ORIGINAL ARTICLE

Factors Associated with Survival of Patients with Leukemia Using Penalized Splines and Comparing That with the Cox Proportional Hazards Model

Afsaneh Fendereski[1],
Jamshid Yazdani Charati[2],
Sayyed Reza Safaee Nodehi[3],
Reza Ali Mohammadpour Tahamtan[2]

[1] Assistant Professor, Department of Biostatistics, Faculty of Health, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran
[2] Professor, Department of Biostatistics, Health Sciences Research Center, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran
[3] Assistant Professor, Department of Internal Medicine, Cancer Research Centre, Faculty of Medicine, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

(Received November 27, 2022 ; Accepted May 23, 2023)

Abstract

Background and purpose: Leukemia is one of the most common and deadly diseases which is an important health problem. The aim of this study was to evaluate the survival of patients with acute lymphoblastic leukemia (ALL) and acute myeloblastic leukemia (AML) using the penalized splines model and comparing that with the Cox proportional hazards model.

Materials and methods: This is a longitudinal survival research that used data from patients referred to Tehran Imam Khomeini Hospital between 2011 and 2014 and followed until 2016. Patients' information was collected through census, using a researcher-made checklist based on their files. Furthermore, the patients' latest status was obtained via phone calls. All medical records of the patients referred to Amir Al-Momenin hospital in Maragheh and diagnosed with prostate hyperplasia and underwent prostatectomy between 2014 and 2019 were examined taking a census. Kaplan-Meier nonparametric method was used to assess the 5-year survival rate, and Cox's semiparametric model was used to determine the risk factors in subgroups. Then, the penalized spline regression model was fitted using the R software version 4.2.2.

Results: The average age of patients was 36.29±16.01 and 36.7% of the patients were men. Half of the patients died, and 12.7% experienced recurrence. Acute lymphoblastic leukemia affected 34.7% of the patients, whereas acute myeloblastic leukemia affected 63.3%. The 5-year-survival rates for patients with ALL and AML were 18% and 29%, respectively. Age, white blood cell count, platelet count, and hemoglobin levels were found to be significantly associated with patients' survival ($P<0.05$).

Conclusion: Leukemia is seen at young ages in Iran, so, early detection and treatment of the disease can play a critical role in improving the survival of patients.

Keywords: leukemia, survival analysis, acute lymphocytic leukemia, acute myeloid leukemia

J Mazandaran Univ Med Sci 2023; 33 (222): 44-55 (Persian).

Corresponding Author: Jamshid Yazdani Charati - Health Sciences Research Center, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran. (E-mail: jamshid.charati@gmail.com)

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-13]

پژوهشی

مجله دانشگاه علوم پزشکی مازندران
دوره سی و سوم شماره 222 تیر سال 1402 (55-44)

شناسایی عوامل مرتبط با بقای بیماران مبتلا به لوسمی با استفاده از اسپلاین های جریمه شده و مقایسه آن با مدل خطرات متناسب کاکس

افسانه فندرسکی[1]
جمشید یزدانی چراتی[2]
سید رضا صفائی نودهی[3]
رضاعلی محمدپور تهمتن[2]

چکیده

سابقه و هدف: سرطان خون یکی از بیماری‌های شایع و کشنده است، که از جمله مهم‌ترین مشکلات بهداشتی و سلامت در جامعه می‌باشد. هدف از انجام این مطالعه بررسی بقای بیماران مبتلا به لوسمی لنفوبلاستیک حاد(ALL) و لوسمی میلوبلاستیک حاد(AML) با استفاده از مدل اسپلاین‌های جریمه شده و مقایسه آن با مدل خطرات متناسب کاکس است.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه کوهورت گذشته نگر، از اطلاعات بیماران مبتلا به لوسمی حاد مراجعه کننده به بیمارستان امام خمینی تهران استفاده شد. بیماران طی سال‌های 1390 تا 1393 وارد مطالعه شدند و تا سال 95 مورد پیگیری قرار گرفتند. اطلاعات بیماران به‌صورت سرشماری، توسط یک چک لیست محقق ساخته از پرونده‌های آن‌ها جمع‌آوری گردید و آخرین وضعیت بیماران با تماس تلفنی تکمیل شد. بررسی بقای پنج ساله بیماران با روش ناپارامتری کاپلان مایر و تعیین عوامل خطر در زیرگروه‌ها با استفاده از مدل نیمه پارامتری کاکس انجام شد. پس از آن برازش مدل رگرسیونی اسپلاین جریمه شده با نرم‌افزار R نسخه 4/2/2 انجام شد.

یافته‌ها: میانگین سنی بیماران 16/01±36/29 سال بود و 36/7 درصد از بیماران مرد بودند. 50 درصد بیماران فوت شده و 12/7 درصد عود داشتند. 34/7 درصد از بیماران دارای لوسمی لنفوبلاستیک حاد و 63/3 درصد مبتلا به لوسمی میلوبلاستیک حاد بودند. بقای پنج ساله بیماران مبتلا به ALL و AML به ترتیب 18 و 29 درصد بود. سن بیماران، تعداد گلبول‌های سفید، پلاکت و هموگلوبین خون با بقای بیماران ارتباط معنی داری داشت($P<0/05$).

استنتاج: سن ابتلا به لوسمی در کشور ایران پایین است و با توجه به اهمیت سن در بقای بیماران مبتلا به آن، تشخیص و اقدام به درمان زود هنگام این بیماری می‌تواند در بهبود بقای این بیماران نقش به سزایی داشته باشد.

واژه های کلیدی: لوسمی، تحلیل بقا، لوسمی میلوییدی حاد، لوسمی لنفوسیتی حاد

مقدمه

بیماری‌های سرطان از جمله مهم‌ترین علل مرگ‌ومیر و موانع افزایش امید به زندگی هستند، که درصد قابل توجهی از منابع و امکانات بهداشتی و درمانی را به خود اختصاص داده‌اند(1). بر اساس گزارشات پایگاه SEER در سال 2022، لوسمی حدود 3/2 درصد از کل موارد سرطانی جدید و 3/9 درصد از کل مرگ و میرهای ناشی

مولف مسئول: جمشید یزدانی چراتی- ساری: کیلومتر 17 جاده فرح آباد، مجتمع دانشگاهی پیامبر اعظم، دانشکده بهداشت Email: jamshid.charati@gmail.com
1. استادیار، گروه آمار زیستی، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران
2. استاد، گروه آمار زیستی، مرکز تحقیقات علوم بهداشت، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران
3. استادیار، گروه داخلی، مرکز تحقیقات سرطان، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران
تاریخ دریافت : 1401/9/6 تاریخ ارجاع جهت اصلاحات : 1401/10/13 تاریخ تصویب : 1402/3/2

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-13]

از سرطان را به خود اختصاص داده است(2). در کشور ایران لوسمی از جمله سرطان‌های شایع است که حدود 8 درصد از سرطان‌ها در تمام گروه‌های سنی را به‌خود اختصاص داده است(3). براساس اطلاعات سازمان بهداشت جهانی در پایگاه داده‌های GLOBOCAN در سال 2018، لوسمی پانزدهمین سرطان شایع با 437000 مورد بروز و یازدهمین عامل مرگ و میر ناشی از سرطان با 309000 مرگ در جهان بوده است(4). براساس گزارشات پایگاه ملی ثبت سرطان ایران در سال 1400، نرخ بروز استاندارد سنی لوسمی در ایران برابر 6/70 مورد در هر 100000 نفر گزارش شد(5). تعریف لوسمی، تکثیر بی رویه سلول‌های نابالغ در بافت مغز استخوانی می‌باشد و لوسمی حاد براساس منشاء سلولی به دو گروه لوسمی حاد لنفوبلاستیک(ALL) و لوسمی حاد میلوبلاستیک (AML) تقسیم‌بندی می‌شود(6،7). میزان بقای بیماران مبتلا به این بیماری یکی از عوامل مهم در کنترل و درمان آن است(8). در سال‌های اخیر مطالعات زیادی در رابطه با بقای این بیماری در سراسر جهان انجام شده است(12-9). در ایران نیز مطالعاتی در رابطه با بقای بیماران مبتلا به لوسمی انجام شده است(14،13). در این مطالعات اغلب از روش‌های آماری رایج نظیر مدل‌های پارامتری و مدل رگرسیونی کاکس برای بررسی بقا و شناسایی عوامل خطر این بیماری استفاده شده است. اما این مدل‌ها اغلب پیش‌فرض‌هایی دارند که آن‌ها را محدود می‌سازد(15). به‌عنوان مثال در روش‌های آماری معمول، مقدار مورد انتظار براساس رابطه خطی متغیرهای کمکی با متغیر پاسخ مدل‌بندی می‌شود(16). اسپلاین‌ها یک جایگزین مناسب برای برازش داده‌ها می‌باشند که پیش‌فرض خاصی ندارند و با انعطاف‌پذیری بیش‌تر برای ارائه مدلی هموار، می‌توانند علاوه بر روابط خطی، روابط غیرخطی بین متغیر کمکی و زمان بقا را در نظر بگیرند(18،17). با توجه به اهمیت بیماری لوسمی، معرفی مدل‌های آماری که برازش مناسب‌تری داشته و دقت بالایی در پیش‌بینی بقای این دسته از بیماران دارند، می‌تواند در شناسایی عوامل تاثیر گذار بر بقا و در نهایت کاهش هزینه‌های بهداشت و درمان مؤثر واقع شود. در این مطالعه، به دلیل توانمندی‌های روش اسپلاین‌های جریمه شده، قصد داریم با استفاده از این روش، به بررسی بقای بیماران مبتلا به لوسمی و تعیین عوامل مرتبط با آن بپردازیم.

مواد و روش ها

این مطالعه از نوع کوهورت گذشته‌نگر بود و به منظور بررسی میزان بقای بیماران مبتلا به لوسمی حاد مراجعه‌کننده به بیمارستان امام خمینی تهران طی سال‌های 1390 تا 1393 با کد اخلاق IR.mazums.REC.95.2642 انجام شد. بیماران با تشخیص بیماری توسط پزشک معالج وارد مطالعه شده و تا اسفند سال 1395 مورد پیگیری قرار گرفته‌اند. اطلاعات بیماران به‌صورت سرشماری، به‌وسیله یک چک لیست محقق ساخته از پرونده‌های بیماران در بخش بایگانی بیمارستان جمع‌آوری گردید و آخرین وضعیت آن‌ها با تماس تلفنی تکمیل شد. مدت زمان بقای افراد از اولین مراجعه به پزشک ثبت شد و پیامد موردنظر عود بیماری و یا مرگ بود. متغیرهای سن، جنسیت، شاخص توده بدنی، محل سکونت، گروه خونی، سابقه مصرف سیگار، سابقه خانوادگی سرطان، داشتن بیماری زمینه‌ای، تورم غدد لنفاوی، بزرگی طحال، بزرگی کبد، وجود توده در ریه، نوع لوسمی، علائم بیماری، تعداد گلبول سفید اولیه خون، میزان هموگلوبین خون، تعداد پلاکت خون، به عنوان متغیرهای مستقل و مدت زمان بین تشخیص تا عود بیماری و یا مرگ و وضعیت نهایی بیمار (مرگ، عود یا سانسور) به عنوان متغیر پاسخ ، مورد بررسی قرار گرفتند. داده‌های گم‌شده با استفاده از روش‌های رگرسیونی برآورد شدند. معیار ورود به مطالعه شامل تشخیص این بیماری براساس نتایج آزمایشگاهی و نمونه‌گیری از مغز استخوان و عکس برداری بود. در این مطالعه تعداد نمونه بیماران تحت درمان در بخش آنکولوژی 150 نفر

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-13]

بود. اطلاعات بیماران در حین انجام مطالعه و پس از آن محرمانه بود و در اختیار افراد دیگر قرار نگرفت. در بررسی حاضر، افراد زنده در پایان مطالعه و افراد گمشده در پیگیری، سانسور راست در نظر گرفته شدند. داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار SPSS نسخه 21 و نرم‌افزار R نسخه 4/2/2 در سطح معنی‌داری 0/05 تحلیل شد. در این مطالعه ابتدا داده‌ها را مورد تجزیه و تحلیل توصیفی قرار داده و نتایج آن گزارش شد. سپس زمان بقای بیماران بر حسب ماه محاسبه شد. مدل نیمه پارامتری کاکس PH جهت تعیین عوامل خطر در زیر گروه‌ها و نسبت خطر متغیرهای مورد بررسی استفاده شد. پس از آن برازش مدل رگرسیونی اسپلاین جریمه شده در کاکس جهت بررسی وجود روابط غیرخطی و هموار انجام شد. در نهایت مقایسه برازش مدل خطرات متناسب و مدل اسپلاین جریمه شده با استفاده از معیار آکائیک انجام شد.

یافته ها

از تعداد 150 بیمار تحت بررسی، تعداد 19 بیمار (12/7 درصد) عود داشتند و 77 بیمار (51/3 درصد) فوت شدند. میانگین سنی بیماران (16/01±36/29) سال بود. تقریبا همه افراد شیمی درمانی و شیمی درمانی داخل نخاعی انجام دادند. در جدول شماره 1 توزیع فراوانی بیماران مبتلا به لوسمی حاد برای برخی متغیرها آمده است.

میانه زمان بقا بر اساس روش کاپلان مایر برای همه بیماران برابر [95% CI: 5/23-3/0] 14/1، برای بیماران مبتلا به ALL برابر [95% CI: 0/52-3/1] 24/0 و برای بیماران مبتلا به AML برابر [95% CI: 4/19-3/5] 11/9 ماه بود. بیش‌ترین میانه زمان بقا برای گروه سنی بیش‌تر از 50 سال بوده و برابر 17/63 ماه مشاهده شد. هم‌چنین میانه زمان بقا برای زنان [95% CI: 0/26-0/1] 13/5 و برای مردان [95% CI: 4/17-1/5] 10/83 ماه بود. میانگین تعداد گلبول‌های سفید برابر (10^3×) 54/83±103/17، تعداد پلاکت خون برابر (10^3×) 71/69±170/29 و تعداد هموگلوبین خون برابر 8/56±2/28 است.

جدول شماره 1: توزیع فراوانی، میانگین و میانه ماه های زمان بقا بیماران مبتلا به لوسمی حاد به تفکیک متغیر ها

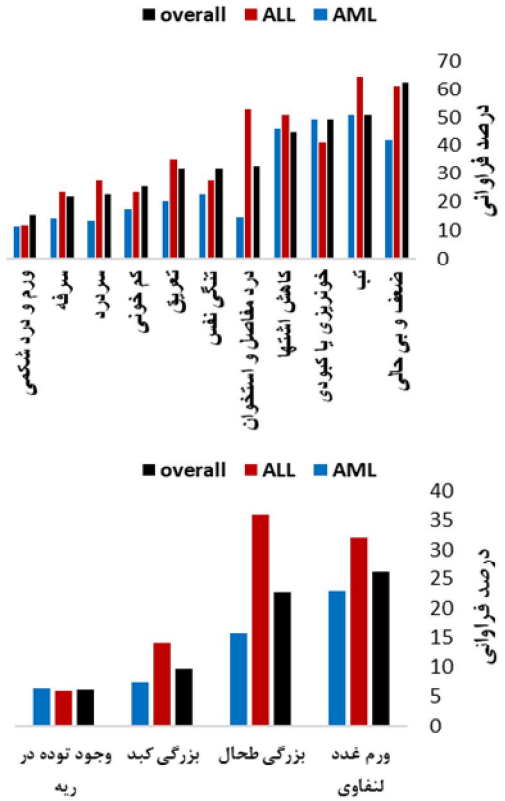
متغیر	زیر گروه	تعداد (درصد)	میانه زمان بقا	میانگین زمان بقا
سن	کم‌تر از 20 سال	27 (18/0)	10/43	25/10
	35-20 سال	55 (36/7)	16/23	21/80
	50-35 سال	32 (21/3)	5/80	18/67
	بیش‌تر از 50 سال	36 (24/0)	17/63	26/33
جنسیت	زن	55 (36/7)	13/50	26/67
	مرد	95 (63/3)	10/83	19/90
شاخص توده بدنی	کم وزن	16 (10/7)	32/07	31/20
	نرمال	65 (45/3)	9/67	19/27
	دارای اضافه وزن	45 (30/0)	13/50	13/28
	مبتلا به چاقی	21 (14/0)	8/27	20/47
محل سکونت	تهران	65 (43/3)	10/83	25/80
	شهرستان	85 (56/7)	11/60	22/30
گروه خونی	A	43 (28/7)	9/67	19/30
	B	33 (22/0)	17/63	24/70
	AB	8 (5/3)	8/27	19/40
	O	57 (38/0)	47/7	23/43
	نامشخص	9 (6/0)	-	-
بیماری زمینه ای	دارد	43 (28/7)	8/27	23/16
	ندارد	107 (71/4)	17/50	25/24
سابقه خانوادگی سرطان	دارد	15 (10/0)	7/90	24/37
	ندارد	135 (90/0)	13/90	24/46
سابقه مصرف سیگار	دارد	23 (15/3)	7/67	20/24
	ندارد	127 (84/7)	17/23	25/26
نوع لوسمی	ALL	52 (34/7)	11/20	22/83
	AML	98 (65/3)	10/83	24/07
تورم غدد لنفاوی	دارد	39 (26/0)	16/57	25/44
	ندارد	111 (74/0)	11/90	24/20
بزرگی طحال	دارد	35 (23/3)	8/40	22/05
	ندارد	115 (76/7)	15/03	25/28
بزرگی کبد	دارد	15 (10/0)	17/23	24/37
	ندارد	135 (90/0)	13/90	24/45
وضعیت بیمار	سانسور	54 (36/0)	-	-
	عود	19 (12/7)	-	-
	مرگ	77 (51/3)	-	-

با توجه به نمودار شماره 1a در بیماران لوسمی حاد مراجعه‌کننده، بیش‌ترین فراوانی علایم بالینی مربوط به ضعف و بیحالی 62/7 درصد، تب 51 درصد و خونریزی و کبودی با 49/3 درصد بود و کم‌ترین میزان آن مربوط به عفونت مکرر با 7/3 درصد بوده است. با توجه به نمودار شماره 1b، از تعداد 150 بیمار مبتلا، 26 درصد ورم غدد لنفاوی داشتند و برای تعداد کمی از بیماران، وجود توده در ریه آن‌ها گزارش شد. از نظر سابقه ابتلا

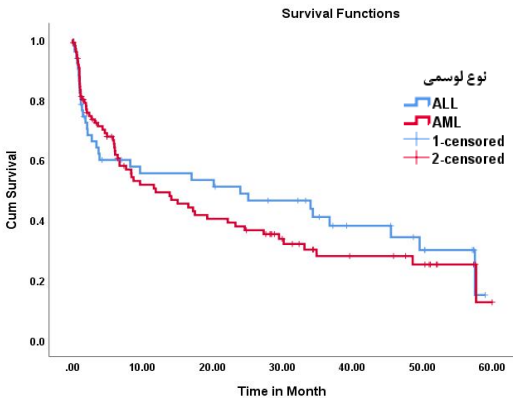
[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-13]

به سرطان، تعداد 5 بیمار(3/3 درصد) سابقه ابتلا به سرطان (دو نفر سرطان پستان، یک نفر سرطان رحم، یک نفر لوسمی میلوییید مزمن و یک نفر بیمار ALL با سابقه قبلی ابتلا به AML) و 15 بیمار (10درصد) سابقه خانوادگی ابتلا به سرطان را گزارش کردند. تعداد 43 نفر (28/7 درصد)، بیماری‌های زمینه‌ای (نظیر بیماری‌های قلبی عروقی، دیابت، فشارخون، کبدچرب، کم‌خونی، آسم و پرکاری تیروئید) داشتند. تعداد 23 بیمار(15/3 درصد) سابقه مصرف سیگار و 17 بیمار (11/3 درصد) نیز سابقه مصرف مواد مخدر داشتند. کم‌تر از 10 درصد بیماران دچار درگیری ارگان‌ها نظیر درگیری CNS (2/7 درصد)، منتژ (1/3 درصد)، ریه (2 درصد) و غیره شدند و 136 بیمار درگیری ارگان‌ها را نداشتند. بقای یک تا پنج ساله بیماران مبتلا به ALL به‌ترتیب برابر 48، 37، 22، 18 و 18 درصد و برای بیماران مبتلا به AML به‌ترتیب برابر 48، 41، 35، 32 و 29 درصد بوده است. در ادامه نمودار بقای بیماران به تفکیک نوع لوسمی آمده است (نمودار شماره3).

جهت تجزیه و تحلیل نتایج، ابتدا به تحلیل تک متغیری مدل رگرسیون کاکس برای پیشامد مورد نظر مرگ یا عود لوسمی پرداختیم و برای هر یک از متغیرها تحلیل تک متغیری را انجام دادیم (جدول شماره 2). همچنین فرض متناسب بودن مخاطرات (ph) با استفاده از باقیمانده‌های شوئنفلد بررسی شد که برای تمام متغیرها برقرار بود. همان‌طورکه ملاحظه می‌شود مخاطره مرگ یا عود بیماری به ازای بیش‌تر بودن یک واحد لگاریتم تعداد گلبول سفید خون هنگام تشخیص 7 درصد (HR=1/07)، به ازای بیش‌تر بودن یک واحد لگاریتم پلاکت خون 4 درصد (HR=1/04)، به ازای بالاتر بودن یک واحد هموگلوبین خون 0/4 درصد (HR=1/004) و به ازای بالاتر بودن یک سال سن بیمار هنگام تشخیص، 2 درصد (HR=1/02) بیش‌تر است. هم‌چنین براساس این نتایج مخاطره مرگ یا عود در بیماران مرد 61 درصد بیش‌تر از زنان (HR=1/61) و در بیماران دارای سابقه مصرف سیگار 75 درصد بیش‌تر از سایر افراد بود (HR=1/75). پس از انجام تحلیل تک متغیره، همان‌طور که در روش کار گفته شد، از روش اسپلاین جریمه شده برای بهینه سازی مدل استفاده کرده و نتیجه را با مدل خطرات متناسب کاکس مقایسه نمودیم.

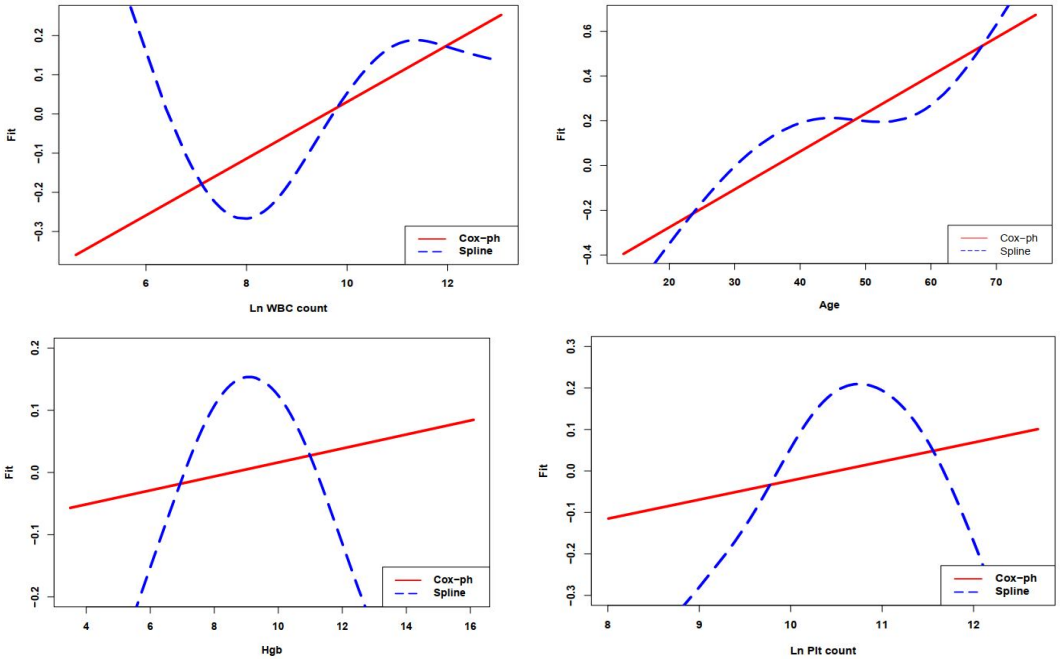


نمودار شماره 1: توزیع درصد فراوانی بیماران مبتلا به ALL، بیماران مبتلا به AML و کل بیماران مبتلا به لوسمی (Overall) برحسب a) علائم بالینی b) معاینات فیزیکی به تفکیک نوع لوسمی



نمودار شماره 2: منحنی بقای بیماران مبتلا به لوسمی برحسب نوع لوسمی

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-13]



نمودار شماره 3: برازش کاکس و اسپلاین جریمه شده در کاکس برای متغیرهای سن، تعداد گلبول های سفید، تعداد پلاکت و هموگلوبین خون

نتایج مدل چندگانه نشان می‌دهد که در هر دو مدل خطرات متناسب کاکس و اسپلاین جریمه شده تنها متغیر سن ارتباط خطی با بقای بیماران داشته است به این مفهوم که باکنترل سایر عوامل، به ازای هر سال بالاتر بودن سن بیماران هنگام تشخیص، مخاطره مرگ یا عود بیماری افزایش می‌یابد. با این حال، براساس مدل اسپلاین جریمه شده، مشاهده می‌شود متغیرهای تعداد گلبول‌های سفید، پلاکت و هموگلوبین خون اگرچه ارتباط خطی با مدت زمان بقای بیماری ندارند، اما ارتباط غیرخطی برای این متغیرها برقرار است. بدین ترتیب این عوامل نیز باید به‌عنوان عوامل مرتبط با بقای بیماری در نظر گرفته شوند و معنی‌دار نبودن این متغیرها در مدل کاکس به معنی بی‌اهمیت بودن و نبودن ارتباط بین آن‌ها با خطر مرگ یا عود بیماری نیست.

جدول شماره 2: نتایج مدل رگرسیون کاکس در تحلیل تک متغیری بقای بیماران لوسمی

متغیر	زیر گروه	اندازه اثر	خطای استاندارد	نسبت خطر (HR)	سطح معنی داری
سن (سال)	مرد	0/017	0/006	1/02	*0/012
جنسیت	زن†	0/475	0/222	1/61	*0/032
نوع لوسمی	ALL †AML	0/187	0/219	1/21	0/392
لگاریتم گلبول سفید		0/070	0/056	1/07	*<0/001
لگاریتم پلاکت		0/039	0/089	1/04	*<0/001
هموگلوبین		0/004	0/041	1/004	*<0/001
بیماری زمینه ای	دارد ندارد†	-0/339	0/240	0/71	0/157
سابقه خانوادگی سرطان	دارد ندارد†	0/172	0/351	1/19	0/624
سابقه مصرف سیگار	دارد ندارد†	0/561	0/263	1/75	*0/032
شاخص توده بدنی	کمتر از 18/5†				
	18/5-25	0/308	0/386	1/36	0/425
	25-30	0/256	0/398	1/29	0/520
	بیشتر از 30	0/221	0/438	1/25	0/614
تورم غدد لنفاوی	دارد ندارد†	-0/088	0/233	0/91	0/703
بزرگی طحال	دارد ندارد†	-0/347	0/257	0/71	0/176
بزرگی کبد	دارد ندارد†	-0/063	0/369	0/93	0/864
گروه خونی	A†				
	B	0/203	0/283	1/22	0/473
	AB	-1/057	0/613	0/35	0/085
	O	-0/131	0/263	0/88	0/619

* درسطح 0/05 معنی دار ؛ † سطح مرجع

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-13]

جدول شماره 3: مقایسه مدل چندگانه اسپلاین جریمه شده با مدل خطرات متناسب کاکس در بررسی بقای بیماران مبتلا به لوسمی

مدل	ضریب رگرسیونی	خطای معیار	سطح معنی داری
کاکس			
سن	0/017	0/006	0/007
گلبول سفید	0/028	0/061	0/644
پلاکت	0/797	0/633	0/208
هموگلوبین	-0/342	0/297	0/250
اسپلاین جریمه شده			
سن(خطی)	0/029	0/011	0/008
سن(غیر خطی)			0/002
گلبول سفید(خطی)	0/142	0/083	0/089
گلبول سفید(غیر خطی)			<0/001
پلاکت(خطی)	-3/354	2/811	0/230
پلاکت(غیر خطی)			0/017
هموگلوبین(خطی)	-0/986	1/823	0/591
هموگلوبین(غیر خطی)			0/015

جهت مقایسه برازش مدل‌ها از معیار آکائیک استفاده شد. مقدار این معیار برای مدل اسپلاین برابر 828 و برای مدل خطرات متناسب کاکس برابر 837 بود که نشان می‌دهد مدل اسپلاین جریمه شده مقدار آکائیک کم‌تر و در نتیجه برازش بهتری نسبت به مدل خطرات متناسب کاکس داشته است. نمودار شماره 3 برازش مدل اسپلاین جریمه شده را در برابر مدل خطرات متناسب کاکس برای متغیرهای سن و لگاریتم تعداد گلبول‌های سفید، لگاریتم پلاکت و هموگلوبین خون نشان می‌دهد. در این نمودار مدل خطرات متناسب کاکس با رنگ قرمز و مدل اسپلاین جریمه شده با رنگ آبی نشان داده شده است. همان‌گونه که مشاهده می‌شود، مدل خطرات متناسب تنها می‌تواند ارتباط خطی را نشان دهد و برای بررسی ارتباطات غیرخطی انعطاف‌پذیری لازم را ندارد. در حالی که مدل اسپلاین جریمه شده، انعطاف‌پذیری بیش‌تری داشته و توانسته است روابط غیر خطی را نیز در نظر گرفته و مدل را به‌صورت دقیق‌تری برازش دهد.

بحث

پیش‌بینی سریع بقای بیماران در ابتدای درمان برای انتخاب استراتژی بهتر برای آن‌ها و تغییر آن در صورت بدتر شدن شرایط افراد مفید خواهد بود. در این مطالعه دو مدل خطرات متناسب کاکس و مدل اسپلاین جریمه شده در بررسی بقای بیماران مبتلا به لوسمی و شناسایی عوامل پیش‌آگهی آن با یکدیگر مقایسه شدند.

مدل‌های اسپلاین علاوه بر اینکه نیاز به پیش‌فرض خاصی مانند متناسب بودن مخاطرات ندارند، بلکه توانایی بررسی روابط غیر خطی را نیز دارند. در برازش مدل خطرات متناسب کاکس، تنها متغیر سن به عنوان عامل پیش‌آگهی بقای بیماران شناسایی شد در حالی‌که در مدل اسپلاین، متغیرهای تعداد گلبول‌های سفید، تعداد پلاکت و هموگلوبین خون بیماران نیز به عنوان عوامل مرتبط با بقای بیماران شناسایی شدند. بر این اساس مدل اسپلاین توانسته است ارتباطات بیش‌تری که در مدل خطرات متناسب قادر به شناسایی آن نبودیم را شناسایی کند. هم‌چنین با توجه به مقایسه دو مدل بر اساس نمودارها نیز مشاهده می‌شود که مدل اسپلاین جریمه شده انعطاف بیش‌تری داشته و برازش بهتری نسبت به مدل خطرات متناسب دارد. در مقایسه دو مدل براساس معیار آکائیک، مقدار معیار درمدل اسپلاین جریمه شده کم‌تر از مدل خطرات متناسب است، بنابراین براساس این معیار نیز برتری مدل اسپلاین جریمه شده نسبت به مدل خطرات متناسب تایید می‌شود.

روشنی و همکاران در مطالعه‌ای سه مدل اسپلاین جریمه شده، اسپلاین مکعبی محدود و اسپلاین طبیعی را با استفاده از معیار آکائیک با یکدیگر مقایسه نموده و با استفاده از شبیه‌سازی نشان دادند مدل اسپلاین جریمه شده برازش بهتری نسبت به سایر مدل‌ها داشته است(19). هم‌چنین درمطالعه انجام شده توسط Goerdten و همکاران در سال 2020 نیز نشان داده شد مدل کاکس تعمیم یافته براساس مدل‌های اسپلاین برازش بهتری نسبت به مدل خطرات متناسب کاکس داشتند(20). براین اساس و با توجه به مزایای مدل اسپلاین جریمه شده، می‌توان این مدل را به‌عنوان جایگزین مناسبی برای مدل خطرات متناسب به‌ویژه در زمان برقرار نبودن پیش‌فرض‌های مدل خطرات متناسب کاکس معرفی نمود. براساس نتایج این مطالعه، از 150 بیمار پیگیری شده 19 بیمار

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-13]

(12/7 درصد) عود داشتند، 77 بیمار (51/3 درصد) فوت شدند. در مطالعه انجام شده در سال 2015 در هند بر روی بیماران AML، بیش از 47 درصد بیماران عود داشتند که نشان می‌دهد میزان عود این بیماری در سایر کشورها متفاوت با کشور ما است(21). علت این تفاوت می‌تواند تفاوت در ژنتیک افراد یا تفاوت در امکانات پزشکی کشورهای مختلف باشد. در مطالعه صفار و همکاران بر روی بیماران AML، 62/33 درصد بیماران، حادثه مرگ را تجربه کرده بودند که تفاوت زیادی با مطالعه‌ی حاضر نداشت(13). تعداد 52 نفر (34/7 درصد) از بیماران مبتلا به لوسمی لنفوبلاستیک حاد (ALL) و تعداد 98 نفر (65/3 درصد) مبتلا به لوسمی میلوبلاستیک حاد (AML) بودند. در مطالعه‌ای که توسط سایه میری و همکاران بر روی بیماران مبتلا به لوسمی حاد بعد از پیوند مغز استخوان انجام شد نیز نسبت بیماران مبتلا به AML بیش‌تر از بیماران ALL بود که با مطالعه ما همخوانی داشت(22). در مطالعه چند مرکزی انجام شده در آمریکا نیز نسبت بیماران مبتلا به AML بیش‌تر از بیماران مبتلا به ALL بود(23). اما در مطالعه حسینی تشنیزی و همکاران در اصفهان، 51/8 درصد بیماران مبتلا به ALL و 48/2 درصد مبتلا به AML بودند که متفاوت با مطالعه ما بود(24). این تفاوت می‌تواند به علت تفاوت در جمعیت مورد بررسی این مطالعات باشد. تعداد 95 نفر (63/3 درصد) از بیماران مرد و باقی زن بودند. در مطالعات انجام شده در تهران، شیراز و اصفهان نیز شیوع بیماری در مردان بیش از زنان بوده است(24،25). آمارهای منتشرشده توسط سازمان ملی سرطان ایالات متحده آمریکا و مرکز تحقیقات سرطان انگلستان (United Kingdom) در سال 2022 نشان می‌دهد که حدود 60 تا 62 درصد موارد بروز انواع لوسمی در آمریکا و انگلستان در مردان بوده که مشابه مطالعه‌ی حاضر است(2،26). هم‌چنین در مطالعه انجام شده در چین نیز، نسبت ابتلا به این بیماری در مردان بیش‌تر از زنان بود(27). بنابراین در اغلب مناطق، میزان بروز لوسمی در مردان بیش‌تر از زنان است که این مساله می‌تواند به علت تفاوت‌های ژنتیکی و یا شرایط شغلی متفاوت در مردان باشد.

میانگین سنی بیماران ALL برابر 16/25±38/45 و در بیماران AML برابر 15/98±35/31 بود. بیش‌ترین فراوانی بیماران در گروه سنی 20 تا 35 سال مشاهده شد. در مطالعه حسینی تشنیزی و همکاران در اصفهان، میانگین سن بیماران ALL برابر 23 سال و برای بیماران AML برابر 42 سال بود که با مطالعه ما تفاوت داشت(24). هم‌چنین در مطالعه کرمانی در تبریز، میانگین سنی بیماران ALL برابر 19 سال و برای بیماران AML 36 سال بود که با نتایج مطالعه ما تفاوت زیادی دارد و نشان می‌دهد سن ابتلای بیماران به لوسمی در سراسر کشور متفاوت است(28). در مطالعه‌ای در ایتالیا، فراوانی بیماری در سنین بالاتر بیش‌تر بود و بیش‌ترین فراوانی در سنین 61 تا 70 سال گزارش شد(29). این مساله نشان می‌دهد سن ابتلا به این بیماری در کشور ما کم‌تر از سایر کشورهاست.

در مطالعه حاضر، به‌صورت کلی ضعف و بی‌حالی، تب، خونریزی یا کبودی و کاهش اشتها از شایع ترین علائم بیماری بود. هم‌چنین درد مفاصل و استخوان از شایع‌ترین علایم بیماران مبتلا به ALL بوده است که در بیماران AML شیوع بسیار کم‌تری داشته است. در مطالعه‌ی صفار و همکاران، علائم عفونی، سردرد و مشکلات بصری و هم‌چنین تب، ضعف و بیحالی و کاهش وزن به‌عنوان شایع‌ترین علائم بیماری AML معرفی شدند(13).

در معاینات فیزیکی، 26 درصد بیماران دچار تورم غدد لنفاوی، 23/3درصد بزرگی طحال و 10 درصد دچار تورم کبد بودند. به‌طوری‌که بیماران مبتلا به AML بیش‌ترین فراوانی را برای بزرگی طحال داشتند و بیماران مبتلا به ALL، بیش‌تر دچار تورم غدد لنفاوی شده بودند. در مطالعه انجام شده در ایتالیا بر روی بیماران AML، 66 درصد بیماران دچار ارگانومگالی بودند که با مطالعه ما تفاوت چندانی ندارد(29). در حالی

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-13]

که در مطالعه انجام شده در هند، 10/6 درصد بیماران دچار تورم کبد و طحال و نزدیک به 30 درصد بیماران دچار بزرگی غدد لنفاوی بودند که متفاوت با مطالعه ما بود(21). بقای یک تا پنج ساله بیماران ALL به ترتیب برابر 48، 37، 22، 18 و 18 درصد و در بیماران AML به ترتیب برابر 48، 41، 35، 32 و 29 درصد بود. مطالعات انجام شده در ایران بقای 5 ساله بیماران را بیش‌تر از این مطالعه برآورد نمودند(30). در مطالعه چندمرکزی انجام شده در ایالات متحده آمریکا بقای خالص 5 ساله بیماران مبتلا به لوسمی حاد و مزمن 81 درصد برآورد شد که بسیار بیش‌تر از میزان بقای بیماران در این مطالعه است(23). میانه زمان بقای بیماران، به‌طور کلی برابر 14 ماه، در مردان 10/83 ماه و در زنان 13/5 ماه بود که بر این اساس بقای زنان بیش از مردان بود. هم‌چنین میانه زمان بقا به تفکیک نوع لوسمی نیز محاسبه شد که براساس آن میانه بقا برای بیماران ALL بیش‌تر از بیماران AML بود (14/1 ماه برای بیماران ALL و 24 ماه برای بیماران AML). در مطالعه حسینی تشنیزی و همکاران در اصفهان، میانه زمان بقا برای بیماران ALL بیش‌تر از بیماران AML به‌دست آمد که با مطالعه ما همخوانی دارد(24).

در مطالعه صفار و همکاران، میانه بقای بیماران مبتلا به AML، 17/27 ماه گزارش شد(13). در مطالعه انجام شده در چین میانه زمان بقای کلی بیماران مبتلا به AML برابر 321/5 روز و میانه زمان بقای عاری از عود بیماران 325 روز محاسبه شد و با مطالعه ما نیز همخوانی دارد(31).

در نهایت، بر اساس این مطالعه، سن افراد به‌عنوان یک عامل پیش‌آگهی برای بقای بیماران شناسایی شد. هم‌چنین در مدل اسپلاین جریمه شده نشان داده شد تعداد گلبول‌های سفید، پلاکت و هموگلوبین خون نیز از جمله عوامل پیش‌آگهی بقای بیماران مبتلا به لوسمی می‌باشند. مطالعات انجام شده در سایر کشورها بر روی بیماران AML نیز نشان داد با افزایش سن، خطر مرگ این بیماران افزایش می‌یابد(29،33-31). در مطالعه انجام شده در لس‌انجلس بر روی نوجوانان و جوانان 10 تا 39 ساله مبتلا به لوسمی ALL و AML نشان داده شده که میزان بقای بیماران در گروه‌های سنی بالاتر به‌طور معنی‌داری کاهش می‌یابد به‌طوری که میزان بقای بیماران مبتلا به ALL از 72/3 درصد در سنین 14-10 سال به 35/5 درصد در سنین 39-30 سال و بقای بیماران مبتلا به AML از 62/8 درصد در سنین 14-10 سال به 48/9 درصد در سنین 39-22 سال رسید(34). در مطالعه انجام شده در آمریکا در سال 2020 نیز، هم در بیماران ALL و هم در بیماران AML بقای بیماران در گروه‌های سنی بالاتر بسیار کم‌تر از گروه‌های سنی کم‌تر از 20 سال مشاهده شد. بر این اساس سن یکی از عوامل مهم پیش‌آگهی در لوسمی است(35).

در مطالعه انجام شده در اصفهان، متغیرهای سن و تعداد گلبول‌های سفید، به عنوان متغیرهای تاثیر گذار بر بقای بیماران لوسمی معرفی شدند(24). اکبرزاده باغبان و همکاران در سال 2016 مطالعه‌ای با هدف بررسی عوامل موثر بر بقای بیماران مبتلا به AML انجام دادند که براساس آن، فاکتورهای AST، LDH، سابقه خانوادگی، وضعیت سیگاری بودن، سن و میزان گلبول‌های سفید خون به عنوان عوامل پیش‌آگهی بقای بیماران مبتلا به AML معرفی شدند(36). مطالعه انجام شده در چین در سال 2020 نیز نشان داد سطح پایین هموگلوبین، آلبومین، تعداد لنفوسیت و پلاکت از عوامل خطر بقای عاری از عود و بقای کلی بیماران مبتلا به لوسمی میلوئیدی می باشند که با مطالعه ما همخوانی داشت(37). بنابراین عواملی نظیر وضعیت سن، تعداد گلبول‌های سفید، تعداد پلاکت و هموگلوبین خون هنگام تشخیص را می‌توان به عنوان عوامل تعیین‌کننده پیش‌آگهی بیماری معرفی کرد و پیشنهاد می‌شود پزشکان و متخصصان در انتخاب استراتژی درمانی این موارد را در نظر گیرند.

ناقص بودن پرونده بیماران طی مراجعات متعدد به ویژه در زمان عود و عدم دسترسی به سابقه بیماران بستری شده در شهرستان‌ها پیش از مراجعه به بیمارستان

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-13]

امام خمینی در تهران و هم‌چنین مواردی نظیر تغییر شماره تلفن و یا عدم پاسخ گویی بعضی بیماران جهت اطلاع از وضعیت نهایی بیماران را می‌توان به عنوان محدودیت‌های مطالعه نام برد.

References

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin 2018; 68(6): 394-424.
2. SEER NCI. Cancer Stat Facts: Leukemia 2023 [cited 2023 2023/03/18]. Available from: https://seer.cancer.gov/statfacts/html/leuks.html. Accessed May 2, 2023.
3. Koohi F s, H, Shamlou R, Eslami S, Ghojogh ZM, Kor Y, Rafiemanesh H. . Leukemia in Iran: Epidemiology and morphology trends. Asian Pac J Cancer Prev 2015; 16(17): 7759-7763.
4. Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, Mathers C, Parkin D, Piñeros M, et al. Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: GLOBOCAN sources and methods. Int J Cancer 2019; 144(8): 1941-1953.
5. Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DMJIjoc. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. Int J Cancer 2010; 127(12): 2893-2917.
6. Jafarabadi M, Mohammadi SM, Hajizadeh E, Fatemi SR. An evaluation of 5-year survival of metastatic colon and rectal cancer patients using cumulative incidence models. Koomesh 2013; 14(2): 207-214 (Persian).
7. intilie M. An introduction to competing risks analysis. Rev Esp Cardiol 2011; 64(7): 599-605.
8. Salehi M, Gohari M, Vahabi N, Zayeri F, Yahyazadeh S, Kafashian M. Comparison of artificial neural network and cox regression models in survival prediction of breast cancer patients. Journal Of Ilam University Of Medical Sciences 2013; 21(2): 120-128 (Persian).
9. Foran JM, Zhang Y, Heckman M, Luger S, Hulshizer C, Vargas E, et al. Prospective Study of Acute Myeloid Leukemia (AML) Clinical Epidemiology and Cytogenetic Risk Group in Older Adults in the ECOG-ACRIN E2906 Clinical Trial: The Acute Leukemia Epidemiology, Survival and Endpoints (ALESE) Study. Blood 2017; 130(1): 2579.
10. Park JH, Rivere I, Wang X, Senechal B, Curran K, Sauter C, et al. Abstract CT078: impact of disease burden and transplant on long-term survival after CD19 CAR therapy in adults with relapsed B-cell acute lymphoblastic leukemia. Cancer Res 2017; 77(Suppl 13): CT078.
11. Rambaldi A, Rigal-Huguet F, Zak P, Cannell P, Nie K, Zimmerman ZF, et al. Maintenance Therapy with Blinatumomab in Adults with Relapsed/Refractory B-Precursor Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL): Overall Survival in Adults Enrolled in a Phase 3 Open-Label Trial. Blood 2017; 130(Suppl1): 2552.
12. Schloemer NJ, Brickler M, Hoffmann R, Pan A, Simpson P, McFadden V, et al. Administration of dexrazoxane improves cardiac indices in children and young adults with acute myeloid leukemia (AML) while maintaining survival outcomes. J Pediatr Hematol Oncol 2017; 39(5): e254-e258.
13. Saffar A, Rahgozar M, Shahi F, Biglarian A. Survival analysis of acute myeloid leukemia.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-13]

Razi J Med Sci 2015; 22(134): 41-48 (Persian).

14. Zand A, Imani S, Saadati M, Borna H, Ziaei R, Honari H. Effect of age, gender and blood group on blood cancer types. Kowsar Medical Journal 2010; 15(2): 111-114 (Persian).
15. Kleinbaum DG, Klein M. Survival analysis. New York City: Springer; 2010.
16. Kutner MH, Nachtsheim CJ, Neter J, Li W. Applied linear statistical models. New York: McGraw-Hill; 2005.
17. Braga AL, Zanobetti A, Schwartz J. The lag structure between particulate air pollution and respiratory and cardiovascular deaths in 10 US cities. J Occup Environ Med 2001; 43(11): 927-933.
18. Govindarajulu US, Spiegelman D, Thurston SW, Ganguli B, Eisen E. Comparing smoothing techniques in Cox models for exposure–response relationships. Stat Med 2007; 26(20): 3735-3752.
19. Roshani D, Ghaderi E. Comparing smoothing techniques for fitting the nonlinear effect of covariate in Cox models. Acta Inform Med 2016; 24(1): 38-41.
20. Goerdten J, Carrière I, Muniz-Terrera G. Comparison of Cox proportional hazards regression and generalized Cox regression models applied in dementia risk prediction. Alzheimers Dement (N Y) 2020; 6(1): e12041.
21. Bahl A, Sharma A, Raina V, Kumar L, Bakhshi S, Gupta R, et al. Long-term outcomes for patients with acute myeloid leukemia: A single-center experience from AIIMS, I ndia. Asia Pac J Clin Oncol 2015; 11(3): 242-252.
22. Sayehmiri K, Almasi E, Sarokhani D, Sayehmir R, Alimoghadam K, Amini Y, et al. Prognostic factors for survival in acute leukemia patients after bone marrow transportation using Semi-Markov multi-state models in Tehran Shariati Hospital. Research in Medicine 2013; 36(5): 83-87 (Persian).
23. Bailey C, Richardson LC, Allemani C, Bonaventure A, Harewood R, Moore AR, et al. Adult leukemia survival trends in the United States by subtype: A population-based registry study of 370,994 patients diagnosed during 1995-2009. Cancer 2018; 124(19): 3856-3867.
24. Hoseini Ts, Zare S, Tazhibi M. The Evaluation Of Cox And Weibull Proportional Hazards Models And Their Applications To Identify Factors Influencing Survival Time In Acute Leukemia. JMIS 2012; 15(4): 269-278 (Persian).
25. Zakerinia M, Amirghofran S, Namdari M, Lesan Z, Pooralimohamad S, Attabac Z, et al. Relationship between exposure to pesticides and occurrence of acute leukemia in Iran. J Asian Pac J Cancer Prev 2015; 16(1): 239-244.
26. Cancer Research UK. Leukaemia (all subtypes combined) statistics 2023 [cited 2023/03/18]. Available from: https://www.cancerresearchuk.org/health-professional/cancer-statistics/statistics-by-cancer-type/leukaemia.
27. Jiang H, Ou Z, He Y, Yu M, Wu S, Li G, et al. DNA methylation markers in the diagnosis and prognosis of common leukemias. Signal Transduct Target Ther 2020; 5(1): 1-10.
28. Asvadi KI. Immunophenotyping of acute leukemia in northwestern Iran. IJMS 2002; 27(3): 136-138 (Persian).
29. Visani G, Bernasconi P, Boni M, Castoldi G, Ciolli S, Clavio M, et al. The prognostic value of cytogenetics is reinforced by the kind of induction/consolidation therapy in influencing the outcome of acute myeloid leukemia–analysis of 848 patients. Leukemia 2001; 15(6): 903-909.
30. Moradi G, Rasouli MA, Fathi F, Ghaderi B, Nikkhoo B, Roshani D, et al. Evaluation of the survival rate and its related factors in

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-13]

patients with leukemia in Kurdistan Province. SJKU 2018; 23(2): 12-20 (Persian).

31. Zhou F, Zhou F, Du M, Liu L, Guo T, Xia L, et al. Comprehensive prognostic scoring systems could improve the prognosis of adult acute myeloid leukemia patients. Int J Hematol 2019; 110(5): 575-583.
32. Appelbaum FR, Gundacker H, Head DR, Slovak ML, Willman CL, Godwin JE, et al. Age and acute myeloid leukemia. Blood 2006; 107(9): 3481-3485.
33. Juliusson G, Antunovic P, Derolf Å, Lehmann S, Möllgård L, Stockelberg D, et al. Age and acute myeloid leukemia: real world data on decision to treat and outcomes from the Swedish Acute Leukemia Registry. Blood 2009; 113(18): 4179-4187.
34. Wolfson J, Sun C-L, Wyatt L, Stock W, Bhatia S. Adolescents and young adults with acute lymphoblastic leukemia and acute myeloid leukemia: impact of care at specialized cancer centers on survival outcome. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2017; 26(3): 312-320.
35. Bispo JAB, Pinheiro PS, Kobetz EK. Epidemiology and Etiology of Leukemia and Lymphoma. Cold Spring Harb Perspect Med 2020; 10(6): a034819.
36. Baghban A, Hosseinifard H, Baghestani A, Ahmadi S, Tavirani M, Kokhaei PJK. Factors that affecting survival of patients with acute myeloid leukemia. Koomesh 2016; 17(3): 596-602 (Persian).
37. Xu S-S, Li S, Xu H-X, Li H, Wu C-T, Wang W-Q, et al. Haemoglobin, albumin, lymphocyte and platelet predicts postoperative survival in pancreatic cancer. World J Gastroenterol 2020; 26(8): 823-828.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-13]