

Evaluation of Prognostic Variables on Time to Relapse In Patients with Hodgkin's Lymphoma Using Classified Cox Model

Amir Elhaei¹, Amal Saki Malehi², Mohammad Seghatoleslami³

Article Info:

Article History:

Received: 02/16/2019

Accepted: 05/05/2019

Published: 12/21/2019

Keywords:

Hodgkin's Lymphoma

Survival Analysis

Relapse

Classified Cox Model

Abstract

Background and Objectives: Identifying the important influential factors of relapse in Hodgkin's Lymphoma is a great challenge in oncology studies. Cox regression model is a known method that could be used to evaluate the prognostic factors. This method identifies the main prognostic factors based on Proportional Hazard (PH) assumption. The aim of this study was to evaluate the stratified Cox model and assess the prognostic factors which affected the relapse time of Hodgkin's lymphoma in patients hospitalized in Ahvaz Shafa Hospital.

Material and Methods: The current study included all the cases of patients who had referred to the research center of oncology and hematology of Shafa hospital in Ahvaz Jundishapur University of medical sciences during 2002-2012. Survival time was considered from date of diagnosis to relapse (in months) after chemotherapy. Choosing the best model was based on Likelihood Ratio Test. Data analysis was performed using STATA13.

Results: The results of the stratified Cox regression model showed that the risk of relapse is 2 times higher for patients with hemoglobin lower than 10.5 ($P=0.012$). Furthermore, the patients that NLPHL was used as a biopsy method were 96 percent more likely to experience the relapse compared to CHL biopsy method ($P = 0.155$).

Conclusion: Using the stratified Cox regression model the hemoglobin less than 10.5 was identified as a main and significant prognostic factor.

Citation: Elhaei A, Saki Malehi A, Seghatoleslami M. Evaluation of Prognostic Variables on Time to Relapse In Patients with Hodgkin's Lymphoma Using Classified Cox Model. *Depiction of Health* 2019; 10(3): 227-234.

1. Department of Biostatistics and Epidemiology, School of Public Health, Ahvaz Jundishapur University of Medical Sciences, Ahvaz, Iran

2. Department of Biostatistics and Epidemiology, School of Public Health, Ahvaz Jundishapur University of Medical Sciences, Ahvaz, Iran (Email: amalsaki@gmail.com)

3. Faculty of Medicine, Ahvaz Jundishapur University of Medical Sciences, Ahvaz, Iran



بررسی عوامل موثر بر زمان عود بیماری لنفوم هوچکین با استفاده از مدل کاکس طبقه بندی شده

امیر الهائی^۱، امل ساکی مالچی^{۲*}، محمد ثقت الاسلام^۳

چکیده

زمینه و اهداف: ارزیابی متغیرهای تاثیرگذار بر عود لنفوم هوچکین یکی از مباحث مهم مطالعات بالینی است. مدل رگرسیون کاکس به عنوان یک مدل مشهور می‌تواند برای ارزیابی این فاکتورها بکار گرفته شود. این مدل براساس پیش فرض خطرات متناسب به بررسی متغیرهای پیش‌آگهی می‌پردازد. این مطالعه با هدف ارزیابی مدل کاکس طبقه‌بندی شده و کاربرد آن در شناسایی عوامل موثر بر زمان عود بیماری لنفوم هوچکین در بیماران بستری در بیمارستان شفای اهواز انجام شد.

مواد و روش‌ها: در پژوهش حاضر پرونده‌ی تمامی بیمارانی که از سال ۱۳۸۱ تا سال ۱۳۹۱ با تشخیص لنفوم هوچکین به مرکز آنکولوژی و هماتولوژی بیمارستان شفا در شهرستان اهواز مراجعه کرده بودند، مورد بررسی قرار گرفت. زمان بقاء، مدت زمان از تشخیص بیماری تا عود (بر حسب ماه) پس از درمان از طریق شیمی‌درمانی در نظر گرفته شد. انتخاب بهترین مدل با استفاده از آماره نسبت درست‌نمایی مورد بررسی قرار گرفت. تحلیل داده‌ها در نرم‌افزار STATA13 انجام شد.

یافته‌ها: نتایج حاصل از برازش مدل رگرسیون کاکس طبقه‌بندی شده نشان می‌دهد که خطر عود برای افرادی که هموگلوبین کمتر از ۱۰/۵ دارند نسبت به افرادی که هموگلوبین بالای ۱۰/۵ دارند ۲ برابر می‌باشد (P-value = ۰/۰۱۲) و برای افراد که با روش NLPHL نمونه‌برداری می‌شوند نسبت به کسانی که با روش CHL نمونه‌برداری می‌شوند ۹۶ درصد بیشتر می‌باشد (P-value = ۰/۱۵۵).

نتیجه‌گیری: با استفاده از مدل کاکس طبقه‌بندی شده بدون اثر متقابل، هموگلوبین کمتر از ۱۰/۵ یکی از عوامل مهم و معنادار بر زمان عود بیماری افراد مبتلا به لنفوم هوچکین می‌باشد.

کلیدواژه‌ها: لنفوم هوچکین، آنالیز بقاء، عود، مدل کاکس طبقه بندی شده

نحوه استناد به این مقاله: الهائی، امل، ساکی مالچی، ثقت الاسلام م. بررسی عوامل موثر بر زمان عود بیماری لنفوم هوچکین با استفاده از مدل کاکس طبقه بندی شده. تصویر سلامت ۱۳۹۸؛ ۱۰(۳): ۲۲۷-۲۳۴.

۱. گروه آمار زیستی و اپیدمیولوژی، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز، اهواز

۲. گروه آمار زیستی و اپیدمیولوژی دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز، اهواز (Email: amalsaki@gmail.com)

۳. دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز

در نظام سلامت مفید است (۱۶). در ابتدا این نوع تحلیل‌ها بیشتر برای بررسی مرگ‌ومیر افراد به‌کار می‌رفت ولی امروزه تحلیل بقاء در اکثر مطالعاتی که زمان تا وقوع یک پیشامد را بررسی می‌کنند، مورد استفاده قرار می‌گیرد (۱۷). مدل خطرات متناسب کاکس پرکاربردترین روش برای تجزیه و تحلیل داده‌های بقاء در پژوهش‌های پزشکی جهت بررسی توزیع بقای بیماران مبتلا به سرطان بر اساس تقسیم بندی‌های دموگرافیک و بالینی می‌باشد (۱۸). به دلایل پشتیبانی اکثر نرم افزارهای آماری و داشتن فرض‌های کمتر، مدل متناسب کاکس محبوبیت ویژه‌ای در بین محققین دارد. (۱۹، ۲۰). از ویژگی مهم مدل نیمه پارامتری الزامی نبودن یک توزیع احتمالی برای زمان‌های بقا و پیش فرض متناسب بودن خطر برای تمامی متغیرهای وارد شده در مدل یک فرض مهم و اساسی برای این مدل به حساب می‌آید (۲۱). در صورت مناسب بودن و در صورت برقراری این فرض تفسیر مدل نیمه-پارامتری نسبت به مدل پارامتری ساده‌تر خواهد بود. در شرایطی که پذیره اصلی این مدل یعنی پذیره متناسب بودن خطرها در طول زمان برقرار نباشد، توان این تحلیل آماری کاهش می‌یابد. (۱۸). در نتیجه استفاده از مدل رگرسیون کاکس نامعتبر می‌باشد و باید از روش‌های جایگزین از قبیل رگرسیون کاکس طبقه‌بندی شده و یا رگرسیون کاکس تعمیم یافته استفاده کرد (۱۶). پژوهش حاضر با هدف ارزیابی مدل کاکس طبقه‌بندی شده و کاربرد آن در شناسایی عوامل موثر بر عود بیماری لنفوم هوچکین انجام شد.

مواد و روش‌ها

در این مطالعه، پرونده‌ی تمامی بیماران که با تشخیص لنفوم هوچکین و در بازه زمانی فروردین ماه ۱۳۸۱ لغایت اسفند ماه ۱۳۹۱ به مرکز آنکولوژی و هماتولوژی بیمارستان شقای شهر اهواز، در استان خوزستان، مراجعه کرده بودند، مورد بررسی قرار گرفت. در مجموع ۳۸۹ بیمار وارد مطالعه شدند. ۱۳۵ پرونده به علت اطلاعات ناقص از مطالعه خارج شدند. تشخیص بالینی درگیری لنف‌نودهای بیماران در مرحله ثبت پرونده توسط دو پاتولوژیست مختلف مرکز مورد تأیید قرار گرفت. در طی این مطالعه، پرونده‌ی بیماران بررسی شده و وضعیت نهایی بیمار از لحاظ وقوع مرگ یا عود مشخص و ثبت گردید. زمان بقاء، مدت زمان از تشخیص بیماری تا عود (بر حسب ماه) پس از درمان از طریق شبیه‌ی درمانی در نظر گرفته شد. اطلاعات اولیه شامل متغیرهای دموگرافیک، مرحله‌ی سرطان، لنف‌نودها و ارگان درگیر در زمان تشخیص و نوع رژیم شبیه‌ی درمانی، مورد ارزیابی و بررسی قرار گرفتند. معیار خروج افراد از مطالعه ناقص بودن پرونده‌های کلینیکی آن‌ها بوده است. بیماران پیگیری شده دارای پرونده بایگانی بیمارستان نیز بوده و آدرس و شماره تلفن برای پیگیری‌های بعدی وجود داشت. متغیرهای کیفی به صورت

امروزه سهم بیماری‌های غیرواگیر از میزان مرگ‌ومیر افزایش یافته است. چهار نوع اصلی از بیماری‌های غیرواگیر عبارتند از بیماری‌های قلبی - عروقی، سرطان‌ها، بیماری‌های مزمن تنفسی و دیابت (۱). براساس آخرین مطالعات اپیدمیولوژیک در ایران، بعد از بیماری‌های قلبی - عروقی و حوادث، سرطان‌ها سومین عامل مرگ به حساب می‌آیند، و روزانه ۹۸ نفر به علت سرطان می‌میرند (۲، ۳). لنفوم‌ها (Lymphoma) (سرطان‌های غدد لنفاوی) حاصل بدخیم شدن لنفوسیت‌ها می‌باشند و به دو دسته‌ی اصلی لنفوم هوچکین (Hodgkin) و لنفوم غیرهوچکین (Non-hodgkin) تقسیم می‌شوند (۴). بیماری هوچکین بدخیمی کلونال سیستم لنفاوی با تظاهرات بالینی متفاوت بوده که در این بیماران با تشخیص زودرس و درمان مناسب، میزان بهبود افزایش خواهد یافت (۵). در ۲۱ سال اخیر شمار مبتلایان به این بیماری در کشورهای صنعتی به طور چشم‌گیری افزایش داشته‌است. شیوع بیماری هوچکین در نقاط مختلف دنیا وابسته به مکان جغرافیایی، سن و سطح اقتصادی - اجتماعی جامعه متفاوت است. تقریباً سالانه ۷۵۰۰ مورد جدید لنفوم هوچکین در امریکا تشخیص داده می‌شود. بروز آن به ۳/۵ مورد در هر ۱۰۰ هزار نفر جمعیت در سال میرسد (۶، ۷). این مقدار در کشورهای آسیایی کم‌تر است و لنفوم هوچکین ۲۰ تا ۳۰ درصد همه لنفوم‌ها را تشکیل می‌دهد (۸). این بیماری دارای دو نقطه اوج سنی می‌باشد: اولین نقطه اوج آن سن ۳۴-۱۵ و دومین نقطه اوج آن پس از ۵۵ سال است (۹، ۱۰). مطالعات بسیاری در زمینه سبب‌شناسی لنفوم هوچکین انجام شده‌است؛ اما علت اصلی بیماری هوچکین هم‌چنان ناشناخته است. از جمله تئوری‌های مطرح درباره علت ابتلا به این بیماری عفونت با ویروس اِپشتاین بار (Epstein-Barr virus) است (۱۱). شیوع هوچکین در بین مردان بیش‌تر از زنان بوده و این نسبت تقریباً ۹ به ۶ است. میزان مرگ بیماران مبتلا به لنفوم هوچکین در سال‌های اخیر کاهش یافته، به طوری که میزان بقای ۵ ساله‌ی آن‌ها از ۴۱ درصد به ۷۸ درصد رسیده است (۱۲). علی‌رغم نتایج درمانی مطلوب، تمایل به بروز این بیماری در سال‌های فعال زندگی و عوارض جانبی آن، لزوم انجام مطالعات مرتبط با این بیماری را توجیه می‌کند. عود تومور به عوامل مختلفی بستگی دارد از جمله جنسیت، سن بیمار، درجه‌ی بیماری و نوع درمان وابسته است که شناسایی این عوامل و میزان تاثیرگذاری آنها بر عود بیماری، در ارائه درمان‌های مناسب حائز اهمیت خواهد بود (۱۳، ۱۴). با توجه به عدم آمار دقیق از وضعیت بیماران مبتلا به لنفوم هوچکین و روش‌های متداول درمان آن و وضعیت پاسخ دهی بیماران، و ارتباط بعضی متغیرها مانند سن، جنس، محل لنف‌نودها، مرحله بیماری و غیره، بررسی میزان بقای بیماران مبتلا به لنفوم هوچکین لازم می‌باشد (۱۵).

تجزیه و تحلیل بقا یکی از روش‌های آماری برای بررسی طول مدت رخداد وقایع است و برای مطالعه بسیاری از پیشامدها

(۹۱-۲۲) ۵۲ و برای بیماران زن (۱۹-۷۰) ۳۷ ماه می باشد. رژیم شیمی درمانی (۸۵/۵ درصد) ۲۱۸ نفر از بیماران (ABVD (Adriamycin, Bleomycin, Vinblastin, Dacarbazin) بوده است. سطح هموگلوبین (۴۶/۱ درصد) ۱۱۷ نفر از افراد زیر ۱۰/۵ بود. در نمونه تحت بررسی (۶۳/۴ درصد) ۱۶۱ نفر از افراد در محل گردن، (۷/۱ درصد) ۱۸ نفر از افراد در زیر بغل، (۴/۳ درصد) ۱۱ نفر از افراد در محل کشاله ران و (۱۶/۵ درصد) ۴۲ نفر از افراد در سایر مکانها درگیری داشتند. (جدول ۱).

تعداد (درصد) گزارش شده‌اند. تحلیل توصیفی داده‌ها با استفاده از نرم افزار SPSS نسخه ۲۲ صورت گرفت. برازش مدل رگرسیون کاکس طبقه بندی شده در محیط نرم افزار STATA نسخه ۱۳ انجام شد.

یافته‌ها

۵۷ درصد بیماران مرد و بقیه زن بودند. میانه سنی کل افراد حاضر (۷۵ - ۳) ۲۴ سال بود. میانه زمان عود برای بیماران مرد

جدول ۱. فراوانی و درصد فراوانی بیماران مبتلا به لنفوم هوچکین به تفکیک متغیرهای موثر بر این بیماری

متغیر	تعداد (درصد)
جنسیت	
مرد	۱۴۷ (۵۷/۹)
زن	۱۰۷ (۴۲/۱)
سن (سال)	
کم تر از ۳۰ سال	۱۷۲ (۶۷/۷)
۳۰ سال و بیش تر	۸۰ (۳۱/۵)
مشخص نشده	۲ (۰/۸)
هموگلوبین	
کم تر از ۱۰/۵	۱۱۷ (۴۶/۱)
۱۰/۵ و بیش تر	۱۳۶ (۵۳/۵)
مشخص نشده	۱ (۰/۴)
محل درگیری	
گردن	۱۶۱ (۶۳/۴)
زیر بغل	۱۸ (۷/۱)
کشاله ران	۱۱ (۴/۳)
سایر مکانها	۴۲ (۱۶/۵)
مشخص نشده	۲۲ (۸/۷)
مرحله بیماری	
مرحله I+II	۱۲۴ (۴۸/۸)
مرحله III+IV	۱۰۲ (۴۰/۲)
مشخص نشده	۲۸ (۱۱)
شیمی درمانی	
رژیم ABVD	۲۱۸ (۸۵/۵)
رژیم Standford V	۲۷ (۱۰/۶)
مشخص نشده	۹ (۳/۵)
نمونه برداری	
CHL	۲۰۷ (۸۱/۵)
NLPHL	۲۶ (۱۰/۲)
مشخص نشده	۲۱ (۸/۳)

فرض PH برای متغیر مرحله بیماری برقرار نمی باشد (P=۰/۰۰۹) value) همچنین مشاهده می کنیم در این مطالعه اثر این متغیر در مدل کاکس تعدیل شده است (P-value = ۰/۱۸۰). (جدول ۲)

در جدول ۲ معناداری متغیرهای پیش آگهی گزارش شده است همچنین برای بررسی فرض متناسب بودن خطرات در مدل رگرسیون کاکس آزمون باقی مانده های شو نفلد نشان می دهد

جدول ۲. نتایج مدل کاکس و آزمون فرضیه PH متغیرهای پیش آگهی

متغیر	ضریب β	نسبت مخاطره	P(PH)	خطای استاندارد	فاصله اطمینان ۹۵٪ برای نسبت مخاطره	P (β)
جنسیت (مرد/ زن)*	۰/۰۵۲	۱/۰۵	۰/۳۲۴	۰/۲۹	(۰/۶۱ ، ۱/۸۴)	۰/۸۵۲
نمونه برداری (CHL/NLPHL)*	-۰/۶۵۳	۰/۵۲	۰/۹۶۹	۰/۲۴	(۰/۲۱ ، ۱/۳۱)	۰/۱۶۶
شیمی درمانی (Standford / ABVD)* (V)	-۰/۷۹۱	۰/۴۵	۰/۱۱۵	۰/۱۹	(۰/۱۹ ، ۱/۰۵)	۰/۰۶۷
هموگلوبین (بالای ۱۰/۵ / زیر ۱۰/۵)*	-۰/۷۲۱	۰/۴۸	۰/۵۳۶	۰/۱۳	(۰/۲۸ ، ۰/۸۴)	۰/۰۱
سن (بالای ۳۰ سال / زیر ۳۰ سال)*	۰/۱۴۹	۱/۱۶	۰/۷۱۷	۰/۳۳	(۰/۶۶ ، ۲/۰۴)	۰/۶۰۵
مکان درگیری (گردن/ سایر مکان ها)*	-۰/۲۸۹	۰/۷۵	۰/۸۶۹	۰/۲۵	(۰/۳۹ ، ۱/۴۴)	۰/۳۸۹
(زیر بغل/ سایر مکان ها)*	-۰/۱۷۶	۰/۸۴	۰/۴۲۴	۰/۴۵	(۰/۲۹ ، ۲/۳۸)	۰/۷۴۱
(کشاله ران/ سایر مکان ها)*	-۰/۱۸۳	۰/۸۳	۰/۹۴۰	۰/۵۴	(۰/۲۳ ، ۳/۰۱)	۰/۷۸۰
مرحله بیماری (مرحله I+II / III+IV)*	۰/۳۷۴	۱/۴۵	۰/۰۰۹	۰/۴۱	(۰/۸۴ ، ۲/۵۱)	۰/۱۸۰

طبقه رفرنس *

مورد استفاده قرار گرفت. جدول (۳) مدل کاکس طبقه بندی شده بدون اثرات متقابل را نشان می دهد.

با توجه به جدول ۲ استفاده از مدل کاکس مناسب نمی باشد. در نتیجه مدل کاکس طبقه بندی شده روی مرحله I,II و III,IV

جدول ۳. مدل رگرسیون کاکس طبقه بندی شده بر اساس مرحله بیماری (I+II / III+IV) روی پیش آگهی های بیماری لنفوم هوچکین

متغیر	نسبت مخاطره	خطای استاندارد	فاصله اطمینان ۹۵٪	P-value
جنسیت (مرد/ زن)*	۱/۰۵	۰/۳۰	(۰/۶۰ ، ۱/۸۴)	۰/۸۴۶
نمونه برداری (CHL , NLPHL)*	۱/۹۶	-۰/۲۴	(۰/۷۷ ، ۴/۹۴)	۰/۱۵۵
شیمی درمانی (ABVD , Standford V)*	۲/۲۴	-۰/۱۹	(۰/۹۶ ، ۵/۲۲)	۰/۰۶۱
هموگلوبین (بالای ۱۰/۵ / زیر ۱۰/۵)*	۲	-۰/۱۴	(۱/۱۷ ، ۳/۴۴)	۰/۰۱۲
سن (بالای ۳۰ سال / زیر ۳۰ سال)*	۱/۱۵	۰/۳۳	(۰/۶۵ ، ۲/۰۳)	۰/۶۲۳
مکان درگیری (گردن/ سایر مکان ها)*	۰/۷۴	۰/۲۵	(۰/۳۸ ، ۱/۴۳)	۰/۳۷۵
(زیر بغل/ سایر مکان ها)*	۰/۸۳	۰/۴۴	(۰/۲۹ ، ۲/۳۷)	۰/۷۳۳
(کشاله ران/ سایر مکان ها)*	۰/۸۴	۰/۵۵	(۰/۲۳ ، ۳/۰۳)	۰/۷۸۸

*طبقه رفرنس

لگاریتم درست نمایی بدون اثرات متقابل : ۲۵۶/۰۹۵۱۳-

لگاریتم درست نمایی با اثرات متقابل : ۲۵۱/۶۵۹۵۶-

Lymphoma) نمونه برداری می شوند نسبت به کسانی که با روش (Classical Hodgkin's Lymphoma) CHL نمونه برداری می شوند ۹۶ درصد بیشتر (۴/۹۴ - ۰/۷۷ ; CI : HR = ۱/۹۶ ; P = ۰/۱۵۵) و خطر عود افرادی که رژیم شیمی درمانی آنها standford V (Adriamycin, Vinblastine, Mechlorethamine, Etoposide, Vincristine, Bleomycin and Prednisone) بود نسبت به افرادی که رژیم ABVD داشتند ۲/۲ برابر (۵/۲۲ - ۰/۹۶ ; CI : HR = ۲/۲۴ ; P = ۰/۰۶۱) ، خطر عود برای افرادی که هموگلوبین کمتر از ۱۰/۵ دارند نسبت به افرادی که هموگلوبین بالای ۱۰/۵ دارند ۲ برابر (۳/۴۴ - ۱/۱۷ ; CI : HR = ۲ ; P = ۰/۰۱۲) ، خطر عود برای افراد بالای ۳۰ سال نسبت به افراد پایین ۳۰

برای شناسایی اینکه کدام مدل از لحاظ آماری بهتر است از آزمون نسبت درست نمایی استفاده شده است. تحت فرض صفر (H_0) مدل بدون اثرات متقابل صحیح و از لحاظ آماری مناسب می باشد. مقدار آماره نسبت درست نمایی ۸/۸۷۱۱۴ بدست آمد. این مقدار دارای توزیع کای دو با ۸ درجه آزادی می باشد که در سطح ۰/۰۵ معنا دار نشده است. در نتیجه مدل رگرسیونی کاکس طبقه بندی شده بدون اثر متقابل به عنوان مدل نهایی پذیرفته می شود. با توجه به نتایج جدول (۳) خطر عود برای جنسیت مرد ۵۰ درصد بیشتر از زنان (۱/۸۴ - ۰/۶۰۵ ; CI : HR = ۱/۰۵) ، خطر عود برای افراد که با روش Nodular Lymphocyte Predominant Hodgkin's

سال ۱۵ درصد بیشتر ($HR = ۱/۱۵$ CI : $۰/۶۵ - ۲/۰۳$)، $P = ۰/۶۲۳$ و خطر عود در محل گردن نسبت به سایر مکان‌ها ۲۶ درصد کمتر ($HR = ۰/۷۴$ ؛ CI : $۰/۳۸ - ۱/۴۳$) و خطر عود در محل زیر بغل نسبت به سایر مکان‌ها ۱۷ درصد کمتر ($HR = ۰/۸۳$ ؛ CI : $۰/۲۹ - ۲/۳۷$) و خطر عود در محل کشاله‌ران نسبت به سایر مکان‌ها ۱۶ درصد کمتر ($HR = ۰/۷۸$ ، $CI : ۰/۲۳ - ۳/۰۳$) می‌باشد.

بحث

پیشرفت‌های جدید در امر مراقبت بیماران مبتلا به سرطان باعث شده است که میزان بقای کلی این بیماران در سال‌های اخیر افزایش یابد. این افزایش بقا اهمیت شناخت عوامل پیش‌بینی‌کننده عود موضعی و متاستاز دور را دو چندان نموده است. علاوه بر این بایستی توجه داشت که روند پیشرفت یا بهبود برخی بیماری‌ها در طول زمان ثابت نیست زیرا در مراحل بهبودی یا وخیم شدن بیماری، رخداد برخی پیامدها روند بیماری را تغییر می‌دهد. پس ارائه مدلی که با آن بتوان اطلاعات مربوط به بیماری را در طول زمان مدل‌بندی کرد، اهمیت به‌سزایی دارد (۲۲). همانطور که در این مطالعه متغیر مرحله بیماری فرض PH را برآورده نمی‌کند. یکی از روش‌هایی که می‌تواند در این گونه موارد به کار گرفته شود مدل کاکس طبقه‌بندی می‌باشد (۲۳). مدل کاکس طبقه بندی شده اصلاح مدل خطرات متناسب کاکس است که اجازه می‌دهد یک پیش‌بینی کننده که فرض PH را برآورده نمی‌کند، توسط "طبقه بندی" کنترل کند. متغیرهایی که فرض خطرات متناسب برای آن‌ها برقرار است، در مدل گنجانده شده‌اند، در حالی که پیش‌بینی کننده‌هایی که مدل بر اساس آنها طبقه‌بندی می‌شود در مدل گنجانده نمی‌شوند (۲۳). استفاده از آزمون نیکویی برازش نشان داد که برای متغیر مرحله بیماری، فرض متناسب بودن خطرات برقرار نیست. لذا مدل کاکس طبقه بندی شده با سایر متغیرها برازش داده شد. نتیجه حاصل از برازش مدل کاکس طبقه‌بندی این بود که متغیر هموگلوبین زیر $۱۰/۵$ ($HR = ۲$ ؛ CI : $۱/۱۷ - ۳/۴۴$)، $P = ۰/۰۱۲$ — تاثیر معناداری دارد، که خطر عود را ۲ برابر می‌کند. براساس نتایج حاصل از بررسی موارد مبتلا به لنفوم هوچکین تاکید بر این است که سن بالا یکی از عوامل پیش‌آگهی بد محسوب می‌شود (۲۴، ۲۵). نتایج این پژوهش نشان داد که افراد بیش از ۵۵ سال بیشتر از سایر سنین در معرض خطر مرگ هستند. به عبارتی افزایش سن باعث عود بیماری و افزایش خطر مرگ می‌شود. در واقع عملکرد ضعیف بدن در سنین بالا و عوارض روش‌های درمانی (شیمی درمانی، رادیوتراپی) سبب می‌شود که بقای کلی و بقای عاری از بیماری کاهش یابد. یکی از مطالعات گزارش کرد که نرخ بقای ۵ ساله برای بیماران ۳۴ ساله در مقایسه با ۵۵-۵۶ ساله از ۴۲ درصد به ۵ درصد کاهش می‌یابد. این نرخ بقا مربوط به بعد از عود بیماری بود (۲۶) که همسو با نتایج این مطالعه بود.

فقط مطالعه کرمانی و همکاران تفاوت معناداری بین بقای بیماران زیر ۵۰ سال و بالاتر از ۵۰ سال مشاهده نکرد (۱۵). براساس نتایج این مطالعه، مردها به عنوان گروه با مخاطره بیشتر در نظر گرفته شدند که این نتیجه در راستای مطالعه گوبی (Gobbi) و همکاران بود، که در این مطالعه بهترین مدل پارامتری که مدل لگ نرمال بدست آمده بود را روی داده‌های بیماران مبتلا به لنفوم هوچکین برازش دادند آنها دریافتند که جنسیت و سن و مرحله بیماری بیشترین معناداری را از لحاظ آماری دارند. همچنین این مطالعه در راستای مطالعه هایبیتل (Haybittle) و همکاران بود که نتیجه-گیری کردند هرچند سن و جنسیت اثرات قابل ملاحظه‌ای بر بقا دارند، به نظر نمی‌رسد که به زمان بروز عود، تاثیر بگذارد، اما تاثیر بسزایی بر بقاء پس از عود دارند (۲۸، ۲۷). در مطالعه اسودی و همکاران، غدد لنفاوی گردنی شایعترین محل لنفاوی درگیر در بیماران بود (۵۴/۴ درصد) و پس از آن غدد لنفاوی زیر بغل (۲۷/۷ درصد) بیشترین درصد را به خود اختصاص داده بودند. از نظر مرحله بیماری اغلب بیماران در مرحله III (۴۲/۷ درصد) قرار داشتند (۱۵).

در بیشتر مطالعات انجام شده روی پیش‌آگهی‌های بیماران مبتلا به لنفوم هوچکین از روش‌های آنالیز بقای متداول نیمه پارامتری نظیر مدل مخاطرات متناسب کاکس استفاده شده است. در این مدل‌ها مفروضاتی متناسب با برقرار نبودن فرض PH بررسی نشده است. از طرفی، مهم‌ترین رویداد در این مطالعات زمان تا تجربه رویداد مرگ بوده و تاکنون مطالعه‌ای که تا تجربه-ی رویداد عود را با استفاده از روش‌های آنالیز بقا مورد بررسی قرار داده باشد، انجام نشده است (۲۹-۳۱). در مطالعاتی که بر اساس شناسایی عوامل تاثیرگذار بر زمان تا تجربه مرگ بیماران مبتلا به لنفوم هوچکین و با استفاده از روش‌های آنالیز بقای متداول انجام شده‌اند، متغیرهای سن بالا، رژیم شیمی درمانی، مرحله‌ی بالای بیماری و درگیری مغز استخوان از عوامل موثر بر زمان تا تجربه مرگ این بیماران تشخیص داده شدند (۳۲-۳۴).

نتیجه‌گیری

نتایج این مطالعه نشان داد که مدل‌های کاکس طبقه بندی شده می‌توانند به عنوان مدلی مناسب برای تحلیل زمان عود بیماری لنفوم هوچکین به کار روند و لذا استفاده از این مدل‌ها در تحلیل بقای داده‌های که متغیرهای غیر PH دارند برای سایر محققین نیز پیشنهاد می‌شود. در عین حال پیشنهاد می‌شود که بازتحلیل این داده‌ها با استفاده از مدل کاکس تعمیم یافته (generalized cox model) انجام و با نتایج این مطالعه مقایسه شود.

محدودیت‌های مطالعه

از محدودیت‌های این مطالعه می‌توان به دقت پایین ثبت پرونده‌ها، عدم ثبت سایر متغیرهای موثر و همچنین تغییر در

تضاد منافع

بدینوسیله نویسندگان اعلام می کنند که این اثر حاصل یک پژوهش مستقل بوده و هیچگونه تضاد منافی با سازمانها و اشخاص دیگری ندارد.

تقدیر و تشکر

محققین لازم می دانند مراتب سپاس و قدردانی خود از معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز، به دلیل تشخیص ضرورت طرح و تأمین بستر مناسب جهت انجام آن را، ابراز دارند و نویسندگان این مقاله از افرادی که پژوهشگران را در انجام این مطالعه کمک کردند کمال تشکر و قدردانی را دارند.

نحوه دقت تشخیص و بهبود روش های درمانی در فاصله زمانی ۲۰ ساله مطالعه می باشد. از معایب مدل کاکس طبقه بندی شده می توان به عدم برازش اثر متغیری که طبقه بندی روی آن متغیر صورت گرفته، اشاره کرد.

ملاحظات اخلاقی

در این مطالعه سعی بر حفظ اسرار بیماران بوده و تمامی ملاحظات اخلاقی رعایت شده است. این مطالعه بخشی از پایان نامه کارشناسی ارشد رشته آمار زیستی با کد اخلاق IR.AJUMS.REC.1397.329 می باشد.

References

1. Peykari N, Hashemi H, Dinarvand R, Haji-Aghajani M, Malekzadeh R, Sadrolsadat A, et al. National action plan for non-communicable diseases prevention and control in Iran; a response to emerging epidemic. *Journal of diabetes and metabolic disorders*. 2017;16:3-. doi:10.1186/s40200-017-0288-4
2. Kassiri H, Amani H, Lotfi M. Epidemiological, laboratory, diagnostic and public health aspects of human brucellosis in western Iran. *Asian Pac J Trop Biomed*. 2013;3(8):589-94; discussion 93-4. doi:10.1016/s2221-1691(13)60121-5
3. Maleki D, Ghोजزاده M, Mahmoudi SS, Mahmoudi SM, Pournaghi-Azar F, Torab A, et al. Epidemiology of Oral Cancer in Iran: a Systematic Review. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2015;16(13):5427-32. doi:10.7314/apjcp.2015.16.13.5427
4. Karami K, Cheraghi M, Amori N, Pedram M, Sobhani A. Common cancers in Khuzestan province, south west of Iran, during 2005-2011. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2014;15(21):9475-8. doi:10.7314/apjcp.2014.15.21.9475
5. Majhail NS, Bajorunaite R, Lazarus HM, Wang Z, Klein JP, Zhang MJ, et al. Long-term survival and late relapse in 2-year survivors of autologous haematopoietic cell transplantation for Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma. *Br J Haematol*. 2009;147(1):129-39. doi:10.1111/j.1365-2141.2009.07798.x
6. Longo DL. Malignancies of lymphoid cells. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 18th ed. New York: McGraw-Hill Medical Publishing Division; 2008. 18-25
7. Ioachim HL, Medeiros LJ. Ioachim's lymph node pathology. Lippincott Williams & Wilkins; 2009.
8. Fraga M, Sanchez-Verde L, Forteza J, Garcia-Rivero A, Piris MA. T-cell/histiocyte-rich large B-cell lymphoma is a disseminated aggressive neoplasm: differential diagnosis from Hodgkin's lymphoma. *Histopathology*. 2002;41(3):216-29. doi:10.1046/j.1365-2559.2002.01466.x
9. Karimi M, Yarmohammadi H, Ghavanini AA, Kumar PV. Epidemiological surveillance of pediatric Hodgkin's disease in southern Iran. *Med Sci Monit*. 2002;8(8):Cr572-5.
10. Almars N. Hodgkin's lymphoma in North Jordan. *Saudi Med J*. 2004;25:1917-21.
11. Kapatai G, Murray P. Contribution of the Epstein Barr virus to the molecular pathogenesis of Hodgkin lymphoma. *J Clin Pathol*. 2007;60(12):1342-9. doi:10.1136/jcp.2007.050146
12. MacMahon B. Epidemiology of Hodgkin's disease. *Cancer Res*. 1966;26(6):1189-201.
13. Cheng L, Neumann RM, Weaver AL, Spotts BE, Bostwick DG. Predicting cancer progression in patients with stage T1 bladder carcinoma. *J Clin Oncol*. 1999;17(10):3182-7. doi:10.1200/jco.1999.17.10.3182
14. Arocena Garcia-Tapia J, Zudaire Bergera JJ, Sanz Perez G, Sanchez Zalabardo D, Diez-Caballero Alonso F, Martin-Marquina Aspiunza A, et al. [Upper tract urothelial tumor. Factors that influence survival]. *Actas Urol Esp*. 1999;23(9):751-6. doi:10.1016/s0210-4806(99)72365-x
15. Asvadi Kermani I, Dehdillani M. Hodgkin's Disease: Assessment of Treatment and Survival Rates. *RJMS*. 2005;12(45):7-14. (Persian)
16. Ata N, Sozer MT. Cox Regression Models with Nonproportional Hazards Applied to Lung Cancer Survival Data. *Hacet J Math Stat*. 2007;36(2):157-67.
17. George B, Seals S, Aban I. Survival analysis and regression models. *Journal of nuclear cardiology : official publication of the American Society of Nuclear Cardiology*. 2014;21(4):686-94. doi:10.1007/s12350-014-9908-2

18. Cox DR. Regression models and life-tables. Breakthroughs in statistics: Springer; 1992. 527-41.
19. Efron B. The Efficiency of Cox's Likelihood Function for Censored Data. *Journal of the American Statistical Association*. 1977;72(359):557-65. doi:10.1080/01621459.1977.10480613
20. Oakes D. The asymptotic information in censored survival data. *Biometrika*. 1977;64(3):441-8. doi:10.1093/biomet/64.3.441
21. Fallahzadeh H, Mohammadzadeh M, pahlevani N, Taghipour S, Pahlevani V. Assessment of AFT and Cox Models in Analysis of Factors Influencing the survival of Women with Breast Cancer in Yazd city. *JBUMS*. 2018;20(5):74-80. doi:10.18869/acadpub.jbums.20.5.74 (Persian).
22. Berkson J, Gage RP. Calculation of survival rates for cancer. *Proc Staff Meet Mayo Clin*. 1950;25(11):270-86.
23. Kleinbaum DG, Klein M. *Survival analysis*. Springer; 2010.
24. Moccia AA, Donaldson J, Chhanabhai M, Hoskins PJ, Klasa RJ, Savage KJ, et al. International Prognostic Score in advanced-stage Hodgkin's lymphoma: altered utility in the modern era. *J Clin Oncol*. 2012;30(27):3383-8. doi:10.1200/jco.2011.41.0910
25. Abdel-Rahman F, Hussein A, Aljamily M, Al-Zaben A, Hussein N, Addasi A. High-Dose Therapy and Autologous Hematopoietic Progenitor Cells Transplantation for Recurrent or Refractory Hodgkin's Lymphoma: Analysis of King Hussein Cancer Center Results and Prognostic Variables. *ISRN Oncol*. 2012;2012:249124. doi:10.5402/2012/249124
26. Peterson BA, Pajak TF, Cooper MR, Nissen NI, Glidewell OJ, Holland JF, et al. Effect of age on therapeutic response and survival in advanced Hodgkin's disease. *Cancer Treat Rep*. 1982;66(4):889-98.
27. Gobbi PG, Comelli M, Grignani GE, Pieresca C, Bertoloni D, Ascari E. Estimate of expected survival at diagnosis in Hodgkin's disease: a means of weighting prognostic factors and a tool for treatment choice and clinical research. A report from the International Database on Hodgkin's Disease (IDHD). *Haematologica*. 1994;79(3):241-55.
28. Haybittle JL, Hayhoe FG, Easterling MJ, Jelliffe AM, Bennett MH, Vaughan Hudson G, et al. Review of British National Lymphoma Investigation studies of Hodgkin's disease and development of prognostic index. *Lancet*. 1985;1(8435):967-72. doi:10.1016/s0140-6736(85)91736-2
29. Lee SM, Radford JA, Ryder WD, Collins CD, Deakin DP, Crowther D. Prognostic factors for disease progression in advanced Hodgkin's disease: an analysis of patients aged under 60 years showing no progression in the first 6 months after starting primary chemotherapy. *Br J Cancer*. 1997;75(1):110-5. doi:10.1038/bjc.1997.18
30. Elshenawy MA, Shahzad Rauf M, Elhassan TAM, Maghfoor I, Akhtar S. Survival analysis of patients with Hodgkin lymphoma who failed high dose chemotherapy and autologous stem cell transplant. *Ann Hematol*. 2018;97(7):1229-40. doi:10.1007/s00277-018-3283-z
31. Lanoy E, Rosenberg PS, Fily F, Lascaux AS, Martinez V, Partisani M, et al. HIV-associated Hodgkin lymphoma during the first months on combination antiretroviral therapy. *Blood*. 2011;118(1):44-9. doi:10.1182/blood-2011-02-339275
32. Ahmadzadeh A, Yekaninejad MS, Jalili MH, Bahadoram M, Efazat M, Seghatoleslami M, et al. Evaluating the Survival Rate and the Secondary Malignancies after Treating Hodgkin's Lymphoma Patients with Chemotherapy Regimens. *International journal of hematology-oncology and stem cell research*. 2014;8(2):21-6.
33. Rashmi Kumari T, Rajalakshmi T. Fine needle aspiration cytology in the diagnosis of Hodgkin lymphoma: Hits and misses. *J Cytol*. 2008;25(1):10-2. doi:10.4103/0970-9371.40651
34. Seam P, Janik JE, Longo DL, Devita VT, Jr. Role of chemotherapy in Hodgkin's lymphoma. *Cancer journal (Sudbury, Mass)*. 2009;15(2):150-4. doi:10.1097/PPO.0b013e3181a27018