

تعیین اثر درمان و عوامل مؤثر بر بقا در بیماران مبتلا به سرطان معده تحت عمل جراحی و تحت شیمی درمانی

قدرت‌اله روشنایی^۱، جواد فردمال^{۲*}، ملیحه صفری^۳، علیرضا سلطانیان^۴، صنمیر صدیقی^۴
۱- استادیار آمار زیستی، مرکز تحقیقات مدلسازی بیماریهای غیرواگیر، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی همدان، همدان، ایران.
۲- دانشیار آمار زیستی، مرکز تحقیقات مدلسازی بیماریهای غیرواگیر، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی همدان، همدان، ایران.
۳- دانشجوی کارشناسی ارشد آمار زیستی، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی همدان، همدان، ایران.
۴- دانشیار بخش مدیکال انکولوژی انستیتو کانسر بیمارستان امام خمینی تهران، تهران، ایران.

یافته / دوره هفدهم / شماره ۲ / تابستان ۹۴ / مسلسل ۶۴

چکیده

دریافت مقاله: ۹۴/۱/۱۵ پذیرش مقاله: ۹۴/۳/۳۰

*** مقدمه:** جراحی به عنوان مهمترین روش درمان بیماران سرطان معده مطرح بوده و شیمی درمانی و رادیوتراپی نیز به عنوان درمان کمکی پس از جراحی در این بیماران حین عمل و پس از عمل برای کاهش عود موضعی و متاستاز مورد استفاده قرار می گیرد. هدف این مطالعه مقایسه بقا و ویژگی های بیماران جراحی شده با بیمارانی که شیمی درمانی دریافت کرده اند می باشد.

*** مواد و روش ها:** یک مطالعه همگروهی تاریخی بر روی ۱۸۱ بیمار تحت شیمی درمانی (گروه ۱) و ۲۰۱ بیمار تحت جراحی (گروه ۲) انجام شد. اثر متغیرهای دموگرافیک، کلینیکی و پاتولوژیکی بر بقا در دو گروه درمانی با استفاده از آزمون لگ-رتبه و مدل مخاطرات متناسب کاکس ارزیابی شد. تجزیه و تحلیل با استفاده از نرم افزار SPSS۱۶ انجام شد.

*** یافته ها:** ۵۶ بیمار گروه اول و ۶۹ بیمار گروه دوم تا پایان مطالعه فوت شدند. میانه ی بقای بیماران گروه اول و دوم به ترتیب ۱۹ و ۲۸ ماه بود. تأثیر متغیرهای سن تشخیص و درجه تمایز یافتگی تومور بر بقای گروه اول و جنس و مرحله بیماری بر بقای گروه دوم معنی دار شدند ($P < 0.05$).

*** بحث و نتیجه گیری:** توجه به ویژگی های دموگرافیک و پاتولوژیک بیماران و تعیین ریسک فاکتورهای مرتبط در موفقیت درمان و افزایش بقا مؤثر است ولیکن برای تعیین اثر علی درمان بایستی از کارآزمایی های بالینی کنترل شده برای حذف اثرات مرتبط با درمان استفاده کرد.

*** واژه های کلیدی:** سرطان معده، آنالیز بقا، شیمی درمانی، جراحی، مدل کاکس.

*آدرس مکاتبه نویسنده مسئول: همدان، خیابان شهید فهمیده، دانشگاه علوم پزشکی همدان، دانشکده بهداشت، گروه آمار زیستی.

پست الکترونیک: javad.faradmal@umsha.ac.ir

مقدمه

سرطان معده چهارمین سرطان شایع و دومین علت مرگ ناشی از سرطان در دنیا می‌باشد (۴-۱). به علت طبیعت آرام این بیماری، زمان تشخیص سرطان بسیار سخت است و معمولاً بیماران در مراحل پیشرفته تشخیص داده می‌شوند که منجر به مرگ و میر بالای این بیماری می‌شود (۱). متأسفانه دو سوم بیماران در مراحل پیشرفته بیماری مراجعه نموده و غیر قابل درمان هستند (۴). جراحی به عنوان مهمترین روش درمان این بیماران مطرح است در حالی که شیمی درمانی و رادیوتراپی نیز به عنوان درمان کمکی پس از جراحی در این بیماران حین عمل و پس از عمل برای کاهش عود موضعی و متاستاز مورد نظر است (۵). بسیاری از مطالعات اثر شیمی درمانی و پرتو درمانی را به همراه جراحی به عنوان ادجوانت و نئوآدجوانت در بهبود بقای بیماری بیان کرده‌اند (۶،۷).

در حدود دو سوم بیماران در مراحل پیشرفته بیماری مراجعه می‌کنند که انجام مداخله درمانی را برای آنها دچار مشکل می‌کند و جراحی به عنوان مهم‌ترین روش درمان برای این گونه بیماران مطرح می‌باشد (۵). ولی پس از جراحی رادیکال نیز، احتمال برگشت دوباره بیماری به صورت موضعی وجود دارد (۵،۶). در برخی از بررسی‌ها نشان داده شده است که پرتو درمانی در کاهش احتمال برگشت بیماری مؤثر بوده است (۸). کارآزمایی‌های بالینی متعددی در طی پنج سال گذشته در مورد استفاده از رژیم‌های شیمی درمانی در درمان سرطان معده گزارش شده است و عمدتاً این درمان فاکتور مؤثری در تعیین طول عمر بیماران و بهبود نتایج جراحی بوده است (۹). مطالعات جدید، افزایش طول عمر ۱۲ تا ۲۰ درصدی را با انجام شیمی درمانی و رادیوتراپی بعد از جراحی کامل سرطان معده نشان داده است (۱۰). درمان بیماران سرطان معده به وسیله انواع رژیم‌های شیمی درمانی امیدوار کننده بوده است (۱۱-۱۳). در مراحل پیشرفته بیماری یا در حالتی که عود

مجدد وجود داشته باشد ترکیب شیمی درمانی با جراحی استفاده شده است (۱۴،۱۵). در بسیاری از مطالعات، رژیم شیمی درمانی به تنهایی یا ترکیب آن با جراحی را برای بهبود بقای بیماران مفید دانسته‌اند (۱۱-۱۳،۱۶). اگر چه شیمی درمانی در صورتی که امکان جراحی وجود ندارد درمانی استاندارد است ولی در صورت متاستاز به سایر اعضا نتایج رضایت بخشی وجود نخواهد داشت (۱۷) و پاسخ به درمان جراحی توأم با شیمی درمانی در این حالات نسبتاً پایین خواهد بود (۲۰-۱۸).

لذا هدف از این تحقیق بررسی تأثیر نوع درمان بر میزان بقای بیماران مبتلا به سرطان معده مراجعه کننده به انیستیتو کانسر بیمارستان امام خمینی طی سال‌های ۱۳۸۶-۱۳۸۲ می‌باشد و تعیین عوامل مؤثر بر بقا در هر یک از گروه‌های درمانی نیز با استفاده از مدل‌های بقا انجام خواهد شد.

مواد و روش‌ها

این پژوهش به صورت همگروهی تاریخی است که بر روی ۳۸۲ بیمار مبتلا به سرطان معده شامل ۱۸۱ بیمار تحت شیمی درمانی (گروه ۱) و ۲۰۱ بیمار تحت جراحی (گروه ۲) صورت گرفت. این بیماران طی سال‌های ۱۳۸۶-۱۳۸۲ به انیستیتو کانسر مراجعه کرده بودند. کلیه اطلاعات دموگرافیکی و سایر اطلاعات مورد نیاز از پرونده بیماران استخراج شده است. متغیرهای مورد مطالعه شامل متغیرهای دموگرافیک شامل سن در زمان تشخیص بیماری و جنسیت و متغیرهای کلینیکی و پاتولوژیک شامل نوع و تاریخ درمان دریافت شده، درجه تمایز یافتگی تومور، مرحله بیماری، داشتن عود و متاستاز، نوع درمان و میزان هموگلوبین خون بودند. وضعیت بقای بیماران بر اساس مراجعه بیماران و تماس تلفنی پیگیری شد. طول عمر بیماران از زمان تشخیص تا زمان مرگ یا سانسور بر حسب ماه محاسبه شده است. بیمارانی که هر دو درمان را دریافت کرده بودند از مطالعه کنار گذاشته شدند. برای بررسی تأثیر تک‌تک متغیرها بر بقا ابتدا از روش تحلیل یک

سه و پنج ساله آنها به ترتیب ۸۵، ۴۱ و ۲۴ درصد بود. همچنین میانه بقای بیماران گروه اول و دوم از زمان شروع درمان به ترتیب ۱۳ و ۲۷ ماه بوده است. نتایج بررسی توصیفی و مقایسه ویژگی‌ها در دو گروه با استفاده از آزمون کای‌دو در جدول ۱ آمده است.

جدول ۱. توصیف ویژگی‌های بیماران به تفکیک نوع درمان

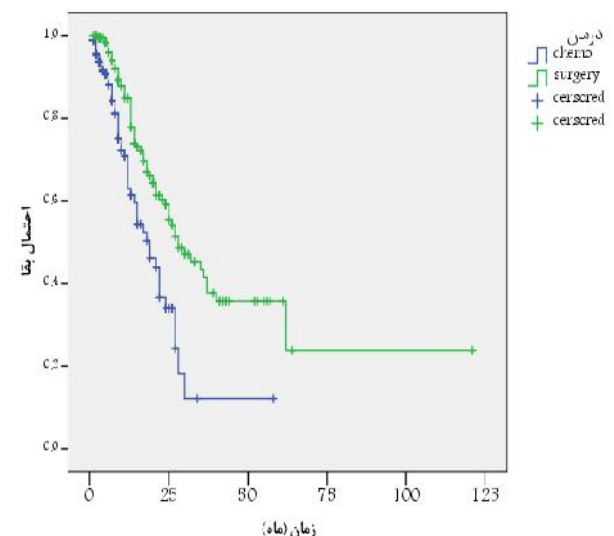
متغیر	سطوح	درمانی شیمی (تعداد(درصد))	جراحی (تعداد(درصد))	مقدار احتمال
جنس	مرد	۱۴۲ (۷۸/۵)	۱۴۴ (۷۱/۶)	۰/۱۵
	زن	۳۹ (۲۱/۵)	۵۷ (۲۸/۴)	
سن	زیر ۵۰	۳۹ (۲۱/۵)	۵۶ (۲۷/۹)	۰/۳۵
	۵۰-۶۰	۴۰ (۲۲/۱)	۴۲ (۲۰/۹)	
	بالای ۶۰	۱۰۲ (۵۶/۴)	۱۰۳ (۵۱/۲)	
درجه تمایز یافتگی	خوب	۹ (۶/۱)	۲۴ (۱۲/۹)	۰/۰۰۱
	متوسط	۱۸ (۱۲/۲)	۷۹ (۴۲/۵)	
	ضعیف	۲۲ (۱۵)	۶۰ (۳۲/۳)	
محل تومور	نامشخص	۹۸ (۶۶/۷)	۲۳ (۱۲/۴)	۰/۰۰۹
	کاردیا	۵۷ (۴۱)	۵۵ (۳۰/۲)	
	تنه	۳۴ (۲۴/۵)	۵۰ (۲۷/۵)	
متاستاز	آنتروم	۳۲ (۲۳)	۶۱ (۳۳/۵)	۰/۰۰۱
	نامشخص	۱۶ (۱۱/۵)	۱۶ (۸/۸)	
	ندارد	۵۴ (۲۹/۸)	۱۵۴ (۷۶/۶)	
مرحله بیماری	دارد	۱۲۷ (۷۰/۲)	۴۷ (۲۳/۴)	۰/۰۰۱
	دو	۰ (۰)	۴۲ (۲۰/۹)	
	سه	۱۸ (۹/۹)	۸۴ (۴۱/۸)	
عود	چهار	۱۶۳ (۹۰/۱)	۷۵ (۳۷/۳)	۰/۰۰۱
	دارد	۱۵ (۸/۳)	۵۲ (۲۵/۹)	
	ندارد	۱۶۶ (۹۱/۷)	۱۴۹ (۷۴/۱)	
وضعیت حیات	فوت	۵۶ (۳۰/۹)	۶۹ (۳۴/۳)	۰/۴۸
	زنده	۱۲۵ (۶۹/۱)	۱۳۲ (۶۵/۷)	
هموگلوبین خون	$\leq 11/5$	۴۹ (۳۸/۹)	۴۵ (۱۸/۵)	۰/۰۰۱
	$> 11/5$	۷۷ (۶۱/۱)	۱۹۸ (۸۱/۵)	

متغیره استفاده شد سپس متغیرهای مؤثر بر بقا در حالت یک متغیره برای بررسی تأثیر همزمان با استفاده از مدل کاکس وارد تحلیل چند متغیره شدند. سطح معنی‌داری جهت تجزیه و تحلیل داده‌ها برابر ۵ درصد در نظر گرفته شد. تحلیل داده‌ها با استفاده از آزمون کای‌دو، لگ-رتبه و مدل کاکس و با استفاده از نرم‌افزار SPSS16 صورت گرفت.

یافته‌ها

میانگین و میانه سن در زمان تشخیص برای کل بیماران مورد

بررسی برابر $12/2 \pm 5/9$ و $61/2$ سال بود. میانگین و میانه سن تشخیص در گروه اول به ترتیب $12/6 \pm 5/9$ و $61/9$ سال و در گروه دوم به ترتیب $11/8 \pm 5/1$ و $60/5$ سال بود. تعداد ۵۶ بیمار (۳۰/۹ درصد) در گروه اول و ۶۹ بیمار (۳۴/۳ درصد) در گروه دوم تا پایان مطالعه فوت شده و بقیه سانسور شدند. نمودار ۱، نمودار کاپلان مایر مربوط به بقای بیماران در دو گروه را نشان می‌دهد.



نمودار ۱. بقای بیماران سرطان معده به تفکیک گروه‌های درمانی

میانگین و میانه بقای بیماران در گروه اول از زمان تشخیص

به ترتیب $2/6 \pm 21/5$ و ۱۹ ماه و میزان بقای یک، سه و پنج ساله آنها به ترتیب ۳۴، ۶۳ و ۱۲ درصد بود. میانگین و میانه بقا در گروه دوم به ترتیب $7/2 \pm 49/1$ و ۲۸ ماه و میزان بقای یک،

بررسی در حضور سایر متغیرها در جداول ۳ و ۴ برای دو گروه
ارایه شده است.

درمانی جدول ۳. بررسی عوامل مؤثر بر بقای بیماران سرطان معده تحت شیمی
(گروه اول)

متغیر	سطح	HR	95%CI حد پایین حد بالا
سن	< ۵۰	۱	---
تشخیص	۵۰-۶۰	۱/۱۹	۰/۶ ۲/۳
	> ۶۰	۲/۷۲	۱/۱۴ ۶/۴۵
درجه تمایز	خوب	۱	---
یافتگی	متوسط	۰/۶	۰/۱۳ ۲/۴
تومور	ضعیف	۲/۵۳	۱/۲۲ ۵/۲۶
	نامشخص	۱/۵۳	۰/۶۱ ۳/۸۵

جدول ۴. نتایج بررسی عوامل مؤثر بر بقای بیماران سرطان معده تحت جراحی
(گروه دوم)

متغیر	سطح	HR	95%CI حد پایین حد بالا
جنس	زن	۱	---
	مرد	۲/۳۹	۱/۲۹ ۴/۴۳
مرحله بیماری	دو	۱	---
	سه	۳/۸۱	۱/۵۷ ۹/۲۴
	چهار	۳/۱	۱/۱۵ ۸/۱۴
هموگلوبین	$\leq 11/5$	۱	---
خون	$> 11/5$	۰/۸۳	۰/۴۳ ۱/۶
متاستاز	دارد	۱	---
	ندارد	۱/۴۵	۰/۷۴ ۲/۸۴

نتایج جداول ۳ و ۴ نشان می‌دهد که تأثیر متغیرهای
سن تشخیص و درجه تمایز یافتگی تومور بر بقای گروه اول و
جنس و مرحله بیماری بر بقای گروه دوم معنی‌دار شدند.

بحث و نتیجه گیری

رژیم‌های درمانی متفاوتی برای سرطان معده پیشرفته و
دارای عود پیشنهاد شده است که بقای این بیماران را تا حدود
زیادی بهبود داده‌اند (۲۱، ۲۲). در مطالعات کارآزمایی بالینی

نتایج حاصل از جدول ۱ نشان می‌دهد که متغیرهای
درجه تمایز یافتگی تومور، متاستاز، مرحله بیماری، عود و
هموگلوبین خون در دو گروه متفاوت است. در ادامه تأثیر
تک‌تک متغیرها بر بقا با استفاده از آزمون لگ-رتبه در هر یک
از گروه‌ها ارزیابی شد که نتایج در جدول ۲ آمده است.

جدول ۲. مقایسه میانه بقای بیماران مورد بررسی در دو گروه درمان

متغیر	سطوح	شیمی‌درمانی آماره لگ-رتبه (مقدار احتمال)	جراحی آماره لگ-رتبه (مقدار احتمال)
جنس	مرد	۱۷	۲۵
	زن	۲۷	-
سن	< ۵۰	۱۴	۳۰
تشخیص	۵۰-۶۰	۲۷	۶۲
(سال)	> ۶۰	۱۵	۲۵
	خوب	۲۷	۲۷
درجه تمایز	متوسط	۱۲	۳۲
یافتگی	ضعیف	-	۲۱
	نامشخص	۱۹	-
	کاردیا	۱۹	۳۵
محل تومور	تنه	۱۸	۳۲
	آنتروم	۱۴	۲۷
	نامشخص	۱۰	۲۱
متاستاز	ندارد	۲۲	۳۲
	دارد	۱۷	۲۵
مرحله	دو	-	-
بیماری	سه	۱۹	۲۶
	چهار	۱۷	۲۰
عود	دارد	۱۷	۲۷
	ندارد	۲۴	۲۸
هموگلوبین	$\leq 11/5$	۱۷	۲۳
خون	$> 11/5$	۱۹	۳۲

نتایج جدول ۲ نشان می‌دهد که سن تشخیص و درجه
تمایز یافتگی تومور بر بقای بیماران گروه اول و جنس،
متاستاز، مرحله بیماری و هموگلوبین خون بر بقای بیماران
گروه دوم اثر معنی‌دار دارد. در ادامه نتایج حاصل از کاربرد
مدل رگرسیون کاکس به عنوان تحلیل چند متغیره برای
متغیرهای معنی‌دار بر بقا در مرحله تحلیل یک متغیره، برای

در مراحل پیشرفته، میانه زمان بقا ۱۳ و ۱۲/۸ ماه برآورد شده است. اگر چه شیمی درمانی بقای بلند مدت را بهبود می بخشد ولی در برخی از بیماران وقتی که اثرات مخرب درمان دیده می شود نیازمند درمان های تکمیلی یا کاهش دوز هستند (۲۳)، (۲۱).

در مطالعه یاماماتو و همکاران ۱۳ بیمار سرطان معده پیشرفته دارای متاستاز پریتونال مورد بررسی قرار گرفت که ۸ بیمار شیمی درمانی و ۵ بیمار جراحی و شیمی درمانی شدند که میانه بقای کل بیماران ۲۲ ماه بود. میانگین سن بیماران در درمان ۱ و ۲ به ترتیب ۵۰/۳ و ۶۱/۶ سال بوده و میانه زمان بقای آنها به ترتیب ۲۶/۵ و ۱۶/۸ ماه بوده که تفاوت معنی داری بین میانه زمان بقای گروه ها وجود دارد. در این مطالعه نیز نتایج مشابهی حاصل شد اگرچه ویژگی بیماران در این مطالعه متفاوت است. همچنین میزان بقای ۱ ساله در مطالعه یاماماتو ۶۶/۷ درصد در گروه ۱ و ۱۰۰ درصد در گروه ۲ بوده است که با نتایج مطالعه حاضر همخوانی دارد. لازم به ذکر است که بر اساس نتایج آنها، افزایش قابل توجه بقای بیماران دارای سرطان پیشرفته با متاستاز پریتون در گروه دوم بوده است (۱۷).

در مطالعه سوزوکی و همکاران که بر روی ۲۰ بیمار دارای جراحی با میانه سنی ۵۸/۸ انجام شد میانه بقای آنها ۲۸/۵ ماه برآورد شد و بقای سه ساله آنها ۵۴/۹ درصد بدست آمد. در مطالعه آنها تأثیر درمان گروه دوم بر بیماران دارای متاستاز پریتون از بیماران متاستاز کبدی ضعیف تر بوده است. اگرچه درمان پایه برای سرطان پیشرفته، شیمی درمانی است، ولیکن در برخی موارد این درمان کافی نیست و جراحی برای بیمارانی که به شیمی درمانی پاسخ مطلوب داده اند تجویز می شود. از نتایج این مطالعه تفاوت بقا در مراحل بیماری بوده است و میانه بقا در گروه اول و دوم به ترتیب ۱۱/۵ و ۲۶/۶ ماه

بوده است. همچنین میزان بقای یک و سه ساله به ترتیب ۶۸ و ۳۵ درصد و جنسیت در این مطالعه بر بقا در دو گروه مؤثر بوده است. اگرچه تأثیر سایر متغیرها بر بقا در دو گروه ارزیابی نشده است (۲۴). در مطالعه حاضر همان طور که در جدول ۳ آمده است تأثیر جنس تنها بر بقای گروه دوم معنی دار شد. شاید تفاوت در نتایج این مطالعه با مطالعه حاضر تعداد نمونه در دو گروه باشد هر چند که تأثیر سایر متغیرهایی که در این مطالعه بر بقا ارزیابی شد در مطالعه سوزوکی بررسی نشده است.

در مطالعه چن و همکاران ۸۶۲ بیمار سرطان معده با مراحل پیشرفته که ۳۹۲ بیمار دارای جراحی با میانه سنی ۵۳/۵ سال و ۴۷۰ بیمار بدون جراحی با میانه سنی ۵۵ سال مورد بررسی قرار گرفتند. در این بررسی توزیع متغیرهای جنس، محل تومور، مرحله بیماری، درجه تمایز یافتگی تومور در دو گروه به تفکیک انواع محل های متاستاز یکسان بود. میانه زمان بقا در دو گروه به ترتیب ۲۸/۹ و ۱۸/۵ ماه بود که تفاوت معنی دار آماری مشاهده شد (۲۵). میانه بقای گروه اول مطالعه حاضر با مطالعه چن متفاوت است ولی میانه بقا در گروه دوم این مطالعه مشابه مطالعه حاضر است.

در مطالعه کانینگهام ۲۵۰ بیمار تحت شیمی درمانی با میانه سنی ۶۲ سال با ۲۵۳ بیمار جراحی شده با میانه سنی ۶۲ سال مقایسه شدند. در این مطالعه در گروه شیمی درمانی ۵۷ درصد و در گروه جراحی ۵۹ درصد بیماران بالای ۶۰ سال بودند. ۴۸ درصد در گروه شیمی درمانی و ۶۳ درصد در گروه جراحی در مرحله سه یا چهار بیماری بودند. میزان بقای ۵ ساله در گروه شیمی درمانی و جراحی به ترتیب ۳۶ و ۲۳ درصد بود و میانه بقا در دو گروه متفاوت بود. همانطور که در مطالعه حاضر نتایج جدول ۱ نشان داد میانه سنی و درصد بیماران بالای ۶۰ سال در این مطالعه با مطالعه کانینگهام همخوانی

دارد ولی ممکن است پایین بودن بقای ۵ ساله در مطالعه حاضر نسبت به مطالعه کانینگهام بالا بودن درصد بیماران دارای مراحل ۳ و ۴ در این مطالعه که بترتیب ۱۰۰ و ۸۰ بود باشد (۲۶).

در مطالعه مکدونالد میانه سنی در بیماران دارای جراحی ۵۹ و در بیماران شیمی درمانی ۶۰ سال بود. مرحله سه و چهار در دو گروه در حدود ۶۸ درصد بود. درصد عود و متاستاز ۲۹ و ۱۸ درصد در بیماران تحت جراحی و ۱۹ و ۳۳ درصد در بیماران تحت شیمی درمانی بود. میانه بقا در گروه شیمی درمانی ۲۷ ماه و در گروه جراحی ۳۶ ماه بود که تفاوت معنی‌داری با هم داشتند. تفاوت در بقای بیماران این مطالعه با مطالعه حاضر هم می‌تواند به دلیل توزیع برخی از ویژگی‌های مؤثر بر بقا مثل مرحله بیماری و همچنین داشتن جراحی در برخی از بیماران در مطالعه مکدونالد باشد. برخی مطالعات دیگر نیز نتایج مطالعه مکدونالد را تأیید می‌کنند (۲۷-۲۹).

در مطالعه بوش و همکاران بقای ۱۳۳ بیماران تحت جراحی که دارای میانه سن ۶۲ سال بودند با بقای ۱۲۷ بیمار شیمی درمانی دارای میانه سن ۶۰ سال مقایسه شدند. از نظر ویژگی بیماران تنها مرحله بیماری در دو گروه تفاوت معناداری داشت. میانه بقا در گروه جراحی ۴۲ ماه و در شیمی درمانی ۴۵ ماه بود که اختلاف معنی‌دار نداشتند. نتایج برخی

از مطالعات دیگر نیز حاکی از بالا بودن میانه بقا در دو گروه نسبت به مطالعه حاضر است. هر چند که با وجود بالا بودن بقا در دو گروه، تفاوت آماری معنی‌داری بین دو گروه مشاهده نشده است. احتمالاً بالا بودن بقا در این مطالعات ممکن است مربوط به درمان و ویژگی‌های بیماران مورد بررسی باشد که دارای سن تشخیص پایین یا مراحل پایین‌تر بیماری در آن مطالعات نسبت به این مطالعه باشد (۳۰-۳۲).

در پایان، توجه به ویژگی‌های دموگرافیک و پاتولوژیک بیماران، تعیین ریسک فاکتورها می‌تواند در موفقیت درمان و افزایش بقا مؤثر باشد. ولیکن برای تعیین اثر علی درمان بایستی از کارآزمایی‌های بالینی کنترل‌دار به منظور حذف اثر عوامل مرتبط با درمان استفاده کرد.

تشکر و قدردانی

این مقاله برگرفته از پایان نامه دوره کارشناسی ارشد آمار زیستی مصوب دانشگاه علوم پزشکی همدان است. بدینوسیله از زحمات کمیته محترم پایان‌نامه‌ها قدردانی و تشکر می‌گردد.

References

1. Crew K, Neugut A. Epidemiology of gastric cancer. *World J Gastroenterol*. 2006; 12(3): 354-362.
2. Ohtsu A, Yoshida S, Saijo N. Disparities in gastric cancer chemotherapy between the East and West. *J Clin Oncol*. 2006;24(4):2188-2196.
3. Kim J, Sun C, Mailey B, Prendergast C, Artinyan A, Bhatia S. Race and ethnicity correlate with survival in patients with gastric adenocarcinoma. *Ann Oncol*. 2010;21(1):152-160.
4. Jemal A, Siegel R, Ward E. Cancer statistics, 2007. *Cancer J Clin*. 2007; 57:43-66.
5. Leung W, Ng E, Sung J. *Textbook of Gastroenterology*: Lippincott Williams & Wilkins, 2003.
6. Oblak I, Velenik V, Anderluh F, Strijan P. Results of adjuvant radiochemotherapy for gastric adenocarcinoma in Slovenia. *J Cancer Surg*. 2007;33(8):982-987.
7. Navaeenraj L, Michael C, Margaret M, Ying Z, Dido F, Alan S. Does chemoradiotherapy improve outcomes for surgically respected adenocarcinoma of the stomach or esophagus. *Ann Surg Oncol*. 2010; 17(1):98-108.
8. Ahmadloo N, Omidvari S, Mosalaei A. Results of postoperative radiotherapy in patients with high risk gastric cancer. *J Med Res*. 2003; 3(1):43-49.
9. Vincent T, DeVita Jr, Samuel Hellman, Steven A. Rosenberg. *Cancer: Principles and Practice of Oncology*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2005.
10. Ajani J, Mansfield P, Crane C, Wu T, Lunagomez S, Lynch P. Paclitaxel-based chemoradiotherapy in localized gastric carcinoma: degree of pathologic response and not clinical parameters dictated patient outcome. *J Clin Oncol*. 2005 ;23:1237-1244.
11. Thuss-Patience P, Kretzchmar A, Reichardt P. Docetaxel in the treatment of gastric cancer. *Future Oncol*. 2009;10:603-620.
12. Fushida S, Fujimura T, Oyama K, Yagi Y, Kinoshita J, Ohta T. Feasibility and efficacy of preoperative chemotherapy with docetaxel, cisplatin and S-1 in gastric cancer with para-aortic lymph node metastases. *Anticancer Drug*. 2009;20:752-756.
13. Zang D, Yang D, Kim M, Jang K, Hwang S, Yoo K, et al. Dose-finding study of docetaxel, oxaliplatin, and S-1 for patients with advanced gastric cancer. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2009;64:877-883.
14. Yoshida K, Hirabayashi N, Takiyama W, Ninomiya M, Takakura N, Sakamoto J, et al. Phase I study of combination therapy with S-1 and docetaxel (TXT) for advanced or recurrent gastric cancer. *Anticancer Res*. 2004; 24:1843- 1851.
15. Yoshida K, Ninomiya M, Takakura N, Hirabayashi N, Takiyama W, Sato Y, et al. Phase II study of docetaxel and S-1 combination therapy for advanced gastric cancer. *Clin Cancer Res*. 2006; 12:3402-3407.
16. Einzig A, Neuberg D, Remick S, Karp D, O'Dwyer P, Stewart JA, et al. Phase II trial of docetaxel (taxotere) in patients with adenocarcinoma of the upper gastrointestinal tract previously untreated with cytotoxic chemotherapy: the Eastern

- Cooperative Oncology Group (ECOG) results of protocol el293. *Med Oncol*. 2006; 13:87-93.
17. Yamamoto M, Matsuyama A, Yoshinaga K, Iwasa T, Tsutsui S, Ishida T. Preliminary trial of surgery after chemotherapy for advanced gastric cancer with peritoneal dissemination. *Oncology Letters*. 2012; 3:662-666.
 18. Koizumi W, Narahara H, Hara T, Takegane A, Akiya T, Takagi M. S-1 plus cisplatin versus S-1 alone for first-line treatment of advanced gastric cancer (SPIRITS trial): a phase III trial. *Lancet Oncol*. 2009; 9(3):215-221.
 19. Lenz H, Lee F, Haller D, Singh D, Benson A, Strumberg D, et al. Extended safety and efficacy data on S-1 plus cisplatin in patients with untreated, advanced gastric carcinoma in a multicenter phase II study. *Cancer*. 2008;109:33-40.
 20. Park S, Kim H, Kim C, Choi I, Lee J, Lee J, et al. Phase I/II study of S-1 combined with weekly docetaxel in patients with metastatic gastric carcinoma. *Br J Cancer*. 2008; 98:1305-1311.
 21. Boku N, Yamamoto S, Fukuda H, Shirao K, Doi T, Sawaki A, et al. Gastrointestinal Oncology Study Group of the Japan Clinical Oncology Group: Fluorouracil vs. combination of irinotecan plus cisplatin vs. S-1 in metastatic gastric cancer. A randomized phase 3 study. *Lancet Oncol*. 2009; 10:1063-1069.
 22. Tanabe K, Yoshida K, Hamai Y. Clinical study of TS-1 for inoperative and recurrent gastric cancer and evaluation of long survival cases. *Gan To Kagaku Ryoho*. 2005; 32:1145-1148.
 23. Kim Y, Koizumi W, Lee K, Kishimoto T, Chung H, Hara T, et al. American Society of Clinical Oncology - Gastrointestinal Symposium 2011, Board #A8. (Suppl 4). *J Clin Oncol*. 2011;20.
 24. Suzuki T, Tanabe K, Taomoto J, Yamamoto H, Tokumoto N, Yoshida K, et al. Preliminary trial of adjuvant surgery for advanced gastric cancer. *Oncol Lett*. 2010; 1:743-747.
 25. Chen S, Li YF, Feng X, Zhi-Wei, Yuan XH, Chen YB. Significance of Palliative Gastrectomy for Late-Stage Gastric Cancer Patients. *Journal of Surgical Oncology*. 2012; 106:862-871.
 26. Cunningham D, Allum W, Stenning S, Thompson J, Van de Velde C, Nicolson M, et al. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med*. 2006; 355(1):11-20.
 27. Yang XJ, Huang CQ, Suo T, Mei LJ, Yang GL, Cheng FL, et al. Cytoreductive Surgery and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy Improves Survival of Patients with Peritoneal Carcinomatosis from Gastric Cancer: Final Results of a Phase III Randomized Clinical Trial. *Ann Surg Oncol*. 2011; 18:1575-1581.
 28. Smalley S, Benedetti J, Haller D. Updated Analysis of SWOG-Directed Intergroup Study 0116: A Phase III Trial of Adjuvant Radiochemotherapy Versus Observation After Curative Gastric Cancer Resection. *J Clin Oncol*. 2012; 30:2327-33.
 29. Macdonald J, Smalley S, Benedetti J, Hundahl S, Estes N, Stemmermann G. Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for

- adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction. *N Engl J Med*. 2001; 345:725-730.
30. Bouche O, Ychou M, Burtin P, Bedenne L, Ducreux M, Lebreton G. Adjuvant chemotherapy with 5-fluorouracil and cisplatin compared with surgery alone for gastric cancer: 7-year results of the FFCD randomized phase III trial. *Ann Oncol*. 2005; 16:1488-1497.
 31. Bajetta E, Buzzoni R, L M. Adjuvant chemotherapy in gastric cancer: 5-year results of a randomised study by the Italian Trials in Medical Oncology (ITMO) Group. *Ann Oncol*. 2002;13:299-307.
 32. Chipponi J, Huguier M, Pezet D. Randomized trial of adjuvant chemotherapy after curative resection for gastric cancer. *Am J Surg*. 2004;187:440-445.