

تعیین عوامل موثر بر پیش آگهی بیماران مبتلا به سرطان مری با استفاده از مدل رگرسیون لگ لجستیک

محمودرضا قدیمی^۱، دکتر محمود محمودی^۲، دکتر کاظم محمد^۳، دکتر حجت زراعتی^۴، دکتر مصطفی حسینی^۳، دکتر اکبر فتوحی^۳

۱ دانشجوی دوره دکتری، گروه اپیدمیولوژی و آمار زیستی، دانشکده بهداشت و انستیتو تحقیقات بهداشتی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، ایران

۲ استاد، گروه اپیدمیولوژی و آمار زیستی، دانشکده بهداشت و انستیتو تحقیقات بهداشتی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، ایران

۳ استاد، گروه اپیدمیولوژی و آمار زیستی، دانشکده بهداشت و انستیتو تحقیقات بهداشتی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، ایران

۴ دانشیار، گروه اپیدمیولوژی و آمار زیستی، دانشکده بهداشت و انستیتو تحقیقات بهداشتی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، ایران

نویسنده مسئول: دکتر محمود محمودی، آدرس: تهران، انقلاب، خیابان قدس، خیابان پورسینا، دانشگاه علوم پزشکی تهران، دانشکده بهداشت، گروه آمار و اپیدمیولوژی

تلفن: ۸۸۹۸۹۱۲۳، نامبر: ۶۶۴۶۲۲۶۷، پست الکترونیک: mahmoodim@tums.ac.ir

تاریخ دریافت: ۸۹/۳/۲۴؛ پذیرش: ۸۹/۹/۶

مقدمه و اهداف: سرطان مری جزء هشت سرطان شایع در جهان و ششمین علت مرگ از سرطان است و به عنوان یکی از مهم‌ترین سرطان‌های دستگاه گوارش مطرح می‌باشد. مطالعه حاضر با هدف بررسی عوامل خطر و مشخصه‌های جمعیت شناختی مؤثر بر بقای بیماران مبتلا به سرطان مری با استفاده از مدل لگ لجستیک و مقایسه آن با مدل وایبل انجام شد.

روش کار: این پژوهش شامل اطلاعات ۳۵۹ بیمار مبتلا به سرطان مری است که از طریق مرکز ثبت سرطان بابل جمع‌آوری شده بودند. برای بررسی عوامل مؤثر بر بقای بیماران از مدل‌های پارامتریک وایبل و لگ لجستیک استفاده شد و معیار مقایسه کارایی مدل‌ها، ملاک آکائیکه بود. کلیه محاسبات با نرم افزار SAS و STATA انجام و سطح معنی‌داری ۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

نتایج: نتایج حاصل نشان داد که ۶۲/۷ درصد از بیماران مرد و ۳۷/۳ درصد زن بودند. احتمال بقای یک، سه و پنج ساله بیماران به ترتیب ۲۳٪، ۱۵٪ و ۱۳٪ است. طبق ملاک آکائیکه و با توجه به غیر یکنوا بودن میزان خطر و رد فرضیه خطرناک متناسب ($P < 0.05$)، مدل لگ لجستیک از مدل وایبل کارایی بهتری داشت. هم چنین در هر دو مدل وجود سابقه فامیلی سرطان، اختلاف معنی‌داری را نشان می‌داد.

نتیجه‌گیری: نتایج حاصل از این مطالعه پیشنهاد می‌کند بررسی به موقع افرادی که دارای سابقه خانوادگی سرطان می‌باشند می‌تواند به عنوان یک عامل مهم در کاهش خطر مرگ بیماران مبتلا به سرطان مری مؤثر باشد.

واژگان کلیدی: آنالیز بقا، سرطان مری، مدل لگ لجستیک، مدل وایبل، ملاک آکائیکه

مقدمه

سرطان مری در کشورهای غربی نسبتاً نادر است، اما این بیماری جزء ۸ سرطان شایع در جهان و ششمین علت مرگ از سرطان است (۱۵). پراکندگی جغرافیایی نیز در بروز سرطان مری مؤثر است (۱۶، ۱۷، ۱۸). تقریباً ۸۰٪ از کل موارد سرطانی در کشورهای در حال توسعه رخ می‌دهد. چین، آفریقای جنوبی و شمال آسیای مرکزی مناطقی با بالاترین بروز سرطان مری محسوب می‌شوند (۱۶، ۱۷). بیشترین بروز سرطان مری در گروه سنی ۷۰-۵۰ سال رخ می‌دهد، همچنین فراوانی این بیماری در مردان بیشتر از زنان است (۱۸، ۱۹، ۲۰). فقدان علائم زودرس اولیه و نیز وجود جریان لنفاوی دوطرفه و قوی مری سبب می‌شود در

سرطان مری یکی از ده بیماری شایع در سرتاسر جهان محسوب می‌شود، که میزان بقای پنج ساله آن ۳ تا ۱۰ درصد است (۱، ۲). نتایج چندین مطالعه اپیدمیولوژیکی نشان می‌دهد که نوشیدنی‌های داغ، الکل و دخانیات جزء عوامل خطر اصلی بروز سرطان مری می‌باشند (۳، ۴، ۵، ۶، ۷، ۸). علی‌رغم پیشرفت‌های پزشکی، توسعه درمان‌های سرطان و افزایش تعداد بازمانده‌های سرطان، این بیماری از لحاظ احساس درماندگی و ترس عمیقی که در فرد ایجاد می‌کند منحصر به فرد است (۹، ۱۰، ۱۱). تردیدی نیست که تشخیص بیماری‌های تهدید کننده حیات چون سرطان اثرات متعددی بر کیفیت زندگی فرد می‌گذارد (۱۲، ۱۳، ۱۴).

شامل مشاهدات سانسور شده است نسبت به توزیع لگ نرمال ساده‌تر است و در عین حال به جز در مواردی که داده پرت داشته باشیم تقریب خوبی برای توزیع لگ نرمال می‌دهد. همچنین مدل لگ لجستیک تنها مدل پارامتریک با دو خاصیت متناسب بودن بخت‌ها (Proportional odds) و زمان شکست شتابیده است (۲۵،۲۶،۳۱). در مطالعه ما نیز یک چنین الگویی برای تابع خطر وجود دارد، یعنی تابع مخاطره ابتدا افزایش و سپس بعد از یک دوره زمانی کاهش می‌یابد، به همین خاطر استفاده از مدل‌های کاکس، وایبل و نمایی مناسب نیست و همانطور که در بالا ذکر شد مدل لگ لجستیک مناسب تر به نظر می‌رسد.

هدف این مطالعه مقایسه مدل‌های پارامتریک لگ لجستیک و وایبل برای بررسی اثر مشخصات فردی بر بقای بیماران مبتلا به سرطان مری در نواحی شمالی ایران است.

روش کار

این پژوهش شامل اطلاعات ۳۵۹ بیمار مبتلا به سرطان مری است که از طریق مرکز ثبت سرطان بابل که زیر نظر دانشکده بهداشت دانشگاه علوم پزشکی تهران قرار دارد، جمع‌آوری شده است. این مطالعه بین سال‌های ۱۳۶۹ تا ۱۳۷۰ انجام شد و بیماران به مدت ۱۵ سال مورد پیگیری قرار گرفتند. مشخصه‌های فردی که در این مطالعه مورد بررسی قرار گرفته شامل سن، جنس (مرد- زن)، وجود سابقه خانوادگی سرطان، وضعیت تأهل (مجرد، متأهل)، وضعیت سیگار کشیدن (سیگاری، غیر سیگاری)، شغل (کشاورز- کارمند- سایر)، وضعیت سواد (باسواد، بی‌سواد)، محل سکونت (شهری- روستایی) بودند. اطلاعات مربوط به بقاء بیماران نیز به صورت تلفنی، پرسشنامه، مراجعه به منازل بیماران و سایر منابع به دست آمد.

در این مطالعه برای مقایسه کارایی مدل لگ لجستیک و مدل وایبل از ملاک آکائیکه (Akaike Information Criteria) استفاده شده است (۳۵،۳۶). AIC معیاری است که به وسیله آکائیکه (۱۹۷۴) پیشنهاد شد و هدف آن اندازه‌گیری نیکویی برازش مدل است (۳۵،۳۷). AIC معیاری است که میزان تعامل بین پیچیدگی مدل و برازش مناسب مدل را اندازه‌گیری می‌کند و اندازه آن هرچه قدر کمتر باشد بهتر است. برای مدل‌های مورد استفاده در این تحقیق AIC از فرمول زیر محاسبه شده است

$$AIC = -2 * \log(\text{likelihood}) + 2 * (p+k)$$

که p تعداد پارامترهای موجود در مدل است و k ضریب ثابتی است که وابسته به نوع مدل به کار رفته می‌باشد. و برای مدل لگ لجستیک و وایبل، $k=2$ است (۳۷،۳۸). هر چه قدر مقدار AIC

زمان تشخیص، بیماری در مراحل پیشرفته باشد (۲۳،۲۲،۲۱،۸). در بسیاری از تحقیقات پزشکی، با هدف بررسی توزیع بقای بیماران سرطانی بر اساس گروه‌بندی‌های دموگرافیک و کلینیکی از مدل خطرات متناسب کاکس استفاده می‌شود (۲۴،۲۵). اگرچه مدل خطرات متناسب کاکس یکی از کاربردی‌ترین مدل‌ها در تحلیل بقا است اما مدل‌های پارامتریک (از جمله مدل لگ لجستیک و مدل وایبل) در برخی شرایط می‌توانند مؤثرتر و مناسب‌تر باشند (۲۶،۲۷). اغلب محققان در علوم پزشکی متمایل به استفاده از مدل‌های نیمه پارامتریک چون کاکس هستند زیرا این مدل‌ها به پیش فرض‌های کمتری در مقایسه با مدل‌های پارامتریک نیازمندند ولی در برخی شرایط، مدل‌های پارامتریک نسبت به کاکس نتایج بهتری دارند (۲۸،۲۹). در مدل‌های پارامتریک معمولاً از روش درست‌نمایی ماکزیمم برای برآورد پارامترهای مجهول استفاده می‌شود و این تکنیک و تفسیر آن برای پژوهشگران آسان‌تر است (۳۰،۳۱). مدل‌های پارامتریک به فرضیات مدل خطرات متناسب (PH) نیاز ندارند. اغلب مدل‌های پارامتریک به صورت مدل‌های زمان شکست شتابنده (Accelerated Failure Time) هستند (البته توزیع‌های نمایی و وایبل با هر دو فرضیات PH و AFT منطبق هستند). در مدل‌های زمان شکست شتابنده اثر متغیرهای کمکی نسبت به زمان بقا ضرب‌پذیر (متناسب) است در حالی که در مدل خطرات متناسب اثر متغیرهای کمکی نسبت به خطر ضرب‌پذیر است. همچنین در مدل زمان شکست شتابنده، خطر نسبی دارای تفسیری مشابه نسبت خطر در رگرسیون کاکس است (۳۲،۳۳،۳۴).

مدل وایبل به خاطر داشتن تابع بقای نسبتاً ساده و سادگی در محاسبات ریاضی در مقالات عمومیت زیادی دارد. همچنین مدل وایبل هم یک مدل زمان شکست شتابیده و هم یک مدل مخاطره متناسب است؛ یعنی با یک تغییر متغیر مناسب ضرایب برآورد شده می‌توانند به عنوان نسبت مخاطره تفسیر شوند. در مدل وایبل مخاطره‌ها در طول زمان یکنوا هستند. یعنی بسته به مقدار پارامتر شکلی، مخاطره‌ها افزایشی، کاهشی و ثابت می‌باشند (۲۴،۲۵).

در تحلیل بقاء هنگامی که مرگ و میر به یک حداکثر می‌رسد و سپس بعد از یک دوره متناهی به تدریج کاهش می‌یابد، بهتر است از مدلی استفاده کنیم که میزان شکست غیر یکنوا داشته باشد. مدل‌های لگ لجستیک و لگ نرمال دارای این خصوصیت می‌باشند. از طرفی توزیع لگ لجستیک تقریب خوبی برای توزیع لگ نرمال دارد و ارجحیت بیشتری برای استفاده نسبت به توزیع لگ نرمال دارد، چون عبارات ساده‌ای برای توابع مخاطره و بقا داشته و نیز استفاده از این توزیع در کار کردن با داده‌هایی که

بودند. میانه بقای این بیماران ۸/۹ ماه و میزان بقای یک، سه و پنج ساله این بیماران به ترتیب ۲۳٪، ۱۵٪ و ۱۳٪ به دست آمد (جدول شماره ۱). از تعداد ۳۵۹ بیمار مبتلا به سرطان مری ۳۱۰ نفر در طول این مدت درگذشتند که از این تعداد ۶۳/۲٪ مرد و ۳۶/۸٪ زن بودند و ۴۹ نفر (۱۳/۶٪) زنده مانده یا اطلاعات دقیقی از وضعیت بقای آن‌ها موجود نبود (Loss to follow up) و به عنوان مشاهدات سانسور شده از راست در نظر گرفته شدند. آزمون‌ها و نیز بررسی گرافیکی مانده‌ها، بیانگر برازش مناسب تر مدل لگ لجستیک به داده‌ها بود (نمودار شماره ۱). جداول شماره ۳ و ۲ نتایج حاصل از مدل‌های تک متغیری و چند متغیری

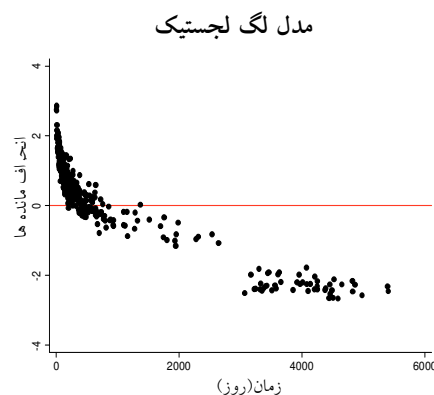
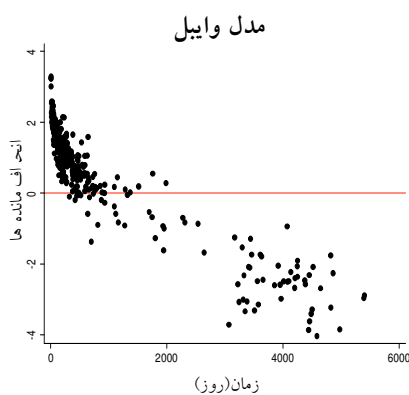
کمتز باشد کارایی مدل بهتر است. تمامی تحلیل‌ها با نرم افزارهای SAS, STATA انجام شد و ۰/۰۵ به عنوان سطح معنی داری در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

در این پژوهش ۳۵۹ بیمار مبتلا به سرطان مری مورد بررسی قرار گرفتند که میانگین سن بیماران ۵۵/۲ با انحراف معیار ۱۱/۰۱ بود. که از این تعداد ۲۲۵ نفر (۶۲/۷٪) مرد و ۱۳۴ نفر (۳۷/۳٪) زن

جدول شماره ۱- توزیع فراوانی مشخصه‌های بیماران مبتلا به سرطان مری به تفکیک جنسیت

p- مقدار	کل بیماران (n = ۳۵۹)	زن (n = ۱۳۴)	مرد (n = ۲۲۵)	
< ۰/۰۰۱	۵۵/۲۳ ± ۱۱/۰۱	۵۵/۲۸ ± ۱۱/۱۲	۵۹/۹۹ ± ۱۰/۵۷	سن در زمان تشخیص (سال)
۰/۰۴۲				محل سکونت
	۱۹۹ (۵۵/۴)	۶۵ (۴۸/۵)	۱۳۴ (۵۹/۶)	شهری
	۱۶۰ (۴۴/۶)	۶۹ (۵۱/۵)	۹۱ (۴۰/۴)	روستایی
۰/۳۵۱	۱۱۰ (۳۰/۶)	۴۵ (۳۳/۶)	۶۵ (۲۸/۹)	وجود سابقه فامیلی سرطان
۰/۰۰۹				میزان تحصیلات
	۳۵ (۹/۷)	۶ (۴/۵)	۲۹ (۱۲/۹)	باسواد
	۳۲۴ (۹۰/۳)	۱۲۸ (۹۵/۵)	۱۹۶ (۸۷/۱)	بی سواد
< ۰/۰۰۱				شغل
	۱۸۶ (۵۱/۸)	۱۶ (۱۱/۹)	۱۷۰ (۷۵/۶)	کشاورز
	۳ (۰/۸۵)	۰ (۰/۰)	۳ (۱/۳)	کارمند
	۱۷۰ (۴۷/۳۵)	۱۱۸ (۸۸/۱)	۵۲ (۲۳/۱)	سایر
۰/۰۵۷				وضعیت تاهل
	۳۴۰ (۹۴/۷)	۱۲۳ (۹۱/۸)	۲۱۷ (۹۶/۴)	متاهل
	۱۹ (۵/۳)	۱۱ (۸/۲)	۸ (۳/۶)	مجرد
< ۰/۰۰۱	۱۵۱ (۴۲/۱)	۲۳ (۱۷/۱)	۱۲۸ (۵۶/۹)	استعمال دخانیات



نمودار شماره ۱ - انحراف مانده‌ها در مدل پارامتریک لگ لجستیک و مدل وایبل مقایسه انحراف مانده‌ها نمایانگر انحراف کمتر مدل لگ لجستیک و مناسب تر بودن این مدل نسبت به مدل وایبل است.

جدول شماره ۲- نتایج مدل‌های پارامتریک وایبل و لگ لجستیک در آنالیز تک متغیری بقای بیماران مبتلا به سرطان مری

لگ لجستیک		وایبل		
AIC	RR (CI: 95%)	AIC	RR (CI: 95%)	
۱۳۱۴	۱/۰۰۷ (۰/۹۹-۱/۰۲)	۱۴۲۶	۱/۰۰۶ (۰/۹۹ - ۱/۰۱)	سن در زمان تشخیص
				جنسیت
۱۳۱۱	۱/۴۱ (۱/۰۱ - ۱/۹۸)*	۱۴۲۷	۱/۱۲ (۰/۸۹ - ۱/۴۱)	مرد
	۱		۱	زن
				محل سکونت
۱۳۱۵	۰/۹۹ (۰/۷۱-۱/۳۹)	۱۴۲۵	۱/۲۱ (۰/۹۷ - ۱/۵۱)	شهری
	۱		۱	روستایی
۱۳۰۶	۱/۷۱(۱/۱۹ - ۲/۴۲)*	۱۴۱۳	۱/۶۱ (۱/۲۷ - ۲/۰۵)*	وجود سابقه فامیلی سرطان
				میزان تحصیلات
۱۳۱۴	۰/۷ (۰/۳۹ - ۱/۲۶)	۱۴۲۹	۰/۷۲ (۰/۴۹ - ۱/۰۶)	باسواد
	۱		۱	بی سواد
				شغل
۱۳۱۲	۱	۱۴۲۶	۱	کشاورز
	۰/۳(۰/۳۵ - ۱۶/۹۵)		۰/۴۶ (۰/۱۱ - ۱/۸۶)	کارمند
	۰/۸۲ (۰/۶۴ - ۱/۴۹)		۰/۹۳ (۰/۷۴ - ۱/۱۶)	سایر
				وضعیت تأهل
۱۳۱۴	۱	۱۴۲۶	۱	مجرد
	۱/۳۸ (۰/۶۴-۲/۹۷)		۱/۳۹ (۰/۸۳ - ۲/۳۵)	متاهل
۱۳۱۲	۱/۳۴ (۱/۰۴ - ۱/۸۷)*	۱۴۱۲	۱/۷۰ (۱/۲۹ - ۲/۲۴)*	استعمال دخانیات

* معنی دار در سطح ۰/۰۵

RR: خطر نسبی، CI: فاصله اطمینان

جدول شماره ۳- نتایج مدل‌های پارامتریک وایبل و لگ لجستیک در آنالیز چند متغیری بقای بیماران مبتلا به سرطان مری

لگ لجستیک		وایبل		
AIC = ۱۳۱۰/۱۰	RR (CI: 95%)	AIC = ۱۴۰۶/۸۸	RR (CI: 95%)	
	۱/۰۰۳ (۰/۹۹ - ۱/۰۱)		۱/۰۰۴ (۰/۹۹ - ۱/۰۱)	سن در زمان تشخیص
				جنسیت
	۱/۴۴ (۰/۸۹ - ۲/۳۲)		۱/۱۱ (۰/۸۱ - ۱/۵۴)	مرد
	۱		۱	زن
				محل سکونت
	۱/۰۴ (۰/۷۴ - ۱/۴۴)		۱/۱۹ (۰/۹۴ - ۱/۵۱)	شهری
	۱		۱	روستایی
	۱/۷۲ (۱/۲۱ - ۲/۴۴)*		۱/۴۷ (۱/۱۵ - ۱/۸۹)*	وجود سابقه فامیلی سرطان
				میزان تحصیلات
	۰/۶۱ (۰/۳۴ - ۱/۱۱)		۰/۷۱ (۰/۴۸ - ۱/۰۴)	باسواد
	۱		۱	بی سواد
				شغل
	۱		۱	کشاورز
	۰/۳۹ (۰/۰۶ - ۲/۷۴)		۰/۶۷ (۰/۱۶ - ۲/۷۵)	کارمند
	۱/۰۲ (۰/۶۷ - ۱/۵۵)		۰/۹۹ (۰/۷۳ - ۱/۳۵)	سایر
				وضعیت تأهل
	۱		۱	مجرد
	۱/۱۷ (۰/۵۴ - ۲/۵۲)		۱/۱۳ (۰/۶۷ - ۱/۹۱)	متاهل
	۱/۱۴ (۰/۷۹ - ۱/۶۴)		۱/۶۱ (۱/۲۱ - ۲/۱۴)*	استعمال دخانیات

* معنی دار در سطح ۰/۰۵

RR: خطر نسبی، CI: فاصله اطمینان

را نشان می‌دهد. بر اساس ملاک آکائیکه، مدل لگ لجستیک در آنالیز تک متغیری از مدل وایبل مؤثرتر به نظر می‌رسد. نتایج حاصل از مدل وایبل در آنالیز تک متغیری یک اختلاف معنی‌داری را در بین افرادی که دخانیات مصرف می‌کنند و سابقه فامیلی سرطان دارند، نشان می‌دهد ($p < 0.05$). در حالی که در مدل لگ لجستیک علاوه بر متغیرهای ذکر شده، بین جنسیت بیماران نیز اختلاف معنی‌دار مشاهده می‌شود.

اگر چه میزان مخاطره در مدل وایبل تقریباً مشابه نتایج حاصل در مدل لگ لجستیک است اما با توجه به معیار آکائیکه، مدل لگ لجستیک در آنالیز چند متغیری نیز نتایج بهتری دارد. نتایج حاصل از هر دو مدل در آنالیز چند متغیری و تک متغیری ریسک بالاتر مرگ را برای بیمارانی که سابقه خانوادگی سرطان دارند، نشان می‌دهد. هیچ کدام از مدل‌ها نه در آنالیز تک متغیری و نه در آنالیز چند متغیری اثر معنی‌داری برای سن، محل سکونت، میزان تحصیلات، شغل، تأهل نشان ندادند.

بحث

سرطان‌های دستگاه گوارش به ویژه سرطان مری جزء شایع ترین سرطان‌ها در شمال ایران است و در سه ردیف نخست جای دارد (۱۹). میزان‌های بقا در این بیماری نسبتاً پایین می‌باشد و بطور کلی افراد پس از تشخیص قطعی بیماری خود مدت زمان زیادی را زندگی نخواهند کرد. در مطالعات مختلف عوامل متعددی به عنوان فاکتورهای مؤثر بر پیش‌آگهی بیماری شناخته و معرفی گردیده است (۳۹،۴۰،۴۱).

مطالعات بسیاری در مورد سرطان‌های دستگاه گوارش انجام شده است، اما پژوهشگران فیلد پزشکی اغلب تمایل دارند که در تحلیل اثر متغیرهای توضیحی بر بقای بیماران، از مدل خطرات متناسب کاکس به جای مدل‌های پارامتریک مشابه استفاده کنند (۴۲،۴۳). یک مطالعه سیستماتیک روی ژورنال‌های سرطان نشان می‌دهد که فقط ۵٪ از مطالعاتی که در آن‌ها مدل کاکس استفاده شده، پیش فرض‌های مورد نیاز این مدل بررسی شده است (۴۴). اگر پیش فرض خطرات متناسب برقرار نباشد نتایج مدل کاکس قابل اعتماد نخواهد بود. در نتیجه مدل‌های پارامتریکی چون لگ نرمال، لگ لجستیک، وایبل و نمایی در چنین وضعیتی می‌توانند انتخاب‌های مناسب‌تری باشند. این مدل‌ها با فرض وجود یک توزیع خاص برای متغیر زمان و بدون نیاز به فرض خطرات متناسب، مدل را برازش می‌دهند (۴۵،۴۶،۴۷).

هدف از این مطالعه، بررسی مقایسه‌ای مدل وایبل و مدل لگ

لجستیک به عنوان یک مدل پارامتری در تحلیل بقای بیماران مبتلا به سرطان مری بود و برای مقایسه مدل‌ها از ملاک آکائیکه استفاده شد. نتایج این تحقیق نشان داد از آنجائیکه فرض متناسب بودن در مورد داده‌های مورد مطالعه رد می‌شود، مدل لگ لجستیک با توجه به معیار آکائیکه و بررسی نمودار مانده‌ها، کارا تر از مدل وایبل می‌باشد.

در این بررسی (آنالیز چند متغیری)، وجود سابقه خانوادگی سرطان در هر دو مدل به عنوان یک فاکتور مهم پیشگویی کننده بقا در بیماران مبتلا به سرطان مری شناخته شد، بدین مفهوم که افراد دارای سابقه خانوادگی سرطان با یک افزایش محسوس در میزان خطر مرگ ناشی از بیماری مواجه بودند. همچنین در آنالیز تک متغیری مدل لگ لجستیک، نشان داده شد که در بیماران مرد و نیز افراد سیگاری خطر مرگ بیشتری وجود دارد، اما در مدل وایبل جنسیت رابطه معنی‌داری با بقای بیماران نشان نداد. این یافته‌ها با نتایج بسیاری از مطالعات در این زمینه همسو می‌باشد (۴۸،۴۹).

ناردی و اسکمپر (۵۰) مدل کاکس و مدل‌های پارامتریک جایگزین را در سه مطالعه بالینی مقایسه کردند. آن‌ها از مانده‌های میزان انحراف از نرمال (۵۱) برای بررسی فرضیات مدل‌های پارامتریک استفاده کردند. در مطالعه ناردی و اسکمپر، مدل وایبل بر اساس معیار میزان تغییرات پارامتر برآورد شده، از سایر مدل‌ها بهتر بود. در مطالعه ما نیز این وضعیت برای رگرسیون لگ لجستیک برقرار بود. اربه، فریرا و نونز آنتون در یک شبیه‌سازی، رگرسیون کاکس و مدل زمان شکست شتابنده را مقایسه کردند (۵۲). آن‌ها از روش پیشنهاد شده استوت (۵۳) که برای برازش مدل‌های رگرسیون خطی با سانسور راست به کار می‌رود استفاده کردند. نتایج نشان داد چه در وضعیتی که فرض خطرات متناسب برقرار نیست و چه در حالتی که این فرض برقرار است مدل‌های لگ لجستیک، لگ نرمال و مدل استوت از کاکس کارا ترند. آن‌ها همچنین این مقایسه را در مطالعه‌ای 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 مدل‌های استوت و لگ نرمال با برآوردهای مشابه برای پارامترها بود.

بردبرن و همکاران (۵۴) کفایت انواع مدل‌های پارامتریک و خطرات متناسب کاکس را از طریق مانده‌ها و ملاک آکائیکه بررسی کردند. در این مطالعه که بر روی سرطان ریه و تخمدان انجام شد، مدل گامای تعمیم یافته به عنوان کارا ترین مدل معرفی

متناسب کاکس و مدل‌های پارامتریک را غیر ممکن می‌گرداند. برای تبیین اثر این تغییرات غیر تصادفی که ناشی از عوامل خطر ناشناخته‌اند و نیز تجزیه و تحلیل دقیق‌تر داده‌ها، پیشنهاد می‌گردد از مدل‌های شکنندگی استفاده شود.

نتیجه‌گیری

نتایج حاصل از این مطالعه پیشنهاد می‌کند، بررسی به موقع افرادی که دارای سابقه خانوادگی سرطان می‌باشند می‌تواند به عنوان یک عامل مهم در کاهش خطر مرگ بیماران مبتلا به سرطان مری مؤثر باشد، و پیشنهاد می‌شود در برنامه‌ریزی‌ها جهت کاهش مرگ و میر و عوارض این بیماری مد نظر قرار گیرند. با توجه به اینکه فرض خطرات متناسب، در مورد داده‌های مورد مطالعه رد می‌شود و نیز مقایسات انجام شده، مدل لگ لجستیک می‌تواند به عنوان جایگزین مدل‌های کاکس یا وایبل در تحلیل بقای بیماران مبتلا به سرطان مری به کار رود.

شد. اگر چه در مطالعات نمی‌توان با قاطعیت مدل مشخصی را به عنوان مناسب‌ترین مدل معرفی کرد ولی مدل لگ لجستیک در این مطالعه برآزش بهتری برای داده‌ها داشته و می‌تواند به عنوان جایگزین مدل‌های کاکس یا وایبل استفاده شود.

یکی از محدودیت‌های مطالعه حاضر نبود متغیرهای بالینی از جمله نوع سرطان مری (آدنوکارسینوما، اسکواموس)، مرحله بیماری و ... می‌باشد که دلیل آن عدم ثبت اطلاعات بالینی بیماران در مرکز ثبت سرطان بابل و همچنین عدم دسترسی به پرونده‌های پزشکی بیماران بود.

از آنجایی که در تحلیل بقا هدف اصلی بررسی اثر متغیرهای کمکی بر زمان بقا افراد می‌باشد، ولی در بسیاری از مواقع، به دلیل این که اهمیت بعضی از عوامل مرتبط با بیماری هنوز ناشناخته‌اند، اندازه‌گیری و شناسایی تمام عوامل مؤثر و مناسب مرتبط با بیماری مورد نظر بسیار دشوار و یا غیر ممکن است. لحاظ نکردن این عوامل خطر ناشناخته مشترک باعث ایجاد وابستگی بین زمان‌های بقا می‌گردد که بکارگیری مدل خطرهای

منابع

- Whelan SL, Parkin DM, Masuyer E. Trends in cancer incidence and mortality, Lyon: IARC Scientific Publications 1993; 102.
- Dušek L, Muzik J, Kubasek M, Koptikova J, Žaloudik J, Vyzula R. The Czech, national web portal of cancer epidemiology [online]. Masaryk University, Incidence and mortality C15 – malignant neoplasm of esophageal time trend, 1977–2002. Available from: URL: <http://www.svod.cz>. 2005.
- Bollschweiler E, Wolfgarten E, Nowroth T, Rosendahl U, Monig SP, Holscher, AH. Vitamin intake and risk of subtypes of esophageal cancer in Germany. *J, Cancer Res Clin Oncol* 2002; 128: 575-80.
- Eloubeidi MA, Desmond R, Arguedas MR, Reed CE, Wilcox CM. Prognostic , factors for the survival of patients with esophageal carcinoma in the U.S.: the importance of tumor length and lymph node status. *Cancer*. 2002; 95: 1434-43.
- Glade MJ. 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. *Nutrition* 1999; 15: 523-6.
- Enzinger PC, Mayer RJ. Esophageal cancer. *N Engl J Med* 2003; 349: 2241-52.
- Medvec BR. Esophageal cancer: treatment and nursing interventions. *Semin Oncol Nurs*. 1988;4:246-56.
- Tsottles ND, Reedy AM. Esophageal cancer. In *Cancer nursing: principles and practice* (CH Yarbro, MH Frogge & M Goodman, eds). Jones and Bartlett, Boston, Mass. 2005.
- Blazeby JM, Sanford E, Falk SJ, Alderson D & Donovan JL. Health-related quality of life during neoadjuvant treatment and surgery for localized esophageal carcinoma. *Cancer*. 2005; 103: 1791-9.
- Brunelli C, Mosconi P, Boeri P, Gangeri L, Pizzetti P, Cerrai F, Schicchi A, Apolone G & Tamburini M. Evaluation of quality of life in patients with malignant dysphagia. *Tumori*. 2000; 86: 134-8.
- Gradauskas P, Rubikas R & Saferis V. Changes in quality of life after esophageal resections for carcinoma. *Medicina* (Kaunas) 2006; 42: 187 - 94.
- Kirby JD. Quality of life after oesophagectomy: the patients' perspective. *Dis Esophagus* 1999; 12: 168-71.
- Watt E, Whyte F. The experience of dysphagia and its effect on the quality of life of patients with oesophageal cancer. *Eur J Cancer Care* 2003; 12: 183-93.
- Gelber RD, Goldhirsch A, Cole BF. Parametric extrapolation of survival estimates with applications to quality of life evaluation of treatments. *Controlled Clinical Trials*. 1993; 14: 485-99.
- Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin*. 2005; 55: 74-108.
- Stein HJ, von Rahden BH & Siewert JR. Survival after oesophagectomy for cancer of the oesophagus. *Langenbecks Arch Surg* 2005; 390: 280 - 5.
- Corley DA, & Buffler PA. Oesophageal and gastric cardia adenocarcinomas: analysis of regional variation using the Cancer Incidence in Five Continents database. *Int J Epidemiol* 2001; 30: 1415-25.
- Nyren O, Adami HO, Hunter D, Trichopoulos D, (eds). *Esophageal Cancer: Textbook of Cancer Epidemiology*. New York: Oxford University Press. 137- 161; 2002.
- Zendehelel K, Nyren O, Edberg A, Ye W. Risk Indicators for Esophageal Cancer Some Medical Conditions and Tobacco-Related Factors; 2007.
- Ferlay J, Bray F, Pisani P, Parkin DM. GLOBOCAN 2002: cancer incidence, Mortality and prevalence worldwide. IARC cancer base no 5, version 20 Lyon (France): IARC Press. 2004.
- Allen JW, Richardson JD & Edwards MJ. Squamous cell carcinoma of the esophagus: a review and update. *Surg Oncol* 1997; 6: 193-200.
- Sundelöf M, Ye W, Dickman PW, Lagergren J. Improved survival in both histologic types of oesophageal cancer in Sweden. *Int J Cancer* 2002; 99: 751-4.
- Patti MG, Owen D. Prognostic factors in esophageal cancer.

- Surg Oncol Clin N Am. 1997; 6: 515-31.
- 24- Cox DR. Regression models and life tables(with Discussion). Journal of the Royal statistical society ,Series B. 1972; 34: 187-220.
- 25- Kleinbaum DG, Klein M. Survival Analysis A Self-Learning Text. New York:Springer-verlag, Inc; 2005.
- 26- Lawless JF. Parametric models in survival analysis. In Encyclopaedia of Biostatistics. Armitage P, Colton T (eds) Wiley: New York. 1998: 3254-64.
- 27- Ngandu NH. An Emprical Comparision of Statistical Tests For Assessing the Proportional Hazards Assumption of Cox's Model. Statistics in Medicine. 1997; 16: 611-26.
- 28- Oakes D. Comparision of Models For Survival Data. Statistics in Medicine. 1983; 2: 305-11.
- 29- Efron B. The efficiency of Cox's likelihood function for censored data. Journal of the American Statistical Association. 1977; 72: 557-65.
- 30- Hoesmer D, Lemeshow, S. Applied Survival Analysis: New York: Wiley; 1999.
- 31- Hougaard P. Analysis of Multivariate Survival Data. New York: Springer- Verlag, Inc; 2000.
- 32- Lawless JF. A note on lifetime regression models Biometrika. 1986; 73: 509-12.
- 33- Lawless JF. Statistical Models and Methods for Lifetime Data: 2nd Ed. Wiley, New York; 2002.
- 34- James I. Accelerated failure-time models. In Encyclopedia of Biostatistics Edited by: Armitage P,Colton T John Wiley & Sons,Chichester. 1998: 26-30.
- 35- Akaike H. A new look at the statistical model identification. IEEE Transactions on Automatic Control. 1974; 19: 716-23.
- 36- Gupta RC, Akman O. A Study of Log-Logistic Model in Survival Analysis. Biometrical Journal. 1999; 41: 431-43.
- 37- Klein JP, Moeschberger, ML. Survival Analysis: Techniques for Censored and Truncated Data. New York, Inc: Springer-verlag; 2003.
- 38- Peter JS. Analysis of Failure and Survival Data Chapman & Hall/CRC Texts in Statistical Science; 2010.
- 39- Yoshida Y, Okamura T, Ezaki T,Kawahara H, Shirakusa T. An evaluation of prognostic factors in patients with esophageal carcinoma. J UOEH. 1993; 15: 155-160.
- 40- Holscher AH, Bollschweiler E, Schneider PM, Siewert JR. Prognosis of early esophageal cancer. Comparison between adeno- and squamous cell carcinoma. Cancer. 1995; 76: 178-86.
- 41- Berrino F (e.d). Survival of cancer patients in Europe : the Eurocare-2 study. International Agency for Research on Cancer. Oxford University Press, Oxford. 1999.
- 42- Royston P. Flexible parametric alternatives to the cox model: update. The Stata Journal. 2004; 4: 98-101.
- 43- Therneau T, Grambsch P. Modeling Survival Data:Extending the Cox Model. New York, Springer-Verlag. 2000.
- 44- Altman DG, Destavola BL, Love SB, Stepniewska KA. Review of survival analyses published in cancer journals. British Journal of Cancer 1985; 72: 511-8.
- 45- Andersen PK, Keiding N. Survival and Event History Analysis: John Wiley & Sons Ltd; 2006.
- 46- Cleves M, Gould, WM., & Gutierrez, RG. An Introduction to Suvival Analysis using Stata. College Station, Tex: Stata Press. 2002; 7:34.
- 47- Collett D. Modelling survival data in medical research Chapman & Hall/CRC; 2003.
- 48- Alidina A, Gaffar A, Hussain F, Islam M, Vaziri I, Burney I, et al. Survival data and prognostic factors seen in Pakistani patients with esophageal cancer. Ann Oncol. 2004; 15: 118-22.
- 49- Petrequin P, Huguier M, Lacaine F, Houry S. Surgically treated esophageal cancers: predictive model of survival. Gastroenterol Clin Biol. 1997; 21: 12-6.
- 50- Nardi A, Schemper M. Comparing cox and parametric models in clinical studies. Statistics in Medicine. 2003; 22: 3597-610.
- 51- Nardi A, Schemper M. New residuals for Cox regression and their application to outlier screening. Biometrics. 1999; 55: 523-9.
- 52- HRbe J, Ferreira E, Nunez-Anton V. Comparing proportional hazards and accelerated failure time models for survival analysis. Statistics in Medicine. 2002; 21: 3493-510.
- 53- Stute W. Consistent estimation under random censorship when covariables are present. Journal of Multivariate Analysis. 1993; 45: 89-103.
- 54- Bradburn MJ, Clark TG, Love SB, Altman DG. Survival Analysis Part III: Multivariate data analysis – choosing a model and assessing its adequacy and fit. British Journal of Cancer 2003; 89: 605 – 11.

Iranian Journal of Epidemiology 2011; 7(2): 1-7.

Original Article

To Determine the Prognostic Factors in Esophageal Cancer using Log-Logistic Regression Model in Iran

Ghadimi MR¹, Mahmoodi M², Mohammad K³, Zeraati H⁴, Hosseini M³, Fotouhi A³

1- PhD Candadate, Department of Epidemiology and Biostatistics, School of Public Health and Institute of Public Health Research, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

2- Professor, Department of Epidemiology and Biostatistics, School of Public Health and Institute of Public Health Research, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

3- Professor, Department of Epidemiology and Biostatistics, School of Public Health and Institute of Public Health Research, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

4- Associated Professor, Department of Epidemiology and Biostatistics, School of Public Health and Institute of Public Health Research, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

Corresponding author: Mahmoodi M., mahmoodim@tums.ac.ir

Background and Objectives: Each year almost 400,000 people are diagnosed with oesophageal cancer worldwide. Wide variation in incidence has been reported both between countries and in different ethnic groups and populations within a country. The area with the highest reported incidence for oesophageal cancer is the so-called Asian 'oesophageal cancer belt', which stretches from eastern Turkey through north-eastern Iran, northern Afghanistan and southern Russia to northern China. In the high risk area of Gonbad in Iran, world age-standardised rates are more than 200 per 100,000 and the male/female ratio is reported as 0.8: 1.0. This study aimed to assess the risk factors and demographic factors influencing survival of patients with esophageal cancer in north of Iran using weibull and log-logistic regression models.

Methods: Demographic and clinical data of 359 patients with confirmed diagnosis of esophageal cancer from Babol Cancer registry utilized for our model. parametric and weibull models were employed to analyze the data. The Akaike information criterion (AIC) was also considered as a criterion to select the best model(s). All p values as 0.05 were considered as statistically significant.

Results: The sample study consisted of 62.7% men and 37.3% women. Estimated survival rates in 1, 3, and 5 years following diagnosis were 23%, 15%, and 13% respectively. According to AIC criterion, the hazard rate of non-monotonic and rejection proportional hazards assumption ($p < 0.05$), log-logistic model was more efficient than weibull model. Family history of having cancer in patients showed a significant difference in both models.

Conclusion: It is concluded that early detection of people with a family history of cancer can be effective as an important factor in reducing the risk of death in patients with esophageal cancer.

Keywords: Esophageal cancer, Survival analysis, Weibull model, Log-logistic model, AIC criterion