

Determining the postoperative survival in patients with gastric cancer and the associated factors using Cox and Lin-Ying additive hazards models

Maroufizadeh S(M.Sc)¹, Hajizadeh E(PhD)^{1*}, Baghestani AR(PhD)², Fatemi SR(M.D)³

1- Department of Biostatistics, Tarbiat Modares University, Tehran, Iran

2- Department of Mathematics, South Tehran Branch of Islamic Azad University, Tehran, Iran

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

Received: 7 Feb 2011, Accepted: 13 Jun 2011

Abstract

Background: Gastric cancer is a common and lethal disease throughout the world. This study was designed and carried out to determine the five-year survival rate of gastric cancer patients who had undergone surgical treatment at Taleghani Hospital of Tehran, and to assess its associated factors.

Materials and Methods: In this historical-cohort study, information obtained from a total of 213 gastric cancer patients who underwent surgery at Taleghani Hospital of Tehran between 2003 and 2008 was included. In the analyses, Kaplan-Meier method, log-rank test, Cox proportional hazards model, and Lin-Ying additive hazards model were used.

Results: The five-year survival rate and the median life expectancy in the studied patients were 14.6% and 29.6 months, respectively. Two covariates showed significant impacts on the gastric cancer patients' data in both models: age at diagnosis and tumor size. We found that pathologic stage was significant under the Lin-Ying model ($P=0.043$); however, it was not significant under the Cox model ($P=0.069$). Other clinicopathological characteristics were not statistically significant ($P>0.05$).

Conclusion: Since Cox and Lin-Ying models consider different aspects of the association between risk factors and the study outcome, it seems desirable to use both of them as complementary models but not as alternative models to obtain a more comprehensive understanding of data. This study showed that the early detection of patients in younger ages and in primary stages is important to decrease the risk of death in patients with gastric cancer and to increase the survival rate.

Keywords: Cox proportional hazards model, Gastric cancer, Lin-Ying additive hazards model, Survival

*Corresponding author:

Address: Department of Biostatistics, Faculty of Medical Sciences, Tarbiat Modares University, Tehran, Iran
Email: hajizadeh@modares.ac.ir

تعیین بقای مبتلایان به سرطان معده پس از جراحی و عوامل مؤثر بر آن با استفاده از مدل‌های کاکس و مخاطرات جمعی لین-یانگ

سامان معروفی‌زاده¹، ابراهیم حاجی‌زاده^{2*}، احمدرضا باغستانی³، سید رضا فاطمی⁴

- 1- دانشجوی کارشناسی ارشد آمار زیستی، گروه آمار زیستی، دانشگاه تربیت مدرس، تهران، ایران
- 2- دانشیار، دکترای تخصصی آمار زیستی، گروه آمار زیستی، دانشگاه تربیت مدرس، تهران، ایران
- 3- استادیار، دکترای تخصصی آمار زیستی، گروه ریاضی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد تهران جنوب، تهران، ایران
- 4- استادیار، فوق تخصص بیماری‌های گوارش، مرکز تحقیقات بیماری‌های گوارش و کبد، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران

تاریخ دریافت: 89/11/19 تاریخ پذیرش: 90/3/25

چکیده

زمینه و هدف: سرطان معده یکی از بیماری‌های شایع و کشنده در سراسر جهان است. این مطالعه با هدف تعیین بقای پنج ساله بیماران مبتلا به سرطان معده جراحی‌شده در بیمارستان طالقانی تهران و بررسی برخی عوامل مؤثر بر آن طراحی و اجرا شده است.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه همگروهی تاریخی، تعداد 213 بیمار مبتلا به سرطان معده که طی سال‌های 1382 تا 1387 در بیمارستان طالقانی تهران تحت عمل جراحی قرار گرفتند وارد مطالعه شدند. برای تحلیل داده‌ها از روش کاپلان-مایر، آزمون لگاریتم رتبه‌ای، مدل مخاطرات متناسب کاکس و مدل مخاطرات جمعی لین-یانگ استفاده گردید.

یافته‌ها: میزان بقای پنج ساله بیماران مورد بررسی 14/6 درصد و میانگین طول عمر در این بررسی 29/6 ماه به دست آمد. متغیرهای سن هنگام تشخیص و اندازه تومور در هر دو مدل کاکس و لین-یانگ اثر معنی‌داری بر بقای بیماران داشتند ($p < 0/05$). مرحله پاتولوژی بر اساس مدل لین-یانگ اثر معنی‌داری بر بقای بیماران داشت ($p = 0/043$). در صورتی که تحت مدل کاکس معنی‌دار نبود ($p = 0/069$). سایر عوامل اثر معنی‌داری بر بقای بیماران نداشتند ($p > 0/05$).

نتیجه‌گیری: چون هر یک از مدل‌های کاکس و لین-یانگ، جنبه‌های متفاوتی از رابطه بین عوامل خطر و متغیر پاسخ را بررسی می‌کنند، مطلوب است که از هر دو مدل نه به عنوان یک روش جایگزین بلکه به عنوان روش تکمیلی جهت دریافت درک دقیق و کامل‌تری از داده‌ها استفاده شود. این مطالعه نشان داد که تشخیص سرطان معده در سنین پایین‌تر و مراحل اولیه بیماری، منجر به کاهش خطر مرگ و افزایش قابل توجهی در میزان بقای بیماران می‌گردد.

واژگان کلیدی: مدل مخاطرات متناسب کاکس، سرطان معده، مدل مخاطرات جمعی لین-یانگ، بقا

*نویسنده مسئول: تهران، تقاطع بزرگراه جلال آل احمد و چمران، دانشگاه تربیت مدرس، دانشکده علوم پزشکی، گروه آمار زیستی
Email: hajizadeh@modares.ac.ir

مقدمه

سرطان معده رشد بدون کنترل سلول‌های بدخیم در معده می‌باشد که چهارمین سرطان شایع و دومین علت مرگ ناشی از سرطان در سراسر جهان می‌باشد. هر ساله در جهان، بیش از 934 هزار مورد جدید گزارش می‌شود و سالیانه بیش از 750 هزار نفر از این سرطان در سطح جهان فوت می‌کنند (1). حدود 60 درصد کل موارد در کشورهای در حال توسعه به خصوص در آسیای شرقی رخ می‌دهد (2). در ایران برخلاف کشورهای اروپای غربی، آمریکای شمالی و ژاپن، شیوع سرطان معده طی سه دهه گذشته رو به افزایش بوده است (3). سرطان معده شایع‌ترین نوع سرطان در بین مردان ایرانی و سومین سرطان شایع در بین زنان ایرانی پس از سرطان‌های سینه و کولورکتال است (4) و علت اصلی مرگ و میر ناشی از سرطان در هر دو جنس می‌باشد (5).

به طور معمول پیش‌آگهی سرطان معده وخیم بوده و بقای پنج ساله بیماران مبتلا به سرطان معده پس از جراحی در سوئیس 22 درصد، چین 29/6 درصد، فرانسه 30 درصد و در ایالات متحده آمریکا 37 درصد گزارش شده است (6-9). بقای بیماران مبتلا به سرطان معده در چند دهه گذشته اندکی بهبود یافته، که به احتمال زیاد به علت پیشرفت در جراحی و یا روش‌های بیهوشی و مراقبت‌های کلی است (10). اگرچه به نظر می‌رسد بروز این سرطان رو به کاهش باشد، اما همچنان نزدیک به 50 درصد موارد تشخیص این سرطان در مراحل پیشرفته آن است (11). مطالعات متعددی در زمینه بررسی عوامل مؤثر بر بقای بیماران مبتلا به سرطان معده انجام شده است. سن هنگام تشخیص بیماری، اندازه تومور، مرحله بیماری، درجه تمایز تومور، وجود متاستاز و نوع عمل جراحی از عوامل مؤثر بر بقا در سرطان معده عنوان شده‌اند (12-15).

یکی از ابعاد تحلیل بقا مدل‌سازی 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 بقا اشاره کرد (16). به طور کلی دو نوع مدل رگرسیونی برای داده‌های بقا وجود دارد: مدل مخاطرات متناسب کاکس به عنوان یک روش نیمه پارامتری (17) و مدل‌های شتاب‌دار زمان شکست از قبیل مدل وایبل، نمایی، لگ نرمال و غیره به عنوان روش‌های پارامتری (16). مدل مخاطرات متناسب کاکس یک مدل ضربی است؛ به عبارتی دیگر در این مدل متغیرهای کمکی بر تابع خطر پایه به صورت ضربی عمل می‌کند (16). همچنین، مدل‌های پارامتری نیز ضربی هستند. مدل کاکس به طور گسترده در مطالعات داده‌های بقا به کار می‌رود، بیشتر مطالعات پیش‌آگهی‌کننده بقا در بیماران مبتلا به سرطان معده نیز با استفاده از مدل کاکس تحلیل شده است (18). یک مدل جایگزین، مدل مخاطرات جمعی لین-یانگ (Lin-Ying additive hazards model) است که بیشترین ارتباط را با مدل کاکس دارد (19). در این مدل متغیرهای کمکی به صورت جمعی بر تابع خطر پایه عمل می‌کند. در مدل لین-یانگ ارتباط بین متغیرهای کمکی و متغیر پاسخ بر حسب تفاوت خطر یا خطر اضافی بیان می‌شود در حالی که در مدل کاکس بر حسب نسبت خطر بیان می‌شود. از نقطه نظر سلامت عمومی در درک رابطه بین عوامل خطر و رخداد بیماری، تفاوت خطر در مقایسه با نسبت خطر می‌تواند مهم‌تر باشد (20).

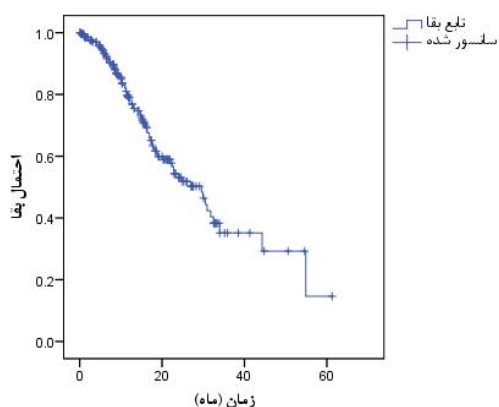
در این مطالعه با استفاده از روش‌های آماری از قبیل کاپلان-مایر، آزمون لگ-رتبه، مدل مخاطرات متناسب کاکس و مدل مخاطرات جمعی لین-یانگ به بررسی عوامل پیش‌آگهی‌کننده بقا در بیماران مبتلا به سرطان معده پرداختیم.

مواد و روش‌ها

در این مطالعه همگروهی گذشته‌نگر، پس از حذف داده‌هایی که مشاهدات گمشده داشتند، تعداد 213 بیمار با تشخیص قطعی سرطان معده در گزارش پاتولوژی که طی سال‌های 1382 تا 1387 در بخش گوارش بیمارستان طالقانی تهران تحت عمل جراحی قرار گرفتند وارد مطالعه

یافته‌ها

در این مطالعه 154 نفر (72/3 درصد) از بیماران مرد و بقیه زن بودند. میانگین سن هنگام تشخیص بیماران $58/6 \pm 12/8$ سال بود. میانگین و میانه بقای این بیماران به ترتیب 31/2 ماه و 29/6 ماه بود و میزان بقای یک ساله، سه ساله و پنج ساله بیماران به ترتیب 0/79، 0/35 و 0/14 به دست آمد (نمودار 1). در کل، 77 (36/2 درصد) بیمار فوت نمودند و 136 (63/8 درصد) بیمار در انتهای مطالعه زنده بودند یا اطلاعات دقیقی از وضعیت بقای آنها موجود نبود (سانسور از راست). با استفاده از باقیمانده‌های اسکنفیلد (Schoenfeld) مشاهده شد که فرض متناسب بودن خطرات (Proportional Hazards Assumption) برقرار می‌باشد (که در اینجا آورده نشده است). 191 (89/7 درصد) بیمار هنوز به مرحله متاستاز نرسیده بودند، 158 (74/2 درصد) بیمار اندازه تومور آنها بیش تر از 35 میلی‌متر و 162 (76/1 درصد) بیمار نوع هیستوپاتولوژی آنها آدنوکارسینوما بود. 59 (27/7 درصد) بیمار از نظر متاستاز غدد لنفاوی در مرحله N1، 128 (60/1 درصد) در مرحله N2 و 133 (62/4 درصد) بیمار از نظر پاتولوژی در مراحل پیشرفته قرار داشتند. توزیع فراوانی مشخصه‌های بیماران در سطوح متغیرهای مورد بررسی و نتایج آزمون لگ-رتبه در جدول 1 نشان داده شده است.



نمودار 1. تابع بقای بیماران مبتلا به سرطان معده

شدند. اطلاعات این بیماران توسط مرکز تحقیقات بیماری‌های گوارش و کبد دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی تهران جمع‌آوری گردید. هم‌چنین این پژوهش در کمیته اخلاق مرکز تحقیقات بیماری‌های گوارش و کبد بیمارستان طالقانی تهران با شماره مجوز A2212 به تصویب رسیده است. از طریق بازخوانی پرونده‌های بیماران و پیگیری تلفنی مدت زمان بقای آنها پس از عمل جراحی مورد بررسی قرار گرفت. در این پژوهش 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 شدند. برای همه بیماران و بر اساس اطلاعات موجود در پرونده بیمارستانی، ویژگی‌های دموگرافیک شامل سن هنگام تشخیص بیماری، جنسیت، ویژگی‌های بالینی و پاتولوژیک شامل وجود متاستاز، اندازه تومور، نوع هیستوپاتولوژی، متاستاز غدد لنفاوی و مرحله پاتولوژی آنها استخراج و در پایگاه اطلاعاتی مرکز ثبت گردید و در تحلیل بقا از آنها استفاده شد. وضعیت متاستاز به سایر اندام‌ها به صورت نداشته (M0) و داشته (M1)، مرحله پاتولوژی به صورت مراحل اولیه (I و II) و پیشرفته (III و IV)، متاستاز غدد لنفاوی به صورت N1 (متاستاز در 1-6 غده لنفاوی ناحیه‌ای)، N2 (متاستاز در 7-15 غده لنفاوی ناحیه‌ای) و N3 (متاستاز در بیشتر از 15 غده لنفاوی ناحیه‌ای) مبتنی بر سیستم American Joint Committee on Cancer AJCC از دسته‌بندی TNM تعریف شد (21). برآورد تابع بقا با استفاده از روش کاپلان مایر انجام و توسط آزمون لگ-رتبه مقایسه گردید، هم‌چنین جهت بررسی عوامل مؤثر بر بقای بیماران از مدل مخاطرات متناسب کاکس و مدل مخاطرات جمعی لین-یانگ استفاده شد. برای تجزیه و تحلیل داده‌ها از نرم‌افزارهای SPSS نسخه 16 و SAS نسخه 9/1 استفاده شد (22) و سطح معنی‌داری کمتر 0/05 در نظر گرفته شد.

زمان بقا بیمارانی که اندازه تومور آنها بزرگتر از 35 میلی‌متر بود به طور معنی‌داری کمتر از بیمارانی بود که اندازه تومور آنها کوچکتر از 35 میلی‌متر بود ($p=0/001$)؛ هم‌چنین طول عمر بیمارانی که از لحاظ پاتولوژی در مرحله پیشرفته بودند به طور قابل ملاحظه‌ای کمتر از بیمارانی بود که در مرحله اولیه قرار داشتند ($p=0/024$). اگرچه طول

عمر بیمارانی که متاستاز داشتند کمتر از بیمارانی بود که متاستاز نداشتند ولی این تفاوت به لحاظ آماری معنی‌دار نبود ($p=0/204$). با توجه به نتایج آزمون لگ-رتبه، متغیرهای جنسیت، نوع هیستوپاتولوژی و متاستاز غدد لنفاوی تأثیر معنی‌داری بر بقای بیماران نداشتند (جدول 1).

جدول 1. عوامل دموگرافیک و بالینی در بیماران مبتلا به سرطان معده و نتایج آزمون لگ-رتبه

جنسیت	تعداد (درصد)	خطای معیار (میانگین)	آماره لگ-رتبه	p
زن	59 (27/7)	32/24 (3/40)	0/49	0/480
مرد	154 (72/3)	30/19 (2/73)		
متاستاز به سایر اندام‌ها			1/61	0/204
نداشته	191 (89/7)	32/36 (2/41)		
داشته	22 (10/3)	25/36 (4/50)		
اندازه تومور			10/39	0/001
کمتر از 35 میلی‌متر	55 (25/8)	41/42 (4/58)		
بیشتر از 35 میلی‌متر	158 (74/2)	27/30 (2/15)		
نوع هیستوپاتولوژی			1/32	0/515
آدنوکارسینوما	162 (76/1)	31/11 (2/46)		
سلول‌های نگین انگشتری	26 (12/2)	35/84 (6/58)		
سایر	25 (11/7)	22/21 (2/58)		
متاستاز غدد لنفاوی			0/88	0/642
N1	59 (27/7)	31/51 (4/25)		
N2	128 (60/1)	29/29 (2/39)		
N3	26 (12/2)	36/39 (5/41)		
مرحله پاتولوژی			5/10	0/024
اولیه (I و II)	80 (37/6)	36/80 (3/79)		
پیشرفته (III و IV)	133 (62/4)	26/29 (2/00)		

بر اساس نتایج تحلیل چند متغیری مدل کاکس، متغیرهای سن هنگام تشخیص (95 CI: 1/006-1/048) درصد، ($HR=1/027$) و اندازه تومور (95 CI: 1/44-5/08) درصد، ($HR=2/70$) با طول عمر بیماران ارتباط معنی‌دار داشتند. اگرچه نسبت خطر بیمارانی که در مرحله پاتولوژی پیشرفته بودند بیشتر از بیمارانی بود که در مرحله اولیه بودند (95 CI: 0/95-3/64) درصد، ($HR=1/86$) ولی این تفاوت به لحاظ آماری معنی‌دار نبود ($p=0/069$). نتایج تحلیل

چندمتغیری مدل لین-یانگ نشان‌دهنده خطر بالاتر مرگ برای بیماران مسن‌تر ($p=0/039$)، با اندازه تومور بزرگتر از 35 میلی‌متر ($p<0/001$) و در مرحله پاتولوژی پیشرفته ($p=0/043$) بود. در هیچ‌کدام از مدل‌های کاکس و لین-یانگ اثر معنی‌داری برای جنسیت، وضعیت متاستاز، نوع هیستوپاتولوژی و متاستاز غدد لنفاوی مشاهده نشد (جدول 2).

جدول 2. نتایج حاصل از تحلیل چندمتغیری عوامل مرتبط با بقای بیماران مبتلا به سرطان معده با استفاده از مدل مخاطرات متناسب کاکس و مدل مخاطرات جمعی لین-یانگ

مدل مخاطرات متناسب کاکس	مدل مخاطرات جمعی لین-یانگ		
	ضریب رگرسیون	خطای معیار	p
سن هنگام تشخیص	0/027	0/010	1/027
جنسیت	-	-	1
زن	0/227	0/279	1/255
مرد	-	-	1
متاستاز به سایر اندامها	0/322	0/344	1/380
نداشته*	-	-	1
داشته	0/322	0/344	1/380
اندازه تومور	-	-	1
کمتر از 35 میلی متر*	0/993	0/322	2/700
بیشتر از 35 میلی متر	-	-	1
نوع هیستوپاتولوژی	-	-	1
آدنوکارسینوما*	0/127	0/491	0/881
سلولهای نغین انگشتری	0/232	0/354	1/261
سایر	-	-	1
متاستاز غدد لنفاوی	-	-	1
N1	-0/471	0/352	0/624
N2	-0/626	0/504	0/535
N3	-	-	1
مرحله پاتولوژی	-	-	1
اولیه (I و II)*	0/622	0/343	1/862
پیشرفته (III و IV)	-	-	1

رده مرجع

بحث

مبنای مجهول عمل می‌کنند. در مطالعه حاضر، به طور مشابه متغیرهای یکسانی در هر دو مدل به عنوان عوامل تأثیرگذار بر بقای بیماران مبتلا به سرطان معده مشخص گردید؛ با این حال، مقایسه ضرایب به دست آمده از هر دو مدل مشکل است. در مدل کاکس، ارتباط بین متغیرهای کمکی و طول عمر (زمان بقا) بر حسب نسبت خطر بیان می‌شود در حالی که در مدل لین-یانگ بر حسب تفاوت خطر یا خطر اضافی بیان می‌شود.

در مطالعه حاضر میزان بقای پنج ساله بیماران 14/6 درصد به دست آمد که با مطالعات مقیمی دهکردی و همکاران (23) در مرکز ثبت تومور استان فارس (بقای پنج ساله: 16 درصد)، زراعتی و همکاران (24) در انستیتو کانسر ایران (بقای پنج ساله: 18/6 درصد) و خدمت و همکاران (25) در بیمارستان بقیه الله (عج) (بقای پنج ساله: 11 درصد) تقریباً

اگرچه با بهبود روش‌های زندگی در طی دهه‌های اخیر شیوع سرطان معده کاهش یافته است اما هنوز هم سرطان معده دومین علت مرگ و میر ناشی از سرطان در سراسر دنیا است. در ایران نیز، سرطان معده اولین علت مرگ و میر ناشی از سرطان در هر دو جنس است و مطالعات مختلفی در مورد آن انجام شده است. در این مطالعه، عوامل مرتبط با بقای بیماران مبتلا به سرطان معده با استفاده از روش کاپلان-مایر، آزمون لگ-رتبه، مدل کاکس و مدل مخاطرات جمعی لین-یانگ تحلیل شد. مقایسه مستقیم مدل مخاطرات متناسب کاکس و مدل مخاطرات جمعی لین-یانگ مشکل است، چون ضرایب مدل کاکس به صورت ضریبی بر تابع مخاطره مبنای عمل می‌کنند در حالی که در مدل لین-یانگ این ضرایب به صورت جمعی بر تابع مخاطره

همخوان است. این در حالی است که میزان بقای 5 ساله در مطالعه حاضر نسبت به بسیاری از کشورها چون آمریکا، فرانسه، سوییس و چین کمتر است (9-6). پایین بودن میزان بقا ممکن است از آنجا ناشی شود که بیماران ایرانی معمولاً در مراحل پیشرفته‌تر مراجعه نموده و بیماری در شرایطی تشخیص داده می‌شود که درمان مناسب آن امکان زیادی ندارد. در مطالعه حاضر نسبت مرد به زن در بین 213 بیمار 1:2/61 بود که این یافته با برخی مطالعات هم‌خوان و با برخی ناهم‌خوان است؛ این نسبت در مطالعات مقیمی دهکردی و همکاران (23) 1:2/17، خدمت و همکاران (25) 1:2/60، بیگلریان و همکاران (26) 1:2/81 و روشنایی و همکاران (27) 1:3/03 بود.

همان‌گونه که انتظار داشتیم با افزایش سن بیماران از طول عمر آنها به‌طور معنی‌داری کاسته می‌شود که با مطالعات انجام شده در سایر کشورها هم‌خوانی دارد (30-28). در مطالعات انجام شده در ایران نیز ملاحظه شده است که طول عمر بیماران در گروه‌های سنی بالاتر، کمتر از گروه‌های سنی پایین‌تر است (23، 26، 27). در مطالعه حاضر ارتباط معنی‌داری بین جنسیت و طول عمر بیماران مشاهده نشد که با بعضی از مطالعات ایرانی و خارجی هم‌خوان است (26-23، 33-30). برخی از مطالعات میزان بقای بهتری برای زنان و خطر مرگ بالاتری برای مردان گزارش کرده‌اند (27، 34-36)؛ به نظر می‌رسد یکی از دلایل عدم ارتباط بین جنسیت و بقای بیماران در مطالعه حاضر به علت کم‌بودن افراد مورد مطالعه باشد.

متغیر وضعیت متاستاز در مدل‌های مختلف اثر معنی‌دار بر بقا نداشت، اگرچه میزان خطر بیماری که دچار متاستاز بوده‌اند بیشتر از بیمارانی بود که متاستاز نداشتند ولی این تفاوت به‌لحاظ آماری معنی‌دار نبوده است. در اکثر مطالعات ایرانی و خارجی بیمارانی که دچار متاستاز بوده‌اند میزان بقای کمتری نسبت به سایر بیماران داشته‌اند (23، 27، 30-33). اندازه تومور یکی دیگر از عوامل مؤثر بر بقای بیماران در هر دو تحلیل تک‌متغیره و چندمتغیره بود. این یافته با مطالعات قبلی که خطر بالاتری برای مرگ بیماران

دارای تومورهای بزرگ‌تر گزارش کرده‌اند؛ هم‌خوانی دارد (37-39). در مطالعه حاضر، ارتباط معنی‌داری بین متاستاز غدد لنفاوی با طول عمر بیماران یافت نشد، که با مطالعه باغستانی و همکاران (39) هم‌خوانی دارد. مرحله پاتولوژی نیز در مطالعه حاضر از عوامل مؤثر بر بقای بیماران بود که با مطالعه بیگلریان و همکاران (26) و روشنایی و همکاران (27) هم‌خوان است.

از جمله موانع موجود فراروی هر پژوهش، ناقص بودن اطلاعات و پرونده‌های افراد تحت مطالعه می‌باشد که مطالعه حاضر نیز از این قاعده مستثنی نبود. از مشکلات دیگر موجود در این مطالعه، وجود 63/8 درصد موارد سانسور شده که به علت تغییر آدرس، شماره تلفن و در موارد بسیار معدودی عدم همکاری خانواده‌های آنها در جهت پاسخگویی به سؤالات بود.

نتیجه‌گیری

چون هر یک از مدل‌های کاکس و لین-یانگ، جنبه‌های متفاوتی از رابطه بین عوامل خطر و طول عمر را بررسی می‌کنند، مطلوب است که از هر دو مدل نه به عنوان یک روش جایگزین بلکه به عنوان روش تکمیلی جهت دریافت درک دقیق و کامل‌تری از داده‌ها استفاده شود. یافته‌های این مطالعه نشان داد که میزان بقای 5 ساله در بیماران مبتلا به سرطان معده نسبتاً پایین است. به نظر می‌رسد یکی از مهم‌ترین دلایل پایین بودن زمان بقا در این بیماران تأخیر در تشخیص و درمان است، زیرا اکثر بیماران در مراحل نهایی بیماری به پزشک مراجعه می‌کنند و در اغلب موارد دچار متاستاز به سایر اندام‌ها هستند و در نتیجه درمان آنها با موفقیت کمتری همراه خواهد بود. بنابراین آموزش فراگیر از طریق رسانه‌های عمومی در مورد علائم اولیه این بیماری و نیز انجام معاینات دوره‌ای ضروری است. این امر سبب می‌شود که تأثیر عوامل حاصل از تشخیص دیررس کاهش یافته و بقای بیماران افزایش یابد.

factors in 270 patients. *Oncology*. 2003; 65(2): 95-101.

10. Msika S, Tazi MA, Benhamiche AM, Couillaud C, Harb M, Faivre J. Population-based study of diagnosis, treatment and prognosis of gastric cancer. *Br J Surg*. 1997; 84(10): 1474-8.

11. Landis SH, Murray T, Bolden S, Wingo PA. Cancer statistics, 1998. *CA Cancer J Clin*. 1998; 48(1):6-29.

12. Erturk MS, Cicek Y, Ersan Y, Saribeyoglu K, Dogusoy G, Erginoz E. Analysis of clinicopathological prognostic parameters in adenocarcinoma of the gastric cardia. *Acta Chir Belg*. 2003;103(6):611-5.

13. Káposztás Z, Kalmár K, Cseke L, Illényi L, Kelemen D, Horváth OP. Prognostic factors in the surgical treatment of gastric cancer--10 years experience. *Magy Seb*. 2007;60(2):71-8.

14. Zhang XF, Huang CM, Lu HS, Wu XY, Wang C, Guang GX, et al. Surgical treatment and prognosis of gastric cancer in 2,613 patients. *World J Gastroenterol*. 2004; 10(23): 3405-8.

15. Kim JH, Jang YJ, Park SS, Park SH, Kim SJ, Mok YJ, et al. Surgical outcomes and prognostic factors for T4 gastric cancers. *Asian J Surg*. 2009;32(4):198-204.

16. Klein J, Moeschberger M. Survival analysis techniques for censored and truncated data. New York: Springer-Verlag; 1997.

17. Cox D. Regression models and life-tables. *J R Stat Soc*. 1972;34(2):187-220.

18. 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(3):232-40.

19. Lin DY, Ying Z. Semiparametric analysis of the additive risk model. *Biometrika*. 1994; 81(1): 61-71.

20. DY Lin and Z. Ying, Additive hazards regression models for survival data, in *Proceedings of the First Seattle Symposium in Biostatistics: Survival Analysis*, Eds. DY Lin and TR Fleming, Springer- Verlag, New York (1997).

21. American Joint Committee on Cancer. American Joint Committee on Cancer: AJCC

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 با عنوان "به‌کارگیری مدل‌های رگرسیونی خطرات جمعی در مطالعه زمان بقای بیماران مبتلا به سرطان معده" و با حمایت مالی دانشکده علوم پزشکی دانشگاه تربیت مدرس انجام شده است.

منابع

1. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin*. 2005; 55(2): 74-108.
2. Jemal A, Siegel R, Ward E, Murray T, Xu J, Smigal C, et al. Cancer statistics, 2006. *CA Cancer J Clin*. 2006; 56(2): 106-30.
3. Malekzadeh R, Sadjadi A, Riahi A. [Review of Gastric Cancer in Iran]. *Govaresh*. 2008; 13(2): 107-12.
4. Mousavi SM, Somi MH. Gastric cancer in Iran 1966-2006. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2009; 10(3):407-12.
5. Naghavi M, Jafari N. Mortality views in 29 provinces of Iran in 2004. Ministry of Health, Deputy for Health Directory Res Dev Office. 2006:111-191.
6. Ding YB, Chen GY, Xia JG, Zang XW, Yang HY, Yang L, et al. Correlation of tumor-positive ratio and number of perigastric lymph nodes with prognosis of patients with surgically-removed gastric carcinoma. *World J Gastroenterol*. 2004;10(2):182-5.
7. Triboulet JP, Fabre S, Castel B, Toursel H. [Adenocarcinomas of the distal esophagus and cardia: surgical management]. *Cancer Radiother*. 2001;5 Suppl 1:90s-7s.
8. Schwarz RE, Zagala-Nevarez K. Recurrence patterns after radical gastrectomy for gastric cancer: prognostic factors and implications for postoperative adjuvant therapy. *Ann Surg Oncol*. 2002;9(4):394-400.
9. Adachi Y, Tsuchihashi J, Shiraishi N, Yasuda K, Etoh T, Kitano S. AFP-producing gastric carcinoma: multivariate analysis of prognostic

- Cancer Staging Manual (ed 3). Available at: <http://www.cancerstaging.org/prouducts/ajccproducts.html>
22. Schaubel DE, Wei G. Fitting semiparametric additive hazards models using standard statistical software. *Biom J.* 2007; 49(5):719-30.
 23. Moghimi Dehkordi B, Rajaeefard A, Tabatabaee H, Zeighami B, Safaee A, Tabeie Z. Modeling survival analysis in gastric cancer patients using the proportional hazards model of Cox. *Iranian Journal of Epidemiology.* 2007; 3(1-2): 19-24.
 24. Postoperative survival in patients with adenocarcinomatous pathology and lymph node metastasis: a method based on stochastic processes. *Hakim Research Journal.* 2006;8(4):15-20.
 25. Khedmat H, Panahian M, Amini M, Izadi M, Naseri S, Ghayomi M. Survival of stomach cancer among patients hospitalized in Baghiatollah hospital. *Journal of Military Medicine.* 2007;9(33):167-77.
 26. Biglarian A, Hajizadeh E, Gohari MR, Khoda Bakhshi R. Survival Analysis of Patients with Gastric Adenocarcinomas and Factors related. *Kowsar Medical Journal.* 2008; 12(4): 337-47.
 27. Roushanaei G, Kazemnejad A, Sedighi S. Postoperative survival estimation of gastric cancer patients in cancer institute of Tehran, Imam Khomeini hospital and its relative factors. *Scientific Journal of Hamadan University.* 2010;17(57):13-8.
 28. Saidi RF, Bell JL, Dudrick PS. Surgical resection for gastric cancer in elderly patients: is there a difference in outcome? *J Surg Res.* 2004;118(1):15-20.
 29. Bucchi L, Nanni O, Ravaioli A, Falcini F, Ricci R, Buiatti E, et al. Cancer mortality in a cohort of male agricultural workers from northern Italy. *J Occup Environ Med.* 2004; 46(3): 249-56.
 30. Otsuji E, Yamaguchi T, Sawai K, Sakakura C, Okamoto K, Takahashi T. Regional lymph node metastasis as a predictor of peritoneal carcinomatosis in patients with Borrmann type IV gastric carcinoma. *Am J Gastroenterol.* 1999; 94(2):434-7.
 31. Sigon R, Canzonieri V, Rossi C. Early gastric cancer: a single-institution experience on 60 cases. *Suppl Tumori.* 2003;2(5):S23-6.
 32. Yagi Y, Seshimo A, Kameoka S. Prognostic factors in stage IV gastric cancer: univariate and multivariate analyses. *Gastric Cancer.* 2000; 3(2): 71-80.
 33. Koizumi W, Kurihara M, Tanabe S, Kondo I, Yamazaki I, Nonaka M, et al. Advantages of Japanese response criteria for estimating the survival of patients with primary gastric cancer. *Gastric Cancer.* 1999;2(1):14-9.
 34. Feuer EJ, Wun LM, Boring CC. Probability of developing cancer. In: Miller BA, Services IM, Control NCIDoCPa, Program S. *Cancer Statistics Review 1973-1989: U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, National Institutes of Health, National Cancer Institute; 1992.*
 35. Curtis RE, Kennedy BJ, Myers MH, Hankey BF. Evaluation of AJC stomach cancer staging using the SEER population. *Semin Oncol.* 1985;12(1):21-31.
 36. Bako G, Ferenczi L, Hanson J, Hill GH, Dewar R. Factors influencing the survival of patients with cancer of the stomach. *Clin Invest Med.* 1985;8(1):22-8.
 37. Li C, Oh SJ, Kim S, Hyung WJ, Yan M, Zhu ZG, et al. Risk factors of survival and surgical treatment for advanced gastric cancer with large tumor size. *J Gastrointest Surg.* 2009;13(5):881-5.
 38. 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(9):2143-51.
 39. Baghestani AR, Hajizadeh E, Fatemi SR. Bayesian analysis for survival of patients with gastric cancer in Iran. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2009;10(5):823-6.