

کاربرد مدل بیماری - مرگ برای مخاطرات نیمه رقابتی در تحلیل داده‌های سرطان معده

محمد امین فرجی*، دکتر مهدی رهگذر**، دکتر نادر روشن***، دکتر اکبر بیگلریان****

چکیده

زمینه و هدف: در مطالعات سرطان، گاهی پیشامدها نیمه رقابتی هستند. در این حالت، هر بیمار بیش از یک پیشامد را تجربه می‌کند و تنها یکی از آن پیشامدها برای وی پیشامد پایانی است (برای مثال، مرگ) و با رخداد سایر پیشامدهای غیر پایانی (برای مثال، عود بیماری) رقابت می‌کند. این مطالعه با هدف تعیین اثر عوامل خطر روی زمان عود، زمان مرگ بدون عود و زمان مرگ پس از عود بیماران مبتلا به سرطان معده با استفاده از مدل بیماری - مرگ انجام شده است.

مواد و روش‌ها: این مطالعه یک مطالعه هم گروه تاریخی بود که در آن از داده‌های 200 بیمار مبتلا به سرطان معده، مراجعه کننده به بیمارستان امام خمینی طی سال‌های 1382 تا 1386، استفاده شد که تا سال 1388 پیگیری شدند. برای تحلیل داده‌ها از مدل بیماری - مرگ، با و بدون شکنندگی مشترک و با فرض نیمه مارکف، استفاده گردید. آنالیز داده‌ها با استفاده از نرم افزار R 3-4 انجام شد.

یافته‌ها: 61 نفر (30/5 درصد) از افراد مورد مطالعه دارای عود، 71 نفر (35/5 درصد) مرگ، 27 نفر (13 درصد) عود و مرگ، 34 نفر (17 درصد) عود بدون مرگ و 44 نفر (22 درصد) مرگ بدون عود داشتند. در تحلیل چند متغیره، فاصله‌های اطمینان به دست آمده نشان دادند که متغیر تعداد غدد لنفاوی روی زمان عود، متاستاز روی زمان مرگ بدون عود و مرحله بیماری روی زمان مرگ پس از عود اثر معنی دار داشتند.

نتیجه گیری: برآورد اثر متغیرها در مراحل مختلف متفاوت بدست آمد. به عبارتی، اثر عوامل خطر روی زمان مرگ بیماران قبل و بعد از پیشامد عود متفاوت بود. بنابراین پیشامد عود به عنوان یک پیشامد میانی مهم تلقی شده و باید مورد توجه درمان‌گران قرار گیرد.

واژه‌های کلیدی: مخاطرات نیمه رقابتی، مدل بیماری - مرگ، عود، سرطان معده

نویسنده پاسخگو: دکتر اکبر بیگلریان
تلفن: 22180146

E-mail: abiglarian@uswr.ac.ir

* کارشناس ارشد گروه آمار زیستی، کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشگاه علوم بهزیستی و توانبخشی

** دانشیار گروه آمار زیستی، دانشگاه علوم بهزیستی و توانبخشی

*** دانشیار بیماری‌های گوارش و کبد بالغین، گروه داخلی، بیمارستان امام خمینی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران

**** دانشیار گروه آمار زیستی، مرکز تحقیقات عوامل اجتماعی موثر بر سلامت، دانشگاه علوم بهزیستی و توانبخشی

تاریخ وصول: 1397/08/12

تاریخ پذیرش: 1397/10/09

زمینه و هدف

حالتی تعمیم یافته‌تر و غنی‌تر از مخاطرات رقابتی کلاسیک است و معمولاً تنها دو پیشامد پایانی (Terminal) و غیرپایانی (Non-Terminal) مدنظر می‌باشد، به طوریکه پیشامد پایانی، پیشامد غیرپایانی را سانسور می‌کند، اما رخ دادن پیشامد غیرپایانی مانعی برای مشاهده پیشامد پایانی نیست،¹⁶ یعنی پیشامد غیرپایانی یک علت رقیب برای پیشامد پایانی نخواهد بود.¹⁷ برای مثال، در سرطان معده، مرگ به عنوان پیشامد پایانی و عود سرطان، پیشامد غیرپایانی در نظر گرفته می‌شود. بدیهی است که اگر بیمار در طول مطالعه ابتدا مرگ را تجربه کند، دیگر زمان عود قابل مشاهده نیست؛ اما اگر ابتدا بیمار دچار عود بیماری شود، رخداد مرگ و درج زمان مرگ همچنان برای وی وجود خواهد داشت.

به هر روی، در مخاطرات نیمه رقابتی ساختار وابستگی در نظر گرفته می‌شود¹⁸ چرا که به دلیل وجود اطلاعات اضافی در مورد زمان پیشامد پایانی، انتظار بر این است که پیشامدها با هم همبستگی قوی داشته باشند؛¹⁹ بنابراین استفاده از روش‌های تحلیل مخاطرات رقابتی برای چارچوب مخاطرات نیمه‌رقابتی منجر به برآوردهای اریب و غیرقابل اعتماد می‌شوند و استفاده از روش‌هایی لازم و مفید به نظر می‌رسد که اثر عوامل خطر روی توزیع‌های حاشیه‌ای پیشامد پایانی و غیرپایانی، و همچنین همبستگی بین آنها، را به درستی برآورد کند. برای رسیدن به این هدف از دو رویکرد: 1- مدل‌های مفصل و 2- مدل‌های چند وضعیتی به ویژه مدل بیماری - مرگ (Illness-Death Model) استفاده می‌شود.²⁰ مطالعات زیادی برای تحلیل مخاطرات نیمه‌رقابتی با استفاده از مدل‌های مفصل انجام شده است.²¹⁻²⁴ در مدل‌های مفصل، توزیع حاشیه‌ای پیشامد غیرپایانی بدون فرضیات اضافی نامشخص است. این مدل‌ها، براساس متغیرهای پنهان هستند²⁵ و جانهی متغیرهای مستقل فرعی در مدل‌های مفصل دشوار است.^{19 و 26} زوو (XII) و همکارانش استدلال کردند که از چنین مدل‌هایی باید پرهیز شود و به جای آن یک رویکرد براساس مقادیر خام (قابل مشاهده)، با در نظر گرفتن یک کلاس از مدل‌های بیماری - مرگ با شکنندگی مشترک، پیشنهاد کردند.¹⁹ این مطالعه، با هدف تعیین اثر عوامل خطر روی زمان عود، زمان مرگ بدون عود و زمان مرگ پس از عود با استفاده از مدل بیماری - مرگ، بدون شکنندگی و با فرض نیمه مارکف، انجام پذیرفت.

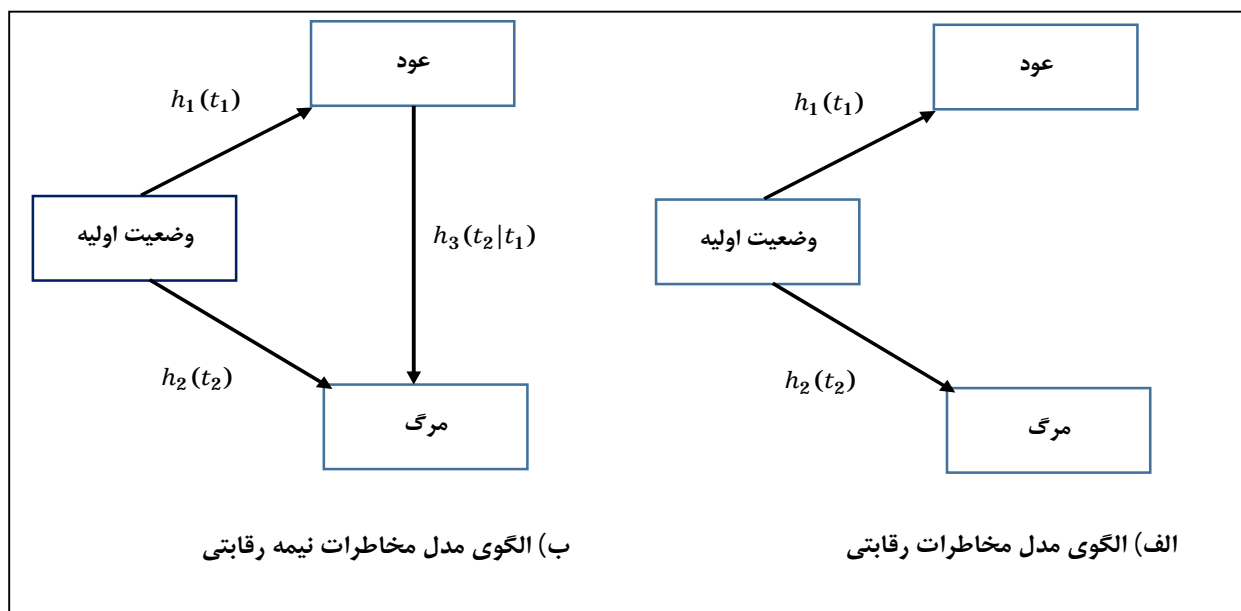
سرطان معده، به عنوان یکی از این بیماری‌ها، عبارت است از رشد بدون کنترل سلول‌های بدخیم در معده که در آن بیش‌تر افراد تا مراحل پیشرفته بیماری، علامتی ندارند¹ و به عنوان 5 سرطان کشنده در جهان و اولین عامل مرگ ناشی از سرطان در ایران شناخته شده است.² بر اساس تخمین جهانی، بیش از 930 هزار مورد جدید سرطان معده سالانه تشخیص داده می‌شود و حداقل 700 هزار نفر از این بیماری می‌میرند.³ میزان بقای 1، 3 و 5 ساله این بیماران در ایران به روش فراتحلیل به ترتیب 0/29، 0/17 و 0/17 برآورد شده است.⁴ درمان سرطان بسیار پرهزینه است به طوری که نه تنها می‌تواند زندگی و رفاه را تهدید نماید، بلکه می‌تواند امنیت مالی را به خطر اندازد.⁵ به‌عنوان یک پدیده اجتماعی، عملکردهای روزانه و فعالیت‌های اجتماعی فرد را دچار نابسامانی می‌کند و باعث مشکلاتی از قبیل اضطراب اجتماعی،⁶ مشکلات روانشناختی⁷ و در نتیجه کاهش کیفیت زندگی شود.⁸ درمان سرطان، به‌طور معمول، با سه روش جراحی، شیمی‌درمانی و رادیوتراپی انجام می‌شود که درمان این بیماری با توجه به علائم بالینی می‌تواند به کشف سریع‌تر بیماری کمک کند. اگرچه شانس بهبودی کامل بیماران وابسته به انجام جراحی است ولی زمانی که بیماری از بافت زیرمخاطی عبور می‌کند، احتمال انتشار به غدد لنفاوی و عود بیماری علی‌رغم جراحی کامل، افزایش یافته و طول عمر 5 ساله کاهش می‌یابد. در نتیجه توجه محققین به درمان‌های کمکی شامل شیمی‌درمانی و رادیوتراپی جلب شده است.⁹ نرخ‌های متفاوتی در مطالعات مختلف برای عود بیماری سرطان معده گزارش شده است که معمولاً بین 30 تا 60 درصد متغیر بوده است.^{3 و 10-13} همچنین رابطه معنی‌داری بین زمان عود و زمان مرگ بیماران مبتلا به سرطان معده گزارش شده است.¹⁴ در تحلیل داده‌های بقاء، گاهی بیش از یک پیشامد مورد نظر پژوهش‌گر است. در این حالت، هر بیمار تنها یکی از پیشامدهای ممکن را می‌تواند تا پایان مطالعه تجربه کند که با وقوع آن، پیگیری برای وی پایان پذیرفته و مشاهده پیشامدهای دیگر غیر ممکن می‌شود. این نوع چارچوب تحت عنوان مخاطرات رقابتی (Competing Risks) شناخته شده‌اند¹⁵ که در آن هر مشاهده، تنها شامل یک زمان و علت شکست (اولین شکست) است¹⁶ و پیشامدها برای هم رقیب هستند.¹⁷ مخاطرات نیمه‌رقابتی (Semi-Competing Risks)

مواد و روش‌ها

این مطالعه یک مطالعه همگروه تاریخی بود که در آن از داده‌های سرطان معده بیماران مراجعه کننده به بیمارستان امام خمینی تهران در سال 1382 تا 1386 استفاده شد که تا سال 1388 پیگیری شده بودند. بیماران که یکی از درمان‌های رایج (جراحی، شیمی درمانی و یا رادیوتراپی) را دریافت کرده بودند، وارد مطالعه شدند. بعد از دریافت فایل داده‌ها و پالایش آنها، متغیرهای جنسیت (مرد و زن)، سن در زمان تشخیص، متاستاز (دارد و ندارد)، اندازه تومور (کمتر از 3/5، 3/5-6/5 و بیش از 6/5)، مرحله بیماری (مرحله 2، مرحله 3 و مرحله 4)، درجه تمایز یافتگی تومور (خوب، متوسط و ضعیف)، تعداد غدد لنفاوی (2 و کمتر، 3 تا 6 و بیش از 6) و درمان رادیوتراپی (دارد و ندارد) به عنوان عوامل خطر روی زمان عود، زمان مرگ بدون عود و زمان مرگ پس از عود 200 بیمار بررسی شدند. داده‌های مورد نیاز بر اساس گزارش پاتولوژی و پرونده پزشکی بیماران جمع‌آوری شده و پیگیری زمان بقای بیماران براساس مراجعات دوره‌ای و یا با استفاده از تماس تلفنی تا پایان مهرماه 1388 صورت گرفته شد.²⁷ بقای بیماران از زمان تشخیص تا زمان مرگ یا پایان مطالعه و زمان عود از زمان تشخیص سرطان تا عود بر حسب ماه محاسبه گردید.

این مطالعه با کد اخلاق IR.USWR.REC.1396.119 در دانشگاه علوم بهزیستی و توانبخشی به تصویب رسید. در این مطالعه عود بیماری به عنوان پیشامد غیرپایانی و مرگ به عنوان پیشامد پایانی در نظر گرفته شد. ممکن است بیماران هیچ کدام از پیشامدها را تجربه نکنند یا یکی از پیشامدها و یا اینکه هر دو پیشامد را تجربه کنند که در حالت اخیر، ابتدا پیشامد عود باید رخ دهد. می‌توان چنین تصور نمود که بیماران در موقعیت مخاطرات نیمه‌رقابتی در حال گذار در مجموعه‌ای از حالت‌ها هستند. با گذشت زمان، یک بیمار می‌تواند به حالت عود و یا مرگ منتقل شود و اگر یک بیمار دچار عود شود، در ادامه پیامد مرگ می‌تواند برای وی رخ دهد، اما بدیهی‌است که این پیشامدها نمی‌توانند به‌طور عکس رخ دهند (تصویر 1).

به‌عبارتی اگر پیشامد پایانی اول رخ دهد، پیشامد غیرپایانی را به صورت وابسته و آگاهی‌بخش سانسور می‌کند و برای به حساب آوردن سانسورهای وابسته و بهبود بخشیدن پیش‌بینی پیشامد پایانی توسط پیشامد غیرپایانی لازم است که ارتباط دو پیشامد به‌درستی مدل شود. در این مطالعه از مدل چند وضعیتیتی بیماری - مرگ برای تحلیل داده‌های مخاطرات نیمه‌رقابتی استفاده شده است.



تصویر 1- الگوی مدل مخاطرات رقابتی و نیمه‌رقابتی در تحلیل داده‌های بقاء

وضعیت به وسیله سه تابع شدت / خطر زیر مشخص می-شود:²⁸

برای توصیف مدل چند وضعیتیتی بیماری - مرگ، اگر T_1 و T_2 زمان دو پیشامد باشند. انتقال بین سه

$$h_1(t_1) = \lim_{D \rightarrow 0} \frac{P(t_1 \leq T_1 < t_1 + D | T_1 \geq t_1, T_2 \geq t_1)}{D}; \quad t_1 > 0 \quad (1)$$

$$h_2(t_2) = \lim_{D \rightarrow 0} \frac{P(t_2 \leq T_2 < t_2 + D | T_1 \geq t_2, T_2 \geq t_2)}{D}; \quad t_2 > 0 \quad (2)$$

$$h_3(t_2 | t_1) = \lim_{D \rightarrow 0} \frac{P(t_1 \leq T_1 < t_1 + D | T_1 = t_1, T_2 \geq t_1)}{D}; \quad t_2 > t_1 > 0 \quad (3)$$

مدل رگرسیون مخاطرات متناسب وایبل استفاده شد.

برای بررسی اثر عوامل خطر روی توابع خطر سه گانه از

$$h_1(t_1 | \gamma_i, X_i) = \gamma_i h_{01}(t_1) \exp(X_i^T \beta_1) \quad t_1 > 0 \quad (4)$$

$$h_2(t_2 | \gamma_i, X_i) = \gamma_i h_{02}(t_2) \exp(X_i^T \beta_2) \quad t_1 > 0 \quad (5)$$

$$h_3(t_2 | t_1, \gamma_i, X_i) = \gamma_i h_{03}(t_2 | t_1) \exp(X_i^T \beta_3) \quad t_2 > t_1 > 0 \quad (6)$$

فعلی شخص بستگی ندارد؛ بلکه تنها به زمان سپری شده در مرحله‌ای که شخص در حال حاضر در آن قرار دارد بستگی دارد و بنابراین تابع مخاطره تنها به زمان سپری شده در مرحله فعلی بستگی دارد.

در معادلات بالا Y_i شکنندگی، X_i بردار متغیرهای مستقل، $h_{01}(t_1)$ ، $h_{02}(t_2)$ و $h_{03}(t_2|t_1)$ به ترتیب تابع خطر پایه برای زمان عود، زمان مرگ بدون عود و زمان مرگ پس از عود هستند که در این مقاله فرض شده است، دارای توزیع وایبل می‌باشند. b_1 ، b_2 و b_3 به ترتیب نشان دهنده بردار لگاریتم نسبت خطر عود، مرگ بدون عود و مرگ پس از عود می‌باشند که اثر متغیرهای مستقل را روی توابع خطر مذکور شناسایی می‌کنند. γ_i دارای توزیع گاما با میانگین 1 و واریانس q می‌باشد به طوری که واریانس شکنندگی مقدار همبستگی T_1 و T_2 را نشان می‌دهد. برای $h_{03}(t_2|t_1)$ فرض نیمه - مارکف در نظر گرفته شده است که در این حالت، خطر مرگ پس از عود وابسته به زمان اقامت ($t_2 - t_1$) می‌باشد.

یافته‌ها

در مجموع 200 بیمار مورد مطالعه قرار گرفتند. تعداد 109 نفر از بیماران (54/5 درصد) بالای 60 سال بودند، 149 نفر از آنها (74/5 درصد) مرد بودند، 61 نفر (30/5 درصد) عود را تجربه کرده بودند و برای 71 نفر (35/5 درصد) پیشامد مرگ رخ داده بود. 110 نفر از بیماران (55 درصد) در مرحله 3 بیماری قرار داشتند و درجه تمایز یافتگی تومور برای بیشتر آنها (81 نفر) متوسط بود (جدول 1). همچنین 27 نفر (13 درصد) عود و مرگ، 34 نفر (17 درصد) عود بدون مرگ و 44 نفر (22 درصد) مرگ بدون عود داشتند و میانگین و میانه بقای این بیماران به ترتیب 49 و 27 ماه به دست آمد.

$$h_3(t_2 | t_1, \gamma_i, X_i) = \gamma_i h_{03}(t_2 - t_1) \exp(X_i^T \beta_3) \quad t_2 > t_1 > 0$$

یادآوری می‌شود که در مدل‌های چند - وضعیتیتی با فرض نیمه - مارکف، احتمال گذر به مرحله بعد به وضعیت

جدول 1- توزیع بیماران مبتلا به سرطان معده بر اساس متغیرهای مورد بررسی

رخداد عود (n = 61)		رخداد مرگ (n = 71)		کل بیماران (n = 200)		زیر گروه	متغیر
درصد	تعداد	درصد	تعداد	درصد	تعداد		
52/5	32	54/9	39	54/5	109	کمتر از 60 سال	سن
47/5	29	45/1	32	45/5	91	بیشتر از 60 سال	
82	50	84/5	60	74/5	149	مرد	جنس
18	11	15/5	11	25/5	51	زن	
26/2	16	23/9	17	15/5	31	دارد	متاستاز
73/8	45	76/1	54	84/5	169	ندارد	
-	-	38	27	30/5	61	دارد	عود
		62	44	69/5	139	ندارد	
44/3	27	-	-	35/5	71	دارد	مرگ
55/7	34			64/5	129	ندارد	
23	14	11/3	8	26	52	مرحله 2	مرحله بیماری
68/9	42	69	49	55	110	مرحله 3	
8/1	5	19/7	14	19	38	مرحله 4	
26/2	16	12/7	9	16	32	کمتر از 2	تعداد غدد لنفاوی
19/7	12	18/3	13	24/5	49	3 تا 6	
54/1	33	69	49	59/5	119	بیشتر از 6	
18	11	9/9	7	14	28	خوب	درجه تمایز
36/1	22	40/8	29	40/5	81	متوسط	
26/2	16	38	27	32	64	ضعیف	یافتگی تومور
19/7	12	11/3	8	13/5	27	نامشخص	
21/3	13	22/5	16	24/5	49	کمتر از 3/5	اندازه تومور (سانتیمتر)
45/9	28	47/9	34	44/5	89	3/5 تا 5/6	
32/8	20	29/6	21	31	62	بیشتر از 6/5	
27/9	17	23/9	17	24/5	49	شده	رادیوتراپی
72/1	44	76/1	54	75/5	151	نشده	

جدول 2- نتیجه برازش مدل بیماری - مرگ با مخاطرات نیمه رقابتی، بدون شکنندگی و با فرض نیمه مارکف، به داده‌های سرطان معده

مرگ بعد از عود		مرگ بدون عود		عود سرطان		زیرگروه	متغیر			
فاصله اطمینان	نسبت مخاطره	فاصله اطمینان	نسبت مخاطره	فاصله اطمینان	نسبت مخاطره					
کران بالا	کران پایین	کران بالا	کران پایین	کران بالا	کران پایین					
9/35	0/87	2/86	3/12	0/72	1/50	3/83	0/57	1/47	> 60*	سن (سال)
									60 <	
1/05	0/01	0/10	5/04	0/65	1/80	1/79	0/02	0/19	مرد*	جنسیت
									زن	
31/87	1/02	5/70	3/83	0/78	1/73	1/40	0/23	0/57	مرحله 2*	مرحله بیماری
									مرحله 3	
5/09	0/27	1/18	3/39	0/59	1/42	1/64	0/16	0/51	> 3/5*	اندازه تومور (سانتی متر)
7/51	0/22	1/30	2/20	0/33	0/85	6/11	0/47	1/69	3/5-6/5	
									6/5 <	
4/07	0/39	1/26	0/45	0/04	0/14	-	-	-	ندارد*	متاستاز
									دارد	
1/93	0/33	0/80	3/26	0/67	1/48	0/95	0/26	0/50	-	تعداد غدد لنفاوی
4/92	0/23	1/07	3/95	0/21	0/90	1/57	0/11	0/43	خوب*	درجه تمایز
									متوسط	
2/55	0/04	0/32	6/31	0/29	1/35	6/56	0/38	1/57	ضعیف	یافتگی تومور
12/73	0/12	1/26	4/12	0/13	0/74	3/90	0/18	0/85	نامشخص	
1/16	0/02	0/17	2/26	0/46	1/01	1/47	0/15	0/47	نشده*	رادیوتراپی
									شده	

* رده مرجع

چارچوب بررسی شده‌اند که این مطالعه، با هدف تعیین اثر عوامل خطر روی زمان عود، زمان مرگ بدون عود و زمان مرگ پس از عود انجام پذیرفت.

با توجه به نتایج برازش مدل چند وضعیت‌ی بیماری - مرگ بدون شکنندگی و با فرض نیمه مارکف، متغیر تعداد غدد لنفاوی روی زمان عود، متاستاز روی زمان مرگ بدون عود و مرحله بیماری روی زمان مرگ پس از عود اثر معنی‌دار داشتند (فاصله اطمینان 95 درصد). با افزایش تعداد غدد لنفاوی درگیر، نسبت مخاطره عود بیماری 0/50 برابر می‌شود. نسبت مخاطره مرگ بدون عود افراد دارای متاستاز، 0/14 برابر افرادی بود که متاستاز نداشتند، این در حالی بود که نسبت مخاطره مرگ پس از عود افراد دارای متاستاز 1/26 برابر افراد بدون متاستاز به دست آمده بود. این دوگانگی در برآورد نسبت مخاطره، به دلیل وجود پیشامد عود است که خطر و احتمال پیشامد پایانی را تغییر داده است. نسبت مخاطره مرگ پس از عود، با افزایش سطح بیماری 5/70 برابر می‌شود، در این حالت هم نسبت مخاطره مرگ قبل و بعد از تجربه عود تغییر کرده است. نتایج برازش این مدل از نظر معنادار بودن اثر متاستاز روی بقاء (زمان مرگ) افراد در مطالعه عطف و همکارانش همسو بود،³¹ و با مطالعه برهه‌ای و همکارانش از نظر معنادار بودن اثر درمان (رادیوتراپی) روی زمان مرگ (بقاء) افراد ناهمسو بود.³²

در مطالعه دهکردی و همکارانش متغیرهای متاستاز و نوع اول درمان با بقای بیماران رابطه معنی‌دار داشت، حال آنکه در مطالعه حاضر تنها متاستاز روی بقای افراد اثر معنی‌دار داشته است.³³ نتایج این پژوهش با نتایج حاصل از پژوهش Roviello و همکارانش و همچنین پژوهش Takenaka و همکارانش ناهمسو بود؛ از این منظر که در پژوهش‌های فوق اندازه تومور روی زمان عود اثر معنی‌دار داشته است. حال آنکه در پژوهش حاضر زمان عود با اندازه تومور رابطه معنی‌دار نداشت.³⁴ و²⁵ در مطالعه‌ای دیگر، معروفی‌زاده و همکارانش با استفاده از مدل‌های کاکس و مدل‌های جمعی برای تحلیل داده‌های سرطان معده، به نتیجه‌گیری کاربری همزمان دو مدل برای درک بهتر عوامل خطر اثرگذار بر بقای بیماران دست یافتند. آنها تشخیص زود هنگام بیماران در سن جوانی و در مراحل اولیه بیماری را در افزایش بقای بیماران مبتلا به سرطان معده با اهمیت گزارش نمودند.³⁵ اما روشنایی و

ابتدا مدل بیماری - مرگ با شکنندگی مشترک و با فرض نیمه مارکف بودن به داده‌ها برازش داده شد که متغیرهای جنسیت، مرحله بیماری و درمان رادیوتراپی روی زمان مرگ پس از عود اثر معنی‌دار داشتند. به طوری که نسبت مخاطره مرگ پس از عود زنان 0/07 برابر مردان و کسانی که رادیوتراپی شده‌اند 0/05 برابر کسانی بود که رادیوتراپی نشده بودند و همچنین با افزایش مرحله بیماری نسبت مخاطره مرگ پس از عود 5/12 برابر افزایش داشت. هیچکدام از متغیرهای مورد بررسی روی زمان عود و زمان مرگ بدون عود اثر معنی‌دار نداشتند. در بررسی انجام شده در مدل چند وضعیت‌ی بیماری - مرگ با فرض نیمه مارکف بودن مشخص شد که زمان عود و زمان مرگ همبسته نبودند و با توجه به مقدار واریانس شکنندگی ($1 <$) چنین نتیجه می‌شود که بیمارانی که پیشامد عود را زودتر تجربه می‌کنند، بقای بیشتری داشته و پیامد مرگ را دیرتر تجربه می‌کنند.

در تحلیل چند متغیره با استفاده از مدل چند وضعیت‌ی بیماری - مرگ بدون شکنندگی و با فرض نیمه مارکف، فاصله اطمینان 95 درصد به دست آمده نشان داد متغیر تعداد غدد لنفاوی روی زمان عود (CI: 0/26-0/95)، متاستاز روی زمان مرگ بدون عود (CI: 0/04-0/45) و مرحله بیماری روی زمان مرگ پس از عود (CI: 1/08-31/87) اثر معنی‌دار داشتند. به عبارتی دیگر؛ نسبت مخاطره مرگ پس از عود برای بیمارانی که در مرحله 3 بیماری قرار داشتند نسبت به بیمارانی که در مرحله 2 بیماری بودند، 5/70 برابر به دست آمد. همچنین، نسبت مخاطره مرگ بدون عود بیمارانی که متاستاز داشته‌اند 0/14 افرادی است که متاستاز نداشته‌اند و با افزایش تعداد غدد لنفاوی درگیر، نسبت مخاطره عود 0/50 افزایش می‌یابد (جدول 2).

بحث و نتیجه‌گیری

گرچه عمل جراحی کامل تومور، مؤثرترین درمان سرطان معده بوده و شانس بهبودی کامل بیماران وابسته به آن است، اما عود بیماری یا به همراه متاستاز امکان‌پذیر است و عوامل مختلفی، از جمله عبور بیماری از بافت زیرمخاطی و در نتیجه احتمال انتشار به غدد لنفاوی، در ایجاد این وضعیت نقش دارند.²⁹ و³⁰ مطالعات زیادی در مورد مخاطرات نیمه‌رقابتی انجام شده است. این نوع داده‌ها در زمینه پزشکی کاربرد فراوان دارند، اما تا جایی که اطلاع هست در مورد داده‌های سرطان معده در ایران، مطالعات اندکی با این

مدل اشاره شده برای داده‌های سرطان معده مورد استفاده مجدد قرار گیرد. با توجه به یافته‌های این مطالعه، اثر عوامل خطر روی زمان مرگ بیماران قبل و بعد از پیشامد عود متفاوت به دست آمد. بنابراین پیشامد عود به عنوان یک پیشامد میانی مهم تلقی شده و باید مورد توجه درمان‌گران قرار گیرد.

تشکر و قدردانی

نویسندگان بر خود لازم می‌دانند که مراتب قدردانی خود را از تمام افراد یاری دهنده این مطالعه، به ویژه جناب آقای دکتر قدرت‌اله روشنایی که داده‌های مورد نیاز را در اختیار قرار دادند، به عمل آورند.

همکارانش در مطالعه‌ای که بر روی سرطان معده انجام دادند، با برآزش توزیع وایبول بر دو پیشامد زمانی با استفاده از تابع کاپولای کلایتون، متغیرهای جنس، اندازه تومور و مرحله پاتولوژیک تومور بر بقاء و اندازه تومور و مرحله بیماری بر عود بیماری را معنی‌دار گزارش کردند. این درحالی است که در مطالعه حاضر، مرحله بیماری روی زمان مرگ پس از عود و تعداد غدد لنفاوی درگیر بر عود بیماری اثر معنی‌داری داشت و این ناشی از نوع مدل به کار گرفته شده است که در آن پیشامد عود به عنوان یک پیشامد میانی در نظر گرفته شد.³⁶ محدودیت اصلی در مطالعه حاضر، عدم امکان پیگیری به روز بیماران و همچنین کمبود داده‌ها برای تحلیل بود. پیشنهاد می‌شود که کاربرد

Abstract**Application of Illness-Death Model for Semi-Competing Risks in Analysis Gastric Cancer Data**

Faraji M. A. MSc^{}, Rahgozar M. PhD^{**}, Roushan N. MD^{***}, Biglarian A. PhD^{****}*

(Received: 3 Nov 2018

Accepted: 30 Dec 2018)

Introduction & Objective: In cancer studies, sometimes events are semi-competing. In this case, each patient experiences more than one event, and only one of those is a terminal event (for example, death), and others are non-terminal events (for example, relapse of the disease after treatment) where the risk of death competes with the risk of a non-terminal event of relapse but not vice versa. The aim of this study was to determine the effect of risk factors on relapse time, death time without relapse, and death time after relapse in gastric cancer patients using an illness-death model.

Materials & Methods: In this historical cohort study, 200 patients with gastric cancer were studied. These patients had referred to Imam Khomeini hospital 2003 - 2007 and were followed up to October 2009. The data was analyzed by illness-death model, with and without frailty by considering semi-Markov assumption in R 3.4.3 software.

Results: Of the patients, 61 (30.5%) had relapses, 71 (35.5%) deaths, 27 (13%) relapsed and death, 34 (17%) relapsed without death and 44 (22%) was died without relapsed. In multivariate analysis, based on confidence intervals, the lymph nodes had a significant effect on the relapse time; metastasis had a significant effect on the time of death without relapse and stage of disease had a significant effect on the death time after relapse.

Conclusions: Estimates of the effect of variables were different at the stages in the model. In other words, the effect of risk factors on the time of death was different before and after of relapse occurrence. Therefore, the relapse event as an intermediate event is very important and should be considered by therapists.

Key Words: Semi-Competing Risks, Illness-Death Model, Relapse, Gastric Cancer

* *Master of Sciences of Biostatistics, Department of Biostatistics, Student Research Committee, University of Social Welfare and Rehabilitation Sciences, Tehran, Iran*

** *Associate Professor of Biostatistics, Department of Biostatistics, Social Determinants of Health Research Center, University of Social Welfare and Rehabilitation Sciences, Tehran, Iran*

*** *Associate Professor of Gastroenterology and Hepatology, Department of Internal Medicine, School of Medicine, Imam Khomeini Hospital, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran*

**** *Associate Professor of Biostatistics, Department of Biostatistics, Social Determinants of Health Research Center, University of Social Welfare and Rehabilitation Sciences, Tehran, Iran*

References

1. Biglarian A, Hajizadeh E, Kazemnejad A, Zali M. Survival analysis of gastric cancer patients using Cox model & 58; a five year study. Tehran University Medical Journal. 2009; 67(5): 317-25.
2. Saberi M, Minuchehr Z, Shahlaei M, Kheitan S. An In silico method to identify key proteins involved in the development of gastric cancer. Research in Medicine. 2017; 41(3): 199-209.
3. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. International journal of cancer. 2015; 136(5): E359-E86.
4. Akhondzadeh E, Yavari P, Mehrabi Y, Kabir A. Estimates of one, three, and five year survival rate of patients with Gastric cancer in Iran using the meta-analysis method. Iranian Journal of Epidemiology. 2015; 11(1): 1-12.
5. Bazyar M, Akbari F, Mahmoudi M. Medical and non-medical direct costs of cancers in patients hospitalized in Imam Khomeini cancer institution-2010. Journal of Hospital. 2012; 11(1): 39-50.
6. Mardani Hamooleh M, Ebrahimi E, M Mostaghaci M. The effect of psycho educational program on social anxiety among cancer patients. Modern Care Journal. 2013; 9(3): 181-9.
7. Kahrazei F, Danesh E, Hydarzadegan A. The effect of cognitive-behavioral therapy (CBT) on reduction of psychological symptoms among patients with cancer. 2012.
8. Mahmudvand H, Vahedian Ardakani J, Zargarani M, Nadri S, Obeidavi Z. Comparative study of sextuple dimensions of Quality of Life in patients with Gastric cancer after surgery with the control group. Iranian Journal of Surgery, 2016; 4: 53-61.
9. Kazemnejad A, Roshanaei G, Sedighi S. Postoperative survival estimation of gastric cancer patients in cancer institute of Tehran, Imam Khomeini hospital and its relative factors. Scientific Journal of Hamadan University of Medical Sciences. 2010; 17(3): 13-8.
10. Lin Y, Liu J, Jin L, Jiang Y. Polymorphisms in matrix metalloproteinases 2, 3, and 8 increase recurrences and mortality risk by regulating enzyme activity in gastric adenocarcinoma. Oncotarget. 2017; 8(62): 105971.
11. Yoo C, Noh S, Shin D, Choi S, Min J. Recurrence following curative resection for gastric carcinoma. British Journal of Surgery. 2000; 87(2): 236-42.
12. Uña E. Gastric cancer: predictors of recurrence when lymph-node dissection is inadequate. World journal of surgical oncology. 2009; 7(1): 69.
13. Roviello F, Marrelli D, De Manzoni G, Morgagni P, Di Leo A, Saragoni L, et al. Prospective study of peritoneal recurrence after curative surgery for gastric cancer. British journal of surgery. 2003; 90(9): 1113-9.
14. Li H, Jin X, Liu P, Hong W. Time to local recurrence as a predictor of survival in unresectable gastric cancer patients after radical gastrectomy. Oncotarget. 2017; 8(51): 89203.
15. Kleinbaum DG KM. Survival analysis: A self-learning text. Springer New York 2011; Third Edition.
16. Selle ML. Modelling of semi-competing risks using the illness-death model with shared frailty: NTNU; 2016.
17. Yu M, Yiannoutsos CT. Marginal and conditional distribution estimation from double-sampled semi-competing risks data. Scandinavian Journal of Statistics. 2015; 42(1): 87-103.
18. Jiang H, Chappell R, Fine JP. Estimating the distribution of nonterminal event time in the presence of mortality or informative dropout. Controlled clinical trials. 2003; 24(2): 135-46.
19. Xu J, Kalbfleisch JD, Tai B. Statistical analysis of illness-death processes and semicompeting risks data. Biometrics. 2010; 66(3): 716-25.
20. Jiang F, Haneuse S. A Semi-parametric transformation frailty model for semi-competing risks survival data. Scandinavian Journal of Statistics. 2017; 44(1): 112-29.
21. Hsieh J-J, Hsu C-H. Estimation of the survival function with redistribution algorithm under semi-competing risks data. Statistics & Probability Letters. 2018; 132:1-6.
22. Fine JP, Jiang H, Chappell R. On semi-competing risks data. Biometrika. 2001; 88(4): 907-19.
23. Jiang H, Fine JP, Kosorok MR, Chappell R. Pseudo self-consistent estimation of a copula model with informative censoring. Scandinavian Journal of Statistics. 2005; 32(1): 1-20.
24. Lakhal L, Rivest LP, Abdous B. Estimating survival and association in a semicompeting risks model. Biometrics. 2008; 64(1):180-8.
25. Sildnes B, Lindqvist BH. Modeling of semi-competing risks by means of first passage times of a stochastic process. Lifetime data analysis. 2018; 24(1): 153-75.
26. Han B, Yu M, Dignam JJ, Rathouz PJ. Bayesian approach for flexible modeling of semicompeting risks data. Statistics in medicine. 2014; 33(29): 5111-25.
27. Roshanaei G, Kazemnejad A, Sadighi S. Survival estimating following recurrence in gastric cancer patients and its relative factors. Koomesh. 2011; 12(3): 223-8.
28. Haneuse S, Lee KH. Semi-competing risks data analysis: Accounting for death as a competing risk when the outcome of interest is nonterminal. Circ

- Cardiovasc Qual Outcomes. 2016; 9(3):322-31. doi: 10.1161/CIRCOUTCOMES.115.001841.
29. Siewert JR, Bohcher K, Roder JD, Busch R. Prognostic relevance of systemic lymph node dissection in gastric carcinoma. *Br J Surg*. 1993; 80: 1015-1018.
30. Sadighi S, Mohagheghi MA, Haddad P, Omranipoor R, Moosavi Jarrahi AR, Meemari F, et al. Life expectancy with perioperative chemotherapy and chemoradiotherapy for locally advanced gastric adenocarcinoma. *TUMJ*. 2008; 66(9): 664-669.
31. Atoof F, Mahmoudi M, Zeraati H, Rahimi Foroushani A, Moravveji SA. Survival analysis of gastric cancer patients' referring to Emam-Khomeini hospital using Weibull cure model. *KAUMS Journal (FEYZ)*. 2011; 14(4): 405-13.
32. Barfei F, Abbasi M, Khodabakhshi R, Gohari MR. Survival analysis of patients with adenocarcinoma gastric cancer in Fayazkhsh hospital, Tehran. *Razi Journal of Medical Sciences*. 2014; 21(123): 1-9.
33. Moghimi Dehkordi B, Rajaeeard A, Tabatabaee H, Zeighami B, Safaee A, Tabeie Z. Modeling survival analysis in gastric cancer patients using the proportional hazards model of Cox. *Iranian Journal of Epidemiology*. 2007; 3(1): 19-24.
34. Takenaka R, Kawahara Y, Okada H, Hori K, Inoue M, Kawano S, et al. Risk factors associated with local recurrence of early gastric cancers after endoscopic submucosal dissection. *Gastrointestinal endoscopy*. 2008; 68(5): 887-94.
35. Maroufizadeh S, Hajizadeh E, Baghestani AR, Fatemi SR. Multivariate analysis of prognostic factors in gastric cancer patients using additive hazards regression models. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2011; 12(7): 1697-702.
36. Roshanaei G, Kazemnejad A, Sadighi S. Determination of affected risk factors on time to recurrence and death in patients with postoperative gastric cancer using copula function. *J Res Health Sci*. 2014; 14(1): 52-6.