



Semnan University of Medical Sciences

KOOMESH

Journal of Semnan University of Medical Sciences

Volume 20, Issue 4 (Autumn 2018), 603-807

ISSN: 1608-7046

Full text of all articles indexed in:

Scopus, Index Copernicus, SID, CABI (UK), EMRO, Iranmedex, Magiran, ISC, Embase

بقای خالص پس از جراحی بیماران مبتلا به آدنوکارسینوم معده در بیمارستان امام خمینی تهران: بر آورد در چارچوب بقای نسبی

فاطمه پاک‌نظر^۱ (Ph.D)، محمود محمودی^{۲*} (Ph.D)، کاظم محمد^۲ (Ph.D)، حجت زراعتی^۲ (Ph.D)، محمدعلی منصورنیا^۲ (M.D)، مهدی یاسری^۲ (Ph.D)، امیر مولایی^۳ (M.D)

۱- مرکز تحقیقات مراقبت‌های پرستاری، دانشگاه علوم پزشکی سمنان، سمنان، ایران

۲- گروه اپیدمیولوژی و آمار زیستی، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

۳- گروه جراحی، مرکز آموزشی پژوهشی درمانی کوثر، دانشگاه علوم پزشکی سمنان، سمنان، ایران

تاریخ دریافت: ۱۳۹۶/۵/۲۴ تاریخ پذیرش: ۱۳۹۷/۱/۶

mahmoodim@tums.ac.ir

تلفن: ۰۲۱۸۸۹۸۹۱۲۷

چکیده

هدف: آدنوکارسینوم به عنوان شایع‌ترین سرطان معده در ایران مبتلا و مرگ و میر نسبتاً بالایی دارد. با توجه به ارزش و دقت بقای خالص به عنوان یک شاخص کاربردی هدف از مطالعه بر آورد آن در بیماران مبتلا به آدنوکارسینوم معده پس از جراحی در ایران در چارچوب بقای نسبی بود.

مواد و روش‌ها: تحلیل روی داده‌های بیماران مبتلا به آدنوکارسینوم معده در بیمارستان امام تهران که بین سال‌های ۱۳۷۳-۱۳۷۷ تحت عمل جراحی درمانی و سپس اقدامات درمانی تکمیلی قرار گرفته بودند (پیگیری تا ۱۳۸۲) انجام شد. ضمن توصیف داده‌ها با جداول فراوانی و جدول عمر، بقای خالص ۱ تا ۵ ساله برحسب عوامل زمینه‌ای با استفاده از مدل چندگانه با نرم‌افزار stata بر آورد گردید.

یافته‌ها: اطلاعات (۲۸ بیمار با میانگین سنی $66 \pm 10/8$ (شامل ۲۰۰ مرد و ۸۱ زن) مبتلا به آدنوکارسینوم معده طی حداقل ۵ سال پیگیری شد. مراجعه ۲۱۴ نفر (۷۶/۲٪) در مراحل ۳ و ۴ بیماری بود. بقای خالص یک و پنج ساله بیماران به ترتیب ۶۸/۲۷ (فاصله اطمینان ۶۹/۶۹-۶۲/۱۷) و ۲۲/۱۷ (فاصله اطمینان ۲۸/۶۳-۱۶/۳۹) بر آورد شد. کم‌ترین مقدار برای درصد بقای نسبی اختصاصی برای هر بازه زمانی ۷۷/۷۶٪ و مربوط به بازه زمانی ۱ تا ۱/۵ سال بود.

نتیجه‌گیری: خطر مرگ ناشی از بیماری در فاصله زمانی ۱ تا ۲ سال بعد از جراحی بیش‌تر محتمل است. این در حالی است که شفا یافتگی آماری از سال هفتم به بعد در بیماران قابل گزارش است. بیمارانی که در مراحل بالاتری تشخیص داده می‌شوند و از درمان‌های تکمیلی کم‌تری بهره می‌گیرند، بقای خالص کم‌تری دارند.

واژه‌های کلیدی: آدنوکارسینوما، سرطان‌های معده، جدول عمر، بقا، بقای نسبی

مقدمه

سرطان معده (Gastric Cancer) یکی از شایع‌ترین سرطان‌ها در سراسر دنیا است [۱]. در ایالات متحده آمریکا سالانه ۲۲۲۲۰ نفر مبتلا به این بیماری می‌شوند که از میان آن‌ها ۱۰۹۹۰ نفر فوت می‌کنند [۲]. سرطان معده در دنیا تا قبل از دهه ۱۹۸۰ اولین عامل مرگ ناشی از سرطان محسوب می‌شد که از آن زمان به بعد به دنبال سرطان ریه در مرتبه دوم قرار گرفته است [۳، ۴]. شایع‌ترین نوع پاتولوژی آن آدنوکارسینوما (Adenocarcinoma) می‌باشد [۵].

ایران جز کشورهایی است که این بیماری در آن شیوع، بروز و مرگ و میر سالیانه نسبتاً بالایی دارد به طوری که بر

اساس گزارش سازمان جهانی بهداشت [۶] در منطقه مدیترانه شرقی جز کشورهای دارای بیش‌ترین نرخ بیماری است. شیوع بالای این بیماری در ایران بیش‌تر به سه عامل محیطی عفونت با هلیکوباکتر پیلوری، مصرف بالای نمک و استعمال دخانیات نسبت داده شده است [۷]. جدول ۱ میزان‌های استاندارد شده سنی شیوع، بروز و میر سرطان معده در ایران به تفکیک جنس در سال در ۱۰۰۰۰۰ نفر جمعیت را نشان می‌دهد.

عوامل متعددی با بقای بیماران مبتلا به سرطان معده در ارتباط هستند. مهم‌ترین آن‌ها، مرحله (stage) بیماری است. مرحله نماینده میزان گسترش تومور در بدن می‌باشد. بر

تعریف هستند. روش دیگر استفاده از چارچوب بقای نسبی (Relative-Survival Framework) است. در این روش مرگ با هر علت به عنوان پیامد اصلی در بیماران سرطانی با مرگ و میر جمعیت مرجع مورد قیاس قرار می‌گیرد. در واقع برای استفاده از این روش نیازی به اطلاع از علت مرگ در بیماران تحت بررسی نیست. در داده‌های جمعیتی نشان داده شده است چنانچه شیوع سرطان مورد بررسی در جمعیت مرجع زیاد نباشد، اندازه‌گیری بقای خالص (Net Survival) در چارچوب بقای نسبی کم‌تر تحت تاثیر بایاس‌های فوق‌الذکر قرار می‌گیرد. در این روش بقای بیماران نسبت به بقای جمعیت همسان از نظر سنی، جنسی و زمان تقویمی سنجش می‌شود [۱۵].

با توجه به مزایای پیشگفت بقای نسبی در بسیاری از کشورها - خصوصاً کشورهای متری و با استفاده از داده‌های جمعیتی به‌دست آمده از مراکز ثبت سرطان - یکی از بهترین معیارها برای تحلیل بقا و تعیین وضعیت تشخیصی درمانی بیماری‌های بدخیم در آن کشورها محسوب می‌شود. به عنوان مثال در کشور انگلستان بقای خالص یک و ۵ ساله برای سرطان معده به ترتیب ۴۱/۸ و ۱۸/۹ برآورد شده است [۹]. این در حالی است که در ایران اندازه‌گیری بقای خالص کم‌تر مورد توجه و استفاده محققان بوده است. در مطالعه حاضر با استفاده از داده‌های بیمارستانی به‌دست آمده از یکی از مراکز مرجع تشخیصی و درمانی سرطان در ایران، بقای خالص یک تا ۵ ساله بیماران مبتلا به آدنوکارسینوم به عنوان شایع‌ترین سرطان معده بعد از انجام عمل جراحی به عنوان اقدام درمانی اصلی در چارچوب بقای نسبی با هدف معرفی و کاربست این روش در تحلیل بقا برآورد و بحث شده است.

مواد و روش‌ها

در مطالعه حاضر پس از اخذ مجوزهای لازم، داده‌های مربوط به بیماران مبتلا به آدنوکارسینوم معده که در فاصله زمانی ۱۹۹۵ تا ۱۹۹۹ برای درمان به انستیتو کانسر بیمارستان امام تهران به عنوان یکی از مراکز اصلی و مرکزی تشخیص و درمان سرطان در سطح کشور مراجعه کرده بودند، مورد تحلیل قرار گرفت. لازم به توضیح است که این داده‌ها قسمتی از اطلاعات ثبت شده ۳۳۰ بیمار مبتلا به سرطان معده بوده‌اند که به منظور درمان (و نه تسکین) تحت عمل جراحی گاسترکتومی کامل یا نسبی قرار گرفته بودند و پس از عمل جراحی در همان مرکز تحت اقدامات درمانی تکمیلی متعاقب قرار گرفته بودند [۱۲]. در مطالعه حاضر داده‌های متعلق به ۲۸۱ بیماری که از نظر پاتولوژی مبتلا به نوع آدنوکارسینوما

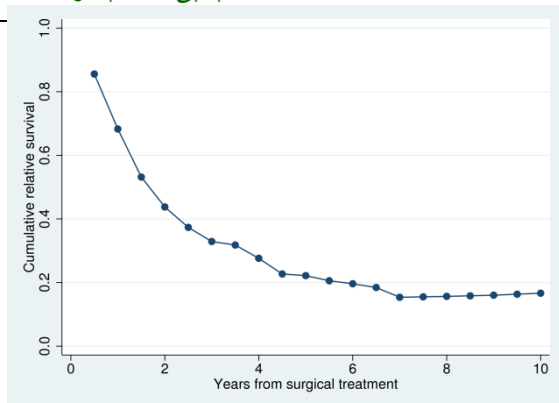
حسب مرحله بیماری بقای ۵ ساله بیماری بین ۵ تا ۸۰٪ متفاوت می‌باشد [۸]. خوشبختانه به دلیل افزایش اقدامات پیشگیرانه و نیز ارتقاء امکانات تشخیصی و درمانی در دهه‌های اخیر علاوه بر کاهش چشمگیر شیوع و بروز سرطان معده در دنیا، بقای بیماران نیز بهبود داشته است. طبق گزارش مرکز تحقیقات سرطان انگلستان بقای ده ساله بیماران در این کشور طی ۴۰ سال اخیر از ۴٪ به ۱۵٪ افزایش پیدا کرده است [۹]. طبق مرور سیستماتیک و متاآنالیز انجام شده در ایران که بر روی ۲۲ مطالعه صورت گرفته در فاصله زمانی ۱۹۹۰ تا ۲۰۱۱ بوده است، بقای ۵ ساله بر اساس داده‌های بیمارستانی و مراکز ثبت سرطان به ترتیب ۱۵ و ۱۶٪ برآورد شده است. در این مطالعات حداقل و حداکثر بقای ۵ ساله گزارش شده بین ۶ و ۳۰٪ و با روند معنی‌دار افزایشی در طول زمان همراه بوده است [۱۰]. طبق نتایج مطالعات انجام شده در ۵ سال اخیر در ایران بقای ۵ ساله این بیماران بعد از انجام عمل جراحی بین ۲۱ تا ۲۸٪ گزارش شده [۱۱-۱۳]، و برآورد بقای ۵ ساله و میانه مدت زمان منتظره برای زندگی در بیماران مبتلا به آدنوکارسینومای معده طبق مطالعه انجام شده در ایران ۲۲/۶٪ و ۱۹ ماه بوده است [۱۴].

جدول ۱. میزان استاندارد شده سنی برای حداقل شیوع، بروز و مرگ و میر سرطان معده در ایران به ازای هر یک صد هزار نفر جمعیت در سال

جنس	شیوع	بروز	مرگ و میر
زن	۷،۲	۶،۵	۵،۸
مرد	۸،۸	۵،۲	۴،۵
هر دو جنس	۷،۶	۵،۷	۵،۱

ماخذ: آمار سال ۲۰۱۲ از WHO GLOBOCAN

در مطالعات بقای بیماران سرطانی این انتظار وجود دارد که برآوردها با توجه به احتمال مرگ بیمار از همان بیماری صورت بگیرد. این در حالی است که بیمار بعد از تشخیص بیماری ممکن است به دلایل دیگری مستقل از سرطان فوت کند. در این حالت که داده‌ها در یک بستر رقابت‌جویی خطرات قرار دارند رویکرد معمول این است که علت مرگ دقیقاً برای هر فرد مشخص گردد و صرفاً مرگ‌هایی به عنوان پیامد اصلی مورد نظر قرار بگیرند که به دلیل سرطان رخ داده باشند. در این حالت تحلیل در چارچوب بقای اختصاصی برای علت (Cause-Specific Framework) انجام می‌شود [۱۵]. اما این پیش‌فرض که دلایل ذکر شده برای مرگ به جز سرطان واقعاً مستقل از آن باشند در واقعیت درست نیست و می‌تواند برآوردها را دچار خطای منظم (بایاس) نماید. چرا که داده‌ها در یک بستر رقابت‌جویی خطرات وابسته بهتر قابل



شکل ۱. بقای نسبی تجمعی (بقای خالص) بیماران مبتلا به آدنوکارسینوم معده طی ده سال پیگیری

جدول عمر بیماران برای برآورد بقای خالص با استفاده از شاخص‌های بقای نسبی اختصاصی برای هر بازه زمانی و نیز بقای نسبی تجمعی در جدول ۲ قابل ملاحظه می‌باشد. جدول ۳ توزیع بیماران بر حسب سایر مشخصات زمینه‌ای و بالینی در زمان تشخیص بیماری و نیز بقای خالص یک تا پنج ساله بیماران را به تفکیک مشخصات زمینه‌ای را نمایش می‌دهد.

طبق جدول عمر (جدول ۲) برآورد نقطه‌ای و فاصله‌ای برای بقای تجمعی نسبی (یا همان بقای خالص) یک و پنج ساله بیماران بعد از عمل جراحی به ترتیب ۶۸/۲۷ (فاصله اطمینان ۶۲/۱۷ - ۷۳/۶۹) و ۲۲/۱۷ (فاصله اطمینان ۱۶/۳۹ - ۲۸/۶۳) قابل گزارش است (شکل ۱). کم‌ترین مقدار برای درصد بقای نسبی اختصاصی برای هر بازه زمانی ۷۷/۷۶٪ بوده که مربوط به بازه زمانی ۱ تا ۱/۵ سال می‌شود که مبین بیش‌ترین خطر مرگ ناشی از بیماری است. رسیدن این مقدار به عدد ۱۰۰٪ (و بیش‌تر) نشان‌دهنده شفایافتگی آماری (statistical cure) از سال هفتم به بعد در این بیماران می‌باشد.

همان‌طور که در جدول ۳ ملاحظه می‌شود بقای خالص ۵ ساله برای مردان و زنان به ترتیب ۲۴/۸۵ و ۱۶/۲۰٪ بوده است (شکل ۲). هم‌چنین این شاخص با میزان پیشرفته بودن تومور (بر حسب مرحله) از ۳۹/۵۸٪ برای بیماران تشخیص داده شده در مراحل یک و دو تا ۱۷/۲۱٪ برای بیماران در مراحل پیشرفته‌تر (مراحل سه و چهار) تغییر کاهشی داشته است (شکل ۳).

با افزایش تعداد درمان‌های تکمیلی بقای نسبی نیز افزایش نشان می‌دهد. برآورد نسبت مخاطره منتظره (The expected hazard ratio) در مدل چندگانه در محدوده ۵ سال اول پیگیری نشان داد مرحله بالاتر بیماری ($P=0/002$)، قرار گرفتن در سال دوم بعد از درمان جراحی ($P=0/041$) و استفاده کم‌تر از درمان‌های تکمیلی

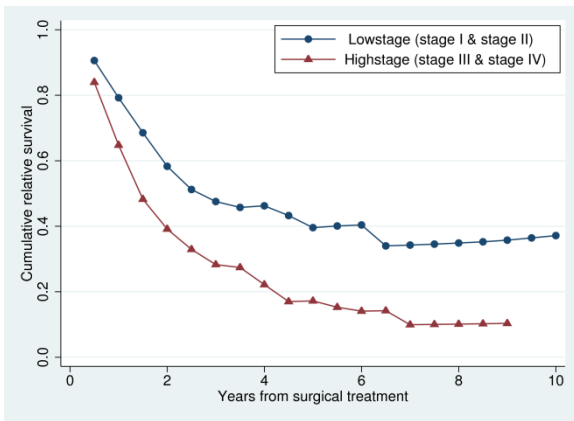
بوده‌اند مورد تحلیل قرار گرفتند. اطلاعات تکمیلی از این بیماران در مقاله زراعتی و همکاران قابل دستیابی است [۱۴]. پس از استخراج داده‌های مربوط به بیماران، داده‌ها بر اساس اهداف مطالعه در نرم‌افزار Stata-11.2 باز تعریف شدند. توصیف داده‌ها با استفاده از گزارش تعداد و درصد در جدول فراوانی انجام شد. برای انجام تحلیل و برآورد بقای نسبی از دستور Stata برای جدول عمر استفاده شد [۱۵]. هم‌چنین از ورژن ۴/۳ از نرم‌افزار MORTPAK (نرم‌افزار سازمان ملل متحد برای اندازه‌گیری‌های دموگرافیک در کشورهای در حال توسعه) که بر اساس بانک اطلاعات جمعیتی سازمان ملل متحد در سال ۱۹۸۸ طراحی گردیده، برای تشکیل مدل‌های جداول عمر Coal-Demeny استفاده شد. محاسبه بقای قابل انتظار (expected survival) در گروه‌های مختلف سنی و جنسی و زمان تقویمی بر اساس نتایج الگوهای مرگ و میر حاصل و با استفاده از روش دوم معرفی شده توسط ادرر (Ederer) و همکاران انجام شد.

بقای نسبی به صورت اختصاصی برای هر دوره زمانی و نیز به صورت تجمعی برآورد و گزارش شد. فاصله اطمینان برای بقای نسبی ۵ ساله با استفاده از روش معرفی شده توسط هاگولینن (Hakulinen) و همکاران محاسبه گردید. هم‌چنین بقای نسبی ۱ تا ۵ ساله به تفکیک عوامل زمینه‌ای مورد بررسی در بیماران شامل جنس، گروه سنی، محل درگیری، پاتولوژی، متاستاز، محل متاستاز، درگیری غدد لنفاوی، درگیری کبدی، متاستاز دور دست، مرحله بیماری و اقدام درمانی گزارش گردید. به منظور تعیین تاثیر مهم‌ترین مشخصات زمینه‌ای بر بقا (شامل سن، جنس، مرحله، پاتولوژی و اقدامات درمانی تکمیلی) از مدل‌سازی مرگ اضافه (excess mortality) با از رویکرد تمام-درست‌نمایی (full-likelihood approach) برای ۵ سال استفاده شد. مابقی متغیرها به دلیل هم‌بستگی خطی از مدل حذف شدند [۱۵-۱۹].

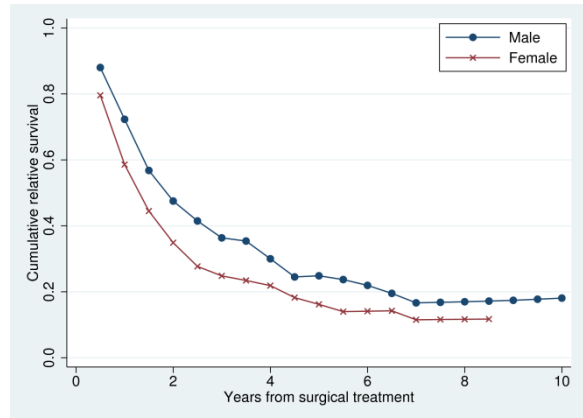
نتایج

اطلاعات ۲۸۱ بیمار شامل شامل ۲۰۰ مرد (۷۱/۷٪) و ۸۱ زن (۲۹/۴٪) مبتلا به آدنوکارسینوم معده طی حداکثر ۱۰ سال پیگیری در تحلیل مورد استفاده قرار گرفت. از نظر مرحله ۲۱۴ نفر (۷۶/۲٪) در مراحل ۳ و ۴ بیماری مراجعه کرده بودند. بیماران دامنه سنی بین ۳۲ تا ۹۶ سال (میانگین ۶۶ و انحراف معیار سنی ۱۰/۸) داشتند. شکل یک بقای نسبی تجمعی یا همان بقای خالص را در بیماران طی سال‌های پیگیری نشان می‌دهد.

بقای خالص پس از جراحی بیماران مبتلا به آدنوکارسینوم (P<0/001) به طور مستقل از یک‌دیگر با افزایش مرگ و میر اضافه (excess mortality) همراهی داشته است (جدول ۴).



شکل ۳. بقای نسبی تجمعی (بقای خالص) بیماران مبتلا به آدنوکارسینوم معده طی ده سال پیگیری به تفکیک مرحله بیماری



شکل ۲. بقای نسبی تجمعی (بقای خالص) بیماران مبتلا به آدنوکارسینوم معده طی ده سال پیگیری به تفکیک جنس

جدول ۲. جدول عمر بیماران برای برآورد بقای خالص با استفاده از شاخص‌های بقای نسبی اختصاصی برای هر بازه زمانی و تجمعی

بازه (سال)	افراد زنده در ابتدای مطالعه	مرگ در بازه	خروج از مطالعه در بازه	درصد بقای مشاهده شده در بازه	درصد بقای منتظره در بازه	درصد بقای نسبی در بازه	درصد بقای تجمعی مشاهده شده	درصد بقای تجمعی منتظره	بقای تجمعی نسبی	فاصله اطمینان ۹۵٪ برای بقای تجمعی نسبی
۰-۰.۵	۲۸۱	۴۴	۵	۸۴.۲۰	۹۸.۴۲	۸۵.۵۵	۸۴.۲۰	۹۸.۴۲	۸۵.۵۵	۸۰.۶۳ - ۸۹.۴۰
۰.۵-۱	۲۳۲	۴۹	۵	۷۸.۶۵	۹۸.۵۵	۷۹.۸۰	۶۶.۲۲	۹۷.۰۰	۶۸.۲۷	۶۲.۱۷ - ۷۳.۶۹
۱-۱.۵	۱۷۸	۴۰	۱۲	۷۶.۷۴	۹۸.۵۶	۷۷.۸۶	۵۰.۸۲	۹۵.۶۰	۵۳.۱۶	۴۶.۷۴ - ۵۹.۲۳
۱.۵-۲	۱۲۶	۲۳	۷	۸۱.۲۲	۹۸.۶۶	۸۲.۳۳	۴۱.۲۸	۹۴.۳۲	۴۳.۷۷	۳۷.۳۷ - ۵۰.۰۵
۲-۲.۵	۹۶	۱۵	۴	۸۴.۰۴	۹۸.۵۲	۸۵.۳۱	۳۴.۶۹	۹۲.۹۲	۳۷.۳۴	۳۱.۰۵ - ۴۳.۶۹
۲.۵-۳	۷۷	۱۰	۲	۸۶.۸۴	۹۸.۵۵	۸۸.۱۲	۳۰.۱۳	۹۱.۵۷	۲۹.۹۰	۲۶.۷۴ - ۳۹.۲۶
۳-۳.۵	۶۵	۳	۲	۹۵.۳۱	۹۸.۶۳	۹۶.۶۳	۲۸.۷۲	۹۰.۳۲	۳۱.۷۹	۲۵.۶۳ - ۳۸.۲۱
۳.۵-۴	۶۰	۸	۸	۸۵.۷۱	۹۸.۶۶	۸۶.۸۸	۲۴.۶۱	۸۹.۱۱	۲۷.۶۲	۲۱.۶۲ - ۳۴.۰۲
۴-۴.۵	۴۴	۸	۴	۸۰.۹۵	۹۸.۵۷	۸۲.۱۳	۱۹.۹۳	۸۷.۸۴	۲۲.۶۸	۱۶.۹۲ - ۲۹.۰۷
۴.۵-۵	۳۲	۱	۵	۹۶.۶۱	۹۸.۸۴	۹۷.۷۵	۱۹.۲۵	۸۶.۸۲	۲۲.۱۷	۱۶.۳۹ - ۲۸.۶۳
۵-۶	۲۶	۳	۸	۸۶.۳۶	۹۷.۳۹	۸۸.۶۷	۱۶.۶۲	۸۴.۵۵	۱۹.۶۶	۱۳.۷۹ - ۲۴.۴۳
۶-۷	۱۵	۳	۴	۷۶.۹۲	۹۸.۱۹	۷۸.۳۴	۱۲.۷۹	۸۳.۰۲	۱۵.۴۰	۹.۴۴ - ۲۲.۸۸
۷-۸	۸	۰	۳	۱۰۰	۹۸.۲۱	۱۰۱.۸۲	۱۲.۷۹	۸۱.۵۴	۱۵.۶۸	۹.۶۱ - ۲۳.۳۰
۸-۹	۵	۰	۴	۱۰۰	۹۷.۹۲	۱۰۲.۱۳	۱۲.۷۹	۷۹.۸۴	۱۶.۰۲	۹.۸۱ - ۲۳.۷۹
۹-۱۰	۱	۰	۰	۱۰۰	۹۶.۲۴	۱۰۳.۹۱	۱۲.۷۹	۷۶.۸۴	۱۶.۶۴	۱۰.۱۹ - ۲۴.۷۲

جدول ۳. بقای خالص یک، سه و پنج ساله بیماران مبتلا به آدنوکارسینوم معده به تفکیک مشخصات زمینه ای در زمان تشخیص

مشخصات زمینه ای	گروه	تعداد(٪)		
		بقای خالص ۱ ساله	بقای خالص ۳ ساله	بقای خالص ۵ ساله
جنسیت	مرد	۷۲.۳۱	۳۶.۳۶	۲۴.۸۵
	زن	۵۸.۵۸	۲۴.۸۳	۱۶.۲۰
سن(سال)	۶۰ و کمتر	۷۵.۸۳	۴۳.۵۲	۲۶.۳۵
	۶۱ تا ۷۰	۷۷.۴۸	۳۹.۹۹	۲۲.۷۰
محل تومور	بیشتر از ۷۰	۵۳.۴۹	۱۶.۸۳	۸.۹۲
	کاردیا	۶۷.۱۴	۲۶.۸۲	۲۲.۰۲
سایر(فوندوس، بادی و پیلور)	آنتروم	۶۸.۷۴	۴۱.۱۲	۲۱.۷۶
	سایر(فوندوس، بادی و پیلور)	۶۹.۱۵	۳۵.۶۷	۲۳.۰۵

مشخصات زمینه ای	گروه	تعداد (%)	بقای خالص		
			ساله ۱	ساله ۳	ساله ۵
متاستاز	بلی	۱۶۶ (۵۹.۰۷)	۶۶.۵۹	۲۸.۵۳	۱۶.۵۹
	خیر	۱۱۵ (۴۰.۹۳)	۷۰.۷۱	۳۹.۴۸	۳۱.۰۰۸
درگیری غدد لنفاوی	بلی	۱۲۹ (۴۵.۹۱)	۶۸.۵۲	۳۲.۳۰	۱۸.۵۱
	خیر	۱۵۲ (۵۴.۰۹)	۶۸.۰۶	۳۳.۴۵	۲۵.۵۴
درگیری کبد	بلی	۱۸ (۶.۴۱)	۴۸.۶۷	۱۷.۶۸	۱۹.۰۰۱
	خیر	۲۶۳ (۹۳.۵۹)	۶۹.۵۸	۳۳.۹۰	۲۲.۴۳
درگیری سایر ارگانها*	بلی	۳۶ (۱۲.۸۱)	۶۸.۲۶	۱۹.۳۲	۱۱.۹۱
	خیر	۲۴۵ (۸۷.۱۹)	۶۸.۲۹	۳۵.۰۰۱	۲۳.۷۷
مرحله	۱ و ۲	۶۷ (۲۳.۸۴)	۷۹.۲۴	۴۷.۵۵	۳۹.۵۸
	۳ و ۴	۲۱۴ (۷۶.۱۶)	۶۴.۷۷	۲۸.۳۰	۱۷.۲۱
درمان	جراحی (گاسترکتومی)	۵۴ (۱۹.۲۲)	۳۲.۳۷	۱۴.۱۸	۱۵.۳۶
	جراحی+یک درمان تکمیلی	۶۷ (۲۳.۸۴)	۵۳.۵۸	۱۷.۲۴	۱۲.۴۶
	جراحی + دو درمان تکمیلی	۸۷ (۳۰.۹۶)	۷۵.۳۹	۳۹.۲۱	۲۹.۷۸
	جراحی+ سه درمان تکمیلی**	۷۳ (۲۵.۹۸)	۹۸.۰۰	۵۱.۲۴	۲۸.۲۳

*ریه، دیافراگم، طحال، لوزالمعده و استخوان. **به ترتیب استفاده در بیماران شامل: شیمی درمانی، پرتودرمانی و جراحی کمکی

جدول ۴. مدل چندگانه جهت بررسی همزمان عوامل مرتبط با بقای بیماران مبتلا به آدنوکارسینوم معده بر اساس پیگیری ۵ ساله با استفاده از رویکرد تمام-درست‌نمایی

پایان سال	نسبت مخاطره	خطای معیار نسبت مخاطره	آماره زد	مقدار پی	فاصله اطمینان ۹۵٪ برای نسبت مخاطره	منتظره
۱ (پایه)	۱					
۲	۱.۴۳	۰.۲۵	۲.۰۵	۰.۰۴۱	۱.۰۱	۲.۰۱
۳	۰.۹۶	۰.۲۴	-۰.۱۲	۰.۹۰۱	۰.۵۸	۱.۵۹
۴	۰.۶۰	۰.۲۲	-۱.۳۵	۰.۱۷۷	۰.۲۸	۱.۲۵
۵	۰.۷۷	۰.۳۳	-۰.۵۹	۰.۵۵۴	۰.۳۳	۱.۷۹
مشخصات						
زن	۱.۳۰	۰.۲۱	۱.۶۲	۰.۱۰۶	۰.۹۴	۱.۷۹
گروه سنی بالاتر*	۱.۲۲	۰.۱۳	۱.۸۵	۰.۰۶۴	۰.۹۸	۱.۵۰
مرحله پیشرفته تر (۳ و ۴)	۱.۳۰	۰.۱۱	۳.۱۲	۰.۰۰۲	۱.۱۰	۱.۵۴
تعداد بیشتر درمان تکمیلی**	۰.۶۳	۰.۰۴	-۵.۸۵	<۰.۰۰۱	۰.۵۴	۰.۷۴

*گروه بندی سنی: ۶۰ سال و کمتر، ۶۱ تا ۷۰، بیشتر از ۷۰ سال. **به ترتیب استفاده در بیماران شامل: شیمی درمانی، پرتودرمانی و جراحی کمکی

باشد. به همین دلیل استفاده از این روش بیش تر برای تحلیل داده‌های ثبت سرطان توصیه می‌شود. چنانچه داده‌ها مستقیماً از جامعه به دست نیامده باشند، استفاده از این روش باید با احتیاط و ملاحظه کاری صورت گیرد. در مطالعه حاضر گرچه داده‌ها متعلق به یک مرکز بیمارستانی است، اما با توجه به موقعیت و جایگاه انستیتو کانسر به عنوان یکی از ساترهای اصلی و ریفرال در پایتخت کشور، این فرض که ترکیب مراجعین آن مرکز به جامعه ایرانی بسیار نزدیک باشد تا حد زیادی قابل پذیرش است.

بقای خالص نشان‌دهنده نسبتی از بیماران است که انتظار می‌رود در یک سناریوی فرضی - که در آن تنها علت ممکن

بحث و نتیجه گیری

مقایسه مطالعه حاضر با تحلیل قبلی انجام شده روی همین نمونه که با استفاده از مدلی با حضور متغیرهای وابسته به زمان (A time dependent covariates model) صورت گرفته است [۱۴]، همخوانی بسیار نزدیکی را در نتایج نشان می‌دهد که می‌تواند بر صحت رویکرد بقای نسبی دلالت نماید. از مهم‌ترین مزایای برآورد بقای نسبی در تحلیل بقای بیماران سرطانی این است که نیاز به تعیین دقیق علت مرگ در بیماران مورد مطالعه وجود ندارد. اما اطلاع در خصوص مرگ و میر قابل انتظار در جامعه مورد نیاز است [۱۶]. این شرط نیز وجود دارد که نمونه مورد بررسی باید برآمده از همان جامعه

محسوب می‌شود، ارتباط معنی‌داری میان مرحله بیماری و بقای خالص بیماران مشاهده شد. البته طبق دانش موجود افزایش سن نیز یک عامل مهم مرتبط با کاهش بقای بیماران مبتلا محسوب می‌شود که در مطالعه حاضر به نظر می‌رسد به دلیل کم‌کفایتی توان آزمون مربوط به حجم نسبتاً کم نمونه معنی‌دار نشده باشد، اما از نظر عددی با این ارتباط هم‌خوانی داشت [۲۱-۲۶]. در مطالعه زراعتی و همکاران که روی همین بیماران صورت گرفته است، سن با بقای بیماران بعد از عود بیماری ارتباط نشان داد که البته در مطالعه حاضر عود در تحلیل وارد نشده است [۱۴].

مهم‌ترین نقطه قوت در انجام این مطالعه استفاده از روشی است که دستیابی به بقای خالص بیماران را صرفاً بر اساس وقوع یا عدم وقوع مرگ بدون توجه به علت آن - ممکن می‌سازد. تعداد نسبتاً کم نمونه و نیز تفاوت غیر قابل اجتناب داده‌های بیمارستانی با داده‌های جمعیتی دو محدودیت مهم این تحلیل به شمار می‌روند که بایستی در تفسیر مورد توجه باشند. با توجه به ارزش و دقت بقای خالص به عنوان یک شاخص کاربردی و نیاز به استفاده از مدل‌های کم‌تر پیچیده در زمانی که چارچوب بقای نسبی در تحلیل بقای بیماران سرطانی به‌کار گرفته می‌شود استفاده از این روش در تحلیل بقا با استفاده از داده‌های کشوری ثبت سرطان توصیه می‌شود.

تشکر و قدردانی

این مقاله بر اساس نتایج قسمتی از پایان‌نامه دکترای آمار زیستی و با حمایت پردیس بین‌الملل دانشکاه علوم پزشکی تهران نگارش یافته است. نویسندگان لازم می‌دانند از پروفیسور پل دیکمن بابت راهنمایی‌های ارزشمندشان تشکر نمایند.

منابع

- [1] Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2011; 61: 69-90.
- [2] Siegel R, DeSantis C, Jemal A. Colorectal cancer statistics, 2014. *CA Cancer J Clin* 2014; 64: 104-117.
- [3] Parkin DM. Epidemiology of cancer: global patterns and trends. *Toxicol Lett* 1998; 102-103: 227.
- [4] Pisani P, Parkin DM, Ferlay J. Estimates of the worldwide mortality from eighteen major cancers in 1985. Implications for prevention and projections of future burden. *Int J Cancer* 1993; 55: 891.
- [5] Alberts SR1, Cervantes A, van de Velde CJ. Gastric cancer: epidemiology, pathology and treatment. *Ann Oncol* 2003; 14: ii31-36.
- [6] Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase [Internet]. International Journal of Cancer. 2012 [cited 10 February 2017]. Available from: <http://globocan.iarc.fr>.
- [7] Malekzadeh R, Derakhshan MH, Malekzadeh Z. Gastric cancer in Iran: epidemiology and risk factors. *Arch Iran Med* 2009; 12: 576-583.
- [8] Reim D, Loos M, Vogl F, Novotny A, Schuster T, Langer R, et al. Prognostic implications of the seventh edition of the

برای مرگ همان سرطان مورد نظر می‌باشد - بعد از یک مدت زمان مشخص از پیگیری زنده بمانند. در تحلیل بقا لازم است به نحوی تاثیر رقابت‌جویی خطرات حذف یا تطبیق شود. در دنیای واقعی برای تطبیق رقابت‌جویی خطرات لازم است دقیقاً مرگ به علت سرطان از سایر مرگ‌ها جدا شوند. مهم‌ترین منبع برای تعیین علت مرگ مدارک پزشکی و گواهی فوت می‌باشد که در بسیاری از موارد دقیق نیستند [۱۸،۱۷]. حتی اگر علت مرگ به دقت عاملی جز سرطان در این مدارک درج شده باشد باز هم نمی‌توانیم مطمئن باشیم که دلیل اولیه مرگ مرتبط با بیماری اصلی (سرطان) نبوده است. حداقل نمی‌توانیم با اطمینان و قاطعیت بگوییم سرطان در وقوع مرگ هیچ نقشی نداشته است [۱۹]. این مهم‌ترین دلیل برای استفاده از بقای خالص می‌باشد. چرا که با پذیرش سناریوی فرضی پیشگفت مسئله رقابت‌جویی خطرات کاملاً حذف می‌شود.

یکی از مهم‌ترین بایاس‌های مطرح شده در استفاده از بقای خالص این است که چنانچه سرطان (مثلاً سرطان ریه) به یکی از عوامل خطر شایع در جامعه (مثلاً استعمال دخانیات) وابستگی بالا داشته باشد، مرگ و میر اضافی بیش از حد واقعی برآورد می‌شود. اما مطالعات نشان داده مقدار این بایاس کم است [۲۰]. با توجه به مشکلات مربوط به ثبت علت مرگ در رکوردهای پزشکی و قانونی در کشور و بنابر کم بودن بایاس ناشی از عوامل خطر شایع در جامعه انتخاب این روش برای تحلیل بقای بیماران مبتلا به سرطان‌هایی نظیر سرطان معده می‌تواند مناسب باشد.

شفایافتگی بالینی زمانی رخ می‌دهد که همه علائم سرطان از بیمار حذف شود. این در واقع تعریفی از شفایافتگی در سطح فردی است. اما در سطح جمعیت شفایافتگی زمانی رخ می‌دهد که مرگ و میر بیماران به سطح مرگ و میر افراد جامعه برسد که به آن شفایافتگی آماری هم می‌گویند. در مطالعه حاضر، بر اساس رسیدن شاخص درصد بقای نسبی در بازه به عدد یک و ماندگاری آن در سال‌های بعد شفایافتگی آماری از سال هفتم قابل گزارش است.

برآورد به‌دست آمده از این مطالعه و تحلیل‌های قبلی نشان می‌دهد که بقای ۵ ساله در ایران برای مبتلایان به آدنوکارسینوم معده به عنوان شایع‌ترین نوع از سرطان معده در مقایسه با اغلب کشورهای پیشرفته کم‌تر است. گرچه تفاوت میان زن و مرد از نظر بقای ۵ ساله در مطالعه حاضر معنی‌دار نبود اما از نظر عددی با دانش موجود در خصوص بهتر بودن پیش‌آگهی بیماران در مردان هم‌خوانی داشت. هم‌خوان با مطالعات و منابع علمی موجود که مرحله بیماری تعیین‌کننده‌ترین فاکتور در پیش‌آگهی سرطانی بعد از درمان

- [18] Ederer F, Heise H. HH: Instructions to IBM 650 programmers in processing survival computations: Methodological note No 10 Bethesda. MD National Cancer Institute. 1959.
- [19] Howlader N, Ries LA, Mariotto AB, Reichman ME, Ruhl J, Cronin KA. Improved estimates of cancer-specific survival rates from population-based data. *J Natl Cancer Inst* 2010; 102: 1584-1598.
- [20] Hinchliffe S, Rutherford M, Crowther M, Nelson C, Lambert P. Should relative survival be used with lung cancer data? *Br J Cancer* 2012; 106: 1854-1859.
- [21] Schwarz R, Zagala-Nevarez K. Ethnic survival differences after gastrectomy for gastric cancer are better explained by factors specific for disease location and individual patient comorbidity. *Eur J Surg Oncol* 2002; 28: 214-219.
- [22] Wang L, Wei D, Huang S, Peng Z, Le X, Wu TT, et al. Transcription factor Sp1 expression is a significant predictor of survival in human gastric cancer. *Clin Cancer Res* 2003; 9: 6371-6380.
- [23] Sigon R, Canzonieri V, Rossi C. Early gastric cancer: a single-institution experience on 60 cases. *Suppl Tumori* 2002; 2: S23-26.
- [24] Koizumi W, Kim YH, Fujii M, Kim HK, Imamura H, Lee KH, et al. Addition of docetaxel to S-1 without platinum prolongs survival of patients with advanced gastric cancer: a randomized study (START). *J Cancer Res Clin Oncol* 2014; 140: 319-328.
- [25] Maroufizadeh S, Hajizadeh E, Baghestani A, Fatemi R. Prognostic factor for patients with gastric cancer using the Aalen's additive hazards model. *Koomesh* 2011; 13: 120-127. (Persian).
- [26] Roshanaei G, Sadighi S, Safari M, Faradmal J. Estimated survival time in gastric cancer patients and its associated factors. *Koomesh* 2012; 14: 47-54. (Persian).
- international union against cancer classification for patients with gastric cancer: the Western experience of patients treated in a single-center European institution. *J Clin Oncol* 2012; 31: 263-271.
- [9] Cancer Research UK. Available from: <http://www.cancerresearchuk.org/health-professional/cancer-statistics/statistics-by-cancer-type/stomach-cancer/survival>.
- [10] Veisani Y, Delpisheh A. Survival rate of gastric cancer in Iran; a systematic review and meta-analysis. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench* 2016; 9: 78-86.
- [11] Zeraati H, Amiri Z. Estimating postoperative survival of gastric cancer patients and factors affecting it in Iran: Based on a TNM-7 Staging System. *Acta Med Iran* 2016; 54: 114-118.
- [12] Zare A, Mahmoodi M, Mohammad K, Zeraati H, Hosseini M, Holakouie Naieni K. Factors affecting the survival of patients with gastric cancer undergone surgery at Iran cancer institute: univariate and multivariate analyses. *Iran J Public Health* 2014; 43: 800-808.
- [13] Zare A, Mahmoodi M, Mohammad K, Zeraati H, Hosseini M, Naieni KH. Survival analysis of patients with gastric cancer undergoing surgery at the Iran cancer institute: a method based on multi-state models. *Asian Pac J Cancer Prev* 2013; 14: 6369-6373.
- [14] Zeraati H, Mahmoudi M, Kazemnejhad A, Mohammad K. Postoperative surgical in gastric cancer patients and its associated factors: a time dependent covariates model. *Iran J Publ Health* 2006; 35: 40-46. (Persian).
- [15] Dickman PW, Coviello E, Hills M. Estimating and modeling relative survival. *Stata J* 2015; 15: 186-215.
- [16] Hakulinen T, Seppä K, Lambert PC. Choosing the relative survival method for cancer survival estimation. *Eur J Cancer* 2011; 47: 2202-2210.
- [17] Berkson J. The calculation of survival rates. In: Walters W, Gray H, Priestly J, eds., *Carcinoma and other malignant lesions of the stomach*. Philadelphia: Sanders, 1942; 467-484.

Postoperative net survival of gastric adenocarcinoma at Imam Khomeini hospital in Tehran: Estimating in a relative-survival framework

Fatemeh Paknazar (Ph.D)¹, Mahmood Mahmoudi (Ph.D)^{*2}, Kazem Mohammad (Ph.D)², Hojjat Zeraati (Ph.D)², Mohammad Ali Mansournia (M.D)², Mahdi Yaseri (Ph.D)², Amir Molaie (M.D)³

1 - Nursing Care Research Center, Semnan University of Medical Sciences, Semnan, Iran

2 - Dept. of Epidemiology and Biostatistics, School of Public Health, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

3 - Dept. of Surgery, School of Medicine, Semnan University of Medical Sciences, Semnan, Iran

* Corresponding author. +98 2188989127 mahmoodim@tums.ac.ir

Received: 16 Jul 2017; Accepted: 26 Mar 2018

Introduction: Adenocarcinoma is the most common form of gastric cancer with relatively high mortality and morbidity in Iran. In this way, the aim of this study was to estimating postoperative net survival for patients with gastric Adenocarcinoma in Iran in the context of relative survival regarding its value and accuracy as a useful indicator.

Materials and Methods: Data analysis was performed on gastric adenocarcinoma patients undergoing curative surgical treatment followed by subsequent supplementary therapies in Imam Hospital in Tehran during the years 1995 to 1999 (follow up to 2004). While describing the data with frequency and life table, the net survival of 1- to 5-year was estimated via the multiple models based on the underlying factors using stata software.

Results: Data of 281 patients with a mean age of 66.0 ± 10.8 (200 males and 81 females) with gastric Adenocarcinoma followed up for a maximum of 10 years was used. Among all 214 patients (76.2%) were diagnosed at stages 3 and 4 of the disease. Noticeably, the survival of 1- and 5- year for patients was 68.27 (95% CI: 62.17 - 73.69) and 22.17 (95% CI: 16.39-28.63), respectively. The minimum amount for the specific survival rate was 77.76% for the time interval of 1 to 1.5 years.

Conclusion: The risk of death from this illness is more likely to occur within 1 to 2 years after surgery. While statistical healing can be considered to be from the seventh year onwards. Patients diagnosed at higher stages and who use less complementary therapies have less survival.

Keywords: Adenocarcinoma, Stomach Neoplasms, Life Table, Survival, Relative Survival.