

Survival Analysis of Patients with Lung Cancer Using Cox Regression Model

Fatemeh Babanejhad¹,
Jamshid Yazdani Charati²,
Bizhan Shabankhani³,
Rasoul Aliyannejhad⁴,
Sasan Saber⁴,
Saeed Ghasemkhani⁵

¹ MSc in Biostatistics, Faculty of Public Health, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

² Associate Professor, Department of Biostatistics, Health Sciences Research Center, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

³ Assistant Professor, Department of Biostatistics, Health Sciences Research Center, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

⁴ Assistant Professor, Department of Internal Medicine, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

⁵ MSc in Applied Mathematics, Faculty of Economics, Allameh Tabataba'i University, Tehran, Iran

(Received September 19, 2017 ; Accepted April 9, 2018)

Abstract

Background and purpose: Lung cancer is the third cause of death and amongst the five common cancers in Iran. The aim of this study was to analyze the survival rate of patients with lung cancer and identifying the variables influencing their survival.

Materials and methods: In a retrospective cohort study, the data was extracted from the medical records of 259 patients with lung cancer who had attended Tehran Shariati Hospital during 2005-2015. The survival rate was estimated using the Kaplan-Meier method and log-rank test was applied for comparison of survival function. The event was specified as death due to lung cancer. The Cox's proportional hazard model was used to investigate the effect of various variables on patient survival time using the R software.

Results: The mean age of the patients was 62.86 ± 12.46 and the estimated median survival time was 2.4 years (2.93 ± 3.33). Hundred and forty patients (54%) died. According to the Kaplan-Meier method, 1, 2, and 3 years survival rates were estimated to be 63%, 53%, and 46%, respectively. Based on Cox proportional hazards analysis, the patient's survival time was significantly associated with PCO2 (HR= 1.021), age at diagnosis (HR= 0.805), type of tumor (NSCLC vs. SCLC) (HR= 0.567), and brain metastasis (HR= 1.792).

Conclusion: The survival time for patients with lung cancer was found to be quite short. This time decreases by increase in patients' age. Also, the risk of death in a patient either with SCLC or metastasis was higher than other patients.

Keywords: lung cancer, survival time, Cox Regression Analysis, Kaplan–Meier estimator

J Mazandaran Univ Med Sci 2018; 28 (161): 66-74 (Persian).

تحلیل بقای بیماران مبتلا به سرطان ریه با استفاده از مدل رگرسیونی کاکس

فاطمه بابانژاد^۱

جمشید یزدانی چراتی^۲

٣ بیژن شعبانخانی

رسول علیان نژاد^۴

ساسان صابر^۴

سعید قاسم خانی^۵

چکیدہ

سابقه و هدف: سرطان ریه یکی از شایع ترین سرطان‌ها در جهان و سومین عامل مرگ و میر در ایران است. هدف مطالعه حاضر تحلیل بقای بیماران مبتلا به سرطان ریه و شناسایی متغیرهای تأثیرگذار بر بقای بیماران مزبور می باشد.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه هم‌گروه تاریخی، داده‌ها از پرونده‌های پزشکی ۲۵۹ نفر از مبتلایان به سرطان ریه که بین سال‌های ۱۳۸۴ تا ۱۳۹۴ به بیمارستان شریعی تهران مراجعه نموده بودند، استخراج شد. رخدادهای موردنظر، فوت بیمار بر اثر سرطان ریه تعیین گردید. برای برآورد احتمال بقای بیماران از روش کاپلان مایر و اثر متغیرهای مختلف بر زمان بقای بیماران از مدل مخاطرات متناسب کاکس در نرم‌افزار R استفاده شد.

یافته‌ها: در مطالعه حاضر میانگین سن تشخیص بیماران $62/86 \pm 12/46$ می‌باشد. هم‌چنین میانگین و میانه بقای بیماران به ترتیب $2/93 \pm 3/33$ و $2/4$ سال به دست آمد. تعداد ۱۴۰ نفر (۵۴ درصد) از بیماران فوت نمودند. احتمال‌های بقای ۱، ۲ و ۳ ساله به ترتیب ۶۳ درصد، ۵۳ درصد و ۴۶ درصد برآورد گردید. براساس نتایج مدل مخاطرات متناسب کاکس ($p < 0/05$) بین زمان بقای بیماران و متغیرهای PCO2 ($HR = 1/021$)، سن تشخیص بیماری ($HR = 0/805$)، نوع تومور NSCLC نسبت به SCLC ($HR = 0/567$) و متاستاز مغز ($HR = 1/792$) ارتباط معنی‌دار وجود دارد.

استنتاج: نتایج مطالعه حاضر نشان می دهد زمان بقای بیماران مبتلا به سرطان ریه بسیار کوتاه است و با افزایش سن بیماران کاهش می یابد. هم چنین خطر مرگ در بیماران دارای سرطان ریه سلول کوچک (SCLC) و بیمارانی که دچار متاستاز مغز شده اند، بیش تر از سایر بیماران می باشد.

واژه های کلیدی: سرطان ریه، زمان بقا، رگرسیون کاکس، روش کایلان مایر

مقدمه

سرطان به گونه‌ای از بیماری‌ها اطلاق می‌گردد که در آن سلول‌ها به صورت غیر طبیعی و بدون کنترل تکثیر می‌شوند و می‌توانند به سایر بافت‌ها حمله کنند. سرطان ریه، رشد مهار نشده سلول‌های غیر طبیعی است که در

E-mail: Jamshid.charati@gmail.com مولف مسئول: جمشید یزدانی حراتی - ساری: کیلو متر ۱۷ جاده خزر آباد، مجتمع دانشگاهی پیامبر اعظم (ص)، دانشکده بهداشت

۱. کارشناسی، ارشد آمار زیستی، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی، مازندران، ساری، ایران

۲. دانشیار، گروه آمار زیستی، مرکز تحقیقات علوم بهداشتی، دانشگاه علوم پزشکی، مازندران، ساری، ایران

۳. استادیار، گروه آمار زیستی، مرکز تحقیقات علوم بهداشتی، دانشگاه علوم پزشکی، مازندران، ساری، ایران

۴. استادیار، گروه داخله، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

۵. کارشناس ارشد ریاضات کاربردی، دانشکده اقتصاد، دانشگاه علامه طباطبائی، تهران، تهران، ایران

تاریخ دریافت: ۱۳۹۶/۶/۲۸ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات: ۱۳۹۶/۷/۵ تاریخ تصویب: ۱۳۹۷/۱/۲۰

استفاده است. گزارشات علمی نشان می‌دهد که مدل مخاطرات متناسب کاکس به عنوان یک روش نیمه پارامتری، رویکردی پذیرفته شده برای پیش بینی و مدل سازی بقا است. مدل کاکس علی‌رغم پیچیدگی‌های نظری، دارای قابلیت‌های بسیاری است. از جمله مهم‌ترین دلایل رایج بودن این مدل می‌توان به استفاده آن از زمان بقا امکان لحاظ نمودن اطلاعات داده‌های سانسور شده و عدم وابستگی به شکل توزیع داده‌ها اشاره کرد. هم‌چنین این مدل علاوه بر رخداد پیشامد، زمان وقوع آن را نیز در نظر می‌گیرد. لذا با توجه به موارد مزبور و با هدف تحلیل بقای بیماران مبتلا به سرطان ریه، مطالعه حاضر با استفاده از مدل مخاطرات متناسب کاکس انجام شده است. هم‌چنین برای برآورد میزان بقای بیماران از روش ناپارامتری کاپلان مایر و برای مقایسه توابع بقا به تفکیک متغیرهای مورد بررسی از آزمون لگ رنک و نمودار تابع بقا استفاده شده است.

مواد و روش‌ها

مطالعه حاضر از نوع هم گروه تاریخی بوده است. داده‌های تحقیق از پرونده‌های پزشکی ۲۵۹ نفر از مبتلایان به سرطان ریه استخراج شد که در فاصله بین سال‌های ۱۳۸۴ تا ۱۳۹۴ به بیمارستان شریعتی تهران مراجعه نموده بودند. برای این منظور، چک لیست‌های مورد نظر تهیه شد و استاندارد بودن آن به تایید مشاور پزشکی تحقیق رسید. داده‌های تحقیق شامل متغیرهای دموگرافیک نظیر سن تشخیص بیماری، جنسیت و غیره و هم‌چنین متغیرهای بیولوژیک شامل مصرف دخانیات، نوع تومور، اندازه تومور، مرحله بیماری، گسترش بیماری (Metastasis)، نوع درمان، شروع درمان، وضعیت نهایی (مرگ، بهبودی)، بیماری زمینه‌ای، سابقه خانوادگی بیماری و خصوصیات اکولوژیک (آلودگی هوا، تماس با مواد شیمیایی یا گازهای خطرناک مثل گاز رادون) و غیره در چک لیست وارد شد که در جدول شماره ۱ نمایش داده شده است.

نواحی مختلف ریه ایجاد می‌شود. این نوع سرطانیکی از شایع‌ترین سرطان‌ها در بین مردان در سراسر جهان به شمار می‌رود و بعد از سرطان معده با ایجاد ۵۶/۳ دالی از نظر میزان مرگ و میر در دنیا در رتبه دوم قرار دارد. در سال‌های اخیر بروز و میزان مرگ و میر بر اثر این سرطان در جهان در حال افزایش بوده است، به طوری که تنها ۱۳ درصد از مبتلایان به سرطان ریه طی پنج سال پس از تشخیص زنده می‌مانند (۱). آمار نشان می‌دهد که قربانیان سرطان‌های سینه، پروستات و روده در مجموع کم‌تر از تعداد قربانیان سرطان ریه هستند (۲). منشأ بیش از ۹۰ درصد سرطان‌های ریه، تغییرات در سلول‌های اپیتلیوم بازال ریه و لایه پوششی ریه است (۱). سرطان‌هایی که در ریه ایجاد می‌شوند بر اساس بافت شناسی به دو دسته اصلی سرطان ریه سلول کوچک (Small cell lung cancer (SCLC)) و سرطان ریه غیر سلول کوچک (Non-small cell lung cancer (NSCLC)) تقسیم می‌شوند. نحوه گسترش و هم‌چنین درمان این دو نوع سرطان با هم متفاوت است. سرطان ریه سلول کوچک که سرطان سلول جو شکل (Oat cell cancer) نیز نامیده می‌شود نسبت به سرطان ریه سلول غیر کوچک شیوع کم‌تری دارد. سرطان ریه سلول غیر کوچک خود بر حسب نوع سلول سرطانی به سه دسته تقسیم می‌شود که عبارتند از: کارسینوم سلول سنگ‌فرشی (Squamous cell carcinoma) (کارسینوم اپیدرموئید (Epidermoid carcinoma))، آدنوکارسینوما و کارسینوم سلول بزرگ (Large cell carcinoma) (۳، ۴). در ۵۰ سال گذشته بیش‌ترین مطالعات انجام شده در زمینه سرطان ریه معطوف به بررسی‌های اپیدمیولوژیک این بیماری بوده است و زمینه‌های تحقیقاتی بالفعل فراوانی در این خصوص وجود دارد، در حالی که مطالعات داخلی معدودی با رویکرد بررسی و تحلیل بقای بیماران بر اساس مدل کاکس در این حوزه انجام شده است (۵). میزان بقا پس از تشخیص، درمان و بررسی عوامل مخاطره آمیز در بیماران سرطانی یکی از شاخص‌های مهم در کنترل بیماری و ارزیابی روش‌های درمانی مورد

جدول شماره ۱: توزیع متغیرهای جمعیت شناختی و کلینیکی و پاراکلینیکی جامعه آماری مورد مطالعه

متغیر	تعداد (درصد)
سن بیمار	
کم تر از ۶۵	۱۳۵ (۵۲)
مساوی یا بزرگ تر از ۶۵	۱۱۴ (۴۸)
جنسیت	
مرد	۱۸۲ (۷۰)
زن	۱۷۷ (۳۰)
وضعیت تأهل	
متاهل	۲۴۶ (۹۵)
سایر	۱۳ (۵)
سابقه خانوادگی	
دارد	۶۷ (۲۶)
ندارد	۱۹۲ (۷۴)
شغل (تماس با مواد و گازهای خطرناک)	
دارد	۱۱۶ (۴۵)
ندارد	۱۴۳ (۵۵)
سابقه سیگار کشیدن	
ندارد	۱۷۷ (۳۰)
دارد	۱۸۲ (۷۰)
سابقه بیماری قلبی	
دارد	۶۹ (۲۷)
ندارد	۱۹۰ (۷۳)
سابقه دیابت	
دارد	۳۴ (۱۳)
ندارد	۲۲۵ (۸۷)
سابقه بیماری ریوی	
دارد	۹۱ (۳۵)
ندارد	۱۶۸ (۶۵)
سابقه بیماری کلیوی	
دارد	۴۹ (۱۵)
ندارد	۲۲۰ (۸۵)
علائم	
علائم تنفسی (شامل: سرفه، خلط خونی، تنگی نفس)	۲۰۰ (۷۷)
علائم غیر تنفسی شامل: علائم سیستمیک (تب، ضعف، کاهش وزن) و علائم ناشی از فشار موضعی (درد قفسه سینه، استخوان درد، مشکل در بلعیدن)	۵۹ (۲۳)
نوع تومور	
NSCLC (Adenocarcinoma)	۸۸ (۳۴)
NSCLC (SCC)	۹۹ (۳۸)
NSCLC (LCC)	۵۱ (۲۰)
SCLC	۲۱ (۸)
متاستاز مغز	
دارد	۳۴ (۱۳)
ندارد	۲۲۵ (۸۷)
متاستاز استخوان	
دارد	۴۹ (۱۹)
ندارد	۲۱۰ (۸۱)
التهاب پلورال ریه‌ها	
دارد	۸۴ (۳۳)
ندارد	۱۷۵ (۶۸)
سایر متاستازها	
دارد	۴۷ (۱۸)
ندارد	۲۱۲ (۸۲)
مرحله سرطان	
I	۷۶ (۲۹)
II	۱۸ (۷)
III	۳۵ (۱۴)
IV	۱۳۰ (۵۰)
درمان با عمل جراحی	
بله	۱۵۲ (۵۹)
خیر	۱۰۷ (۴۱)
درمان با رادیوتراپی	
بله	۴۲ (۱۶)
خیر	۲۱۷ (۸۴)
درمان با شیمی درمانی	
بله	۱۱۵ (۴۴)
خیر	۱۴۴ (۵۶)
وضعیت نهایی بیمار	
فوت	۱۴۰ (۵۴)
زنده	۱۱۹ (۴۶)

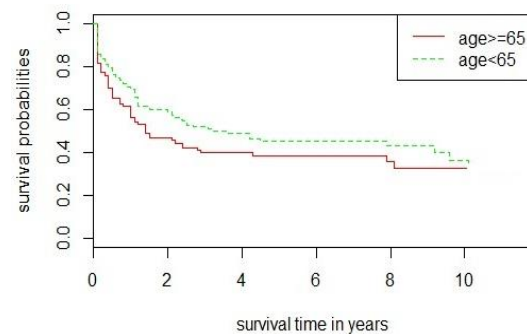
اطلاعات بیماران تا تاریخ ۱۳۹۴/۰۶/۱۵ به عنوان تاریخ پایان مطالعه، به صورت تمام سرشماری و با استفاده از مستندات موجود در پرونده بیماران و از طریق تماس تلفنی ثبت شد. رخداد مورد نظر، مرگ به علت بیماری سرطان ریه و متغیر پاسخ، زمان بقای بیماران از لحظه تشخیص تا مرگ بر اثر سرطان ریه یا سانسور بوده است. در این مطالعه موارد سانسور شده شامل افرادی بود که در طول پی گیری از دسترس خارج شده یا در پایان مطالعه زنده ماندند. ۵/۵۲ درصد بیماران بر اثر سرطان ریه فوت کردند و مابقی بیماران سانسور از راست بودند. معیار ورود به مطالعه، تشخیص بیماری بر اساس نتایج عکس برداری از ریه‌ها، آزمایش خلط و سیتی اسکن بود. به منظور برآورد و مقایسه نرخ بقا و تاثیر متغیرها روی زمان بقای بیماران تمامی تحلیل‌ها در نرم افزارهای R و SPSS و با استفاده از روش کاپلان مایر، مدل کاکس انجام شده است. هم چنین فرض مخاطرات متناسب کاکس با استفاده از آزمون باقیمانده‌های شونفلد در سطح معنی داری ۰/۰۵ بررسی شد.

یافته ها

از ۲۵۹ بیمار مورد بررسی، تعداد ۱۴۰ نفر فوت کرده و ۱۱۹ نفر سانسور شدند. بروز مرگ حدود ۰/۰۴۹ شخص- سال برای کل جامعه مورد مطالعه و به تفکیک مردان و زنان به ترتیب حدود ۰/۰۵۰ و ۰/۰۴۶ بود. حدود ۷۰ درصد مبتلایان (۱۸۲ نفر) مرد و ۳۰ درصد مبتلایان (۷۷ نفر) زن بودند. هم چنین، ۴۸/۹۰ درصد از مردان و ۵۹/۷۴ درصد از زنان مبتلا به سرطان ریه در سنین زیر ۶۵ سال و مابقی در سنین مساوی یا بالاتر از ۶۵ سال قرار داشتند.

میانگین و انحراف معیار سن تشخیص بیماری برای جامعه مورد مطالعه $62/85 \pm 12/46$ سال، برای مردان $63/81 \pm 12/32$ سال و در زنان $60/58 \pm 12/57$ سال برآورد گردید. میانه بقای کل بیماران برابر با ۲/۴ سال (۲۸/۸ ماه) و میانگین بقا برابر با $3/33 \pm 2/93$ سال بود.

در این مطالعه حدود ۹۲ درصد بیماران (۲۳۸ نفر) دارای تومور نوع NSCLC و حدود ۸ درصد (۲۱ نفر) دارای تومور از نوع SCLC بودند که در گروه NSCLC تومور نوع SCC بیشترین فراوانی را داشت. همچنین تعداد ۲۰ نفر از مردان (۱۱ درصد) و تعداد ۱۴ نفر از زنان (۱۸ درصد) دچار متاستاز مغز شده بودند. همچنین میانگین زمان بقا برای افراد سیگاری برابر با $2/69 \pm 3/20$ سال و برای افراد غیرسیگاری برابر با $3/06 \pm 3/40$ سال بوده است. نمودار شماره ۱ برآورد احتمالهای بقا برای دو گروه سنی زیر ۶۵ سال و مساوی و بالای ۶۵ را نمایش می‌دهد. همان‌طور که در نمودار مشخص است بیماران با سن زیر ۶۵ سال از احتمال بقای بالاتری نسبت به بیماران با سن مساوی یا بزرگ‌تر از ۶۵ سال برخوردارند.

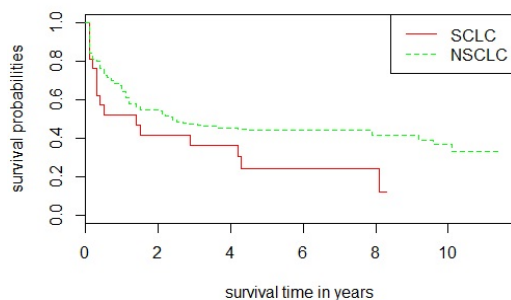


نمودار شماره ۱: برآورد بقای بیماران مبتلا به سرطان ریه براساس سن بیماران

نمودار شماره ۲ برآوردهای بقای مربوط به دو گروه با تومور از نوع سرطان ریه سلول کوچک (SCLC) و سرطان ریه سلول غیرکوچک (NSCLC) را نمایش می‌دهد. همان‌گونه که مشخص است احتمال بقای گروه اول که دارای تومور از نوع سرطان ریه سلول کوچک هستند به مراتب کم‌تر از احتمال بقای گروه دوم است.

برای تعیین عوامل مؤثر بر بقای بیماران، با استفاده از مدل کاکس تک متغیره (تعدیل نشده)، تأثیر هر یک از متغیرها بر بقای بیماران به‌طور مجزا بررسی شد. مطابق جدول شماره ۲، ۱۳ متغیر اثرگذار در سطح معنی‌داری $\alpha=0/05$ شناسایی شدند که قابلیت ورود به مدل چند

متغیره را دارند. این متغیرها وارد مدل چند متغیره شده‌اند و براساس روش گام به گام مدل نهایی با چهار متغیر معنی‌دار استخراج گردید. برای شناسایی اثر هم‌زمان ریسک فاکتورها بر بقای بیماران از مدل کاکس چند متغیره (تعدیل شده) در سطح معنی‌داری $\alpha=0/05$ استفاده شد. نتایج حاصل از اجرای مدل کاکس چند متغیره به شرح ذیل در جدول شماره ۳ آمده است:



نمودار شماره ۲: برآورد بقای بیماران مبتلا به سرطان ریه براساس نوع تومور

جدول شماره ۲: نتایج مدل کاکس تک متغیره (تعدیل نشده)

نام متغیر	β	نسبت مخاطره (HR)	فاصله اطمینان ۹۵ درصد برای نسبت مخاطره	سطح معنی‌داری
فشادگی اکسیدکربن (PCO2)	۰/۰۲۰	۱/۰۲۱	(۱/۱-۰۰۵/۰۳۶)	۰/۰۱*
متاستاز مغز (دارد نسبت به ندارد)	۰/۵۵۰	۱/۷۳۳	(۱/۲-۱۲۴/۶۷۴)	۰/۰۱*
نوع تومور (نوع NSCLC نسبت به SCLC)	-۰/۵۰۶	۰/۶۰۳	(۰/۱-۳۵۸/۰۱۶)	۰/۰۶*
آزمایش CRP	۰/۰۰۴	۱/۰۰۴	(۰/۱-۹۹۹/۰۰۸)	۰/۰۷*
سن تشخیص بیماری ($65 <$ سال نسبت به $65 \leq$ سال)	-۰/۲۶۶	۰/۷۶۶	(۰/۱-۵۴۹/۰۶۹)	۰/۱۲*
درمان با عمل جراحی (انجام عمل جراحی نسبت به عدم انجام آن)	-۰/۲۵۸	۰/۷۷۲	(۰/۱-۵۵۳/۰۷۸)	۰/۱۳*
سابقه خانوادگی بیماری (دارد نسبت به ندارد)	۰/۲۷۹	۱/۳۲۲	(۰/۱-۹۰۷/۹۲۶)	۰/۱۵*
وضعیت سیگاری بودن بیمار (عدم مصرف نسبت به سیگاری/دارای سابقه مصرف)	-۰/۲۴۹	۰/۷۹۹	(۰/۱-۵۴۷/۱۱)	۰/۱۷*
تست عملکرد ریه (FVC)	-۰/۳۵۰	۰/۷۰۵	(۰/۱-۴۰۷/۲۲)	۰/۲۱*
اندازه تومور (mm)	۰/۰۰۳	۱/۰۰۳	(۰/۹۹۸-۱/۰۰۹)	۰/۲۲*
وضعیت ازدواج (متاهل نسبت به عدم تاهل)	-۰/۳۹۸	۰/۶۷۲	(۰/۱-۳۳۸/۲۷۴)	۰/۲۸*
مرحله تومور (متاستاز نسبت به عدم متاستاز)	۰/۱۹۱	۱/۲۱۱	(۰/۱-۸۴۹/۷۲)	۰/۱۸*
درمان با رادیوتراپی (انجام نسبت به عدم انجام)	-۰/۲۵۱	۰/۷۷۸	(۰/۱-۴۸۸/۲۴)	۰/۲۹*
شاخص توده بدنی (BMI)	-۰/۰۲	۰/۹۹	(۰/۱-۹۴/۰۱۶)	۰/۳۰*
تست عملکرد ریه (FEV1)	-۰/۰۲	۰/۹۸	(۰/۱-۹۵۳/۰۱۶)	۰/۳۱*
سطح PH خون	۰/۰۰۷	۱/۰۰۷	(۰/۱-۹۳/۲۳)	۰/۳۳*
جنسیت (مرد نسبت به زن)	۰/۰۱۷	۱/۰۱۸	(۰/۱-۸۱۶/۷۱)	۰/۳۸*
شیمی‌درمانی (انجام نسبت به عدم انجام)	-۰/۱۵	۰/۸۶	(۰/۱-۶۱۹/۲۰۸)	۰/۳۹*
سابقه بیماری قلبی (دارد نسبت به ندارد)	۰/۱۲	۱/۰۳۱	(۰/۱-۷۸۴/۶۳۲)	۰/۵۱*
FEV1/FVC	۰/۳۲	۱/۰۳۸	(۰/۳-۵۱۷/۵۹۴)	۰/۵۲*
سابقه بیماری کلیوی (دارد نسبت به ندارد)	۰/۵۵	۰/۸۶	(۰/۱-۵۳۸/۳۸۹)	۰/۵۵*
شغل (عدم تماس با مواد خطرناک نسبت به تماس با آنها)	-۰/۰۰۳	۰/۹۷	(۰/۱-۷۰۸/۳۵۵)	۰/۵۸*
سابقه بیماری دیابت (دارد نسبت به ندارد)	-۰/۱۳	۰/۸۸	(۰/۱-۵۴۴/۴۴)	۰/۶۰*
علائم بیماری (دارد نسبت به ندارد)	-۰/۰۸۶	۰/۹۲	(۰/۱-۶۲/۳۵)	۰/۶۶*
بیماری ریوی (دارد نسبت به ندارد)	-۰/۰۰۷	۰/۹۳	(۰/۱-۶۵۵/۳۴۴)	۰/۶۹*
التهاب پلورال ریه (دارد نسبت به ندارد)	-۰/۰۰۴	۰/۹۶	(۰/۱-۶۷۲/۳۷۷)	۰/۸۳*
متاستاز استخوان (دارد نسبت به ندارد)	۰/۰۰۲	۱/۰۰۲	(۰/۱-۶۷۹/۵۴۱)	۰/۹۱*
سایر متاستاز (دارد نسبت به ندارد)	۰/۰۰۲	۱/۰۰۲	(۰/۱-۶۶۹/۵۵۱)	۰/۹۳*

* متغیرهای قابل استفاده در مدل چند متغیره (معنی دار در سطح معنی‌داری $\alpha=0/05$)

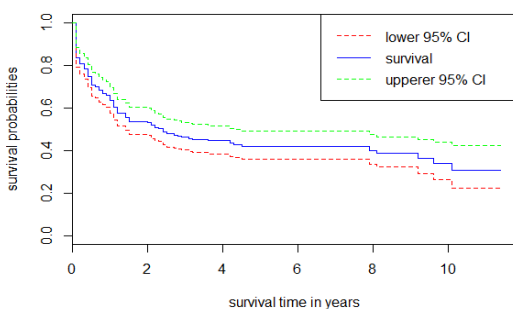
جدول شماره ۳: نتایج مدل کاکس چند متغیره (تعدیل شده)

نام متغیر	β	نسبت مخاطره (HR)	فاصله اطمینان	سطح معنی داری
سن تشخیص بیماری (> 65 سال نسبت به ≤ 65 سال)	-۰/۲۱۷	۰/۸۰۵	۰/۵۱-۱/۰۴	۰/۰۰۷
فشار دی اکسید کربن (PCO2)	۰/۰۲۱	۱/۰۲۱	۱/۰۰۴-۱/۰۳۵	۰/۰۱۲
متاستاز مغز (دارد نسبت به ندارد)	۰/۵۸۳	۱/۸۹۲	۱/۱۵۳-۲/۸۷۶	<۰/۰۰۱
نوع تومور (نوع NSCLC نسبت به SCLC)	-۰/۵۶۷	۰/۵۶۷	۰/۳۳۳-۰/۸۶۶	۰/۰۴۱

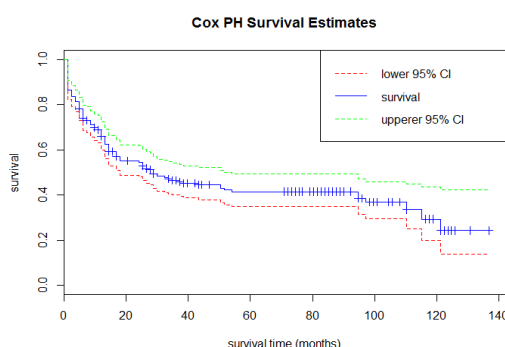
نمودار شماره ۴ احتمال‌های بقا برآورد شده بر اساس مدل کاکس چند متغیره را نمایش می‌دهد. هم‌چنین برقرار بودن فرض مخاطرات متناسب برای مدل کاکس چند متغیره با استفاده از روش باقیمانده‌های شونفلد و آزمون نیکویی برازش در سطح معنی داری $\alpha=0/05$ بررسی شد که نشان می‌دهد فرض مزبور برقرار بوده و رد نمی‌شود ($p=0/804$).

جدول شماره ۴: احتمال‌های بقا ۱

دوره (سال)	روش کاپلان-مایر	احتمال بقا
۱	۰/۶۳۴	۰/۶۶۱
۲	۰/۵۳۲	۰/۵۴۸
۳	۰/۴۶۳	۰/۴۶۸
۴	۰/۴۴۶	۰/۴۴۸
۵	۰/۴۲۱	۰/۴۱۹



نمودار شماره ۳: نمودار احتمال‌های بقا به روش کاپلان-مایر ۱



نمودار شماره ۴: نمودار احتمالات بقای برآورد شده با مدل مخاطرات متناسب کاکس

بحث

سرطان ریه بیش‌ترین میزان مرگ و میر را در مقایسه با سایر سرطان‌ها دارد و به علت شانس پایین بقای بیماران،

بر اساس مدل مخاطرات متناسب کاکس (چند متغیره)، سن تشخیص بیماری (کم‌تر از ۶۵ سال نسبت به مساوی یا بالای ۶۵ سال)، فشار دی اکسید کربن (PCO2)، نوع تومور (سرطان ریه سلول غیر کوچک (NSCLC) نسبت به سرطان ریه سلول کوچک (SCLC)) و هم‌چنین متاستاز مغز (وجود متاستاز مغز نسبت به عدم وجود آن) عوامل مؤثر بر بقای بیماران شناسایی شدند. بر اساس اطلاعات جدول شماره ۳، میزان مخاطره مرگ برای گروه سنی زیر ۶۵ سال حدود ۲۰ درصد کمتر از مخاطره گروه سنی مساوی یا بالای ۶۵ است و لذا احتمال بقای گروه اول بالاتر است. مخاطره مرگ در بیماران دارای تومور نوع NSCLC، حدود ۴۳ درصد کم‌تر از مخاطره مرگ در بیماران دارای تومور نوع SCLC است. لذا احتمال بقای بیماران دارای تومور نوع NSCLC بالاتر می‌باشد. هم‌چنین در میان انواع تومورهای نوع NSCLC، نوع تومور SCC دارای نرخ خطر بالاتر و احتمال بقای پایین‌تری است. مخاطره مرگ در بیماران دارای متاستاز مغز، حدود ۱/۸ برابر مخاطره بیماران فاقد متاستاز مغز است. لذا مخاطره مرگ در بیماران دارای متاستاز مغز بیش‌تر بوده و احتمال بقای این گروه کم‌تر می‌باشد. نهایتاً، به ازای یک واحد افزایش در فشار دی اکسید کربن (PCO2) نرخ خطر حدود ۱/۰۲ برابر نسبت به حالت قبل افزایش یافته و سبب افزایش مخاطره و کاهش احتمال بقای بیماران می‌شود. جدول شماره ۴ احتمال‌های بقای ۱، ۲، ... و ۵ ساله را بر اساس دو روش، کاپلان-مایر و کاکس چند متغیره نمایش می‌دهد.

نمودار شماره ۳ برآورد احتمال‌های بقا برای کل بیماران بر اساس روش کاپلان-مایر را نمایش می‌دهد.

از کشنده ترین انواع سرطان ها محسوب می شود (۵-۱). بنابراین شناخت و بررسی عوامل موثر بر افزایش بقای بیماران پس از تشخیص اولیه بیماری، ضروری به نظر می رسد. مدل خطرات متناسب کاکس متداول ترین و کاربردی ترین ابزار جهت مدل سازی در مطالعات بقا می باشد (۶،۷).

در مطالعه حاضر به منظور تحلیل زمان بقا در بیماران مبتلا به سرطان ریه و بحث و بررسی پیرامون فاکتورهای مؤثر بر آن از مدل کاکس چند متغیره استفاده شد. هم چنین برقرار بودن فرض مخاطرات متناسب به عنوان پیش فرض اساسی در مدل مزبور بررسی و مورد تأیید قرار گرفت. بررسی های انجام شده توسط Arrieta و همکاران در سال ۲۰۱۲ و Zahir و همکاران در سال ۲۰۱۲ و هم چنین Tas و همکاران در سال ۲۰۱۳ فاکتور سن را به عنوان عامل مخاطره در بقای بیماران معرفی کرده است (۸-۱۰).

در این مطالعه، میانه و میانگین سن تشخیص بیماری به ترتیب ۶۴ سال و $62/86 \pm 12/46$ سال به دست آمد، هم چنین میانگین و انحراف معیار سن تشخیص بیماری برای مردان $63/81 \pm 12/32$ سال و برای زنان $60/58 \pm 12/57$ سال برآورد شد. میانه و میانگین بقای کل بیماران نیز به ترتیب ۲/۴ سال و $2/93 \pm 3/33$ سال برآورد گردید. در مطالعه انجام شده توسط اباذری و همکاران در سال ۲۰۱۵، میانگین سن تشخیص بیماری $63/5 \pm 13/5$ به دست آمد، هم چنین میانگین و انحراف معیار سن تشخیص بیماری برای مردان $65/0 \pm 12/4$ سال و برای زنان $59/4 \pm 15/5$ سال و میانگین و میانه بقای بیماران به ترتیب ۱/۱ سال و ۰/۴ سال برآورد گردید (۱۱). در مطالعه Zahir و همکاران در سال ۲۰۱۲ مدت زمان بقای بیماران ۸/۵ ماه بعد از تشخیص برآورد گردید (۷). رابطه بین سن در زمان تشخیص بیماری و بقای بیماران در مطالعات مختلف نتایج متفاوتی داشته است، به طوری که در برخی از مطالعات رابطه ای معکوس بین سن بیمار در هنگام تشخیص بیماری و میزان بقای وی نشان داده شده است (۱۲،۱۳). با مقایسه نسبت مخاطره دو گروه سنی زیر

۶۵ سال و مساوی یا بالای ۶۵ سال (با نسبت مخاطره ۰/۸۰۵) مشخص شد گروه سنی مساوی یا بالای ۶۵ سال دارای مخاطره مرگ بالاتری می باشد، به عبارت دیگر با افزایش سن نسبت مخاطره بیماران افزایش یافته و احتمال بقای آنان کاهش می یابد. هم چنین نتیجه مطالعه Friedel و همکاران در سال ۲۰۱۳ بر اساس مدل کاکس چندمتغیره نشان می دهد، عامل های مرحله تومور (stage) و شاخص توده بدن (BMI) مؤثرترین عوامل خطر برای بقای بیماران مبتلا به سرطان ریه می باشند (۱۴).

در این مطالعه، تومور نوع SCLC با نسبت مخاطره ۰/۵۶۷ و عامل متاستاز که در ارتباط مستقیم با فاکتور مرحله بیماری (stage) است با نسبت مخاطره ۱/۷۹۲، از مهم ترین عوامل مخاطره مؤثر در بقای بیماران شناسایی شدند.

نتیجه مزبور با نتایج مطالعات انجام شده توسط احتشامی فر و همکاران در سال ۲۰۰۱ و نجفی و همکاران در سال ۲۰۱۰ که نوع تومور به عنوان یکی از فاکتورهای مؤثر در بقای بیماران تشخیص داده شد و هم چنین مطالعه Haraguchi و همکاران در سال ۲۰۱۲ و Jiang و همکاران در سال ۲۰۱۲، که تومور نوع SCC را به عنوان فاکتور اثرگذار روی بقای بیماران مبتلا به سرطان ریه معرفی می نماید، مطابقت دارد (۲۰-۱۵). خاطر نشان می نماید، براساس مطالعات انجام شده توسط Charloux در سال ۱۹۹۷ و Haraguchi در سال ۲۰۱۲ نیز تومور نوع آدنوکارسینوما به عنوان عامل مخاطره اثرگذار بر بقای بیماران معرفی شده است (۲۱،۱۸). فشار دی اکسید کربن (PCO2) به عنوان یکی از عوامل مؤثر بر بقای بیماران شناسایی شد که با نتایج مطالعه انجام شده توسط Choy و همکاران در سال ۱۹۹۸ مطابقت دارد، ولی در مطالعات انجام شده در داخل کشور این متغیر بررسی نگردیده است (۲۲). میانه زمان بقای بیماران دچار متاستاز مغزی در این مطالعه ۹/۶ ماه و برای بیماران فاقد متاستاز مغز ۱۴/۴ ماه به دست آمد که با نتایج مطالعه انجام شده توسط اباذری و همکاران در سال ۲۰۱۵ مطابقت دارد. هم چنین

پس از تشخیص بیماری زنده خواهند ماند. لازم به ذکر است، وجود نقص در پرونده‌های پزشکی از مهم‌ترین محدودیت‌ها در مسیر انجام مطالعه حاضر بود.

سپاسگزاری

در خاتمه از مدیریت بیمارستان شریعتی، مسئول مدارک پزشکی بخش ریه و پذیرش آن بیمارستان که ما را در انجام این مطالعه پشتیبانی کرده‌اند، سپاسگزاری می‌نماییم. این مقاله تحت حمایت مالی کمیته تحقیقات دانشجویی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی مازندران قرار دارد.

براساس نتایج مطالعه مزبور احتمال‌های بقای ۱، ۲ و ۳ ساله با روش کاپلان-مایر به ترتیب ۳۹، ۱۸ و ۷ درصد برآورد شده است، این درحالی است که احتمال‌های فوق در این مطالعه به ترتیب ۶۳، ۵۳ و ۴۶ درصد برآورد گردید (۱۰). در مطالعه Choy و همکاران در سال ۱۹۹۸ احتمال‌های بقای ۱، ۲ و ۳ ساله با روش کاپلان-مایر به ترتیب ۶۰/۶، ۳۳/۳ و ۱۸/۲ درصد برآورد گردیده است (۲۲). بر این اساس می‌توان نتیجه گرفت، بین افزایش سن بیمار و خطر مرگ وی رابطه‌ای معکوس برقرار است. همچنین احتمال زنده ماندن بیماران مبتلا به سرطان ریه پس از تشخیص قطعی بیماری بسیار ناچیز بوده و افراد مزبور مدت زمان کوتاهی

References

1. Kang SM, Sung HJ, Ahn JM, Park JY, Lee SY, Park CS, et al. The Haptoglobin chain as a supportive biomarker for human lung cancers. *Mol Biosyst* 2011; 7(4): 1167-1175.
2. Aberle DR, Adams AM, Berg CD, Black WC, Clapp JD, Fagerstrom RM, et al. Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. *N Engl J Med* 2011; 365(5): 395-409.
3. Kwak EL, Bang YJ, Camidge DR, Shaw AT, Solomon B, Maki RG, et al. Anaplastic lymphoma kinase inhibition in non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2010; 363(18): 1693-1703.
4. Minna JD, Schiller JH. Oncology and Hematology. In: Anthony S, Fauci AS, Kasper DL, Braunwald E, Hauser SL, Longo DL, et al, editors. *Harrison's Principles of internal medicine*. 17th ed. United States. McGraw-Hill; 2008. P. 551-563.
5. Alberg A, Yung R, Samet J. Epidemiology of lung cancer. In: Mason R, Murray J, Broaddus V, Nadel J, (eds). *Mason: Murray & Nadel's Textbook of Respiratory Medicine*. 4th ed. New York (NY): Saunder; 2005. p. 1328-1348.
6. Cox DR. Regression models and life-tables. *Journal of the Royal Statistical Society, Series B (Methodological)* 1972; 34(2): 187-220.
7. Nardi A, Schemper M. Comparing Cox and parametric models in clinical studies. *Statist Med* 2003; 22: 3597-3610.
8. Arrieta O, Núñez-Valencia C, Reynoso-Erazo L, Alvarado S, Flores-Estrada D, Angulo LP, et al. Health-related quality of life in patients with lung cancer: validation of the mexican-spanish version and association with prognosis of the EORTC QLQ-LC13 questionnaire. *Lung Cancer* 2012; 77(1): 205-211.
9. Zahir ST, Mirtalebi M. Survival of patients with lung cancer, Yazd, Iran. *Asian Pac J Cancer Prev* 2012; 13(9): 4387-4391.
10. Tas F, Ciftci R, Kilic L, Karabulut S. Age is a prognostic factor affecting survival in lung cancer patients. *Oncol Lett* 2013; 6(5): 1507-1513.
11. Abazari M, Gholamnejad M, Roshanaei GH, Abazari R, Roosta Y, Mahjub H. Estimation of Survival Rates in Patients with Lung Cancer in West Azerbaijan, the Northwest of

- Iran: Asian Pac J Cancer Prev 2015; 16(9): 3923-3926.
12. Faradmal J, Kazemnejad A, Khoda Bakhshi R, Hajizadeh E, Gohari MR. Comparing three Comparing three adjuvant chemotherapy regimes after modified radical mastectomy in breast cancer patients using log-logistic model". Koomesh 2006; 11(4): 279-287 (Persian).
 13. Akbari M, Mirzaei H, Soori H. 5-year survival in breast cancer patients referred to a university hospital and Jurjani. Hakim Research Journal 2006; 9(2): 39-44 (Persian).
 14. Friedel G, Fritz P, Goletz S, Kristen R, Brinkmann F, Dierkesmann R, et al. Postoperative survival of lung cancer patients: are there predictors beyond TNM. Anticancer Research 2013; 33(4): 1609-1619.
 15. Ehteshamifar A, Mousavi SAJ, Aram N, Deldar M, Raiisi S, Nekoie N, et al. Prevalence of different histopathologic types of lung cancer in patients of tehran city hospitals during 1992-1999. Razi Medical Journal 2001; 26(8): 373-381 (Persian).
 16. Najafi F, Jafari R, Mozaffari HR, Leghaei Z. Trend in lung cancer incidence in Kermanshah province-Iran. J Kermanshah Univ Med Sci 2010; 14(4): 342-348 (Persian).
 17. Jiang X, de Groh M, Liu S, Liang H, Morrison H. Rising incidence of adenocarcinoma of the lung in Canada. Lung Cancer 2012; 78(1): 16-22.
 18. Haraguchi S, Koizumi K, Mikami I, Junichi O, Iijima Y, Ibi T, et al. Clinicopathological characteristics and prognosis of non-small cell lung cancer patients, associated with a family history of lung cancer. Int J Med Sciences 2012; 9(1): 68-73.
 19. Mkrantonakis PD, Galani E and Harper PG. Non-small cell lung cancer in elderly. Oncologist 2004; 9(5): 556-560.
 20. Maione P, Rossi A, Sacco PC, Schettino C, Bareschino M. Treating advanced non-small cell lung cancer in the elderly. Ther Adv Med Oncol 2010; 2(4): 251-260.
 21. Charloux A, Quoix E, Wolkove N, Small D, Pauli G, Kreisman H. The increasing incidence of lung adenocarcinoma: reality or artefact? A review of the epidemiology of lung adenocarcinoma. Int J Epidemiol 1997; 26(1): 14-23.
 22. Choy H, Safran H, Akerley W, Graziano LS, Bogart AJ, Cole BF. Phase II Trial of Weekly Paclitaxel and Concurrent Radiation Therapy for Locally Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. Clin Cancer Res 1998; 4(8): 1931-1936.