستیک هم در تحلیل چند متغیری و هم در تحلیل تک متغیری نتایج تقریباً مشابهی داشتند. اما بر اساس معیار آکایکه و نیز بررسی نمودار مانده ها، مدل لگ لجستیک در میان مدل های پارامتری بهترین برآزش را دارد و می تواند به عنوان جایگزین مدل کاکس در تعیین عوامل مؤثر بر بقای بیماران مبتلا به سرطان دستگاه گوارش به کار رود.

واژگان کلیدی: سرطان دستگاه گوارش، مدل کاکس، مدل های پارامتری، ملاک آکایکه، مانده های کاکس -اسنل، انحراف مانده ها

مقدمه

دو عامل اصلی ایجاد سرطان، عوامل ژنتیک و عوامل محیطی است که از این میان، عوامل محیطی قابل کنترل و پیشگیری است (Boccia 2009; Ghadimi et al. 2007). سابقه خانوادگی نیز در سرطان دستگاه گوارش نقش اساسی دارد و این مسئله غیر از مسائل ژنتیک است (larson 2007; Munoz et al. 1997). تغذیه نامناسب یکی دیگر از عوامل ابتلا به سرطان های دستگاه گوارش است و مصرف بالای چربی ها و در عین حال مصرف کم میوه و سبزی و به طور کلی مواد حاوی فیبر، ابتلا به بیماری ها و مشکلات گوارشی در دراز مدت ابتلا به سرطان را افزایش می دهد (Glade 1999; Zendehdel et al. 2007; Pramil et al. 1998; Ruth et al. 1989).

امروزه به دلیل استفاده روز افزون از تحلیل بقا در مطالعات پزشکی، نیاز به مدل های کارا و با انعطاف بیشتر برای داده های بقا بیش از پیش احساس می شود. در بسیاری از تحقیقات پزشکی، با هدف بررسی توزیع بقای بیماران سرطانی از رگرسیون کاکس استفاده می شود حال آنکه مدل های پارامتری در برخی شرایط میتوانند جایگزین مناسبی باشند (Efron 1977; Ngandu 1997; Oakes 1998). در تحلیل بقا هنگامی که مرگ و میر به یک حداکثر می رسد و سپس بعد از یک دوره متناهی به تدریج کاهش می یابد، بهتر است از مدلی استفاده کنیم که میزان شکست غیر یکنوا داشته باشد، مدل های لگ لجستیک و لگ نرمال دارای این خصوصیت می باشند. ولی از آنجائیکه فرم بسته ای برای توابع بقا و خطر در مدل لگ نرمال وجود ندارد بهتر است برای سادگی محاسبات از مدل لگ لجستیک استفاده شود (Klein and Moeschberger 2003; Kleinbaum and Klein 2005). در مطالعه ما نیز یک چنین الگویی برای تابع خطر وجود دارد. هدف از مطالعه حاضر مقایسه کارایی رگرسیون کاکس و مدل های پارامتری در تحلیل بقای بیماران مبتلا به سرطان دستگاه گوارش است.

سرطان یکی از علل عمده اختلالات، مرگ و میر و ناتوانی در سراسر جهان است (Ferlay et al. 2004; Parkin et al. 1999). این بیماری که یکی از بیماریهای شایع و در حال افزایش است، حجم زیادی از تلاشهای نظام های مراقبتی را به خود اختصاص می دهد (Bollschweiler et al. 2002; Eloubeidi et al. 1999; Glade 2002). سرطان یکی از شایع ترین علل مرگ و میر در کشور های پیشرفته و در حال پیشرفت از جمله ایران است (Berrino 1999). سرطان های دستگاه گوارش فوقانی در شمال ایران هنوز هم از بیشترین علل مرگ های ناشی از سرطان است. شایع ترین سرطان دستگاه گوارش در ایران سرطان مری است، سرطان معده و سرطان کولون نیز رتبه های دوم و سوم را دارند (Yazdanbod et al. 2001; Mosavi and Ramezani 2005; Mohebbi et al. 2008).

سرطان ها با میزان مرگی در حدود ۱۴٪ سومین علت مرگ در ایران می باشد. به طور کلی سرطان های دستگاه گوارش تقریباً نیمی از (۴۴٪) مرگهای حاصل از سرطان ها را در ایران به خود اختصاص می دهند (Naghavi 2005; Sadjadi et al. 2005). متأسفانه سرطان های دستگاه گوارش اغلب هنگامی به مراقبت های پزشکی نیاز پیدا می کنند که در مرحله پیشرفته باشند و به همین خاطر درمانهای مختلف برای بهبود آنها موثر واقع نمی شود (Naghavi 2004; Yazdanbod et al. 2004).

هر ساله ۵۰،۰۰۰ نفر در جامعه ۷۰/۴ میلیونی ایران به سرطان مبتلا می شوند. بیشترین اندامی که درگیر آن می شود سرطان دستگاه گوارش (با بیش از ۳۸٪ کل سرطان ها) می باشد. سرطان های معده، مری و کولون سه سرطان شایع در مردان است و در زنان نیز بعد از سرطان سینه، سرطان های مری، معده و کولون جزء سرطان های شایع می باشد (Sajadi et al. 2003; Sajadi et al. 2005).

روش کار

تابع مخاطره پایه، فرضیه ای پارامتری درباره شکل توزیع بقا دارد. اگر چه این گونه مدل ها کاربردی تر هستند، اما نیازمند پیش فرض های بیشتری هستند. اما اگر این پیش فرض ها برقرار باشد نتایج حاصل در تحلیل مدل ها مناسب تر عمل می کنند. در این تحقیق از مدل های وایبل و نمایی به دلیل فرض ثبات و یکنواختی برای تابع مخاطره پایه و از مدل لگ نرمال به دلیل صفر بودن تابع مخاطره ی پایه در زمان صفر استفاده کردیم (Nelson 1998; Oakes 2007; etal. 2007). در تحلیل بقا هنگامی که مرگ و میر به یک حداکثر می رسد و سپس بعد از یک دوره متناهی به تدریج کاهش می یابد، بهتر است از مدلی استفاده کنیم که میزان شکست غیر یکنواخت داشته باشد. مدل لگ لجستیک و لگ نرمال دارای این خصوصیت می باشند و از لحاظ شکلی نیز شبیه به هم هستند (Hougaard 2000; Klein and Moeschberger 2003; Andersen and Keiding 2006).

مطالعه بقای بیماران مبتلا به سرطان دستگاه گوارش: این داده های مطالعه آینده نگر از طریق مرکز ثبت سرطان بابل که زیر نظر دانشکده ی بهداشت و انستیتو تحقیقات بهداشتی دانشگاه علوم پزشکی تهران قرار داشت، جمع آوری شده است. طی این مطالعه که بین سال های ۱۳۶۹ تا ۱۳۷۰ انجام شد، سعی شد موارد سرطان های دستگاه گوارش شناسایی شوند. مجموعاً اطلاعات ۴۸۴ بیمار به همراه مشخصه های فردی (مانند، سن، جنس (مرد، زن)، سابقه خانوادگی سرطان، وضعیت تاهل (مجرد، متاهل)، وضعیت سیگار کشیدن (سیگاری، غیر سیگاری)، شغل (کشاورز، کارمند، سایر)، نژاد (آریایی، گیلکی، ترکمن، سایر)، وضعیت سواد (باسواد، بی سواد)، محل سکونت (شهری، روستایی)، نوع سرطان (مری، معده، کولون)، وضعیت اقامت (بومی، غیر بومی)) به مطالعه وارد شدند و برای یک دوره ۱۵ ساله تا سال ۱۳۸۵ پیگیری شدند. برای بررسی عوامل مؤثر بر بقای بیماران از رگرسیون کاکس و مدل های پارامتری نمایی، وایبل، لگ نرمال و لگ لجستیک استفاده شد. در این مطالعه برای

مدل خطرات متناسب کاکس: در تحلیل بقا یکی از

متداول ترین روش ها برای تجزیه و تحلیل داده های بقا مدل خطرات متناسب کاکس می باشد. رگرسیون کاکس (Cox 1972) یک مدل نیمه پارامتری را برای برآزش تابع مخاطره فرض می کند که می توان متغیر های توضیحی یا عوامل خطر را به مدل آن اضافه کرد ولی هم چنان تابع مخاطره پایه را به عنوان تابعی نامشخص ولی غیر منفی از زمان X ثابت نگاه داشت. تابع مخاطره ی کاکس برای متغیر توضیحی X تابعی به صورت زیر است:

$$h(t/x) = h_0(t) \exp(\beta^T X)$$

که در آن β بردار پارامترهای رگرسیون و $\exp(\beta^T X)$ تابع خطر نسبی می باشد. تحت این مدل متغیرهای کمکی اثرات ضربی روی تابع خطر داشته و پارامترهای رگرسیون به عنوان لگاریتم خطرات نسبی تفسیر می گردند. تابع $h_0(t)$ تابع خطر مبنا است که سطح عمومی خطر را برای کلیه آزمودنی ها مشخص می سازد و بستگی تابع خطر را با زمان t نشان می دهد. بیشتر محققان تمایل دارند که از مدل خطر متناسب کاکس یا به طور خلاصه مدل کاکس استفاده نمایند. شرط استفاده از مدل کاکس در حالت داده های بقا این است که صرف نظر از اثر متغیرهای تبیینی، بین زمان های بقا ناهمگنی وجود نداشته باشد. به این معنی که بشرط وجود نداشتن مشاهده سانسور شده تمام اعضای که دارای متغیرهای تبیینی یکسانی هستند دارای توزیع زمان بقا یکسانی خواهند بود (Klein and Moeschberger 2003; Kleinbaum and Klein 2005; Lawless 2002; Oakes 1998).

مدل های پارامتری: بر خلاف مدل کاکس که مدلی

نیمه پارامتری است و پیش فرض هایی درباره فرم تابع پایه ی آن وجود ندارد اگر یک فرم پارامتری مانند توزیع وایبل، لگ نرمال، لگ لجستیک، نمایی برای تابع پایه در نظر بگیریم یک مدل پارامتری خواهیم داشت (Lawless 2002).

بررسی نمودار مانده های مدل کاکس و مدل های پارامتری نمایانگر برازش بهتر مدل های پارامتری نسبت به مدل کاکس بود. که در بین مدل های پارامتری نیز مدل لگ نرمال و لگ لجستیک نمایانگر برازش مناسب تری به داده ها بودند (شکل های ۱ و ۲)، و معیار آکایکه نیز این نتایج را تایید می کند. جداول ۳ و ۲ نتایج حاصل از تحلیل تک متغیری و چند متغیری برای مدل کاکس و مدل های پارامتری را بر اساس میزان تغییرات استاندارد شده و نسبت خطر (RR, HR) برای تک تک متغیرها را نشان می دهد.

بر اساس معیار آکایکه، مدل لگ نرمال و لگ لجستیک هم در آنالیز تک متغیری و هم در آنالیز چند متغیری از سایر مدل ها کارا تر به نظر می رسند. نتایج حاصل از مدل کاکس و مدل های پارامتری یک اختلاف معنی داری را در بیمارانی که دارای سابقه خانوادگی سرطان می باشند نشان می دهد اگر چه میزان مخاطره در مدل کاکس تقریباً مشابه نتایج حاصل در مدل های پارامتری است ولی با توجه به ملاک آکایکه، مدل لگ لجستیک و بدنبال آن مدل لگ نرمال در آنالیز چند متغیری نتایج بهتری داشتند. همچنین نتایج حاصل از تحلیل چند متغیری نشان می دهد که معیار آکایکه در مدل کاکس بیش از دو برابر مدل های پارامتری است. نتایج حاصل از همه مدل ها در آنالیز تک متغیری میزان خطر بالاتر مرگ را برای بیمارانی که دارای سابقه خانوادگی سرطان می باشند، نشان می دهد ($p < 0.05$). با توجه به معیار آکایکه، مدل لگ لجستیک در تحلیل نتایج این متغیر کارا تر به نظر می رسد که نتایج مدل لگ نرمال با مدل لگ لجستیک نیز شدیداً تطابق دارند. در آنالیز تک متغیری، نتایج حاصل از مدل لگ لجستیک و مدل لگ نرمال یک اختلاف معنی دار بین جنسیت بیمارانی را گزارش می کنند ($p < 0.05$). هیچ از کدام مدل ها نه در آنالیز تک متغیری و نه در آنالیز چند متغیری اثر معنی داری برای متغیرهای سن، محل سکونت، استان، نوع سرطان، روش تشخیص سرطان، میزان

مقایسه کارایی مدل های پارامتری و مدل کاکس از ملاک آکایکه و میزان تغییرات استاندارد شده پارامترها که به صورت $(sv = \hat{\sigma}_\beta / |\hat{\beta}|)$ می باشد، استفاده شده است. معیاری است که به وسیله آکایکه (Akaike) (1974) پیشنهاد شد و هدف آن اندازه گیری نیکویی برازش مدل است. برای مدل های مورد استفاده در این تحقیق AIC از رابطه زیر محاسبه شده است:

$$AIC = -2 * \log(\text{likelihood}) + 2 * (a + c)$$

که a تعداد پارامترهای موجود در مدل است و c ضریب ثابتی است که وابسته به نوع مدل به کار رفته می باشد. و c=1 برای مدل نمایی، c=2 برای مدل وایبل، لگ لجستیک و لگ نرمال است. هر چه قدر مقدار AIC کمتر باشد کارایی مدل بهتر است (Hoesmer and Lemeshow 1999; Klein and Moeschberger 2003; Kleinbaum and Klein 2005). تمامی تحلیل ها با نرم افزارهای SAS 9.1, STATA 8.0 انجام شد و 0.05 به عنوان سطح معنی داری در نظر گرفته شد.

نتایج

در این پژوهش 484 بیمار مبتلا به سرطان گوارش مورد بررسی قرار گرفتند که میانگین سن بیماران 58/3 با انحراف معیار 10/9 بود. که از این تعداد 321 نفر (66/3٪) مرد و 163 (33/7٪) زن بودند. میانگین بقای این بیماران 9/1 ماه و میزان بقای یک ساله، سه ساله و پنج ساله این بیماران به ترتیب 24/0، 16/0 و 15/0 به دست آمد. نسبت انواع سرطان در این بیماران نیز به صورت: مری (2/74٪)، معده (7/22٪) و کولون (1/3٪) بود (جدول شماره 1). از تعداد 484 بیمار تحت بررسی، 41 بیمار در طول این مدت درگذشتند که از این تعداد 33/1٪ زن و 66/9٪ مرد بودند، و 15/1٪ هم چنان زنده بودند یا اطلاعات دقیقی از وضعیت بقای آنها موجود نبود، و به عنوان مشاهدات سانسور شده از راست در نظر گرفته شدند.

(Cox-Snell residual and deviance residual)

استفاده شد. در این مطالعه فرض خطرات متناسب برقرار نبود و نتایج حاصل نشان دادند که مدل های پارامتری به ویژه لگ لجستیک و لگ نرمال از سایر مدل ها کاراتر بودند. که در این میان نیز مدل لگ لجستیک مناسب تر به نظر می رسید. در آنالیز چند متغیری مدل های لگ نرمال و لگ لجستیک به جز سابقه مثبت خانوادگی، بقیه متغیرها تاثیر معنی داری روی میزان بقای بیماران نداشتند. ولی در آنالیز تک متغیری این دو مدل، علاوه بر سابقه مثبت خانوادگی، متغیر جنسیت به عنوان عامل مهم پیشگویی کننده ی بقا در بیماران مبتلا به سرطان دستگاه گوارش شناخته شد؛ بدین مفهوم که مردان با یک افزایش محسوس در میزان خطر مرگ ناشی از بیماری مواجه بودند. اما در مدل کاکس و مدل های نمایی و وایبل جنسیت رابطه معنی داری با بقای بیماران نشان ندادند. این یافته با نتایج بسیاری از مطالعات در این زمینه همسو می باشد (Alidina et al. 2004; Petrequin et al. 1997).

در بررسی انجام شده توسط زالی (Zali 2005) ۷۳ درصد از بیماران را مرد و ۲۷ درصد از مبتلایان را زن تشکیل می دادند. که شیوع بیشتر سرطان گوارش در مردان مطابق با آمارهای منتشر شده از سراسر دنیا است. در مطالعه ما نیز این نتایج تایید می شود. ناردی و اسکمپر (Nardi and Schemper 2003) مدل کاکس و مدل های پارامتری جایگزین را در سه مطالعه بالینی مقایسه کردند. آنها از مانده های میزان انحراف از نرمال (Nardi and Schemper 1999) برای بررسی فرضیات مدل های پارامتری استفاده کردند. در مطالعه ناردی و اسکمپر، مدل وایبل بر اساس معیار میزان تغییرات پارامتر برآورد شده، از سایر مدل ها بهتر بود. در مطالعه ما نیز این وضعیت برای مدل لگ لجستیک برقرار بود. اربه، فریرا و نونز آنتون در یک شبیه سازی، رگرسیون کاکس و مدل زمان شکست شتابیده را مقایسه کردند (Hrbe et al. 2002). آنها از روش پیشنهاد شده استوت (Stute 1993) که برای برازش مدل های رگرسیون

تحصیلات، وضعیت تاهل، شغل، استعمال دخانیات، نژاد و وضعیت اقامت نشان ندادند.

بحث

سرطان دستگاه گوارش در ایران، جزء شایع ترین سرطان ها در شمال ایران است و در سه ردیف نخست جای دارد (Stewart and Kleinhues 2003; Iranian Annual of Cancer Registration 2002). میزانهای بقا در این بیماری نسبتا پایین می باشد و بطور کلی افراد پس از تشخیص قطعی بیماری خود مدت زیادی را زندگی نخواهند کرد (Parkin et al. 2005). در مطالعات مختلف عوامل متعددی به عنوان فاکتورهای موثر بر پیش آگهی بیماری شناخته و معرفی گردیده است (Correa 1985; Eloubeidi et al. 2002; Hangstvedt et al. 1989). مطالعات مختلفی در مورد سرطان های دستگاه گوارش انجام شده است، اما پژوهشگران علوم پزشکی اغلب تمایل دارند که در تحلیل اثر متغیرهای توضیحی بر بقای بیماران، از مدل خطرات متناسب کاکس به جای مدل های پارامتری مشابه استفاده کنند (Royston 2004; Therneau and Grambsch 2000). یک مرور سیستماتیک نشان می دهد که فقط ۵٪ از مطالعاتی که در آنها مدل کاکس استفاده شده، پیش فرض های مورد نیاز این مدل را بررسی کرده اند (Altman et al. 1985). اگر پیش فرض خطرات متناسب برقرار نباشد نتایج مدل کاکس قابل اعتماد نخواهد بود. در نتیجه مدل های پارامتری چون لگ نرمال، لگ لجستیک، وایبل و نمایی در چنین وضعیتی می توانند انتخاب های مناسب تری باشند. این مدل ها با فرض وجود یک توزیع خاص برای متغیر زمان و بدون نیاز به فرض خطرات متناسب، مدل را برازش می دهند (Collett 2003; Hougaard 2000).

هدف از این مطالعه، مقایسه مدل کاکس و مدل های پارامتری (نمایی، وایبل، لگ نرمال و لگ لجستیک) در تحلیل بقای بیماران مبتلا به سرطان دستگاه گوارش بود و برای مقایسه مدل ها از ملاک آکایکه و بررسی مانده ها

وابستگی بین زمانهای بقا می گردد، که پیشنهاد می گردد برای مقابله با پدیده فوق از مدل های شکندگی استفاده شود

نتیجه گیری

نتایج حاصل از این مطالعه نشان داد که سابقه خانوادگی سرطان و جنسیت بیماران می توانند به عنوان عوامل خطر قوی در ایجاد سرطان دستگاه گوارش مد نظر قرار گیرند. با توجه به رد فرضیه خطرات متناسب و نیز با توجه به مقایسات انجام شده (ملاک آکایکه و نمودار مانده‌ها)، مدل لگ نرمال و مدل لگ لجستیک هم در تحلیل چند متغیری و هم در تحلیل تک متغیری نتایج تقریباً مشابهی داشتند. اما بر اساس معیار آکایکه، مدل لگ لجستیک در میان مدل های پارامتری بهترین برازش را دارد و می تواند به عنوان جایگزین مدل کاکس در تعیین عوامل موثر بر بقای بیماران مبتلا به سرطان دستگاه گوارش به کار رود.

خطی با سانسور راست به کار می رود استفاده کردند. نتایج نشان داد چه در وضعیتی که فرض خطرات متناسب برقرار نیست و چه در حالتی که این فرض برقرار است مدل های لگ لجستیک، لگ نرمال و مدل استوت از کاکس کاراترند. آنها همچنین این مقایسه را در مطالعه ای پیرامون بقای بیماران مبتلا به سرطان معده انجام دادند که در این مطالعه فرض خطرات متناسب برقرار نبود و نتایج حاصل نشان-دهنده برازش مناسب برای مدل های استوت و لگ نرمال با برآوردهای مشابه برای پارامترها بود. بردبرن و همکاران (Bradburn et al. 2003) کفایت انواع مدل های پارامتری و خطرات متناسب کاکس را از طریق مانده ها و ملاک آکایکه بررسی کردند. در این مطالعه که بر روی سرطان ریه و تخمدان انجام شد، مدل گامای تعمیم یافته به عنوان کاراترین مدل معرفی شد. از آنجائیکه در بسیاری از مواقع، به دلایل اقتصادی و یا به دلیل اینکه بعضی از عوامل مرتبط با بیماری هنوز نا شناخته اند، اندازه گیری تمام عوامل موثر و مناسب مرتبط با بیماری مورد نظر بسیار دشوار و غیر ممکن است. به همین دلیل لحاظ نکردن این عوامل خطر ناشناخته مشترک باعث ایجاد

جدول ۱- توزیع فراوانی مشخصه های بیماران مبتلا به سرطان دستگاه گوارش (بابل ۷۰-۱۳۶۹)

P-value	(درصد) کل بیماران	(درصد) زن	(درصد) مرد	تعداد
	۴۸۴	۱۶۳ (۳۳/۷)	۳۲۱ (۶۶/۳)	
۰/۲۳۱				محل سکونت
	۲۵۶ (۵۲/۹)	۸۰ (۴۹/۱)	۱۷۶ (۵۴/۸)	شهری
	۲۲۸ (۴۷/۱)	۸۳ (۵۰/۹)	۱۴۵ (۴۵/۲)	روستایی
۰/۱۱۷				استان
	۲۸۸ (۵۹/۵)	۸۹ (۵۴/۶)	۱۹۹ (۶۲/۰)	مازندران
	۱۹۶ (۴۰/۵)	۷۴ (۴۵/۴)	۱۲۲ (۳۸/۰)	گلستان
۰/۰۱۱				نوع سرطان
	۳۵۹ (۷۴/۲)	۱۳۴ (۸۲/۲)	۲۲۵ (۷۰/۱)	مری
	۱۱۰ (۲۲/۷)	۲۷ (۱۶/۶)	۸۳ (۲۵/۹)	معهده
	۱۵ (۳/۱)	۲ (۱/۲)	۱۳ (۴/۰)	کولون
۰/۷۱۳				روش تشخیص سرطان
	۳۵ (۷/۲)	۱۴ (۸/۶)	۲۱ (۶/۵)	کلینیکی
	۳۹ (۸/۱)	۱۳ (۸/۰)	۲۶ (۸/۱)	آندوسکوپی و بیوپسی
	۴۱۰ (۸۴/۷)	۱۳۶ (۸۳/۴)	۲۷۴ (۸۵/۴)	اشعه X
۰/۱۹۲	۱۴۲ (۲۹/۳)	۵۴ (۳۳/۱)	۸۸ (۲۷/۴)	وجود سابقه ی خانوادگی سرطان
< ۰/۰۰۱				میزان تحصیلات
	۵۲ (۱۰/۷)	۶ (۳/۷)	۴۶ (۱۴/۳)	باسواد
	۴۳۲ (۸۹/۳)	۱۵۷ (۹۶/۳)	۲۷۵ (۸۵/۷)	بی سواد
< ۰/۰۰۱				شغل
	۲۵۲ (۵۲/۱)	۲۲ (۱۳/۵)	۲۳۰ (۷۱/۷)	کشاورز
	۷ (۱/۴)	۱ (۰/۶)	۶ (۱/۹)	کارمند
	۲۲۵ (۴۶/۵)	۱۴۰ (۸۵/۹)	۸۵ (۲۶/۵)	سایر
۰/۰۰۴				وضعیت تاهل
	۴۵۹ (۹۴/۸)	۱۴۸ (۹۰/۸)	۳۱۱ (۹۶/۹)	متاهل
	۲۵ (۵/۲)	۱۵ (۹/۲)	۱۰ (۳/۱)	مجرد
< ۰/۰۰۱	۲۱۵ (۴۴/۴)	۳۰ (۱۸/۴)	۱۸۵ (۵۷/۶)	استعمال دخانیات
۰/۵۸۸				نژاد
	۳۲۷ (۶۷/۶)	۱۱۱ (۶۸/۱)	۲۱۶ (۶۷/۳)	آریایی
	۱۲ (۲/۵)	۲ (۱/۲)	۱۰ (۳/۱)	گیلکی
	۱۰۰ (۲۰/۷)	۳۳ (۲۰/۲)	۶۷ (۲۰/۹)	ترکمن
	۴۵ (۹/۲)	۱۷ (۱۰/۵)	۲۸ (۸/۷)	سایر
۰/۰۵۹				وضعیت اقامت
	۴۳۰ (۸۸/۸)	۱۵۱ (۹۲/۶)	۲۷۹ (۸۶/۹)	بومی
	۵۴ (۱۱/۲)	۱۲ (۷/۴)	۴۲ (۱۳/۱)	غیر بومی

جدول ۲- نتایج مدل کاکس و مدل های پارامتری در آنالیز تک متغیری بقای بیماران مبتلا به سرطان دستگاه گوارش

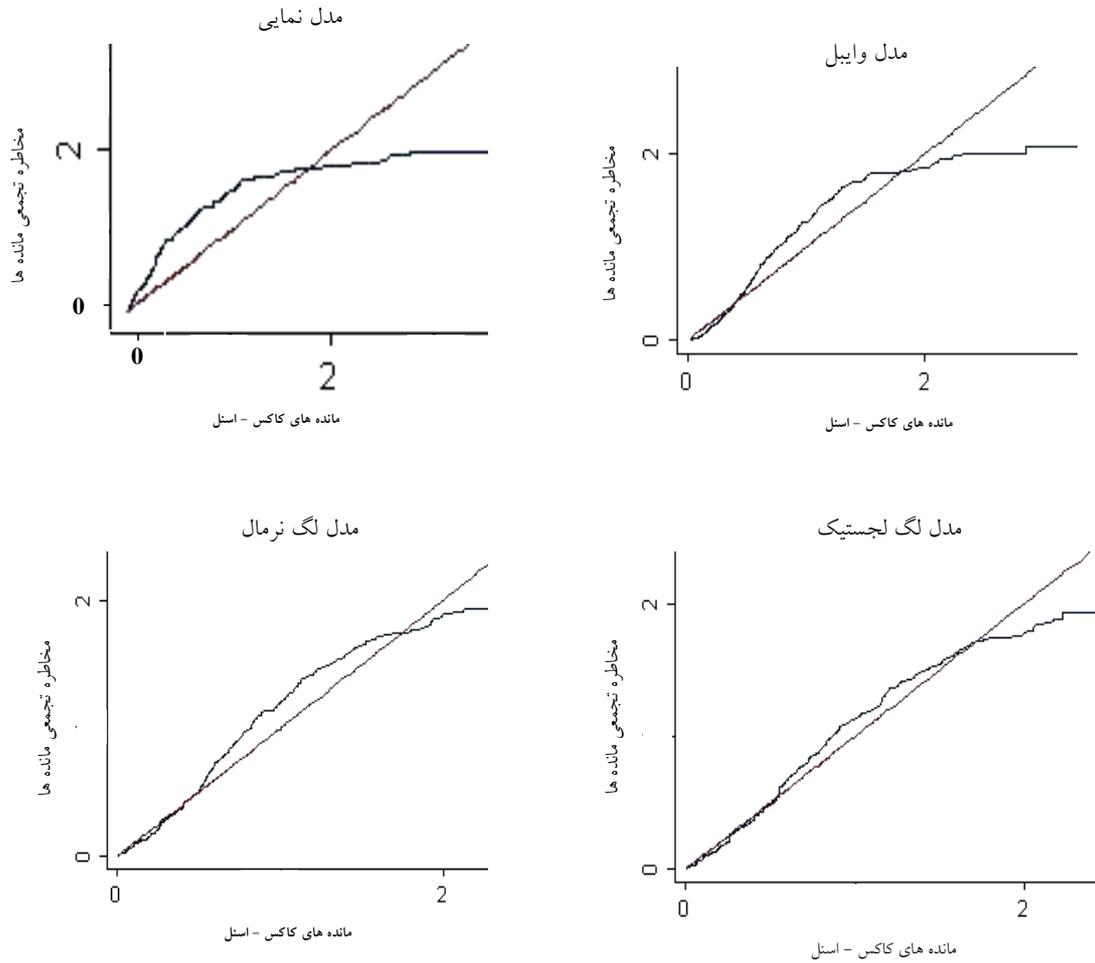
لگ لجستیک		لگ نرمال		وایل		نمایی		کاکس		مشخصه
AIC	SV(RR)	AIC	SV(RR)	AIC	SV(RR)	AIC	SV(RR)	AIC	SV(HR)	
۱۸۰۱/۰۸	۰/۷۱ (۱/۰۱)	۱۸۱۴/۱۸	۰/۶۶ (۱/۰۱)	۱۹۴۱/۱	۰/۶ (۱/۰۰۷)	۲۲۱۲/۱۸	۰/۴ (۱/۰۱)	۴۵۳۸/۶۴	۰/۷۲ (۱/۰۰۶)	سن در زمان تشخیص (سال)
۱۷۹۹/۵۸	۰/۵۳ (۱/۳۶)*	۱۸۱۲/۸۲	۰/۵۲ (۱/۳۹)*	۱۹۴۲/۶۶	۰/۹ (۱/۱۲)	۲۲۱۶/۸۴	۰/۸ (۱/۱۲)	۴۵۳۸/۵۸	۰/۷۲ (۱/۱۵)	جنسیت
۱۸۰۳/۰۲	۴/۷۶ (۰/۹۷)	۱۸۱۶/۴۴	۸/۳۳ (۱/۰۲)	۱۹۴۳/۵۲	۱/۵۹ (۱/۰۶)	۲۲۱۶/۶	۰/۸ (۱/۱۳)	۴۵۴۰/۵۴	۲۰ (۱/۰۰۴)	محل سکونت
۱۸۰۲/۳۲	۱/۱۶ (۰/۸۷)	۱۸۱۵/۳۴	۰/۹۵ (۰/۸۴)	۱۹۴۰/۳۸	۰/۵۳ (۰/۸۳)*	۲۲۰۹/۸	۰/۳۴ (۰/۷۵)*	۴۵۳۸/۵۶	۰/۷۱ (۰/۸۶)	استان
۱۸۰۲/۳۲	۱/۱۶ (۰/۸۷)	۱۸۱۵/۶۶	۱/۱۲ (۰/۸۷)	۱۹۴۰/۰۶	۰/۵۲ (۰/۸۳)	۲۲۰۹/۲۸	۰/۳۵ (۰/۷۶)*	۴۵۳۸/۶۲	۰/۷۴ (۰/۸۸)	نوع سرطان
۱۷۹۷/۵۸	۰/۴۳ (۰/۷)	۱۸۱۱/۳۴	۰/۴۴ (۰/۷۲)	۱۹۳۰/۹	۰/۳ (۰/۷۳)	۲۱۹۲/۴۴	۰/۲۲ (۰/۶۵)	۴۵۳۲/۵۸	۰/۳۸ (۰/۷۸)	روش تشخیصی
۱۷۹۳/۰۴	۰/۳۱ (۱/۶۹)*	۱۸۰۵/۳۸	۰/۳ (۱/۸)*	۱۹۲۶/۷۸	۰/۲۳ (۱/۵۸)*	۲۱۸۱/۳۴	۰/۱۶ (۱/۹۶)*	۴۵۲۸/۸	۰/۲۸ (۱/۴۵)*	وجود سابقه ی خانوادگی سرطان
۱۸۰۰/۵۲	۰/۶۳ (۰/۶۵)	۱۸۱۳/۸۴	۱/۵۳ (۰/۶۵)	۱۹۳۹	۰/۴۷ (۰/۷)*	۲۲۰۸/۳۴	۰/۳۴ (۰/۶۱)*	۴۵۳۷/۴۸	۰/۶ (۰/۷۶)	میزان تحصیلات
۱۸۰۱/۰۴	۰/۷ (۰/۸۹)	۱۸۱۵/۰۲	۰/۸۳ (۰/۹۱)	۱۹۴۲/۷۴	۰/۹۳ (۰/۹۵)	۲۲۱۶/۴۶	۰/۷۷ (۰/۹۴)	۴۵۳۹/۰۲	۰/۸۱ (۰/۹۴)	شغل
۱۷۹۸/۳۲	۰/۴۷ (۲/۲۶)	۱۸۱۱/۴۶	۰/۴۵ (۲/۳)	۱۹۳۵/۹۶	۰/۳۹ (۱/۸۸)	۲۲۰۲/۳	۰/۲۹ (۲/۳۶)	۴۵۳۵/۴۴	۰/۴۸ (۱/۶۷)	وضعیت تاهل
۱۸۰۰/۸۶	۰/۶۷ (۱/۲۶)	۱۸۱۳/۸۲	۰/۶۲ (۱/۳)	۱۹۳۷/۷۸	۰/۴ (۱/۲۷)*	۲۲۰۴/۹۲	۰/۲۷ (۱/۴۳)*	۴۵۳۷/۱۲	۰/۵۴ (۱/۲)	استعمال دخانیات
۱۸۰۱/۱۶	۰/۷۲ (۱/۰۵)	۱۸۱۵/۴	۰/۹۷ (۱/۰۴)	۱۹۴۳	۱/۰۳ (۱/۰۲)	۲۲۱۶/۷۶	۰/۸۳ (۱/۰۲)	۴۵۳۹/۰۸	۰/۸۱ (۱/۰۲)	نژاد
۱۸۰۰/۸۸	۰/۶۸ (۱/۴۴)	۱۸۱۳/۷	۰/۶ (۱/۵۳)	۱۹۴۰/۷	۰/۵۴ (۱/۳۲)	۲۲۱۱/۵۸	۰/۳۷ (۱/۵۱)*	۴۵۳۸/۳۶	۰/۶۶ (۱/۲۶)	وضعیت اقامت

* معنی دار در سطح ۰/۰۵ ، HR : میزان مخاطره ، RR : خطر نسبی، (SV (Standardized Variability) : تغییرات استاندارد شده

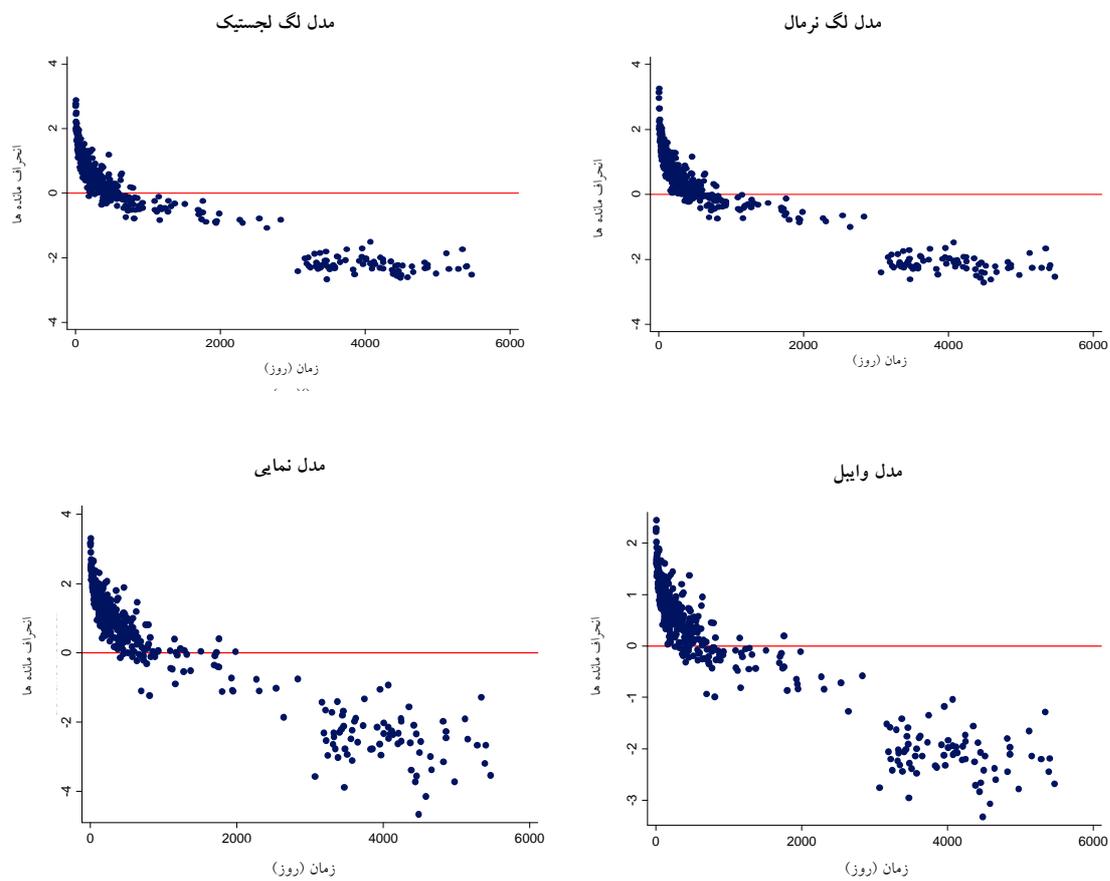
جدول ۳- نتایج مدل کاکس و مدل های پارامتری در آنالیز چند متغیری بقای بیماران مبتلا به سرطان دستگانه گوارش

مشخصه	کاکس		نمایی		وایل		لگ نرمال		لگ لجستیک	
	AIC	SV(HR)	AIC	SV(RR)	AIC	SV(RR)	AIC	SV(RR)	AIC	SV(RR)
سن در زمان تشخیص (سال)	۱/۲۲(۱/۰۲)		۰/۹۹(۱/۰۱)		۱ (۱/۰۱)		۰/۸۷(۱/۰۱)		۰/۹۱(۱/۰۱)	
جنسیت	۱/۰۸(۱/۱۴)		۱/۰۴(۱/۱۶)		۱/۳۹(۱/۱۱)		۰/۷(۱/۳۷)		۰/۸۶(۱/۲۸)	
محل سکونت	۰/۷۷(۱/۱۵)		۰/۷۷(۱/۱۵)		۱/۵۴(۱/۰۷)		۸/۳(۱/۰۲)		۱۰۰(۰/۹۹)	
استان	۰/۷۴(۰/۸۶)		۰/۳۱(۰/۶۸)*		۰/۵(۰/۷۹)*		۱/۲۲(۰/۸۷)		۲/۳۲(۰/۹۳)	
روش تشخیص سرطان	۰/۳۸(۰/۷۷)		۰/۲۱(۰/۶۳)		۰/۳۱(۰/۷۲)		۰/۵۵(۰/۷۶)		۰/۵۲(۰/۷۴)	
نوع سرطان	۱/۶۲(۰/۹۴)		۰/۷۲(۰/۸۷)		۱/۰۲(۰/۹)		۲/۰۴(۰/۹۳)		۲/۷۸(۰/۹۴)	
وجود سابقه ی خانوادگی سرطان	۰/۲۹(۱/۴۶)*	۴۵۲۲/۷۳	۰/۱۹(۱/۸۵)*	۲۱۴۶/۲۴	۰/۲۶(۱/۵۴)*	۱۹۱۸/۱۸	۰/۳(۱/۸۲)*	۱۸۰۰/۴۴	۰/۳(۱/۷۲)*	۱۷۸۶/۹۴
میزان تحصیلات	۰/۵۷(۰/۷۴)		۰/۳۵(۰/۶)		۰/۴۸(۰/۶۹)*		۰/۵۶(۰/۶۲)		۰/۵۳(۰/۶)	
شغل	۷/۳۷(۰/۹۹)		۳/۷(۱/۰۲)		۲۵(۱/۰۱)		۹/۱(۱/۰۱)		۳/۰۳(۰/۹۷)	
وضعیت تاهل	۰/۸۹(۱/۳۳)		۰/۵۷(۱/۵۶)		۰/۷(۱/۴۵)		۰/۷۵(۱/۶۷)		۰/۷۴(۱/۶۷)	
استعمال دخانیات	۱/۲۴(۱/۱)		۰/۴(۱/۳۵)*		۰/۶۳(۱/۲)		۲/۷۸(۱/۰۶)		۶/۲۵(۱/۰۳)	
نژاد	۰/۹۹(۱/۰۲)		۱/۰۲(۱/۰۲)		۱/۴۳(۱/۰۲)		۱/۳۵(۱/۰۳)		۰/۸(۱/۰۴)	
وضعیت اقامت	۰/۸۷(۱/۱۹)		۰/۶۴(۱/۲۸)		۰/۷۷(۱/۲۳)		۰/۷۱(۱/۴۵)		۰/۸۳(۱/۳۵)	

* معنی دار در سطح ۰/۰۵ ، HR : میزان مخاطره ، RR: خطر نسبی ، SV (Standardized Variability) : تغییرات استاندارد شده



شکل ۱ - مانده های کاکس - اسنل در مدل های پارامتری نمایی، وایبل، لگ نرمال و لگ لجستیک خطوط متناظر با مانده های کاکس - اسنل در مدل های لگ نرمال و لگ لجستیک نزدیکتر به خط می باشند که نمایانگر برازش بهتر این مدل ها به داده هاست. این نتایج با معیار آکایکه نیز همخوانی دارد. از آنجا که مدل وایبل (که فرض می کند خطرات متناسب است) برازش خوبی برای داده ها نمی باشد، می توان نتیجه گرفت که فرض خطرات متناسب رد می شود.



شکل ۲ - انحراف مانده ها در مدل های پارامتری نمای، وایبل، لگ نرمال و لگ لجستیک مقایسه انحراف مانده ها نمایانگر انحراف کمتر مدل های لگ نرمال و لگ لجستیک و مناسب تر بودن این مدل ها نسبت به مدل های وایبل و نمای است.

References

- Akaike, H., 1974. A new look at the statistical model identification. *IEEE Transactions on Automatic Control*, 19, pp. 716-723.
- Alidina, A., Gaffar, A., Hossain, F., Islam, M., Vaziri, I. and Burney, I., 2004. Survival data and prognostic factors seen in Pakistani patients with esophageal cancer. *Ann Oncol*, 15, pp. 118-122.
- Altman, D.G., Destavola BL., Love SB. and Stepniowska KA., 1985. Review of survival analyses published in cancer journals. *British Journal of Cancer*, 72, pp.511-518.
- Andersen, P.K. and Keiding N., 2006. *Survival and Event History Analysis*, John Wiley & Sons Ltd.
- Berrino, F., 1999. Survival of cancer patients in Europe: the Eurocare-2 study. International Agency for Research on Cancer. *Oxford University Press, Oxford*.
- Boccia, B., 2009. Genetic Determinants of Gastric Cancer. Rome, Erasmus university Rotterdam.
- Bollschweiler, E., Wolfgarten, E., Nowroth, T., Rosendahl, U., Moing, S.P. and Holscher, A.H., 2002. Vitamin intake and risk of subtypes of esophageal cancer in Germany. *J Cancer Res Clin Oncol* 128, pp.575-580.
- Bradburn, M. J., Clark, T.G., Love, S.B. and Altman, D.G., 2003. Survival Analysis Part III: Multivariate data analysis – choosing a model and assessing its adequacy and fit. *British Journal of Cancer*, 89, pp.605 – 611.
- Collett, D., 2003. *Modelling survival data in medical research* Chapman & Hall/CRC.
- Correa, P., 1985. Clinical implications of recent developments in gastric cancer pathology and epidemiology. *Semin Oncol* 12, pp.2-10.
- Cox, D.R., 1972. Regression models and life tables(with Discussion). *Journal of the Royal statistical society ,Series B*, 34, pp.187-220.
- Efron, B., 1977. The efficiency of Cox's likelihood function for censored data. *Journal of the American Statistical Association*, 72, pp.557-565.
- Eloubeidi, M.A., Desmond, R., Arguedas, M.R., Reed, C.E. and Wilcox, C.M., 2002. Prognostic factors for the survival of patients with esophageal carcinoma in the U.S: the importance of tumor length and lymph node status. *Cancer*, 95, pp.1434-1443.
- Ferlay, J., Bray, F., Pisani, P. and Parkin, D.M., 2004. Globocan 2002: cancer incidence. Mortality and prevalence worldwide. *IARC cancer base no. 5, version 2.0. Lyon (France): IARC Press*.
- Ghadimi, R., Taheri, H., Suzuki, S., Kashifard, M., Hosono, A., Esfandiary, I., Moghadamnia, 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, pp.192-95.
- Glade, M. J., (Nutrition 1999). Food, nutrition, and the prevention of cancer: a global perspective. American Institute for Cancer Research / World Cancer Research Fund. *American Institute for Cancer Research*, 1997, 15, pp.523-526.
- Hangstvedt, T., Viste A., Eide, G.E., Real, C. and Soreide, O., 1989. The survival benefit of resection in patients with advanced stomach cancer: the Norwegian multicenter experience. *World J Surg*, 13, pp.617-21.
- Hoesmer, D. and Lemeshow, S., 1999. *Applied Survival Analysis*, New York: Wiley.
- Hougaard, P., 2000. *Analysis of Multivariate Survival Data*, New York, Springer-Verlag, Inc
- Hrbe, J., Ferreira, E. and Nunezaton, V., 2002. Comparing proportional hazards and accelerated failure time models for survival analysis. *Statistics in Medicine*, 21, pp. 3493-3510.
- Iranian Annual of Cancer Registration., 2002. 2001-2002 .Tehran, Iran: Cancer Office, Center for Disease Control,

- Deputy for Health, Ministry of Health and Medical Education [In Persian].
- Klein, J.P. and Moeschberger, M.L., 2003. *Survival Analysis : Techniques for Censored and Truncated Data*, New York, Inc., Springer-verlag.
- Kleinbaum, D.G. and Klein, M., 2005. *Survival Analysis A Self-Learning Text.*, New York, Springer-verlag, Inc.
- Larson, P., 2007. Patients with a family history of cancer a guide to primary care. *sussex cancer network*, 2, pp.1-15.
- Lawless, J.F., 1998. Parametric models in survival analysis. In *Encyclopaedia of Biostatistics. Armitage P, Colton T (eds). Wiley: New York*, pp.3254-3264.
- Lawless, J.F., 2002. *Statistical Models and Methods for Lifetime Data*, 2nd Ed. Wiley, New York.
- Mohebbi, M., Mahmoodi, M., Wolfe, R., Nourijelyani, K., Mohammad, K. and Zeraati, H., 2008. Geographical spread of gastrointestinal tract cancer incidence in the Caspian Sea region of Iran: spatial analysis of cancer registry data. *BMC Cancer* 8, p.137.
- Mosavi, M. and Ramezani, H., 2005. National report on registered cancer cases in 2005. Tehran, Iran: Cancer Office, Centre for Disease Control, Deputy for Health, Ministry of Health and Medical Education. [In Persian].
- Munoz, S., Ferraroni, M. and Vecchia, C., 1997. Gastric Cancer Risk Factors in Subjects with Family History. *Cancer epidemiology, Biomarkers & prevention*, 6, pp.137-40.
- Naghavi, M., 2005. Iranian annual of national death registration report. Tehran; Ministry of Health and Medical Education. [In Persian].
- Naghavi, N., 2004. Death report from 23 provinces in Iran. *1st edition. Tehran: Ministry of Health.*
- Nardi, A. and Schemper, M., 2003. Comparing cox and parametric models in clinical studies. *Statistics in Medicine*, 22, pp. 3597-3610.
- Nardi, A. and Schemper, M., 1999. New residuals for Cox regression and their application to outlier screening. *Biometrics*, 55, pp.523-529.
- Nelson, C.P., Lambert, P.C., Squire, I.B. and Jones, D.R., 2007. Flexible Parametric Models for Relative Survival, with Application in Coronary Heart Disease. *Statistics in Medicine*, 26, pp.5486-5498.
- Ngandu, N.H., 1997. An Empirical Comparison of Statistical Tests For Assessing the Proportional Hazards Assumption of Cox's Model. *Statistics in Medicine.*, 16, pp. 611-626.
- Oakes, D., 1983. Comparison of Models For Survival Data. *Statistics in Medicine.*, 2, pp. 305-311.
- Parkin, D.M., Bray, F., Ferlay, J. and Pisani, P., 2005. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin*, 55, pp.74-108.
- Parkin, D.M., Pisani, P. and Ferlay, J., 1999. Estimates of the worldwide incidence of 25 major cancers in 1990. *Int J Cancer* 80, pp.827-41.
- Petrequin, P., Huguier, M., Lacaine, F. and Houry, S., 1997. Surgically treated esophageal cancers: predictive model of survival. *Gastroenterol Clin Biol*, 21, pp.12-6.
- Pramil, N.S., and Gary, E.F., 1998. Dietary Risk Factors for Colon Cancer in a Low-risk Population. *American Journal of Epidemiology*, 148, pp.761-74.
- Royston, P., 2004. Flexible parametric alternatives to the cox model: update. *The Stata Journal*, 4, pp.98-101.
- Ruth, K., Garabrant, D., Yu, M.C. and Mack, T., 1989. A Case-Control Study of Occupational and Dietary Factors in Colorectal Cancer in Young Men by Subsite. *Cancer research*, 49, pp.5459-68.
- Sajadi, A., Nouraie, M., Mohagheghi, M.A., Mousavi-Jarrahi, A., Malekzadeh, R. and Parkin, D.M., 2005. Cancer occurrence in Iran in 2002, an International perspective. *Asian Pacific J Cancer Prev*, 6, pp.359-63.
- Sajadi, A., Malekzadeh, R., Derakhshan, M.H., Sepehr, A., Nouraie, M. and Sotoudeh, M., 2003. Cancer occurrence in Ardabil: results of a population-based

- cancer registry from Iran. *Int J Cancer*, 107, pp.113-8.
- Sajadi, A., Nourai, M. and Mohagheghi, M.A., 2005. Cancer Occurrence in Iran in 2002, an International Perspective: *Asian Pacific of Cancer Prevention* 6, pp.359-363.
- Stewart, B.W. and Kleihues, P., 2003. World cancer report. Lyon: IARC Press-WHO. pp.198-202.
- Stute, W., 1993. Consistent estimation under random censorship when covariables are present. *Journal of Multivariate Analysis*, 45, pp.89-103.
- Therneau, T. and Grambsch, P., 2000. Modeling Survival Data: Extending the Cox Model. *New York, Springer-Verlag*.
- Yazdanbod, A., Arshi, S., Derakhshan, M.H., Sajadi, A.R. and Malekzadeh, R., 2001. Gastric cardia cancer; the most common Type of Upper Gastrointestinal cancer in Ardebil, Iran: An Endoscopy Clinic experience. *Arch Iran Med*, 4, pp.76-79.
- Yazdanbod, A., Nasser, S. and Malekzadeh, R., 2004. Upper gastrointestinal cancer in Ardabil, North West of Iran: A review. *Arch Iranian Med* 7, pp.173-177.
- Zali, M., 2005. Indices related to gastric cancer in Tehran and seven city provinces in the years 1999 to 2002. *J of Islamic Azad University Med*, 15, pp.15-8.
- Zendehdel, K., Nyren, O., Edberg, A. and Ye, W., 2007. Risk Indicators for Esophageal Cancer Some Medical Conditions and Tobacco-Related Factors. *Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden*.