

## بررسی عوامل پیش‌آگهی‌کننده بقاء در مبتلایان به سرطان مری تحت رادیوتراپی

دکتر کریم ا... حاجیان<sup>۱</sup> و دکتر صادق صداقت<sup>۲</sup>

### خلاصه

سرطان مری یکی از سرطان‌های کشنده در انسان می‌باشد. با وجود بروز بالای آن در شمال ایران و بقاء ضعیف این بیماران، هنوز اطلاعات دقیقی از عوامل پیش‌آگهی‌کننده بقاء آن در این منطقه وجود ندارد. هدف این مطالعه تعیین عوامل پیش‌آگهی‌کننده در بقاء بیماران مبتلا به سرطان مری تحت رادیوتراپی می‌باشد. این مطالعه توصیفی - تحلیلی به روش همگروهی تاریخی صورت گرفت. براساس اطلاعات پرونده بیماران مبتلا به سرطان مری که طی سال‌های ۷۵-۱۳۷۱ به مرکز پرتودرمانی شهید رجایی بابلسر مراجعه کرده بودند، ۲۳۰ بیمار با روش نمونه‌گیری آسان انتخاب شدند و در مورد آخرین وضعیت حیات پی‌گیری شده و داده‌های لازم جمع‌آوری گردید. تجزیه و تحلیل آماری داده‌ها از طریق تحلیل بقاء به روش غیر پارامتری کپلن مایر (Kaplan Meier) و مدل رگرسیونی کاکس (Model Cox Regression) انجام گرفت. نتایج نشان داد که میزان بقاء از زمان تشخیص در ۱ سالگی ۴۲ / ۰، در ۲ سالگی ۲۱ / ۰، در ۳ سالگی ۱۱ / ۰ و در ۵ سالگی ۰۸ / ۰ می‌باشد. بیماران با سن ۶۴-۵۰ سال در مقایسه با سن کمتر از ۵۰ سال از میزان بقای کم‌تری برخوردار بوده و نسبت خطر به طور معنی‌داری در این گروه سنی افزایش داشته است ( $RR = 1 / 73$  و  $P < 0 / 03$ ) و نسبت خطر برای سن بالای ۶۵ سال در مقایسه با سن کمتر از ۵۰ سال، ۸۸ / ۱ بود ( $P < 0 / 01$ ). بیماران زن در مقایسه با مرد، از میزان بقاء بهتری برخوردار بوده‌اند. ( $RR = 0 / 71$  و  $P < 0 / 02$ ). به ازای افزایش هر ۱۰۰ راد دوز رادیوتراپی نسبت خطر به اندازه ۰ / ۰۱ به طور معنی‌دار کاهش داشت ( $RR = 0 / 99$  و  $P < 0 / 05$ ). به ازای هر جلسه رادیوتراپی نسبت خطر به طور معنی‌داری کاهش نشان داد ( $RR = 0 / 96$  و  $P < 0 / 0001$ ). همچنین با افزایش سطح ناحیه درمان به ازای هر سانتی‌متر مربع خطر مرگ به اندازه ۲ در هزار به طور معنی‌داری افزایش یافت ( $RR = 1 / 002$  و  $P < 0 / 04$ ). اختلاف معنی‌داری در نسبت خطر بیماران با موقعیت آناتومیک تومور در ۱۳ میانی و ۱۳ تحتانی در مقایسه با ۱۳ فوقانی، نوع هیستولوژیک تومور و روش ترکیب درمانی (پرتودرمانی و شیمی‌درمانی) در مقایسه با فقط پرتودرمانی مشاهده نشد ( $P > 0 / 05$ ). بر اساس نتایج این پژوهش گرچه میزان بقاء با سن، جنس، دوز رادیوتراپی، تعداد جلسات رادیوتراپی و سطح ناحیه درمان رابطه معنی‌دار دارد ولی به طور کلی پیش‌آگهی این نئوپلاسم ضعیف می‌باشد. برای مقایسه دقیق‌تر اثرات روش‌های درمانی مختلف، کارآزمایی‌های بالینی تصادفی شده با نمونه کافی پیشنهاد می‌شود.

۱- دانشیار آمار زیستی، گروه پزشکی اجتماعی ۲- استادیار و متخصص انکولوژی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی بابل

#### مقدمه

از نظر اپیدمیولوژیک، شمال ایران در موقعیت جغرافیایی ویژه خط کمربندی آسیایی سرطان مری قرار دارد و دارای میزان بروز بالایی در مقایسه با آمارهای جهانی است. بررسی‌های انجام شده در کشورهای مختلف جهان نشان می‌دهد که سرطان مری از میزان بقاء بسیار ضعیفی برخوردار است (۲۱، ۵). در ایران و در بسیاری از کشورهای پیشرفته، رادیوتراپی یکی از روش‌های درمانی سرطان مری می‌باشد. در مطالعات انجام شده در کشورهای غربی، در مورد روش‌های مختلف درمانی سرطان مری، میزان بقاء ۵۰ درصد بیماران کمتر از ۱۰ ماه و میزان بقاء ۵ ساله کمتر از ۱۰ درصد گزارش شده است (۲۱، ۵). اگرچه در اثر پیشرفت روش‌های جراحی و افزایش خدمات بعد از عمل، مرگ میر بعد از عمل جراحی در دهه‌های اخیر کاهش یافته است ولی میزان بقاء آن در کشورهای غربی اندکی افزایش داشته است (۶). از آن جایی که در درمان سرطان مری، اثربخشی رادیوتراپی، جراحی و شیمی‌درمانی به تنهایی در میزان بقاء ضعیف است لذا، ترکیب درمانی رادیوتراپی با جراحی (بعد یا قبل از عمل) یا با شیمی‌درمانی پیشنهاد شده است ولی اثربخشی آنها هنوز مورد بحث است. در بیشتر موارد ترکیب درمانی رادیوتراپی قبل از عمل و جراحی انجام می‌شود. در چندین مطالعه مشاهده‌ای نشان داده شده است که مجاورت درمان رادیوتراپی با جراحی یا شیمی‌درمانی می‌تواند میزان بقاء را افزایش دهد (۲۵، ۲۲، ۵) ولی مطالعات کارآزمایی تصادفی شده چنین مزیتی را به طور سازگار تأیید نمی‌کنند (۱۳، ۱۱). به طور کلی پیش‌آگهی این نئوپلاسم نه تنها به درمان، بلکه به دیگر فاکتورهای مربوط به تومور مانند اندازه، نوع هیستولوژیک، درجه متاستاز و عمق نفوذ تومور نیز بستگی دارد (۳۱). از میان عوامل پیش‌آگهی‌کننده بقاء بیماران مبتلا به سرطان مری، نقش مرحله (stage) بیماری به وضوح بیان شده است، ولی تأثیر عوامل پیش‌آگهی‌کننده متعدد در میزان بقاء پیچیده بوده و ممکن است به چندین متغیر جمعیت شناختی، بالینی و آسیب‌شناسی و دیگر متغیرهای مربوط به تومور و میزان ارتباط داشته باشد. بنابراین ضروری است که برای چنین نئوپلاسم بدخیمی دانش فعلی عوامل پیش‌آگهی‌کننده آن با توجه به شرایط و موقعیت‌های اقلیمی مختلف مورد ارزیابی قرار گیرد تا با شناسایی دقیق‌تر و با تغییر و کنترل احتمالی پاره‌ای از این عوامل شانس، میزان بقاء را افزایش داد. گرچه مرکز پرتودرمانی شهید رجایی بابلسر دارای سابقه‌ای طولانی در ارائه خدمات درمانی به انواع بیماران سرطانی، به ویژه مبتلایان به سرطان مری می‌باشد، ولی تاکنون در این مرکز مطالعه‌ای در مورد عوامل پیش‌آگهی‌کننده بیماران مبتلا به سرطان مری

تحت رادیو تراپی انجام نگرفته است. هدف از این بررسی، تعیین عوامل پیش‌آگهی‌کننده در بقاء بیماران مبتلا به سرطان مری تحت رادیوتراپی می‌باشد.

## مواد و روش‌ها

این بررسی به روش همگروهی تاریخی (historical cohort) بر روی بیمارانی که در سال‌های ۱۳۷۱ تا ۱۳۷۵ با تشخیص سرطان مری در مرکز پرتو درمانی شهید رجایی بابلسر تحت درمان قرار گرفته بودند، انجام شد و این بیماران، در سال

۱۳۷۷-۷۸ جهت تعیین آخرین وضعیت حیات (فوت یا زنده ماندن) مورد پی‌گیری قرار گرفتند.

مرحله اول انتخاب بیماران به صورت سرشماری بود. پرونده بیماران با تشخیص سرطان مری از میان بیماران مراجعه کننده در سال‌های ۱۳۷۱-۷۵ مجزا گردید که جمعاً ۵۲۳ نفر بودند و داده‌های پایه جمع‌آوری گردید. این داده‌ها شامل متغیرهای سن، جنس، محل سکونت، موقعیت درگیری تومور، اطلاعات آسیب‌شناسی، تاریخ تشخیص، نوع هیستولوژیک تومور، نوع درمان، دوز درمان رادیوتراپی، اندازه ناحیه درمان، تعداد جلسات رادیوتراپی از پرونده بیماران بوسیله فرم مخصوصی استخراج گردید. نهایتاً در پی‌گیری وضعیت حیات که در سال ۱۳۷۷-۷۸ صورت گرفت، به دلیل کامل نبودن آدرس بیماران و یا تغییر آدرس، ۲۳۰ نفر با استفاده از نمونه‌گیری (آسان) برحسب دسترسی به آدرس دقیق و پاسخ به مکاتبه پستی یا تلفنی با خانواده آنان مورد مطالعه قرار گرفتند. از آن جایی که هدف اصلی مطالعه تعیین دوره بقاء بیماران بود، در پی‌گیری از آخرین وضعیت بیماران اطلاعات لازم در مورد تاریخ فوت بیماران (در صورت فوت) و یا آخرین تاریخ زنده ماندن جمع‌آوری گردید. متغیر وابسته مورد مطالعه دوره بقاء بیماران از زمان تشخیص آسیب‌شناسی تا تاریخ فوت یا تاریخ آخرین وضعیت زنده بودن و متغیر نشانگر آخرین وضعیت حیات بیمار (فوت شده یا زنده) بود. تجزیه و تحلیل آماری داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار آماری انجام شد. از آن جایی که داده‌های زمان بقاء از نوع داده‌های ناتمام (censored data) بود، در تجزیه و تحلیل آماری از آنالیز بقاء استفاده شد و میزان بقاء به روش غیرپارامتری کپلن مایر (Kaplan Meier) محاسبه گردید. برای تعیین نسبت خطر عوامل پیش‌آگهی‌کننده از مدل رگرسیونی کاکس (Cox Regression Model) استفاده گردید

(۹). با استفاده از برآورد ضرایب مدل، نسبت خطر عوامل پیش‌آگهی‌کننده در بقاء بیماران تعیین گردید و فاصله اطمینان ۹۵ درصد آن و سطح معنی‌داری P محاسبه گردید.

## یافته‌ها

میانگین سن ۲۳۰ نفر بیماران پی‌گیری شده ۶۲ سال و با انحراف معیار ۱۱ سال بود. شایع‌ترین رده سنی مبتلایان ۶۹-۶۰ سال بود و ۵۹ درصد بیماران مرد و ۴۱ درصد زن بودند. نوع هیستولوژیک تومور در ۴ / ۸ درصد از نوع آدینو کارسینوما و

۶ / ۹۱ درصد از نوع کارسینوم سلول سنگفرشی (SCC) بود. اندازه ناحیه درمان رادیوتراپی به طور متوسط (انحراف معیار)  $148 \text{ cm}^2$  (۸۰)، تعداد جلسات رادیوتراپی به طور متوسط (انحراف معیار) ۲۲ (۸) جلسه و میانگین (انحراف معیار) دوز رادیوتراپی نیز  $4500 \text{ cGy}$  (۱۷۰۰) بود. به طور کلی میزان بقا ۱ ساله ۴۲ / ۰، ۲ ساله ۲۱ / ۰، ۳ ساله ۱۱ / ۰ و ۵ ساله ۰۸ / ۰ به دست آمد. جدول ۱ نشانگر آن است که میزان بقا یک ساله بیماران کمتر از ۵۰ سال ۵۰ / ۰ است، در حالی که میزان بقا بیماران رده سنی ۶۴-۵۰ سال ۴۱ / ۰ و بیماران بیش از ۶۵ سال ۴۲ / ۰ بود. نمودار ۱ منحنی بقا بیماران را در سه گروه سنی نشان می‌دهد که در سال اول بعد از تشخیص با شتاب زیاد کاهش می‌یابد و بیماران کمتر از ۵۰ سال از وضعیت بقا طولانی‌تر در مقایسه با دو گروه سنی دیگر برخوردار هستند.

جدول ۲ ضرایب مدل رگرسیونی کاکس و نسبت خطر و حدود اطمینان ۹۵ درصد نسبت خطر را برای هر یک از سطوح متغیرها در مقایسه با سطح پایه نشان می‌دهد. در بیماران با رده سنی ۶۴-۵۰ سال در مقایسه با سن کمتر از ۵۰ سال، نسبت خطر به طور معنی‌داری افزایش داشت ( $RR = 1 / 73$  و  $P < 0 / 03$ ) و نسبت خطر برای سن بالای ۶۵ سال در مقایسه با سن کمتر از ۵۰ سال، برابر ۱ / ۸۸ بود ( $P < 0 / 01$ ). بیماران زن در مقایسه با بیماران مرد از میزان بقای بهتری برخوردار بودند

( $RR = 0 / 71$  و  $P < 0 / 02$ ). خطر نسبی موقعیت آناتومیک تومور در ۱۳ میانی در مقایسه با ۱۳ فوقانی برابر  $RR = 0 / 83$  است ( $P > 0 / 41$ ) و همچنین خطر نسبی ۱۳ تحتانی در مقایسه با ۱۳ فوقانی برابر  $RR = 0 / 74$  می‌باشد ( $P > 0 / 20$ ) می‌باشد ولی اثر موقعیت آناتومیک تومور در میزان بقا از نظر آماری معنی‌دار نبود. نوع هیستولوژیک تومور، SCC در مقابل آدینو کارسینوما، نسبت خطر را به اندازه ۱۱ درصد ( $RR = 1 / 11$ ) افزایش می‌داد که از نظر آماری اختلاف معنی‌دار نبود

( $P > 0 / 66$ ). اختلاف آماری معنی‌داری بین میزان بقا بیماران تحت ترکیب درمانی (پرتودرمانی و شیمی درمانی) و بیمارانی که فقط تحت پرتودرمانی بودند وجود نداشت ( $RR = 1 / 05$ ،  $P > 0 / 74$ ).

**جدول ۱:** میزان بقا بیماران مبتلا به سرطان مری از زمان تشخیص و خطای معیار آن (SE) بر حسب گروه‌های سنی در مراجعه کنندگان به مرکز پرتو درمانی شهید رجایی بابلسر (۷۵-۱۳۷۱)

گروه‌های	کمتر از ۵۰ سال	۶۴ - ۵۰ سال	۶۵ سال
----------	----------------	-------------	--------

SE	میزان بقاء	SE	میزان بقاء	SE	میزان بقاء	سنی بقاء از زمان تشخیص (ماه)
/ ۰.۳	۰ / ۹۶	/ ۰.۲	۰ / ۹۷	/ ۰.۳	۰ / ۹۶	۱
۰	۰ / ۸۴	۰	۰ / ۸۹	۰	۰ / ۸۵	۳
/ ۰.۳	۰ / ۶۴	/ ۰.۳	۰ / ۶۶	/ ۰.۶	۰ / ۷۱	۶
۰	۰ / ۵۴	۰	۰ / ۵۰	۰	۰ / ۵۰	۹
/ ۰.۴	۰ / ۴۲	/ ۰.۵	۰ / ۴۱	/ ۰.۸	۰ / ۵۰	۱۲
۰	۰ / ۲۴	۰	۰ / ۲۴	۰	۰ / ۵۰	۱۸
/ ۰.۵	۰ / ۱۷	/ ۰.۵	۰ / ۱۹	/ ۰.۹	۰ / ۳۹	۲۴
۰	۰ / ۱۱	۰	۰ / ۱۵	۰	۰ / ۳۶	۳۰
/ ۰.۴	۰ / ۰.۶	/ ۰.۵	۰ / ۱۱	/ ۰.۹	۰ / ۳۲	۳۶
۰	۰ / ۰.۴	۰	۰ / ۰.۴	۰	۰ / ۲۷	۴۸
/ ۰.۴	۰ / ۰.۴	/ ۰.۵	۰ / ۰.۴	/ ۰.۹	۰ / ۲۷	۶۰
۰		۰		۰		
/ ۰.۳		/ ۰.۵		/ ۰.۹		
۰		۰		۰		
/ ۰.۳		/ ۰.۴		/ ۰.۹		
۰		۰		۰		
/ ۰.۲		/ ۰.۳		/ ۰.۹		
۰		۰		۰		
/ ۰.۲		/ ۰.۳		/ ۰.۹		
۰		۰		۰		
/ ۰.۲		/ ۰.۳		/ ۰.۹		
۰		۰		۰		

همچنین خطر مرگ بیماران تحت شیمی درمانی در مقابل پرتودرمانی تمایل به کاهش را نشان داد ( $P = 0 / 64$ ) و  $RR$  (ولی معنی‌دار نبود). خطر مرگ بیماران تحت درمان پالیاتیو در مقایسه با درمان رادیکال تمایل به افزایش را نشان می‌دهد

( $RR = 1 / 13$ ) ولی معنی‌دار نبود ( $P > 0 / 46$ ). اختلاف معنی‌داری در میزان بقاء بیماران شهری و روستایی مشاهده نشد ( $RR = 1 / 01$  و  $P > 0 / 92$ ). همان‌طور که جدول ۲ نشان می‌دهد به ازای افزایش هر ۱۰۰ راد دوز رادیوتراپی خطر به اندازه ۰ / ۰۱ به طور معنی‌دار کاهش یافته است ( $RR = 0 / 99$  و  $P < 0 / 05$ ). همچنین افزایش سطح ناحیه درمان به ازای هر سانتی‌متر مربع خطر مرگ را به اندازه ۲ در هزار به طور معنی‌داری افزایش داده است ( $RR = 1 / 002$  و  $P < 0 / 04$ ). تعداد جلسات رادیوتراپی سبب کاهش معنی‌دار نسبت خطر گردیده است ( $RR = 0 / 96$  و  $P < 0 / 0001$ ).

در مدل رگرسیونی چندگانه کاکس به روش گام به گام فقط اثر دوز درمان رادیوتراپی، تعداد جلسات رادیوتراپی و سن در میزان بقاء بیماران سبب اختلاف معنی‌دار گردیده است.

#### بحث

در این پژوهش، نتایج مدل رگرسیونی کاکس نشان می‌دهد که سن، جنس، دوز درمان رادیوتراپی، تعداد جلسات رادیوتراپی و اندازه ناحیه درمان از عامل‌های پیش‌آگهی‌کننده مهم در بقاء بیماران مبتلا به سرطان مری می‌باشند. در مورد رابطه بین جنس و میزان بقاء، نتایج این مطالعه نشان می‌دهد که بیماران زن به طور معنی‌داری از میزان بقاء بیشتری در مقایسه

جدول ۲: ضرایب مدل رگرسیونی کاکس و خطای معیار و نسبت خطر عوامل پیش‌آگهی‌کننده و حدود اطمینان ۹۵٪ آن وقتی که هر یک از متغیرها به تنهایی در مدل قرار می‌گیرند

متغیرها	ضرایب (B)	خطای معیار SE(B)	نسبت خطر RR	حدود اطمینان ۹۵٪ RR
سن <sup>۱</sup> ۶۴ - ۵۰ سال >۶۵	۰ / ۵۵ ۰ / ۶۳	۰ / ۲۵ ۰ / ۲۴	۱ / ۷۳ ۱ / ۸۸	(۲ / ۸۲ و ۱ / ۰۶) (۳ / ۰۴ و ۱ / ۱۶) *
جنس (زن در مقابل مرد)	-۰ / ۳۴	۰ / ۱۴	۰ / ۷۱	(۰ / ۵۳ و ۰ / ۹۴)
موقعیت درگیری مری <sup>۲</sup> میانی تحتانی	-۰ / ۱۹ -۰ / ۲۹	۰ / ۲۳ ۰ / ۲۳	۰ / ۸۳ ۰ / ۷۴	(۱ / ۲۹ و ۰ / ۵۳) (۱ / ۱۷ و ۰ / ۴۷)
نوع هیستولوژی در مقابل آدینوکارسینوما	۰ / ۱۱	۰ / ۲۵	۱ / ۱۱	(۱ / ۸۳ و ۰ / ۶۸)
روش درمانی <sup>۳</sup> پرتو درمانی + شیمی درمانی	۰ / ۰۵۰	۰ / ۱۴	۱ / ۰۵	(۱ / ۳۹ و ۰ / ۷۹)
نوع درمان پالیاتیو در مقابل درمان رادیکال	۰ / ۱۳	۰ / ۱۷	۱ / ۱۳	(۱ / ۵۹ و ۰ / ۸۱)
دوز رادیوتراپی <sup>۴</sup>	/ ۰۰۸ -۰	۰ / ۰۰۴	۰ / ۹۹	(۱ و ۰ / ۹۸) *
اندازه ناحیه درمان <sup>۵</sup>	۰ / ۰۰۲	۰ / ۰۰۱	۱ / ۰۰۲	(۱ / ۰۰۴ و ۱ / ۰۰۱) *(۱)
تعداد دفعات رادیوتراپی	/ ۰۳۵ -۰	۰ / ۰۰۸	۰ / ۹۶	(۰ / ۹۴ و ۰ / ۹۸) **
منطقه سکونت روستایی در مقابل شهری	۰ / ۰۰۹	۰ / ۱۴	۱ / ۰۱	(۱ / ۳۳ و ۰ / ۷۶)

$$**P < 0.01, *P < 0.05$$

۱. برای سن، گروه مورد مقایسه سن کمتر از ۵۰ سال است.
۲. برای موقعیت درگیری تومور، گروه مورد مقایسه موقعیت درگیری ۱۳ فوقانی است
۳. برای روش ترکیب درمانی و شمی درمانی، گروه مورد مقایسه پرتو درمانی تنها است.
۴. برای دوز رادیوتراپی، نسبت خطر به ازای افزایش هر ۱۰۰ راد (cGy) دوز رادیوتراپی محاسبه شده است.
۵. برای ناحیه درمان، نسبت خطر به ازای افزایش هر سانتی متر مربع ناحیه درمان محاسبه شده است.

زمان (ماه)

نمودار ۱: میزان بقای بیماران مبتلا به سرطان مری بر حسب سن در مراجعه کنندگان به مرکز پرتودرمانی بابلسر (۱۳۷۱-۷۵)

با بیماران مرد برخوردار بوده‌اند. در مطالعه Sugimachi و همکاران (۱۹۸۶) نیز میزان بقای زنان در مقایسه با مردان از نسبت مطلوب‌تری برخوردار بوده است (۳۲). در مطالعه‌ای دیگر که توسط Shimada و همکاران (۱۹۹۹) در ژاپن انجام شد، در تحلیل تک متغیره و چند متغیره، جنس به عنوان یک عامل مؤثر بر بقای مشاهده شده است (۲۹). در مطالعه Kinoshita و همکاران (۱۹۸۲) میزان بقا ۵ ساله بیماران زن تقریباً دو برابر بیماران مرد بوده است (۱۴) که با نتایج این بررسی همخوانی و سازگاری دارند. اما در مطالعات انجام شده توسط Kolh و همکاران (۱۹۹۹) در انگلیس (۱۵)، Malhaire و همکاران (۱۹۹۷) در فرانسه (۱۴) و نیز مطالعه Jermic و همکاران (۱۹۹۸) در انگلیس جنس به عنوان عامل مؤثر بر بقای شناخته نشده است (۱۲). همچنین در مطالعات Oliver و همکاران (۱۹۹۲)، Bluelt و همکاران (۱۹۸۷) و مطالعه Cedrquist (۱۹۷۸) اختلاف معنی داری در میزان بقای بین دو جنس مرد و زن مشاهده نشده است (۲۴، ۳، ۲). در این پژوهش بیماران با سن کمتر از ۵۰ سال از بقای طولانی‌تر و نسبتاً مطلوب‌تری برخوردار بوده‌اند. در مطالعه Launous و همکاران (۱۹۸۳) میزان بقای ۵ ساله در بیماران با سن کمتر از ۶۵ سال ۶ / ۵ درصد و در سن بالاتر از ۶۵ سال ۳ درصد بوده است (۱۶). بدین معنی است که بیماران جوان‌تر نسبتاً از میزان بقای بهتری برخوردار بوده‌اند. در مطالعه Petrequin و همکاران (۱۹۹۷) در فرانسه، در تحلیل تک متغیره، سن به عنوان عامل مؤثر بر بقای شناخته شد (۲۷) و همچنین در بررسی Stevin و همکاران (۱۹۸۹) بررسی بیماران مبتلا به سرطان مری تحت رادیوتراپی گزارش شده است که بیماران با سن بیش از ۶۵ سال از میزان بقای ضعیف‌تری برخوردار بوده‌اند (۳۰) که با نتایج این مطالعه همخوانی



دارد. در حالیکه در مطالعه Kolh و همکاران (۱۹۹۹) در انگلیس سن بیمار بر بقاء مؤثر نبوده است (۱۵). همچنین در مطالعه Giuli و همکاران (۱۹۸۰) بر روی ۲۴۰۰ بیمار مبتلا به سرطان مری سن به عنوان عامل پیش‌آگهی کننده در بقاء طولانی مدت بیماران مشاهده نشده است (۸). در مطالعه Lund و همکاران (۱۹۸۹) بیماران با سن کمتر از ۵۵ سال در مقایسه با سن ۶۴-۵۵ سال، اندکی از میزان بقاء ۵ ساله ضعیف‌تری برخوردار بوده‌اند ولی پس از ۶۵ سالگی میزان بقاء با افزایش سن کاهش داشته است (۱۹). براساس نتایج این بررسی، گرچه تومور SCC در مقایسه با آدینوکارسینوما در سال اول پس از تشخیص از میزان بقاء کم‌تری برخوردار بوده است ولی اختلاف بین نوع هیستولوژیک تومور در میزان بقاء از نظر آماری معنی دار نبود. در مطالعه‌ای که توسط Farastiere و همکاران (۱۹۹۷) در انگلستان انجام شده، تحلیل بقاء بر اساس بافت‌شناسی تومور نشان داد که تفاوتی در میزان بقاء بیماران با دو نوع متفاوت بافت‌شناسی وجود ندارد (۷). بر اساس منابع مرجع، بافت‌شناسی تومور در مری هیچ تأثیری بر روی بقاء ندارد (۲۶). همچنین در مطالعه Cederquist و همکاران (۱۹۷۸) نیز هیچگونه رابطه‌ای بین نوع هیستولوژیک تومور با میزان بقاء مشاهده نشده است (۳). در بررسی Sachallemberk و همکاران (۱۹۸۷) بر روی بیماران مبتلا به سرطان مری تحت رادیوتراپی و جراحی، اختلاف معنی‌داری در میزان بقاء آدینوکارسینوما و SCC مشاهده نشده است (۲۸). Oliver و همکاران (۱۹۹۲) و Lieberman و همکاران (۱۹۹۵) نیز گزارش نموده‌اند که نوع هیستولوژیک تومور عامل پیش‌آگهی کننده میزان بقاء بیماران نمی‌باشد (۲۴، ۱۷). بنابراین، نتایج مطالعات فوق با نتایج مطالعه حاضر همخوانی دارد.

با توجه به یافته‌های این پژوهش، گرچه موقعیت درگیری تومور در مری با میزان بقاء رابطه معنی دار نداشته است ولی میزان بقاء برای تومور واقع در ۱۳ میلی‌متری و ۱۳ تحتانی مری در مقایسه با ۱۳ فوقانی مری تمایل به افزایش داشته است. در مطالعه Cederquist و همکاران (۱۹۷۸) نیز هیچگونه رابطه‌ای بین موقعیت درگیری تومور در مری با میزان بقاء مشاهده نشده است (۳). در حالی که در مطالعه Stevin و همکاران (۱۹۸۹) بر روی بیماران سرطان مری تحت رادیوتراپی میزان بقاء ۵ ساله بیماران با ضایعه ۱۳ فوقانی ۶ / ۱۵ درصد در مقابل ۲ / ۳ درصد برای بیماران با ضایعه ۱۳ تحتانی بوده است (۳۰).

در این پژوهش بیماران تحت درمان رادیکال رادیوتراپی در مقایسه با درمان پالیاتیو از میزان بقاء بیشتری برخوردار بوده‌اند و نیز نتایج نشان می‌دهد که دوز رادیوتراپی، تعداد جلسات رادیوتراپی و اندازه سطح درمان با میزان بقاء بیماران رابطه معنی‌داری دارد. بر اساس مطالعات انجام شده اثر بخشی درمان رادیوتراپی نیز به عوامل پیش‌آگهی کننده مانند مرحله تومور، موقعیت درگیری و نوع هیستولوژیک تومور بستگی دارد. مطالعه Giuli و همکاران (۱۹۸۰) نشان داده است SCC که در موقعیت ۱۳ فوقانی مری باشد با درمان رادیوتراپی نتایج بهتری را در مقایسه با جراحی داشته است (۸). معمولاً رادیوتراپی در بیماران اجرا می‌شود که به دلیل سن بالا، تهاجم تومور و متاستاز، کاندید مناسب برای جراحی نیستند. لذا، اغلب بیماران تحت رادیوتراپی درمان می‌شوند. تاکنون

مطالعه کارآزمایی بالینی تصادفی شده که اثربخشی درمان رادیوتراپی را در مقابل جراحی مقایسه نماید صورت نگرفته است. درمان رادیکال رادیوتراپی با دوز ۵۰۰۰ تا ۶۵۰۰ سانتی گراد و برای درمان پالیاتیو با دوز کمتر از ۵۰۰۰ سانتی گراد انجام می‌گیرد. بر اساس منابع مرجع اثر بیولوژیک اشعه به مجموع دوز درمانی، تعداد جلسات (فراوانی) و طول دوره رادیوتراپی و اندازه قسمت تحت رادیوتراپی بستگی دارد (۵) که با نتایج این پژوهش همخوانی دارد. دوز اشعه بکار برده شده به این بستگی دارد که آیا شیمی درمانی یا جراحی به درمان اضافه خواهد شد یا خیر. دوزهای قطعی اشعه بین ۵۰۰۰ سانتی گراد در ۲۰ جلسه در طول ۴ هفته تا ۶۶۰۰ سانتی گراد در ۳۳ جلسه در طول ۷ هفته می‌باشد. به طور کلی دوزهای بالاتر اشعه منجر به کنترل موضعی به میزان بالاتری می‌شود (۱۸). در مورد مقایسه اثرات درمانی توأم (شیمی درمانی و پرتو درمانی) با پرتودرمانی بر اساس نتایج این بررسی، اختلاف معنی‌داری در میزان بقاء بیماران مشاهده نگردید. به طور کلی مقایسه روش‌های درمانی از طریق مطالعات مشاهده‌ای تحت تأثیر عوامل مداخله‌گر متعددی قرار می‌گیرد. خصوصاً اندیکاسیون‌های درمانی برای نوع درمان خاص می‌توانند نتایج را مخدوش کنند و در مطالعات مشاهده‌ای چنین اندیکاسیون‌هایی به سادگی قابل اندازه‌گیری نیستند. در این خصوص نتایج کارآزمایی‌های بالینی از صحت و اطمینان بیشتری برخوردار است. مطالعه Herskovic و همکاران (۱۹۹۲) در یک کارآزمایی بالینی نشان داده است که در درمان توأم (پرتودرمانی و شیمی درمانی) در مقایسه با پرتو درمانی، میزان بقاء به طور معنی‌داری افزایش داشته است (۱۰)، به طوری که به ترتیب میزان بقاء ۲ ساله ۳۸ درصد و ۱۰ درصد بوده است و همچنین Arajo و همکاران (۱۹۹۱) گزارش کرده‌اند که پرتو درمانی توأم با شیمی درمانی 5-fluorouracil، C Mitomycin و Bleomycin در مقایسه با پرتو درمانی، اندکی از میزان بقاء بهتری برخوردار بوده‌اند (۱). مطالعه Ontsu و همکاران (۱۹۹۵) نشان داد که شیمی درمانی توأم با پرتو درمانی در بیماران با تومور پیشرفته در میزان بقاء مؤثر است (۲۳). همچنین بررسی Daily و همکاران (۱۹۹۶) بر روی داده‌های مشاهده‌ای مرکز ملی سرطان آمریکا نیز نشان داده است که درمان توأم (پرتودرمانی و شیمی درمانی) در سال‌های اخیر بر میزان بقای سرطان مری در جهت افزایش بوده است (۴).

یکی از مشکلات و محدودیت‌های مهم این پژوهش نداشتن اطلاعات مربوط به stage تومور و تعداد درگیری گره‌های لنفاوی (node lymph)، اندازه تومور، عمق تهاجم تومور و اندازه تهاجم عضلانی در پرونده بیماران بود. در این مورد در مطالعات انجام شده، در خارج از کشور نقش stage تومور در میزان بقاء به عنوان عامل اساسی پیش‌آگهی‌کننده به طور وضوح بیان شده است. در بررسی Kakegawa و همکاران (۱۹۹۵) (۱۳)، Sugimachi و همکاران (۱۹۸۶) (۳۱) و Kinoshita و همکاران (۱۹۸۲) (۱۴) نقش پیش‌آگهی‌کننده عوامل فوق‌الذکر مربوط به تومور گزارش شده است.

یکی دیگر از اشکالات این پژوهش، عدم پی‌گیری کلیه بیماران مبتلا به سرطان مری مراجعه‌کننده به مرکز مورد مطالعه بوده‌است. از ۵۲۳ بیمار مراجعه‌کننده مبتلا به سرطان مری در اطلاعات اولیه، در پی‌گیری ۲۳۰ بیمار

براساس آدرس های موجود قابل دسترسی بوده‌اند. از آن جایی که اختلاف معنی‌داری از نظر توزیع متغیرهای پیش‌آگهی‌کننده بین افراد پی‌گیری شده و پی‌گیری نشده، وجود نداشته است، بنابراین بر این اساس می‌توان فرض کرد عدم دسترسی به آدرس دقیق افراد در پی‌گیری، به صورت تصادفی بوده است. زیرا توزیع متغیرهای پیش‌آگهی‌کننده در دو گروه از بیماران پی‌گیری شده و پی‌گیری نشده تقریباً یکسان بوده است. بنابراین، نتایج حاصل از بیماران مورد مطالعه به جامعه بیماران تحت درمان قابل تعمیم است. با توجه به میزان بروز بالای سرطان مری در شمال ایران، با اجرای برنامه غربالگری می‌توان در آینده میزان بقاء را بهبود بخشید. گرچه بر اساس نتایج این پژوهش میزان بقاء بیماران مبتلا به سرطان مری با سن و جنس و دوز رادیوتراپی و سطح ناحیه درمان رابطه معنی‌دار داشته ولی به طور کلی پیش‌آگهی این نئوپلاسم ضعیف بوده است. برای مقایسه دقیق‌تر اثرات روش‌های درمانی مختلف در میزان بقاء، کارآزمایی‌های بالینی تصادفی شده با نمونه کافی پیشنهاد می‌شود.

### Summary

## Prognostic Factors of Survival of Patients with Oesophageal Cancer under Radiotherapy Using Cox Regression Model Hajian K, PhD<sup>1</sup> . and Sedaghat S, MD<sup>2</sup> .

1. Associate Professor of Biostatistics, 2. Assistant Professor of Oncology, Babol University of Medical Sciences and Health Services, Babol, Iran

*Oesophageal cancer is one of the most fatal cancer in human. In spite of high incidence in the north of Iran and poor prognosis, there is no information regarding prognostic factors in this area. This study was conducted to determine prognostic factors of the survival of patients with oesophageal cancer under radiotherapy. We conducted a descriptive-analytical study using historical cohort that has been performed on the bases of information presented in medical record of patients with oesophageal cancer referred to the Shahid Rajaii radiotherapy center in Babolsar from 1992 to 1996. Out of 523 patients, we followed 230 patients in nonrandomized convenience sampling method based on the availability of the address for corresponding. The data was analysed using survival analysis by nonparametric method of Kaplan Meier and Cox regression model and the risk ratio (RR) of prognostic factors was determined. The results showed that the survival rates in patients with oesophageal cancer were 0.42 in 1 year, 0.21 in 2 years, 0.11 in 3 years and 0.08 in 5 years after diagnosis. The patients with the age of 56-64 years had poorer survival rate than ones under 50 years of age and the risk ratio in this age group has been significantly increased (RR=1.73, P=0.03); the risk ratio for patients above 65 years in comparison with patients under 50 years was 1.88 (P=0.01). The females had better survival than males significantly (RR=0.71, P=0.02). For each 100 rads dose of radiotherapy, the risk ratio was decreased by 1% (RR= 0.99, P=0.05); for each session of radiotherapy, the risk ratio was decreased by 4%*

(RR=0.96, P=0.0001); for each square centimeter surface area under radiotherapy, the risk ratio significantly increased (RR=1.002, P=0.04). We did not observed a significant difference on survival based on the type of histology, anatomical location, and the type of treatment (P>0.05). Although the survival of patients with oesophageal carcinoma has been significantly related to sex, age, radiation dose, frequency of treatment and surface size of radiotherapy, the prognosis is extremely poor. To compare various combined modality of treatment of oesophageal cancer, a more randomized clinical trials with enough sample size is suggested.

**Key words:** Oesophageal cancer, Survival rate, Prognosis factors, Radiotherapy  
*Journal of Kerman University of Medical Sciences, 2002 9(4): 222-230*

#### References:

- Araujo CM, Souhami L, Gil RA *et al* . A randomized trial comparing radiation therapy versus concomitant radiation therapy and chemotherapy in carcinoma of thoracic esophagus. *Cancer* 1991; 67(9 ): 2258-61
- Bluett MK and Sawyers JL and Healy D. Esophageal carcinoma. Improved quality of survival with resection. *Am Surg* 1987 53(3): 126-132.
- Cederqvist C, Nielsen J, Berthelsen A and Hamsen HS. Cancer of the oesophagus.I. 1002cases, survey and survival . *Acta Chir Scand* 1978 144(4): 227-31.
- Daly JM, Karnell LH and Menck HR. National cancer data base report on esophageal carcinoma. *Cancer* 1996 788 ): 18208.
- Earlam R and Cunha-Melo JR. Oesophageal squamous cell carcinoma: II. A critical view of radiotherapy. *Br J Surg*1980 ; 67(7 ): 457-461.
- Earlam R and Cunha-Melo JR. Oesophageal squamous cell carcinoma: I. A critical review of surgery . *Br J Surg* 1980 ; 67(6 ): 381-390.
- Forastiere AA, Heitmiller RF, Lee DJ *et al*. Intensive chemoradiation followed by esophagectomy for squamous cell and adenocarcinoma of the esophagus. *Cancer J Sci Am* 1997; 3(3): 144-52
- Giuli R and Gignoux M. Treatment of carcinoma of esophagus. *Ann Surg* 1980; 192(1): 44-52
- Harris EK and Albert A: Survivorship analysis for clinical studies New York, Marcel dekker Inc, 1991.
- Herskovic A, Martz K, Al-Sarraf M, *et al*. Combined chemotherapy and radiotherapy compared with radiotherapy alone in patients with cancer of the esophagus. *N Engl J Med* 1992; 326(24): 15938.
- Iizuka T, Ide H, Kakegawa T, *et al*. Preoperative radioactive therapy for esophageal carcinoma: Randomized evaluation trial in eight institutions. *Chest* 1988 965 ): 1054-8.
- Jeremic B, Shibamoto Y, Acimovic L *et al*. Accelerated hyperfractionated radiation therapy and concurrent 5-Fluorouracil/ cisplatin chemotherapy for

- locoregional squamous cell carcinoma of the thoracic esophagus. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998; 40(5 ): 1061-6.
- Takegawa T and Yamana H. Postoperative prognostic factors for carcinoma of the thoracic esophagus. *Gan to Kagaku Ryoho* 1995; 22(4): 575-90.
- Kinoshita Y, Endo M, Nakayama K, Sato H and Sato H. Clinical evaluation of ten-year survival cases after operation for upper and mid-thoracic oesophageal cancer. *Int Surg* 1982; 67(2 ): 153-161.
- Kolh P, Honore P, Gielen JL, *et al.* Analysis of factors influencing long-term survival after surgical resection for esophageal squamous cell carcinoma. *Acta Chir Belg* 1999; 99(3): 113-8.
- Launois B, Paul JL, Lygidakis NJ *et al.* Results of the surgical treatment of carcinoma of esophagus. *Surg Gynecol Obstet* 1983; 156(6): 753-60
- Lieberman MD, Shriver CD, Bleckner S and Burt M. Carcinoma of the esophagus. Prognostic significance of histologic type. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995; 109(1): 130-138.
- Ling C, Chui C, Chui C, Losasso T *et al.* Intensity-modulated radiation therapy. In: DeVita VT jr, Hellmen S, Rosenberg SA(eds). Principles and practice of oncology. 6 th ed, Philadelphia, Lippincott company, 2001; PP 777-786.
- Lund O, Hasenkam JM, Aagaard MT and Kimose HH. Time - related changes in characteristics of prognostic significance in carcinoma of the oesophagus and cardia. *Br J Surg* 1989; 76(12) : 130-137.
- Malhaire JP, Lozac'h P, Simon H *et al.* Split- Course concomitant radiochemotherapy plus surgery vs. surgery alone in squamous cell carcinoma of the esophagus. *Bull Cancer* 1997; 84(4 ): 357-67
- Muller JM, Erasmi H, Stelzner M, Zieren U and Pichlmaier H. Surgical therapy of oesophageal carcinoma. *Br J Surg* 1990; 77(8): 845-847.
- Nicks R, Green D and McClatchie G. A clinico - pathological study of some factors influencing survival in cancer of the oesophagus: A survey of ten years' experience. *Aust N Z J Surg* 1973; 43(1 ): 3-13.
- Ohtsu A, Yoshida S, Boku N, *et al.* Concurrent chemotherapy and radiation therapy for locally advanced carcinoma of the esophagus. *Jpn J Clin Oncol* 1995; 26(6 ): 261-6.
- Oliver SE, Robertson CS and Logan RF. Oesophageal cancer: a population based study of survival after treatment. *Br J Surg* 1992; 79(12) : 132-125
- Parker EF and Gregorie HB. Carcinoma of the esophagus. Long term results. *JAMA* 1976; 235(10) : 1018-20
- Peter JH and DeMeester TR. Esophagous and diaphragmatic hernia. In: Schwartz SI, Shires GT, Spencer FC, Daly JM, Fischer JE and Galloway AC(eds). Principles of surgery. 7 th ed. New York, McGraw Hill Company, 1999; PP:1084-1180 .
- Petrequin P, Huguier M, Lacaine F and Houry S. Surgically treated esophageal cancers: predictive model of survival. *Gastroenterol Clin Bio* 1977; 2(1 ): 126.

- Schattenkerk ME, Obertop H, Mud HJ, Eijkenboom WM, Van Anandel JG and Van Houten H. Survival after resection for carcinoma of the oesophagus. *Br J Surg* 1987; 74(3): 165-68. ۲۸
- Shimada Y, Imamura M, Watanabe G, *et al.* Prognostic factors of esophageal squamous cell carcinoma from the perspective of molecular biology. *Br J Cancer* 1999; 80(8): 12848. ۲۹
- Slevin NJ and Stout R. Carcinoma of esophagus: A review of 108 cases treated by radical radiotherapy. *Clin Radiol* 1989; 40(2): 200-3. ۳۰
- Sugimachi K, Inokuchi K, Kuwano H, Kai H, Okamura T and Okudaira Y. Patterns of recurrence after curative resection for carcinoma of thoracic part of the esophagus. *Surg Gynecol Obstet* 1983; 157(6): 537-540. ۳۱
- Sugimachi K, Matsuura H, Kai H, Kanematsu T, Inokuchi K and Jingu K. Prognostic factors of oesophageal carcinoma: univariate and multivariate analysis. *J Surg Oncol* 1986; 31(2): 108-12. ۳۲
- Wang M, Gu XZ, Yin WB, Huang GJ, Wang LJ and Zhang DW. Randomized clinical trial of the combination of preoperative irradiation and surgery in the treatment of esophageal carcinoma: Report on 206 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989; 16(2): 325-27. ۳۳