

## برآورد تابع مخاطره برای بیماران مبتلا به سرطان معده با استفاده از روش هموارسازی موجک در مقایسه با روش هموارسازی هسته و بررسی برخی عوامل موثر بر آن

آزاده/احمدی<sup>۱</sup>، مسعود رودباری<sup>۲\*</sup>، محمود رضا گوهری<sup>۳</sup>، بیستون حسینی<sup>۴</sup>

<sup>۱</sup> دانشجوی کارشناسی ارشد آمار زیستی، دانشکده مدیریت و اطلاع رسانی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران  
<sup>۲</sup> گروه آمار و ریاضی، مرکز تحقیقات مقاومت میکروبی، دانشکده مدیریت و اطلاع رسانی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران  
<sup>۳</sup> استادیار گروه آمار و ریاضی، مرکز تحقیقات مدیریت بیمارستانی، دانشکده مدیریت و اطلاع رسانی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران  
<sup>۴</sup> مربی، معاونت پژوهشی، دانشگاه جامع علمی کاربردی، تهران، ایران  
\* نویسنده مسئول: تهران، خیابان ولیعصر (عج)، خیابان شهید رشید یاسمی، دانشکده مدیریت و اطلاع رسانی پزشکی  
پست الکترونیک: mroudbari@yahoo.co.uk

### چکیده

**زمینه و هدف:** افزایش میزان ابتلا و مرگ و میر ناشی از سرطان معده در ایران و جهان طی سال‌های اخیر، ضرورت تحقیق در زمینه این بیماری را آشکار می‌سازد. در این مطالعه تابع مخاطره بیماران مبتلا به سرطان معده با استفاده از روش موجک، برآورد و با روش هسته مقایسه شد و برخی عوامل موثر بر مخاطره این بیماری، مورد بررسی قرار گرفت.

**مواد و روش کار:** ۹۵ بیمار مبتلا به سرطان معده که طی سال‌های ۱۳۷۵ تا ۱۳۸۲ به بیمارستان شهید فیاض بخش تهران مراجعه کرده بودند، تحت بررسی قرار گرفتند. در این مطالعه اثر متغیرهای سن، جنس، مرحله بیماری و نوع درمان بر طول عمر بیماران مورد ارزیابی قرار گرفت. برای تجزیه تحلیل داده‌ها از آنالیز بقاء، به روش موجک و آزمون لگ رتبه در نرم افزار R استفاده شد.

**یافته‌ها:** ۲۵/۳٪ از بیماران، زن و بقیه مرد بودند. ۱۴٪ درمان با جراحی و بقیه درمان بدون جراحی داشتند. ۷۴/۷٪ تا پایان مطالعه فوت و بقیه سانسور شدند. ۹/۵٪ در مرحله ابتدایی، ۵۳/۷٪ در مرحله گسترش موضعی و ۳۶/۸٪ در مرحله متاستاتیک بودند. برآورد تابع مخاطره به روش موجک برای مرحله بیماری، تفاوت معنی‌داری با مقدار احتمال  $P < 0.001$  داشت و برای جنسیت، سن و نوع درمان تفاوت معنی‌داری را نشان نداد.

**نتیجه‌گیری:** تنها متغیر اثرگذار بر مخاطره بیماری، متغیر مرحله بیماری است و بیشتر بیماران در مراحل پیشرفته تشخیص داده شده‌اند که می‌تواند یکی از مهم‌ترین دلایل مخاطره بالای مرگ و بقای پایین این بیماران باشد. بنابراین آموزش علائم اولیه این بیماری از طریق رسانه‌های گروهی و انجام آزمایشات دوره‌ای و غربالگری برای تشخیص زودهنگام آن، ضروری می‌نماید.

**واژه‌های کلیدی:** مخاطره، سرطان معده، موجک، هسته

### مقدمه

شود. یکی از انواع سرطان‌ها، سرطان معده است که از رشد بدون کنترل سلول‌های سرطانی در معده به وجود می‌آید. سرطان معده به عنوان یکی از عوامل مهم مرگ ناشی از سرطان‌ها، در سراسر دنیا به حساب می‌آید [۱] و میزان مرگ و میر ناشی از این بیماری در جهان در حال افزایش است [۲]. به علت طبیعت آرام این بیماری، زمان

در حالت طبیعی هنگامی که بدن نیاز دارد، سلول‌ها رشد می‌کنند و تقسیم می‌شوند تا سلول‌های جدید بسازند و جایگزین سلول‌های قدیمی کنند. گاهی این سیکل منظم، مختل می‌شود. سلول‌های قدیمی از بین نمی‌روند و توده‌ای بافتی ایجاد می‌کنند که سرطان یا تومور نامیده می‌-

### روش کار

طی سال‌های ۱۳۷۵ تا ۱۳۸۲ تعداد ۹۵ بیمار مراجعه کننده به بیمارستان شهید فیاض بخش تهران با تشخیص سرطان معده، به صورت آینده نگر تحت بررسی قرار گرفتند. در این مطالعه بیمارانی که دارای تشخیص قطعی بودند و اطلاعات پرونده آنها قابل استفاده بود، وارد مطالعه شدند و همه این بیماران مورد مطالعه قرار گرفتند و در این مطالعه نمونه‌گیری انجام نشد. پیگیری آخرین وضعیت بیماران از طریق تماس تلفنی انجام شد. برای این بیماران پیشامد مورد نظر مرگ بر اثر سرطان معده بود و افرادی که تا پایان مطالعه زنده بودند یا پس از زمان معینی، اطلاعاتی از وضعیت آنها در دست نبود، به عنوان سانسور از راست در نظر گرفته شدند. در این مطالعه، طول عمر بیماران، برای متغیرهای فردی مانند سن و جنس و متغیرهای مرحله بیماری و نوع درمان، مورد ارزیابی قرار گرفت. برای تعیین مرحله بیماری از سیستم استیجینگ و روش TNM استفاده شد و بیماران به سه گروه زیر تقسیم بندی شدند:

۱. سرطان مرحله ابتدایی معده، درگیری مخاط و زیر مخاط بدون درگیری غدد لنفاوی منطقه‌ای
۲. سرطان مرحله گسترش موضعی معده
۳. سرطان متاستاتیک معده با وجود هرگونه متاستاز دور دست.

برای تجزیه تحلیل داده‌ها از آنالیز بقا، به روش مویک و برای مقایسه تابع مخاطره در سطوح مختلف هر متغیر، از آزمون لگ رتبه [۱۲] استفاده شد. روش هموارسازی مویک که در این تحقیق از آن بهره برده‌ایم، به طور گسترده در تقریب توابع استفاده می‌شود و یکی از کاربردهای آن در آمار، برآورد تابع مخاطره در بحث تحلیل بقا است. ساده‌ترین آنالیز مویک، روی مویک‌های هار<sup>۱</sup> پایه‌ریزی شده است که برای شروع معرفی مویک‌ها از آنها استفاده می‌شود و در آن معمولاً با استفاده از یک سری مشاهدات گسسته موجود از تابع، نمودار تابع تقریب زده می‌شود. اساس روش مویک، بر پایه دو تابع مویک پدر و مادر و ضرایب مویکی پدر و مادر استوار است.

تشخیص آن بسیار سخت است و معمولاً بیماران در مراحل پیشرفته تشخیص داده می‌شوند که منجر به مرگ و میر بالای این بیماری می‌شود. متأسفانه بیش از ۶۰ درصد بیماران در مراحل پیشرفته بیماری مراجعه نموده و غیر قابل درمان هستند [۳].

علیرغم کاهش بروز سرطان معده در کشورهای پیشرفته [۴] میزان مرگ و میر این بیماری در بسیاری از مناطق دنیا تغییر چندانی در چند دهه گذشته نداشته [۳] و همچنان به عنوان دومین بدخیمی شایع در دنیا باقی مانده است [۵]. سرطان معده بیشترین بروز را در مردان ایرانی داشته [۶] و پس از مشکلات قلبی عروقی و تصادفات، سومین علت مرگ و میر در کشور می‌باشد [۷]. تحلیل بقا، یک مدل‌بندی آماری برای بررسی عوامل مرتبط با طول عمر بیماران است. مطالعات زیادی با هدف بررسی عوامل دموگرافیک، کلینیکی و درمانی موثر بر بقای بیماران مبتلا به سرطان معده، انجام شده است که عموماً از تابع بقا و روش کاپلان مایر برای برآورد آن استفاده کرده‌اند [۸-۱۱]؛ اما به دست آوردن یک الگو برای نرخ لحظه‌ای رخ دادن پیشامد، با استفاده از نمودار تابع مخاطره راحت‌تر از تابع بقا است. به عبارتی نمودار تابع مخاطره گویاتر از نمودار تابع بقا است. در این زمینه، روش‌های معمول برای برآورد تابع مخاطره، روش هموارسازی هسته [۱۲]، روش‌های درست‌نمایی توانیده [۱۳] و روش‌هایی مبتنی بر مدل‌های رگرسیونی چند متغیره [۱۴] است که اکثراً برنامه نویسی و یا محاسبات پیچیده و وقت‌گیری دارند. اخیراً برآورد مویک مورد توجه قرار گرفته است که به طور گسترده در برآورد توابع استفاده می‌شود و افزایش سرعت محاسبات را به همراه دارد [۱۵].

به همین دلیل در این مطالعه تابع مخاطره برای داده‌های مربوط به بیماران مبتلا به سرطان معده در بیمارستان شهید فیاض بخش تهران، با استفاده از روش هموارسازی مویک، برآورد شده و با برآورد حاصل از روش هموارسازی هسته مقایسه شده است. برخی عوامل موثر بر مخاطره این بیماری نیز، مورد بررسی قرار گرفته است.

موجک‌ها را پدر  $(\phi)$  و مادر  $(\psi)$  به صورت زیر تعریف می‌شوند:

$$\phi(x) = \begin{cases} 1 & x \in [0, 1) \\ 0 & \text{o.w} \end{cases}$$

$$\psi(x) = \begin{cases} 1 & 0 \leq x < 0.5 \\ -1 & 0.5 \leq x < 1 \\ 0 & \text{o.w} \end{cases}$$

در نهایت با استفاده از توابع فوق و ضرایب موجک، تابع  $f$  به صورت زیر تجزیه می‌شود که آنرا تجزیه موجکی تابع می‌نامند:

$$f(x) = \sum_{k \in \mathbb{Z}} c_{j_0, k} \phi_{j_0, k}(x) + \sum_{j=j_0}^{\infty} \sum_{k \in \mathbb{Z}} d_{j, k} \psi_{j, k}(x)$$

در این فرمول، ضرایب  $d_{j, k}$  و  $c_{j, k}$  به ترتیب ضرایب موجک پدر و مادر نامیده می‌شوند و طی یک الگوریتم، منسوب به الگوریتم هرمی مالات<sup>۱</sup> برآورد می‌شوند [۱۶]. در این مطالعه، تجزیه و تحلیل داده‌ها در نرم افزار R صورت گرفت.

در این مطالعه اطلاعات با کسب رضایت بیماران، بدون ذکر نام بیمار و به صورت کد ثبت شدند و بیماران مجاز بودند هر موقع که خواستند از مطالعه خارج شوند. ثبت اطلاعات برای حصول نتایج معتبر و قابل اعتماد، با نهایت دقت انجام شد. اطلاعات بیماران فقط با اجازه پزشک معالج و مسوولین بیمارستان و به صورت محرمانه، مورد استفاده قرار گرفت. اطلاعات بعد از تجزیه و تحلیل به صورت گروهی منعکس شد.

#### یافته‌ها

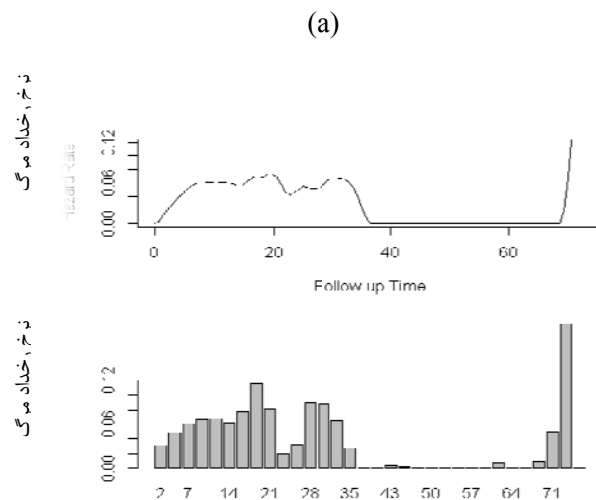
۲۴ نفر (۲۵/۳٪) از بیماران، زن و ۷۱ نفر (۷۴/۷٪) از آنها مرد بودند. میانگین سنی در زنان ۶۳/۲، در مردان ۶۳/۵ و در کلیه بیماران ۶۳/۴ سال بود. ۲۹ نفر (۳۰/۵٪) از بیماران ۶۰ و کمتر از ۶۰ سال سن داشتند، ۳۹ نفر (۴۱/۱٪) بین ۶۰ و ۷۰ سال و ۲۷ نفر (۲۸/۴٪) بالاتر از ۷۰ سال بودند. ۱۳ نفر (۱۴٪) درمان با جراحی و ۸۲ نفر (۸۶٪) درمان بدون جراحی داشتند. ۷۱ نفر (۷۴/۷٪) تا پایان مطالعه فوت و ۲۴ نفر (۲۵/۳٪) نیز سانسور شدند. ۹ بیمار (۹/۵٪) در مرحله ابتدایی، ۵۱ بیمار (۵۳/۷٪) در مرحله گسترش موضعی و ۳۵ بیمار (۳۶/۸٪) در مرحله متاستاتیک بودند. میانگین سنی در بیماران مرحله ابتدایی ۵۶/۴، مرحله گسترش موضعی ۶۳/۵ و مرحله متاستاتیک

۶۵ سال بود. برآورد تابع مخاطره برای روش هموارسازی موجک در مقایسه با روش هموارسازی هسته در شکل ۱ آمده است. محور طول در نمودار تابع مخاطره، مدت زمان پیگیری (از زمان تشخیص سرطان تا زمان مرگ یا سانسور) بر حسب ماه را نشان می‌دهد. مشاهده می‌شود که نرخ اتفاق افتادن مرگ بر اثر سرطان معده در زمان‌های بیشتر از ۳۵ ماه و کمتر از ۷۵ ماه، تقریباً صفر است و اکثر مرگ‌ها تا قبل از ماه ۳۵ اتفاق افتاده‌اند. در نمودار برآورد شده به روش هسته نیز، تمامی این خصوصیات قابل مشاهده است.

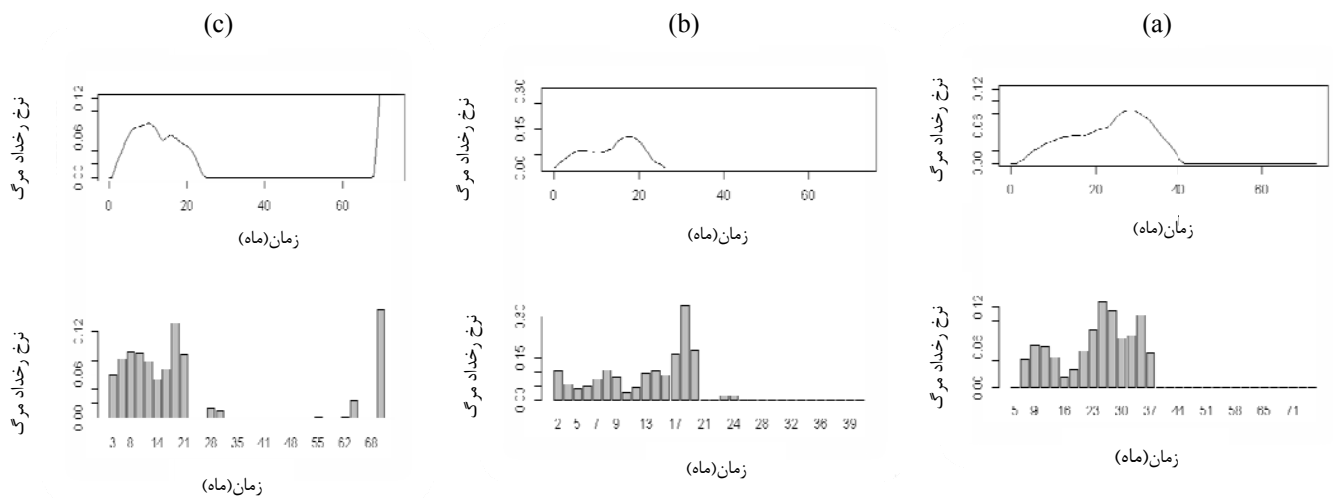
نمودارهای شکل ۲ برآورد تابع مخاطره به دو روش هسته و موجک را برای سه رده سنی مختلف نشان می‌دهند. در هر دو روش مشاهده می‌شود که این نمودارها تفاوت چندانی با یکدیگر ندارند. با استفاده از آزمون لگ رتبه نیز، مقدار آماره آزمون ۳/۹۴ با ۲ درجه آزادی به دست آمد که در سطح  $\alpha=0/05$  معنی‌دار نیست؛ بنابراین تابع مخاطره برای رده‌های سنی مختلف با یکدیگر تفاوت معنی‌داری ندارد ( $P=0/14$ ).

در بررسی تأثیر متغیر جنسیت بر مخاطره این بیماری با استفاده از آزمون لگ رتبه، مقدار آماره آزمون ۱/۰۹ با ۱ درجه آزادی به دست آمد که در سطح  $\alpha=0/05$  معنی‌دار نیست؛ یعنی تابع مخاطره برای زنان و مردان با یکدیگر تفاوت معنی‌داری ندارد ( $P=0/296$ ).

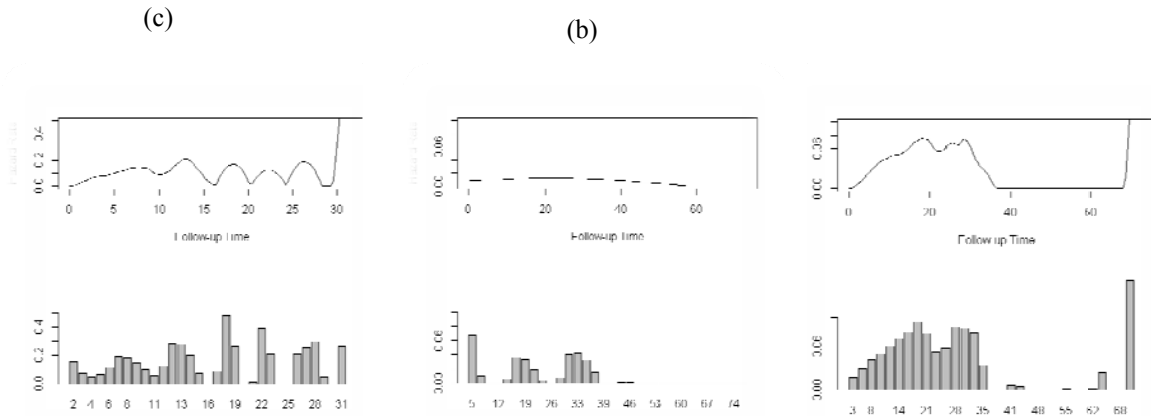
نمودارهای شکل ۳ برآورد تابع مخاطره به دو روش هسته و موجک را برای سه مرحله بیماری نشان می‌دهند. در هر دو روش با توجه به نمودارهای تابع مخاطره به نظر می‌آید خطر مرگ بر اثر سرطان معده، برای مراحل مختلف بیماری، متفاوت است. با استفاده از آزمون لگ رتبه، مقدار آماره آزمون ۳۰/۶ با ۲ درجه آزادی به دست آمد که در سطح  $\alpha=0/05$  معنی‌دار است؛ یعنی تابع مخاطره برای مراحل مختلف بیماری به طور معنی‌داری با یکدیگر متفاوت هستند ( $P<0/001$ ).



شکل ۱: مقایسه نمودارهای برآورد تابع مخاطره برای روش هموارسازی: (a) هسته و (b) موجک



شکل ۲: برآورد تابع مخاطره به روش هسته (نمودار بالا) و موجک (نمودار پایین) برای سه رده سنی: (a) ۶۰ و کمتر از ۶۰ سال، (b) بین ۶۰ و ۷۰ سال و (c) بالاتر از ۷۰ سال



شکل ۳: برآورد تابع مخاطره به روش هسته (نمودار بالا) و موجک (نمودار پایین) برای مرحله: (a) ابتدایی، (b) گسترش موضعی و (c) متاستاتیک. محور افقی زمان (ماه) و محور عمودی نرخ رخداد مرگ می باشد.

بیماران در مرحله ابتدایی مراجعه کرده‌اند و بقیه در مرحله گسترش موضعی یا متاستاتیک بوده‌اند. وقتی درصد بالایی از بیماران در مراحل پیشرفته بیماری هستند، طبیعتاً طول عمر آنها پایین خواهد بود و مدت زیادی در مطالعه نخواهند ماند. به همین خاطر اکثر مرگ‌ها تا قبل از ماه ۳۵ام اتفاق افتاده است و کسانی که تا این زمان بقاء داشته‌اند، یا تا انتهای مطالعه زنده مانده‌اند یا (تعداد کمی) در انتهای مطالعه فوت کرده‌اند. به عبارت دیگر می‌توان گفت که نرخ رخداد مرگ بعد از ماه ۳۵ام تقریباً صفر است؛ یعنی کسانی که تا ماه ۳۵ام زنده مانده‌اند، احتمال مرگشان بسیار کم می‌شود. در قسمت انتهایی نمودار (انتهای مطالعه) به این دلیل که تعداد افراد کمی در معرض خطر باقی‌مانده‌اند، احتمال رخداد مرگ افزایش یافته است.

برخلاف مطالعاتی که سن تشخیص را عاملی معنی‌دار معرفی کرده‌اند [۱۷-۲۴]، در مطالعه حاضر، این عامل ارتباط معنی‌داری با طول عمر بیماران نداشت؛ ولی با مطالعات بیگلریان، خدمت، روشنایی، یزدانبند و سمنانی در عدم معنی‌داری اثر متغیر سن همخوانی داشت [۹-۲۶، ۲۵، ۱۱].

در بررسی تأثیر متغیر نوع درمان بر مخاطره این بیماری با استفاده از آزمون لگ رتبه، مقدار آماره آزمون کمتر از ۰/۰۰۱ با یک درجه آزادی به دست آمد که در سطح  $\alpha=0/05$  معنی‌دار نیست؛ یعنی تابع مخاطره برای درمان با جراحی و بدون جراحی با یکدیگر تفاوت معنی‌داری ندارد ( $P=0/997$ ). در کل مشاهده می‌شود که از بین متغیرهای سن، جنس، مرحله بیماری و نوع درمان، فقط برای مراحل مختلف بیماری، تابع مخاطره تفاوت معنی‌داری دارد.

#### بحث

در این مطالعه، طول عمر بیماران، برای متغیرهای فردی مانند سن و جنس و متغیرهای مرحله بیماری و نوع درمان، مورد ارزیابی قرار گرفت که فقط برای مراحل مختلف پیشرفت بیماری، تابع مخاطره تفاوت معنی‌داری را نشان داد. مشاهده شد که نرخ اتفاق افتادن مرگ بر اثر بیماری در زمان‌های بیشتر از ۳۵ ماه و کمتر از ۷۵ ماه، تقریباً صفر بود و اکثر مرگ‌ها تا قبل از ماه ۳۵ام رخ داده بودند که یکی از دلایل آن می‌تواند مراجعه بیماران در مراحل پیشرفته بیماری باشد؛ چون فقط ۹ نفر (۹/۵٪) از

تشخیص دیر هنگام بیماری باشد. طبیعتاً هرچه بیماری بیشتر پیشرفت کند، درمان آن مشکل تر و مرگ و میر ناشی از آن بیشتر خواهد بود.

نوع درمان نیز در این مطالعه تأثیر معنی داری بر طول عمر بیماران نداشت؛ همانند مطالعه بیگلریان که در آن بین بقای بیماران، با توجه به درمان های صورت گرفته، تفاوت معنی داری وجود نداشت [۹] و برخلاف مطالعه یزدانبنده که نوع درمان را موثر بر طول عمر بیماران گزارش کرد و در مطالعه او، بیماران جراحی شده در مقایسه با بیماران جراحی نشده، طول عمر بیشتری داشتند [۲۵].

در مطالعه خدمت، میزان مرگ و میر در بیمارانی که هیچ درمانی دریافت نکرده بودند، به صورت معنی داری بیشتر از بیمارانی بود که تحت عمل جراحی قرار گرفته بودند [۱۰]. رجائی فرد نیز در نتایج مطالعه خود بیان می کند که طول عمر بیمارانی که در اولین گام جهت درمان، از عمل جراحی استفاده کرده اند در مقایسه با افرادی که اولین اقدام درمانی شان جراحی نبوده، به طور معنی داری بالاتر بوده است [۸].

عدم معنی داری متغیر نوع درمان در مطالعه حاضر، ممکن است به این دلیل باشد که تعداد کمی از بیماران (۱۳ نفر) تحت عمل جراحی قرار گرفته اند و این موضوع نیز می تواند ناشی از این باشد که تعداد زیادی از بیماران در مراحل پیشرفته بیماری بوده اند؛ زیرا وقتی سرطان در مراحل پیشرفته باشد یا به سایر ارگان های بدن متاستاز داده باشد، عمل جراحی کمتر انجام می شود.

#### نتیجه گیری

نتیجه کلی این مطالعه، دلالت بر اهمیت و تأثیر مرحله پیشرفت بیماری بر طول عمر بیماران دارد. حدود ۹۰ درصد بیماران در این مطالعه در مراحل گسترش موضعی و متاستاتیک مراجعه کرده اند که می تواند یکی از مهم ترین دلایل مخاطره بالای مرگ و بقای پایین این بیماران باشد. تأخیر در تشخیص، باعث می شود که بیماران زمانی مراجعه کنند که بیماری به میزان زیادی پیشروی کرده و اغلب به ارگان های دیگر متاستاز داده است. در چنین شرایطی درمان با موفقیت کمتری همراه خواهد بود و طول عمر این بیماران بسیار کم می شود.

یکی از دلایل احتمالی عدم معنی داری متغیر سن در این مطالعه، می تواند نحوه رده بندی این متغیر باشد. در مطالعه حاضر، متغیر سن به سه رده کمتر از ۶۰ سال، بین ۶۰ تا ۷۰ سال و بالاتر از ۷۰ سال تقسیم شده است. وقتی در پایین ترین رده سنی (کمتر از ۶۰ سال) افراد مسن وجود دارند، این افراد باعث پایین آمدن طول عمر رده سنی خود می شوند و امکان یافتن اختلاف در طول عمر این رده سنی، نسبت به رده بعدی، کم می شود. احتمالاً اگر این متغیر به چهار رده سنی به صورت کمتر از ۵۰ سال، بین ۵۰ تا ۶۰ سال، بین ۶۰ تا ۷۰ سال و بالاتر از ۷۰ سال تقسیم می شد، این متغیر تأثیر معنی داری بر طول عمر بیماران نشان می داد.

متغیر دیگری که اثر معنی داری بر بقاء بیماران نداشت، متغیر جنسیت بود. از این نظر نتایج این مطالعه، با نتایج مطالعاتی که میزان بقای بهتری را برای زنان و خطر مرگ بالاتری را برای مردان گزارش کرده اند، همخوان نیست [۲۸، ۲۷، ۱۱] و نتایج مطالعات رجائی فرد، خدمت، زراعتی، پورحسینقلی، سایگون<sup>۱</sup>، دامهویس<sup>۲</sup> و لیو<sup>۳</sup> را تأیید می کند. [۳۱، ۳۰، ۲۹، ۲۴، ۲۳، ۱۰، ۸]

یکی از دلایل عدم معنی داری متغیر جنسیت در این مطالعه می تواند این باشد که هر دو جنس، چه زن و چه مرد، اغلب در مراحل پیشرفته تشخیص داده شده اند؛ به عبارتی نسبت افراد با مراحل پیشرفته بیماری در هر دو جنس یکسان است و ارتباط معنی داری بین متغیر جنسیت و مرحله بیماری، که تنها متغیر تأثیر گذار در این مطالعه است، وجود ندارد.

مانند اکثر مطالعات انجام شده، متغیر مرحله بیماری، تأثیر بسیار زیادی ( $P < 0.001$ ) روی طول عمر این بیماران داشت [۳۳، ۳۲، ۲۳، ۲۲، ۱۱-۹]. این مسأله اهمیت تشخیص زودهنگام بیماری را نشان می دهد.

تقریباً در تمام مطالعاتی که اثر متغیر مرحله بیماری مورد بررسی قرار گرفته، این متغیر ارتباط معنی داری با طول عمر بیماران داشته است و به نظر می رسد علت آن رشد سرطان در بدن و وجود متاستاز به سایر اندام ها، به علت

بنابراین اطلاع رسانی و آموزش علائم اولیه این بیماری، از طریق رسانه‌های گروهی و انجام آزمایشات دوره‌ای برای تشخیص زودهنگام آن، ضروری می‌نماید. می‌توان با استفاده از فاکتورهای احتمالی دخیل در این بیماری، افراد جامعه را از نظر امکان ابتلا به آن تقسیم‌بندی کرد و حداقل افرادی را که در معرض خطر بیشتری هستند، با انجام مشاوره و آزمایشات دوره‌ای تحت نظر گرفت. با تشخیص این بیماری در مراحل اولیه، به طور قابل ملاحظه‌ای می‌توان به درمان آن پرداخت و آمار مرگ و میر ناشی از این سرطان را تا حدی کاهش داد.

در این تحقیق برآورد تابع مخاطره به روش موجک برای داده‌های سانسور شده از راست، مورد بررسی قرار گرفت. می‌توان همین روش را برای انواع دیگر داده‌های سانسور از چپ، سانسور فاصله‌ای، بریده از راست و بریده از چپ نیز به کار برد. می‌توان روش موجک را با دیگر روش‌های برآورد تابع مخاطره، از جمله روش‌های درست‌نمایی توانانیده و روش‌هایی مبتنی بر مدل‌های رگرسیونی چند

متغیره مقایسه کرد.

همچنین علاوه بر متغیرهای سن، جنس، مرحله بیماری و نوع درمان که در این پژوهش مورد ارزیابی قرار گرفتند، می‌توان اثر متغیرهای دیگر از جمله وزن، مصرف دخانیات و الکل، رژیم غذایی، سابقه خانوادگی وجود سرطان، شاخص توده بدنی، محل درگیری اولیه، هیستولوژی بیماری، وجود متاستاز کبدی یا متاستاز به ارگان‌های دیگر، وجود میکروب هلیکوباکتریلوری، تعداد غدد لنفاوی درگیر، درجه تمایز یافتگی تومور، اندازه تومور و انواع درمان‌های شیمی‌درمانی و رادیوتراپی را به همین روش، مورد بررسی قرار داد.

### تشکر و قدردانی

این مقاله حاصل طرح تحقیقاتی تحت عنوان، برآورد تابع مخاطره برای داده‌های سانسور شده از راست با استفاده از روش هموار سازی موجک و کاربرد آن در بیماران مبتلا به سرطان معده، مصوب دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی تهران در سال ۱۳۹۰ به کد ۹۰-۰۳-۱۳۶-۱۴۶۵۶ می باشد که با حمایت دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی تهران اجرا شده است.

### References

1. Boring CC, Squires TS, Tong T, Montgomery S, Cancer statistics 1994, CA Cancer J Clin 1994; 44: 7-26.
2. Joossens JV, Geboers J, Nutrition and gastric cancer, Nutr Cancer 1981;2(4): 250-261.
3. Leung W, Ng E, Sung J, Tumors of the Stomach, In: Yammada T, et al, eds, Textbook of Gastroenterology: Lippincott Williams & Wilkins 2003;1416-1431.
4. Parkin D, Pisani P, Ferlay J, Global cancer statistics, CA Cancer J Clin 1999; 49: 33-64.
5. Pisani P, Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Estimates of the worldwide mortality from 25 cancers in 1990, Int J Cancer 1999 Sep 24; 83(1): 18-29.
6. Mohagheghi M, Mousavi A, First Report of Tehran Population-Based Cancer Registry 1999-2004, Tehran: The Cancer Institute, Tehran University of Medical Sciences; 2007[Persian]
7. Naghavi, Jafari N, Pattern of Mortality in 29 provinces of Islamic Republic of Iran year for year 2005, Tehran: Iranian Ministry of Medical Education; 2007[Persian]
8. Rajaeifard A, Moghimidehkordi B, Tabatabaei H, Zighami B, Safaei A, Tabei Z, Estimating survival rates in gastric cancer based on pathologic and demographic factors in Fars cancer registry 2001-2005, TabibShare 2009; 11(1): 49-56[Persian]
9. Biglarian A, Hajizadeh E, Kazemnejad A, Zali M, Survival analysis of gastric cancer patients using Cox model: a five year study, Tehran University Medical Journal 2009; 67(5): 317-325 [Persian]
10. Khedmat H, Panahian M, Amini M, Ezadi M, Naseri M, Ghaumi M, Survival probability army forces personal and another referral patients with gastric cancer that hospitalized in Baghiatollah Aezam University, TebNezami Journal 2007; 9(3): 167-177[person]
11. Roshanaee G, Kazemnejad A, Sedighi S, Estimation of survival patients with surgeries gastric cancer in Cancer Institute of Emam Khomeini Hospital and its related factors, Hamedan University Medical Journal 2010; 17(3): 13-18[Persian]

12. Klein P, Moeschberger L, Survival analysis techniques for censored and truncated data, 2nd ed, New York, Springer; 2003, 21-28, 63-65, 91-95, 165-168, 201-214.
13. O'Sullivan F, Fast computation of fully automated log-density and log-hazard estimators, SIAM J, Sci. Statist, Comput 1988; 9: 363-379.
14. Kooperberg C, Stone C. J, Logspline density estimation for censored data, J. Comput. Graph. Statist 1992; 1: 301-328.
15. Antoniadis A, A penalty method for nonparametric estimation of the intensity of a counting process, Ann. Inst. Math. Statist 1989; 41: 781-807.
16. Nason G.P, Wavelet Methods in Statistics with R, New York, Springer; 2008; 16-33, 158-162.
17. Haugstvedt TK, Viste A, Eide GE, Søreide O, Norwegian multicentre study of survival and prognostic factors in patients undergoing curative resection for gastric carcinoma, The Norwegian Stomach Cancer Trial, Br J Surg 1993 Apr; 80(4): 475-478.
18. Arveux P, Faivre J, Boutron MC, Piard F, Dusserre-Guion L, Monnet E, et al, Prognosis of gastric carcinoma after curative surgery, A population-based study using multivariate crude and relative survival analysis, Dig Dis Sci 1992 May; 37(5): 757-763.
19. Saidi RF, Bell JL, Dudrick PS, Surgical resection for gastric cancer in elderly patients: is there a difference in outcome? , J Surg Res 2004; 118: 15-20.
20. Bucchi L, Nanni O, Ravaioli A, Cancer mortality in a cohort of male agricultural workers from northern Italy, J Occup Environ Med 2004; 46: 249-56.
21. Enzinger PC, Mayer R.J, Gastrointestinal cancer in older patients, Semin Oncol 2004; 31(2): 206-219.
22. Behzadpoor M, Zeraati H, Mahmodi M, Rahimi A, Life time after relapse in patients with surgeries gastric cancer and its related factors, Journal of School of Public Health and Institute of Public Health 2009; 7(1): 27-34[[Persian].
23. Zeraati H, Mahmoudi M, Kazemnejad A, Mohammad K, Postoperative life expectancy in gastric cancer patients and its associated factors, Journal of School of Public Health and Institute of Public Health Research, 2005; 3(4) : 21-30[[Persian]
24. Pourhosseingholi MA, Hajizadeh E, Abadi A, Safaei A, Moghimi B, Zali M, Analysis of related factors with survival in gastric cancer patients using of log-normal regression, Journal of Gorgan Medical Science 2009; 11(2): 45-50[[Persian]
25. Yazdanband A, Samadi F, Malekzadeh R, Babaei M, Iranparvar M, Aezami A, Four years Survival rates of patients with upper gastrointestinal cancer in Ardabil province, Journal of Ardabil Univ Med Sci 2005; 5(2): 180-184[[Persian]
26. Semnani Sh, Besharat S, Keshtkar A, Danesh A, Abdollahi N, "et al", Long-term survival of patients with upper gastrointestinal cancers in the villages of Golestan province, Journal of Gorgan Medical Science 2008; 10(27): 51-57[[Persian]
27. Feuer EJ, Wun LM, Boring CC, Probability of developing cancer, In: Cancer statistics review: 1973-1989, USA: NIH pub, 1992: 1-9.
28. Curtis RE, Kennedy BJ, Myers MH, Hankey BF, Evaluation of AJC stomach cancer staging using the SEER population, Semin Oncol 1985; 12(1): 21-31.
29. Sigon R, Canzonieri V and Rossi C, Early gastric cancer: a single institution experience on 60 cases, Suppl Tumori 2003; 2(5): 23-26.
30. Damhuis RA, Tilanus HW, The influence of age on resection rates and postoperative mortality in 2773 patients with gastric cancer, Eur J Cancer 1995; 31A(6): 928-931.
31. Liu JF, Wang QZ, Hou J, Surgical treatment for cancer of the oesophagus and gastric cardia in Hebei, China, Br J Surg 2004; 91(1): 90-98.
32. Thong-Ngam D, Tangkijvanich P, Mahachai V and Kullavanijaya P, Current status of gastric cancer in Thai patients, J Med Assoc Thai 2001; 84(4): 475-482.
33. Buonadonna A, Lombardi D, De Paoli A, Bidoli E and Frustaci S, Adenocarcinoma of the stomach: Univariate and multivariate analysis of factors associated with survival, Suppl Tumori 2003; 2(5): 31-34.



## Estimation of hazard function and its associated factors in gastric cancer patients using wavelet and kernel smoothing methods

Ahmadi A<sup>1</sup>, Rodbari M<sup>\*2</sup>, Gohari MR<sup>3</sup>, Hosseini B<sup>4</sup>

<sup>1</sup>M.Sc Student of Biostatistics, School Of Management and Medical Information Science, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

<sup>2</sup>Department of Statistic and Mathematical , Center of Microbe Defense Research, School Of Management and Medical Information Science , Tehran University Of Medical Sciences, Tehran, Iran

<sup>3</sup>Assistant Professor, Department Statistic and Mathematical, School Of Management and Medical Information Science, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

<sup>4</sup>Instructor, Deputy of Research, Knowledge and Usage University

**\*Corresponding Author:** Valiasr Street, Shahid Rashid Yasami Street, School Of Managements and Medical Information Science, Tehran, Iran  
Email: mroudbari@yahoo.co.uk

---

### Abstract

**Background & Objectives:** The increase of mortality rate of gastric cancer in Iran and World in recent years, reveal necessity of studies on this disease. In this study, Hazard Function for gastric cancer patients was estimated using Wavelet and Kernel methods to compare, and some related factors with the Hazard Function were assessed.

**Material & Methods:** Ninety-five gastric cancer patients in Fayazbakhsh Hospital between 1996 and 2003 were studied. The effects of age of patients, gender, stage of disease and treatment method on patients' lifetime were assessed. For data analyses, survival analyses using Wavelet method and Log-rank test in R software were used.

**Results:** Nearly 25.3% of patients were female and the rest were male. Fourteen percent had surgery treatment and the rest had treatment without surgery. Three forth of patients died and the rest were censored. Almost 9.5% of patients were in early stage of disease, 53.7% in Locally Advance stage and 36.8% in Metastatic stage. The Hazard Function estimation in Wavelet method showed significant difference for stage of disease ( $P<0.001$ ) and did not reveal any significant difference for age, gender and treatment method.

**Conclusion:** Only stage of disease had effect on hazard and most of patients diagnosed in the late stages of disease, which is possibly one of the most reasons for high hazard rate and low survival of these patients. Therefore, it seems to be necessary a public education about symptoms of disease by media and regular tests and screening for early diagnosis of this disease.

**Keywords:** hazard, gastric cancer, wavelet, kernel.

---

