

بر آورد بقا و تعیین عوامل موثر بر آن در بیماران مبتلا به سرطان معده دارای متاستاز

قدرت‌اله روشنایی^۱ (Ph.D)، صنمیر صدیقی^۲ (M.D)، ملیحه صفری^۱ (M.Sc)، جواد فردمال^{۱*} (Ph.D)

۱- دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی همدان، دانشکده بهداشت، گروه آمار زیستی و اپیدمیولوژی

۲- انستیتو کانسر بیمارستان امام خمینی، مرکز تحقیقات سرطان

چکیده

سابقه و هدف: سرطان معده دومین شایع دنیا و بزرگ‌ترین علت مرگ و میر ناشی از بدخیمی‌ها است. سرطان معده از لایه داخلی دیواره معده سرچشمه می‌گیرد و به تدریج، لایه‌های مجاور را درگیر می‌کند و به خارج معده گسترش می‌یابد. بررسی ویژگی‌های این بیماران و تعیین عوامل موثر بر بقای آن‌ها می‌تواند در پیش‌بینی یا بهبود بقای آنان موثر باشد.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه، ۱۹۹ بیمار مبتلا به سرطان معده دارای متاستاز بررسی شده و اثر سن در زمان تشخیص، نوع درمان، درجه تمایز یافتگی تومور، تعداد محل‌های درگیر و سایر عوامل بر طول عمر این بیماران مورد ارزیابی قرار گرفت. برای تجزیه و تحلیل داده‌ها از روش کاپلان‌مایر و مدل مخاطرات متناسب کاکس استفاده شد.

یافته‌ها: تعداد ۱۵۱ نفر از بیماران (۷۵/۹٪) مرد بودند و ۷۱ بیمار (۳۵/۷٪) در پایان پی‌گیری فوت شدند. میانگین و میانه بقای بیماران به ترتیب $24/7 \pm 3/9$ و ۱۹ ماه بود. احتمال بقای یک، سه و پنج ساله این بیماران به ترتیب برابر $0/66$ ، $0/19$ و $0/06$ برآورد شد. مدل برازش شده نشان داد که سن در زمان تشخیص و میزان هموگلوبین با بقای بیماران مبتلا به سرطان معده دارای متاستاز مرتبط است ($P < 0/05$).

نتیجه‌گیری: با تشخیص زود هنگام می‌توان خطر مرگ در بیماران مبتلا به سرطان معده دارای متاستاز را به شدت کاهش داد.

واژه‌های کلیدی: نورویس‌های معده، دست اندازی نورویس، مدل مخاطرات متناسب، تحلیل بقا، میزان بقا

مقدمه

پیش‌آگهی ضعیف به علت ویژگی‌های بیولوژیکی پیچیده و درجه بالای بدخیمی این بیماری است که اغلب این بیماری با متاستاز در مراحل پیش‌رفته تشخیص داده می‌شود [۶]. متاستاز بیماری نه تنها علامت وخامت بیماری است بلکه اساسی‌ترین علت شکست درمان و مرگ است. بنابراین مطالعات جدید بر شناسایی مارکرهای مرتبط با تهاجم تومور و نقش آن در پاتولوژی سرطان معده برای ارائه اصول علمی در تشخیص زودرس و درمان هدفمند آنان است [۶].

متاستاز فرآیند پیچیده‌ای است که طی آن سلول‌های سرطانی از محل اولیه فرار نموده و با تخریب بافت‌های احاطه‌کننده به رگ‌ها وارد می‌شوند و در محل دیگری ایجاد تومورهای ثانویه می‌کنند [۲، ۱]. در سال‌های اخیر علی‌رغم پیشرفت در درمان بیماران مبتلا به سرطان معده و به‌کارگیری درمان‌های متفاوت، هنوز هم میزان بقای این بیماران چندان رضایت‌بخش نیست [۳-۵].

در ایران مقیمی دهکردی و همکاران میانه بقای بیماران سرطان معده دارای متاستاز را ۱۱/۸ ماه برآورد کردند [۲۷]. روشنایی و همکاران در مطالعه‌ای به بررسی روابط عوامل مرتبط با بقای بیماران مبتلا به سرطان معده دارای لوکال متاستاز با زمان بقا پرداختند [۳۰]. در مطالعه آن‌ها، میانه زمان بقا ۹ ماه برآورد شد. مطالعات مختلف بقای ۵ ساله بیماران مبتلا به سرطان معده را بین ۱ تا ۵۵٪ گزارش کرده‌اند [۳۱، ۳۲]. در مطالعه مقیمی دهکردی و همکاران بقای ۱، ۳ و ۵ ساله این بیماران پس از متاستاز را به ترتیب برابر ۴۷، ۱۱ و ۵٪ برآورد شد [۳۳].

با توجه به گزارشات متفاوت و گاه متناقض در مورد بقا و عوامل مرتبط با آن در بیماران مبتلا به سرطان معده دارای متاستاز دوردست، هدف این مطالعه بررسی بقای این بیماران و ویژگی‌های آن‌ها و تعیین عوامل مرتبط با بقای آن‌ها است.

مواد و روش‌ها

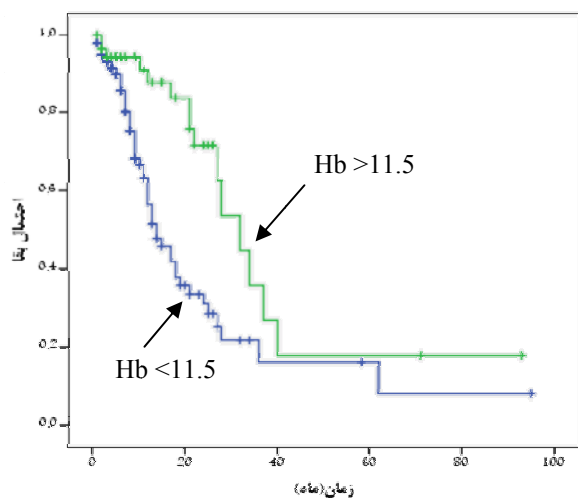
این پژوهش یک مطالعه هم‌گروهی تاریخی است. جامعه مورد پژوهش ۱۹۹ بیمار مبتلا به سرطان معده دارای متاستاز مراجعه‌کننده به انیستیتو کانسر طی سال‌های ۱۳۸۲-۱۳۸۸ می‌باشد. کلیه اطلاعات دموگرافیکی و سایر اطلاعات مربوط به نوع درمان و ... از پرونده بیماران استخراج شد. متغیرهای مورد مطالعه شامل متغیرهای سن در زمان تشخیص بیماری، جنس، نوع درمان، مرحله بیماری، درجه تمایز یافتگی تومور تعداد و محل درگیری، میزان هموگلوبین خون و ... است. پی‌گیری زمان بقای بیماران با استفاده از تماس تلفنی صورت گرفته است. افرادی که به هر دلیل امکان تماس با آن‌ها برقرار نشده یا تا پایان مطالعه (مهر ماه ۱۳۸۸) زنده بوده‌اند به عنوان مشاهدات سانسور در نظر گرفته شده است. طول عمر بیماران از زمان تشخیص تا زمان مرگ یا سانسور بر حسب ماه محاسبه شده است. در صورتی که بیمار به دلیلی غیر از بیماری سرطان فوت کرده از مطالعه کنار گذاشته شده است. تحلیل داده‌ها با استفاده از روش کاپلان‌مایر، آزمون لگ-رتبه و مدل مخاطرات متناسب کاکس صورت گرفته است. از

سرطان معده در مردان، اولین سرطان شایع و در زنان سومین سرطان شایع است [۷]. در مقایسه با زنان، احتمال پیش‌رفت و مرگ از سرطان معده در مردان آمریکایی دو برابر بیش‌تر است [۸]. مطالعاتی به منظور ارزیابی هم‌بسته‌های کلینیکی بر بقای بیماران مبتلا به سرطان معده دارای متاستاز انجام شده به‌ویژه تاثیر سن، جنس، نژاد، هیستولوژی تومور، اندازه تومور و محل تومور بر بقا بررسی شده است [۳].

متاستاز یکی از عوامل پیش‌آگهی مهم در بقای بیماران مبتلا به سرطان معده است که باعث کاهش بقای بیماران می‌شود [۹، ۱۰]. شایع‌ترین محل‌ها برای متاستاز شامل غدد لنفاوی، کبد، ریه‌ها، مغز و استخوان می‌باشند [۱۱]. تقریباً در نیمی از بیماران، متاستاز در کبد اتفاق می‌افتد. کبد اولین محل احتمالی برای متاستاز است. اگر سلول‌های سرطانی در کبد فیلتر نشوند، از طریق خون به مسیر خود ادامه داده و در محل‌های دیگری نظیر ریه‌ها، مغز و حتی استخوان جای‌گزین می‌شوند [۱۲، ۱۳]. در مطالعات متعددی درصد متاستاز به کبد و پری‌توتن به ترتیب حدود ۱۵-۴۴ و ۲۹-۵۳ درصد گزارش شده است [۱۴، ۱۵]. گرچه بروز سرطان معده در حال کاهش است ولی در اکثر موارد متاستاز دوردست در زمان تشخیص دیده می‌شود [۱۶].

در بررسی عوامل موثر بر بقای بیماران مبتلا به سرطان معده دارای متاستاز، سن در زمان تشخیص یکی از ریسک فاکتورها مرتبط با بقای این بیماران تعیین شده است [۱۷-۱۹]. از ریسک فاکتورهای دیگر جنسیت بوده به طوری که در اکثر مطالعات بقای زنان بیش‌تر از مردان گزارش شده است [۱۷، ۱۹، ۲۱]. متاستاز به گره‌های لنفاوی [۲۲-۲۴]، نوع درمان [۱۹] و میزان هموگلوبین [۲۵، ۱۳] نیز با بقا یا مدت زمان فراغت از بیماری رابطه دارد به طوری که بقای بیماران با میزان هموگلوبین پایین‌تر از ۱۱/۵ کم‌تر از دیگر بیماران است. در بررسی‌های انجام شده میانه بقای بیماران مبتلا به سرطان معده دارای متاستاز کبدی بین ۸ تا ۲۴ ماه گزارش شده است [۲۶، ۲۷]. بقای بیماران دارای متاستاز به طور معنی‌داری کم‌تر از بیماران بدون متاستاز بوده است [۲۸، ۲۹].

میانگین هموگلوبین خون بیماران مورد بررسی برابر ۲/۵، ۱۲/۰۲ (دامنه ۶/۵-۱۷/۴) بوده است که احتمال بقای این بیماران در شکل ۲ نشان داده شده است. این شکل نشان می‌دهد که بقای بیماران دارای هموگلوبین کم‌تر از ۱۱/۵ به طور قابل ملاحظه‌ای از سایر بیماران کم‌تر است. همان‌طور که در جدول ۱ نیز مشاهده می‌شود میانه بقای این افراد ۱۸ ماه کم‌تر از افراد با هموگلوبین بیش‌تر از ۱۱/۵ می‌باشد که این تفاوت از نظر آماری معنی‌دار است ($P=0/001$).



شکل ۲. نمودار بقای بیماران مبتلا به سرطان معده دارای متاستاز به تفکیک میزان هموگلوبین

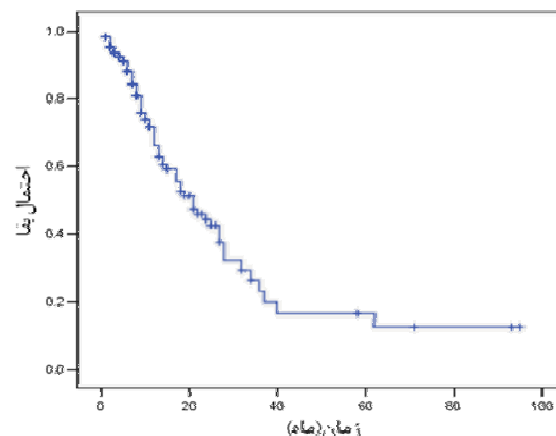
با توجه به این‌که تمام این بیماران دارای حداقل یک محل متاستاز و در برخی از آن‌ها تا ۵ محل از بدن مورد تهاجم سلول‌های سرطانی قرار گرفته بود، لذا بررسی توزیع فراوانی محل‌های مورد تهاجم این نوع از سلول‌های سرطانی برای تعیین محل‌هایی پرخطر مفید است. پس از بررسی مشخص شد که ۲۵۷ محل در بدن این بیماران مورد تهاجم سلول‌ها قرار گرفته است که جدول ۲ نحوه درگیری اندام مختلف را نشان می‌دهد.

طبق جدول فوق بیش‌ترین محل متاستاز کبد بوده به قسمی که در بین این بیماران، ۱۲۶ نفر (۴۹/۱٪) دارای لااقل متاستاز کبدی و ۳۵ نفر (۱۴/۸٪) لااقل دارای متاستاز پریتونئ بوده‌اند.

نرم‌افزار SPSS نسخه ۱۶ برای تحلیل اطلاعات استفاده شد و سطح معنی‌داری آزمون‌ها ۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

نتایج

از ۱۹۹ بیمار مبتلا به سرطان معده دارای متاستاز ۱۵۱ نفر (۷۵/۹٪) مرد و بقیه زن بودند. تعداد ۷۱ نفر (۳۵/۷٪) از بیماران تا پایان مطالعه فوت شدند. میانگین و میانه سن افراد در زمان تشخیص به ترتیب ۱۳/۱، ۵۸/۳ و ۶۰/۹ سال بود. میانگین و میانه بقای بیماران به ترتیب ۳/۹، ۲۴/۷ و ۱۹ ماه بود. هم‌چنین میانه بقای مردان و زنان به ترتیب ۱۸ و ۲۷ ماه بوده است. احتمال بقای یک، سه و پنج‌ساله برابر ۰/۶۶ و ۰/۱۹ و ۰/۰۶ است و احتمال بقای یک، سه و پنج‌ساله مردان به ترتیب ۰/۵۷ و ۰/۱۳ و ۰/۰۱ و در زنان ۰/۷۴ و ۰/۲۸ و ۰/۱۲ بوده است. شکل ۱، نمودار بقای کاپلان-مایر بیماران شرکت‌کننده در این مطالعه را نشان می‌دهد.



شکل ۱. نمودار بقای کاپلان-مایر بیماران مبتلا به سرطان معده دارای متاستاز

در جدول ۱ توزیع فراوانی برخی از ویژگی‌های این بیماران آمده است. هم‌چنین تعداد افراد و تعداد مرگ در هر گروه به تفکیک آمده است. تاثیر هر یک از عوامل نیز بر بقای بیماران در یک آنالیز تک متغیره با استفاده از آزمون لوگ رتبه بررسی شده است (جدول ۱). میانگین کاهش وزن در بیمارانی که مقدار کاهش وزن آن‌ها ثبت شده بود برابر ۱۱/۵، ۱۶/۱ کیلوگرم بوده است.

برای بررسی رابطه هم زمان ریسک فاکتورهایی که در تحلیل یک متغیره معنی دار شدند از مدل مخاطرات متناسب کاکس استفاده شد. نتایج برازش این مدل در جدول ۳ آمده است. نتایج نشان می دهد که میزان هموگلوبین و سن فرد در زمان تشخیص با بقا مرتبط است ($P=0/05$). اگرچه خطر مرگ در مردان در همه زمان ها $1/4$ برابر زنان برآورد شد با این وجود این رابطه از نظر آماری معنی دار نبود ($P=0/31$).

نتایج نشان می دهد که افرادی که فقط شیمی درمانی شده اند نسبت به بیمارانی که علاوه بر شیمی درمانی از درمان جراحی نیز استفاده کرده اند $1/3$ برابر بیشتر در معرض خطر مرگ هستند ($P=1/3$). همچنین اگرچه بیماران با بیش تر از یک محل درگیر دارای خطر مرگ بیش تری نسبت به بیماران دارای فقط یک محل درگیر هستند ولی از نظر آماری این اختلاف معنی دار نیست ($P=0/05$ ، جدول ۳).

جدول ۱. توزیع فراوانی ویژگی های بیماران مبتلا به سرطان معده دارای متاستاز و رابطه آنها با میزان بقای بیماران

ویژگی	میانۀ بقا (ماه)	تعداد (%)	تعداد مرگ (%) [†]	آماره لگ رتبه	P-مقدار
جنس	مرد	۱۵۱ (۷۵/۹)	۵۶ (۳۷/۱)	۵/۴	‡.۰/۰۳
	زن	۴۸ (۲۴/۱)	۱۵ (۳۱/۳)		
سن در زمان تشخیص	زیر ۶۰ سال	۹۴ (۴۷/۲)	۳۴ (۳۶/۲)	۱۵/۱	\$.۰/۰۰۱
	۶۰-۷۰	۶۷ (۳۳/۷)	۲۱ (۳۱/۳)		
	بالای ۷۰ سال	۳۸ (۱۹/۱)	۱۶ (۴۲/۱)		
درجه تمایز یافتگی تومور	خوب	۱۴ (۸/۴)	۶ (۴۲/۹)	۲/۱۳	.۰/۶
	متوسط	۳۱ (۱۸/۷)	۱۷ (۵۴/۸)		
	ضعیف	۳۵ (۲۱/۱)	۱۶ (۴۵/۷)		
	منتشره	۸۶ (۵۱/۸)	۲۴ (۲۷/۹)		
کاهش وزن	دارد	۱۱۹ (۸۹/۵)	۴۱ (۳۴/۵)	.۰/۱	.۰/۹
	ندارد	۱۴ (۱۰/۵)	۶ (۴۲/۹)		
محل تومور	کاردیا	۶۱ (۳۷/۴)	۲۶ (۴۲/۶)	۱/۲	.۰/۶
	تنه	۳۹ (۲۳/۹)	۱۴ (۳۵/۹)		
	سایر	۶۳ (۳۸/۷)	۲۴ (۳۸/۱)		
نوع درمان	شیمی درمانی	۱۸۷ (۹۴)	۶۷ (۳۵/۸)	۴/۸	‡.۰/۰۳
	شیمی درمانی + جراحی	۱۲ (۶)	۴ (۳۳/۳)		
رادیوتراپی	دارد	۱۴ (۷)	۴ (۲۸/۶)	۳/۴	*.۰/۰۹
	ندارد	۱۸۵ (۹۳)	۶۷ (۳۶/۲)		
مرحله بیماری	III	۱۲ (۶/۲)	۳ (۲۵)	۱/۱	.۰/۲۳
	IV	۱۸۳ (۹۳/۸)	۶۸ (۳۷/۲)		
میزان هموگلوبین	کمتر از ۱۱/۵	۷۴ (۷۱/۴)	۳۰ (۴۰/۵)	۱۱/۳	\$.۰/۰۰۱
	بیشتر از ۱۱/۵	۱۲۵ (۲۸/۶)	۴۱ (۳۲/۸)		
تعداد محل های درگیر	۱	۱۱۷ (۶۰/۶)	۳۴ (۲۹/۱)	۷/۶	‡.۰/۰۲۳
	۲	۵۶ (۲۹)	۲۱ (۳۷/۵)		
	۳-۵	۲۰ (۱۰/۴)	۱۳ (۶۵)		

† معنی دار در سطح ۰/۰۱ § معنی دار در سطح ۰/۰۵ * معنی دار در سطح ۰/۱

جدول ۲. توزیع فراوانی محل‌های درگیر در بیماران مبتلا به سرطان معده دارای متاستاز

ردیف	محل درگیری	فراوانی (درصد)
۱	کبد	۱۲۶ (۴۹/۱)
۲	پریتونئ	۳۸ (۱۴/۸)
۳	پانکراس	۲۵ (۹/۷)
۴	تخمدان	۹ (۳/۵)
۵	ریه	۹ (۳/۵)
۶	استخوان	۸ (۳/۱)
۷	لگن	۶ (۲/۳)
۸	آئورت	۵ (۱/۹)
۹	شکم	۵ (۱/۹)
۱۰	سایر محل‌ها	۲۶ (۱۰/۱)

جدول ۳. نتیجه برازش مدل رگرسیون کاکس بر ویژگی‌های بیماران مبتلا به سرطان معده دارای متاستاز

ویژگی	نسبت خطر	فاصله اطمینان	P-مقدار
جنس	زن (سطح مرجع)	--	--
	مرد	۰/۷۲-۲/۸	۰/۳۱
سن در زمان تشخیص	زیر ۶۰ سال (سطح مرجع)	--	--
	۶۰-۷۰	۰/۷-۲/۳	۰/۵۳
میزان هموگلوبین	بیشتر از ۱۱/۵ (سطح مرجع)	۱/۷-۶/۵	§.۰/۰۰۱
	کمتر از ۱۱/۵	۱/۳-۴/۶	§.۰/۰۱
تعداد محل‌های درگیر	۱ (سطح مرجع)	--	--
	۲	۰/۷-۲/۲	۰/۴۶
	۳-۵	۰/۸۳-۴/۱	۰/۱۴

§ معنی‌دار در سطح ۰/۰۱

* معنی‌دار در سطح ۰/۰۵

* معنی‌دار در سطح ۰/۱

بحث و نتیجه‌گیری

با وجود جراحی کامل توده اصلی و میکروسکوپیک سرطانی ولی باز هم احتمال برگشت دوباره بیماری به صورت موضعی و یا متاستاز وجود دارد به خصوص وقتی که بیماری از بافت زیرمخاطی عبور کرده و احتمال انتشار به غدد لنفاوی افزایش می‌یابد [۳۴]. شناسایی و در صورت امکان کنترل عوامل موثر بر بقا می‌تواند باعث کاهش خطر مرگ در این فاز از بیماری باشد. این مطالعه نیز با هدف تعیین این عوامل طراحی شد.

میان بقای بیماران در مطالعه حاضر برابر ۱۹ ماه بود. برخی مطالعات دیگر هم مشابه این مقدار را به دست آورده‌اند [۳۶،۳۵] هر چند که برخی مطالعات دیگر میان بقا در این بیماران را بسیار کم‌تر برآورد کرده‌اند [۲۶،۳۷] که به دلیل کمی تعداد بیماران در این مطالعات، ممکن است نتایج آن‌ها از دقت کافی برخوردار نباشند. هم‌چنین میان بقای بیماران در این مطالعه از مطالعات مقیمی و هم‌کاران که بقای بیماران در استان فارس را ۱۱/۸ برآورد کردند، بیش‌تر است [۳۳] که این موضوع می‌تواند به دلیل سن کم‌تر در زمان تشخیص در

این متغیر بر بقا از لحاظ آماری در حضور دیگر متغیرها معنی دار نبود. نتایج بررسی‌ها نشان داد که اغلب مطالعات انجام شده نتایج مشابهی داشته‌اند [۴۳-۴۵]. البته در مطالعه کیم و هم‌کاران [۴۶] و دنگ و هم‌کاران [۱۹] این تفاوت از لحاظ آماری معنی دار بوده است.

در این مطالعه سن در زمان تشخیص یکی از عوامل موثر بر بقای بیماران بوده و نتیجه مطالعه نشان می‌دهد خطر مرگ در افرادی که سن آن‌ها در زمان تشخیص بیش‌تر از ۷۰ سال است، بیش از ۳ برابر افرادی که سن آن‌ها در زمان تشخیص در آن‌ها کم‌تر از ۶۰ سال است، می‌باشد. نتایج مشابهی در برخی از مطالعات گزارش شده است [۴۵،۴۳،۱۸] هر چند نتایج مطالعه لی و هم‌کاران [۴۴] و دنگ و هم‌کاران [۱۹] این رابطه را تایید کرده‌اند اما در مطالعات مذکور این رابطه از نظر آماری معنی دار نبوده است.

اگر چه بیمارانی که فقط شیمی‌درمانی شده‌اند نسبت به بیمارانی که علاوه بر شیمی‌درمانی تحت جراحی نیز بوده‌اند ۱/۳ برابر بیش‌تر در معرض خطر هستند ولی این عامل رابطه معنی داری را با میزان بقای افراد نشان نداد که این امر می‌تواند به دلیل تشخیص زودهنگام در افرادی که تنها تحت شیمی‌درمانی قرار گرفته‌اند، باشد. مطالعه ایم و هم‌کاران [۴۵] نیز این موضوع را تایید می‌کند. در برخی مطالعات دیگر، این عامل رابطه معنی داری را با میزان بقا نشان داده است [۴۴،۱۹،۱۸].

در این مطالعه مشاهده شد که میزان هموگلوبین خون بر بقای بیماران تاثیر معنی داری دارد به طوری که بیماران دارای هموگلوبین کم‌تر از ۱۱/۵، حدوداً ۲/۵ برابر بیش‌تر از بقیه در معرض خطر هستند. مطالعات محدود دیگری نیز که اثر این عامل را بررسی کرده‌اند به نتایج مشابهی دست یافته‌اند [۲۵،۱۳].

تعداد محل‌های درگیر در بیماران مورد مطالعه به‌طور متوسط کم‌تر از ۲ محل بوده است و با وجود تاثیر معنی دار بر بقا در حالت یک‌متغیره ($P < 0.05$)، در حضور سایر عوامل و

بیماران مطالعه حاضر و همچنین امکانات انیستیتو کانسر تهران نسبت به مراکز موجود در شهرستان باشد. همچنین میزان بقای یک، سه و پنج ساله برابر ۰/۶۶ و ۰/۱۹ و ۰/۰۶ که بالاتر از مطالعه مقیمی و هم‌کاران می‌باشد [۳۸] که این تفاوت نیز می‌تواند به دلایل فوق باشد. همچنین تشخیص زودهنگام بیماری در برخی مطالعات دیگر هم منجر به تفاوت در میان‌ه بقای افراد با مطالعه حاضر شده است [۴۰،۳۹،۳۲] ولی هنگامی که سن زمان تشخیص بیماری مشابه است، میان‌ه بقای افراد نیز مشابه مطالعه حاضر بوده است [۳۸]. روشنایی و هم‌کاران میان‌ه زمان بقای بیماران مبتلا به سرطان معده دارای لوکال متاستاز را ۹ ماه برآورد کرده‌اند [۳۰] که از میان‌ه بقای برآورد شده در مطالعه حاضر بسیار کم‌تر است. دلیل این تفاوت را می‌توان در موضوع دید. اول این که معیارهای ورود در مطالعه حاضر با مطالعه روشنایی و هم‌کاران متفاوت است. در این مطالعه بیماران با متاستاز دوردست بررسی شدند در حالی که در مطالعه روشنایی، معیار ورود، وجود متاستاز لوکال بوده است. از طرف دیگر در این مطالعه زمان بقا از زمان تشخیص تا فوت بر حسب ماه بوده است در حالی که در مطالعه روشنایی و هم‌کاران، این زمان از عود بیماری تا فوت بیمار بوده است.

در مطالعات مختلف گزارش‌ها حاکی از این بود که بیش‌ترین شیوه متاستاز در کبد است [۳۹،۴۲] که با نتایج این مطالعه یک‌سان است (جدول ۲).

در تحلیل تک‌متغیره عوامل موثر بر بقای این بیماران، نتایج آزمون لگ رتبه نشان داد که درجه تمایز یافتگی تومور، میزان کاهش وزن، محل تومور، وضعیت انجام رادیوتراپی و مرحله بیماری رابطه معنی داری با میزان بقای بیماران ندارند ($P > 0.05$) در حالی که جنس، سن، نوع درمان، میزان هموگلوبین خون و تعداد محل‌های درگیر بر بقای بیماران موثر است ($P < 0.05$). بررسی اثر هم‌زمان این عوامل بر بقا با استفاده از مدل مخاطرات متناسب کاکس نشان داد که اگر چه خطر مرگ در مردان ۱/۴ برابر زنان است ولی‌کن تاثیر

- [11] Jemal A, Siegel R, Ward E, Murray T, Xu J, Thun MJ. Cancer statistics, 2007. *CA Cancer J Clin* 2007; 57: 43-66.
- [12] Sheen A, Drake D, Langton S, Sherlock DJ. Unusual bony colorectal metastases in post-hepatometastectomy patients. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2002; 9: 379-382.
- [13] Kanthan R, Loewy J, Kanthan SC. Skeletal metastases in colorectal carcinomas: a Saskatchewan profile. *Dis Colon Rectum* 1999; 42: 1592-1597.
- [14] Moertel CG, Childs DS, O'Fallon JR, Holbrook MA, Schutt AJ, Reitemeier RJ. Combined 5-fluorouracil and radiation therapy as a surgical adjuvant for poor prognosis gastric carcinoma. *J Clin Oncol* 1984; 2: 1249-1254.
- [15] Chau I, Norman AR, Cunningham D, Waters JS, Oates J, Ross PJ. Multivariate prognostic factor analysis in locally advanced and metastatic esophago-gastric cancer-pooled analysis from three multicenter, randomized, controlled trials using individual patient data. *J Clin Oncol* 2004; 22: 2395-2403.
- [16] Ozkan K, Turkkan E, Ender K, Mutlu D, Murat A, Nalan B, et al. Fluorouracil, epirubicin and cisplatin in the treatment of metastatic gastric carcinoma: a retrospective analysis of 68 patients. *Indian J Cancer* 2005; 42: 85-88.
- [17] Lepage C, Rachet B, Coleman MP. Survival from malignant digestive endocrine tumors in England and Wales: a population-based study. *Gastroenterology* 2007; 132: 899-904.
- [18] Durante C, Boukheris H, Dromain C, Duvillard P, Leboulleux S, Elias D, et al. Prognostic factors influencing survival from metastatic (stage IV) gastroenteropancreatic well-differentiated endocrine carcinoma. *Endocr Relat Cancer* 2009; 16: 585-597.
- [19] Deng J, Liang H, Sun D, Zhang R, Zhan H, Wang X. Prognosis of gastric cancer patients with node-negative metastasis following curative resection: Outcomes of the survival and recurrence. *Can J Gastroenterol* 2008; 22: 835-839.
- [20] Zar N, Garmo H, Holmberg L, Rastad J, Hellman P. Long-term survival of patients with small intestinal carcinoid tumors. *World J Surg* 2004; 28: 1163-1168.
- [21] Tomassetti P, Campana D, Piscitelli L, Casadei R, Nori F, Brocchi E, et al. Endocrine tumors of the ileum: factors correlated with survival. *Neuroendocrinology* 2006; 83: 380-386.
- [22] Pan W, Ishii H, Ebihara Y, Gobe G. Prognostic use of growth characteristics of early gastric cancer and expression patterns of apoptotic, cell proliferation, and cell adhesion proteins. *J Surg Oncol* 2003; 82: 104-110.
- [23] 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.
- [24] Nakamura K, Morisaki T, Sugitani A, Ogawa T, Uchiyama A, Kinukawa N, Tanaka M. An early gastric carcinoma treatment strategy based on analysis of lymph node metastasis. *Cancer* 1999; 85: 1500-1505.
- [25] Catalano V, Graziano F, Santini D, D'Emidio S, Baldelli AM, Rossi D, et al. Second-line chemotherapy for patients with advanced gastric cancer: who may benefit? *Br J Cancer* 2008; 99: 1402-1407.
- [26] Hamy AP, Paineau JR, Mirallie EC, Bizouarn P, Visset JP. Hepatic resections for non-colorectal metastases: forty resections in 35 patients. *Hepatogastroenterology* 2000; 47: 1090-1094.
- [27] Moghimidehkordi B, Rajaeifard A, Tabatabaei S, Zighami B, Safaei A, Tabatabaei Z. Modeling of Survival analysis by using of Cox model in ga in gastric cancer Epidemiology. 2008; 3: 19-24. (Persian).
- [28] Sarela AI, Turnbull AD, Coit DG, Klimstra D, Brennan MF, Karpeh MS. Accurate lymph node staging is of greater prognostic importance than subclassification of the T2 category for gastric adenocarcinoma. *Ann Surg Oncol* 2003; 10: 783-791.
- [29] Nakamoto J, Torisu R, Aoki R, Kimura Y, Yasuda M, Shiota K, et al. Clinicopathological evaluation of biological behavior of submucosal invasive gastric carcinomas: Relationship among lymph node metastasis, mucin phenotype and proliferative activity. *J Med Invest* 2007; 54: 99-108.
- [30] Roshanaei G, Kazemnejad A, Sadighi S. Survival estimating following recurrence in gastric cancer patients and its relative factors. *Koomesh* 2011; 12: 223-228. (Persian).
- [31] Kikuchi S, Tsukamoto H, Mieno H, Sato K, Kobayashi N, Shimao H, et al. Results of resection of gastric cancer with distant metastases. *Hepatogastroenterology* 1998; 45: 592-596.

در یک تحلیل چندمتغیره رابطه معنی داری با میزان بقا نشان داد ($P > 0.05$, جدول ۲). در مطالعه بهانس و همکاران [۴۷] نیز رابطه این عامل با بقای بیماران مبتلا به سرطان معده دارای متاستاز معنی دار نبود.

این بررسی نشان داد که سن در زمان تشخیص بیماری و میزان هموگلوبین به عنوان دو عامل مؤثر بر پیش آگهی زمان بقا در بیماران مبتلا به سرطان معده دارای متاستاز مطرح است. لذا انجام اقداماتی جهت تشخیص به موقع این بدخیمی به منظور افزایش زمان بقای این افراد را نمایان تر می سازد.

تشکر و قدردانی

نگارندگان مقاله بر خود لازم می دانند از کلیه همکاران مرکز تحقیقات سرطان بیمارستان امام خمینی و هم چنین از معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی تهران که زمینه لازم برای اجرای طرح جمع آوری اطلاعات مورد نیاز این تحقیق را فراهم نمودند تشکر و قدردانی نمایند.

منابع

- [1] Su L, Zhou W, Park S, Wain J, Lynch TJ, Liu G, Christiani DC. Matrix metalloproteinase-1 promoter polymorphism and lung cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005; 14: 567-570.
- [2] Demant P. Cancer susceptibility in the mouse: genetics, biology and implications for human cancer. *Nat Rev Genet* 2003; 4: 721-734.
- [3] Yang D, Hendifar A, Lenz C, Togawa K, Lenz F, Lurje G, et al. Survival of metastatic gastric cancer: Significance of age, sex and race/ethnicity. *J Gastrointest Oncol* 2011; 2: 77-84.
- [4] Hopkins S, Yang GY. FDG PET imaging in the staging and management of gastric cancer. *J Gastrointest Oncol* 2011; 2: 39-44.
- [5] Saglam S, Aykan NF, Sakar B, Gulluoglu M, Balik E, Karanlik H. A pilot study evaluating the safety and toxicity of epirubicin, cisplatin, and UFT (ECU regimen) in advanced gastric carcinoma. *J Gastrointest Oncol* 2011; 2: 19-26.
- [6] Xu Y, Liu Z, Guo K. Expression of FHL1 in gastric cancer tissue and its correlation with the invasion and metastasis of gastric cancer. *Mol Cell Biochem* 2011; 363: 93-99.
- [7] Sadjadi A, Nouraei M, Mohagheghi MA, Mousavi-Jarrahi A, Malekezadeh R, Parkin DM. Cancer Occurrence in Iran in 2002, an International Perspective. *Asian Pac J Cancer Prev* 2005; 6: 359-363.
- [8] Brenner H, Rothenbacher D, Arndt V. Epidemiology of stomach cancer. *Methods Mol Biol* 2009; 472: 467-477.
- [9] Orsenigo E, Carlucci M, Braga M, Tomajer V, Di Palo S, Tamburini A. Prognostic factors of gastric neoplasms. *Indian J Med Res* 2009; 266.
- [10] Costa M, de Cássia Braga Ribeiro K, Machado M, Costa A, Montagnini A. Prognostic score in gastric cancer: the importance of a conjoint analysis of clinical, pathologic, and xperience with 1,074 cases undergoing surgical treatment at a single center. *Suppl Tumori* 2005; 4: 86-87.

- [40] Okano K, Maeba T, Ishimura K, Karasawa Y, Goda F, Wakabayashi H, et al. Hepatic resection for metastatic tumors from gastric cancer. *Ann Surg* 2002; 235: 86-91.
- [41] Imamura H, Matsuyama Y, Shimada R, Kubota M, Nakayama A, Kobayashi A, et al. A study of factors influencing prognosis after resection of hepatic metastases from colorectal and gastric carcinoma. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 3178-3184.
- [42] Manfredi S, Lepage C, Hatem C, Coatmeur O, Faivre J, Bouvier AM. Epidemiology and management of liver metastases from colorectal cancer. *Ann Surg* 2006; 244: 254-259.
- [43] Lai JF, Kim S, Kim K, Li C, Oh SJ, Hyung WJ, et al. Prediction of Recurrence of Early Gastric Cancer After Curative Resection. *Ann Surg Oncol* 2009; 16: 1896-1902.
- [44] Lee J, Lim T, Uhm JE, Park KW, Park SH, Lee SC, et al. Prognostic model to predict survival following first-line chemotherapy in patients with metastatic gastric adenocarcinoma. *Ann Oncol* 2007; 18: 886-891.
- [45] Lim do H, Kim HS, Park YS, Lee J, Park SH, Lim HY, et al. Metastatic lymph node in gastric cancer; Is it a real distant metastasis? *BMC Cancer* 2010; 10: 25.
- [46] Kim JP, Lee JH, Kim SJ, Yu HJ, Yang HK. Clinicopathologic characteristics and prognostic factors in 10783 patients with gastric cancer. *Gastric Cancer* 1998; 1: 125-133.
- [47] Bohanes P, Courvoisier DS, Perneger TV, Morel P, Huber O, Roth AD. Survival predictors for second-line chemotherapy in Caucasian patients with metastatic gastric cancer. *Swiss Med Wkly* 2011; 141: w13249.
- [32] Takata N, Harada K, Yoshinaka I, Maeda M, Nasu J, Ikeda R. Multimodality therapy for synchronous liver metastases of gastric cancer-significance of aggressive hepatic resection of liver lesions. *Gan To Kagaku Ryoho* 2000; 27: 1916-1919.
- [33] Moghimidehkordi B, Rajaeifard A, Tabatabaei S, Zighami B, Safaei A, Tabatabaei Z. Estimating of survival and its related in gastric cancer by using of life table Ofogh-e-Danes. 2009; 14: 24-31. (Persian).
- [34] Sadighi S, Mohagheghi M, Haddad P, Omranipoor R, Moosavi Jarrahi A. Life expectancy with perioperative chemotherapy and chemoradiotherapy for locally advanced gastric adenocarcinoma. *Tehran Univ Med J* 2008; 66: 664-669. (Persian).
- [35] Sakamoto Y, Ohyama S, Yamamoto J, Yamada K, Seki M, Ohta K, et al. Surgical resection of liver metastases of gastric cancer: An analysis of a 17-year experience with 22 patients. *Surgery* 2003; 133: 507-511.
- [36] Kawasaki H, Shibata S, Suzuki H, Sasaki M. Hepatic resection for synchronous liver metastases of gastric cancer. *Gan To Kagaku Ryoho* 2001; 28: 1740-1742.
- [37] Miyazaki M, Itoh H, Nakagawa K, Ambiru S, Shimizu H, Togawa A, et al. Hepatic resection of liver metastases from gastric carcinoma. *Am J Gastroenterol* 1997; 92: 490-493.
- [38] Fujii K, Fujioka S, Kato K, Machiki Y, Kutsuna Y, Ishikawa A, et al. Resection of liver metastasis from gastric adenocarcinoma. *Hepatogastroenterology* 2001; 48: 368-371.
- [39] Ambiru S, Miyazaki M, Ito H, Nakagawa K, Shimizu H, Yoshidome H, et al. Benefits and limits of hepatic resection for gastric metastasis. *Am J Surg* 2001; 181: 279-283.

Estimated survival time in gastric cancer patients and its associated factors

Ghodratollah Roshanaei (Ph.D)¹, Sanambar Sadighi (M.D)², Maliheh Safari (M.Sc)¹, Javad Faradmal (Ph.D)^{*1}

1- Dept. of Biostatistics and Epidemiology, School of Public Health, Hamadan University of Medical Sciences, Hamadan, Iran

2- Dept. of Medical Oncology, Cancer Research Center, Cancer Institute, Imam Khomeini Hospital, Tehran, Iran

(Received: 29 Jun 2012 Accepted: 12 May 2012)

Introduction: Gastric cancer is the second most common cancer after lung cancer and the leading cause of cancer mortality. Gastric cancer of the lining of the stomach gradually affects the adjacent layers of stomach and spreads out. With studying the characteristics of these patients and determining factors in predicting affecting survival, it may be possible to predict or to improve their survival.

Materials and Methods: In this study, 199 patients with metastatic gastric cancer were studied and the age at the time of diagnosis, type of treatment, degree of tumor differentiation, the number of sites involved and many other factors affecting the length of survival time of patients were evaluated. For data analysis, Kaplan-Meier and Cox proportional hazards model were used.

Results: 151 patients (75.9%) were male and 71 patients (35.7%) died in the end of follow-up. The mean and median survival time of patients was 24.7 ± 3.9 and 19 months, respectively. Survival probability of one, three and five year of patients were 0.66, 0.19 and 0.06, respectively. Fitted model showed that age at diagnosis and level of hemoglobin associated with survival in patients with metastatic gastric cancers ($P < 0.05$).

Conclusion: With early diagnosis in patients with gastric cancer, risk can be greatly reduced.

Keywords: Stomach neoplasms, Neoplasm metastasis, Proportional hazards model, Survival analysis, Survival rate

* Corresponding author: Tel: +98 811 8380090; Fax: +98 811 38380509
javad.faradmal@umsha.ac.ir