Evaluation of prognostic factors affecting long and short term survival rates of Hodgkin's lymphoma patients using the cure fraction models

Elhaei A[1], Saki Malehi A[2], Seghatoleslam M[3]

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

2. Assistant Professor of Biostatistics and Epidemiology, Department of Biostatistics and Epidemiology, Faculty of Public Health, Research Center of Thalassemia & Hemoglobinopathy, Ahvaz Jundishapur University of Medical Sciences, Ahvaz, Iran, Iran, (Corresponding Author) Tel: +98-61-31615331, Email: amalsaki@gmail.com

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

ABSTRACT

Background and Aim: This study aimed to analyze the factors affecting time and experience of relapse in the patients with Hodgkin's lymphoma, using cure fraction.

Material and Methods: This retrospective study included all the patients diagnosed as Hodgkin's lymphoma in the Center for oncology and hematology in Shafa Hospital in Ahwaz City from 2002 to 2012. We used survival analysis and cure fraction models In order to answer the question, "why are some people in the study don't experience recurrence?". We used mixture and nonmixture cure models using Weibull, exponential, log-normal, log-logistic and gamma distributions, and a logistic model for estimation of the proportion of safe individuals; and Cureregr8 instruction for study of its associated factors. STATA13 software was used for data analysis. Akaike information criterion (AIC) was used to compare the performance of these models.

Results: Parametric model of Weibull distribution had the lowest AIC (804.3171). Factors affecting long-term survival of the patients with Hodgkin's lymphoma, were hemoglobin > 10.5 (P-value = 0.018) and stage of the disease (P-value = 0.032). Factors affecting short-term survival of the patients included age >30 years (P-value = 0.001), involvement of the groin site (P-value = 0.010) Stage of disease (P-value < 0.001) and bone marrow involvement (P-value = 0.003).

Conclusion: When the study population includes two susceptible and non-susceptible (safe or healed) subgroups in regard to recurrence of Hodgkin's lymphoma, use of cure models for separate evaluation of the variables associated with the long and short term survival and cure rates is appropriate.

Keywords: Hodgkin lymphoma, Survival analysis, Cure fraction, Recurrence, Mixture parametric model, Non-mixture parametric model

Recevied: Dec 8, 2018 **Accepted:Mar 3, 2019**

How to cite the article: Elhaei A, Saki Malehi A, Seghatoleslam M. Evaluation of prognostic factors affecting long and short term survival rates of Hodgkin's lymphoma patients using the cure fraction models. SJKU 2019; 24 (1): 66-77.

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-11-15]

[DOI: 10.29252/sjku.24.1.66]

Copyright © 2019 the Author (s). Published by Kurdistan University of Medical Sciences. This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-Non Commercial License 4.0 (CCBY-NC), where it is permissible to download, share, remix, transform, and buildup the work provided it is properly cited. The work cannot be used commercially without permission from the journal.

مجله علمی دانشگاه علوم پزشکی کردستان / دوره بیست و چهارم / فروردین و اردیبهشت ۱۳۹۸/۷۷-۶۶

بررسی عوامل موثر در بقای بلند مدت و کوتاه مدت بیماران مبتلا به لنفوم هوچکین با استفاده از مدل-سازی کسر شفایافتگی

امیر الهائی[1]، امل ساکی مالحی[2]، محمد ثقت الاسلام[3]

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

۲. استادیار آمار زیستی و اپیدمیولوژی، گروه آمار زیستی و اپیدمیولوژی، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز، اهواز، ایران، (نویسنده مسئول) تلفن ثابت: ۳۱۶۱۵۳۳۱-۰۶۱، ایمیل: amalsaki@gmail.com

۳. فوق تخصص آنکولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز، اهواز، ایران.

چکیده

زمینه و هدف: مطالعهٔ حاضر عوامل موثر بر زمان تا تجربهٔ عود در بیماران مبتلا به لنفوم هوچکین را با در نظرگرفتن کسر شفایافتگی مورد تجزیه و تحلیل قرار داده‌است.

روش بررسی: در این مطالعهٔ گذشته‌نگر، پروندهٔ تمامی بیماران مرکز آنکولوژی و هماتولوژی بیمارستان شفای شهرستان اهواز با تشخیص لنفوم هوچکین، در بازهٔ زمانی ۱۳۹۱-۱۳۸۱، بررسی شد. برای پاسخ بـه سوال "چرا بعضی افراد حاضر در مطالعه در مقابل پیشامد موردنظر ایمن هستند؟" مدل‌های آنالیز بقاء همراه با کسر شفایافتگی به‌کارگرفته شد که تا کنون در کشور مطالعه‌ای مبنی بر بررسی میزان شفایافتگی بیماری هوچکین صورت نگرفته است. مدل‌های شفایافتهٔ آمیخته و ناآمیخته با استفاده از توزیع‌های وایبل، نمایی، لگ ـ نرمال، لگ ـ لجستیک و گاما و یک مدل لجستیک برای برآورد نسبت افراد ایمن و بررسی عوامل مرتبط با آن با استفاده از دستور Cureregr8 در محیط نرم‌افزار STATA13 به داده‌ها برازش شد. برای مقایسهٔ کارایی این مدل‌ها از ملاک اطلاع آکائیک استفاده شد.

نتایج: مدل پارامتری آمیخته با توزیع وایبل دارای کم‌ترین مقدار معیار آکائیک (۸۰۴/۳۱۷۱) بود. عوامل موثر بر بقای بلندمدت، هموگلوبین بالای ۱۰/۵ (P-value = ۰/۰۱۸) و مرحلهٔ بیماری است (P-value = ۰/۰۳۲). عوامل موثر بر بقای کوتاه مدت بیماران سن بالای ۳۰ سال (P-value = ۰/۰۰۱)، درگیری در محل کشاله ران (P-value = ۰/۰۱۰)، مرحلهٔ بیماری (P-value <۰/۰۰۱) و درگیری مغز استخوان (P-value = ۰/۰۰۳) هستند.

نتیجه‌گیری: در وضعیت‌هایی که جامعه مورد بررسی شامل دو زیرگروه مستعد و غیر مستعد(ایمن یا شفایافته) برای واقعه مورد نظر (عود از بیماری لنفوم هوچکین) باشد، استفاده از مدل شفایافته به منظور بررسی جداگانه متغیرهای مرتبط با نسبت شفایافتگی و نیز توزیع زمان آن واقعه برای افراد مستعد مناسب است.

واژگان کلیدی: لنفوم هوچکین، آنالیز بقاء، کسر شفایافتگی، عود، مدل پارامتری آمیخته، مدل پارامتری ناآمیخته

وصول مقاله:۹۷/۹/۱۷ اصلاحیه نهایی:۹۷/۱۲/۸ پذیرش:۹۷/۱۲/۱۲

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-11-15]

[DOI: 10.29252/sjku.24.1.66]

مقدمه

سرطان‌ها به دلیل عوارض جبران ناپذیر و هزینه‌های زیاد تشخیص و درمان جایگاه ویژه‌ای در برنامه‌های نظام سلامت دارند (۱). میزان بروز سرطان در کشور ما در مقایسه با آمریکا ۱۵برابر و در مقایسه با اروپای غربی ۱۲برابر می باشد (۲). با وجود روش‌های درمانی بدون جراحی سرطان‌ها، این بدخیمی‌ها پس از اتمام دورهٔ مرسوم درمانی دوباره عود می-کنند و شماری دیگر پس از طی دوره‌های درازمدت ، نسبت به این درمان‌ها مقاوم می‌شوند. بر اساس شواهد در دسترس، نقش آشکار سیستم ایمنی و لنفوسیت ها در کنترل و ازبین بردن سرطان قابل توجه است. به همین دلیل، امروزه هدف بسیاری از روش‌های درمانی بالینی ، دست ورزی‌های سیستم ایمنی و ارتقای آن است (۳). لنفوم‌ها[1] (سرطان‌های غدد لنفاوی) حاصل بدخیم شدن لنفوسیت‌ها می‌باشند و به دو دسته‌ی اصلی لنفوم هوچکین[2] و لنفوم غیرهوچکین[3] تقسیم می‌شوند. مطالعات بسیاری در زمینه سبب شناسی لنفوم هوچکین انجام شده‌است. از جمله دلایل مطرح درباره علت ابتلا به این بیماری عفونت با ویروس ابشتاین بار[4] است (۴). میزان بروز این بیماری در کشور های پیشرفته و در میان مردان بیشتر ولی در کشورهای آسیایی کمتر است (۵). بر اساس تحقیقات انجام شده طی سال های ۲۰۱۳-۲۰۰۹ در آمریکا، میزان بروز این بیماری از هر ۱۰۰هزار نفر ۲/۶ مورد گزارش شده است (۶). برای تحلیل داده‌های بقای بیماران، روش‌های نیمه پارامتری و پارامتری رایج‌ترین کاربرد را دارند. علی رغم محدودیت‌های کم مدل‌های نیمه‌پارامتری نسبت به مدل‌های بقای پارامتری توان کمتری دارند (۷). در بسیاری از تحقیقات پزشکی موضوع مورد علاقه، برآورد نسبت بیمارانی است که در جامعه مورد مطالعه رویداد مورد نظر را تجربه نمی‌کنند. این افراد را اصطلاحاً گروه بهبودیافته [5] می‌نامند. در چنین وضعیتی که دوره‌ی پیگیری طولانی است و نسبتی از بیماران از رخداد مورد انتظار ایمن هستند، میزان سانسورشدگی افزایش یافته و در نتیجه میزان بقای برآورد شده از روش‌های متداول، بیش برازش می‌شود. یکی از روش‌های مدلسازی مطالعات بقای طولانی مدت[6]، استفاده از مدل‌های شفایافته[7] می‌باشد (۸). یکی از مهم‌ترین موارد مدنظر متخصصین بالینی، پیش‌بینی زمان عود[8] لنفوم هوچکین می‌باشد. این بیماری در بازه زمانی کمی پس از اتمام درمان اولیه، عود می کند. نیمی از موارد عود بیماری در ۲ سال اولیه درمان اتفاق می‌افتد و بالغ بر ۹۰ ٪ موارد عود پیش از ۵ سال رخ داده و وقوع عود پس از ۵ سال، نادر است. به عبارت دیگر، پس از ۵ سال، خطر ابتلا به این بیماری همانند خطر ابتلا برای افراد عادی می‌باشد (۹). اگر عود را به عنوان یک پیشامد در نظر بگیریم، بیمارانی که هیچ گاه پیشامد عود را تجربه نکنند، گروه ایمن (شفایافته) هستند. با توجه به اهمیت رویداد عود این بیماری ، با فرض دو زیر گروه مستعد و ایمن برای جامعه بیماران لنفوم هوچکین، می‌توان از مدل شفایافته پارامتری برای بررسی فاصله زمانی بین تشخیص تا عود بیماری و تأثیر عوامل مختلف بر این فاصله زمانی استفاده کرد.

روش بررسی: (تعداد=۲۵۴)

در این مطالعه گذشته نگر، پرونده‌ی تمامی بیمارانی که با تشخیص لنفوم هوچکین و در بازه زمانی فروردین ماه ۱۳۸۱ لغایت اسفند ماه ۱۳۹۱ به مرکز آنکولوژی و هماتولوژی بیمارستان شفای شهر اهواز، در استان خوزستان، مراجعه

[1] Lymphoma
[2] Hodgkin
[3] Non-hodgkin
[4] EBV(Epstein–Barr virus)

[5] Immune/cure
[6] Long-term survival
[7] Cure models
[8] Relapse

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-11-15]

[DOI: 10.29252/sjku.24.1.66]

کرده بودند، مورد بررسی قرار گرفت. تشخیص بالینی در گیری لنف نودهای بیماران 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. اطلاعات اولیه شامل متغیرهای دموگرافیک، مرحله‌ی سرطان، لنف نودها و ارگان درگیر در زمان تشخیص و نوع درمان، مورد ارزیابی و بررسی قرار گرفتند. معیار خروج افراد از مطالعه ناقص بودن پرونده‌های کلینیکی آن‌ها بوده است. در مجموع ۳۸۹ بیمار وارد مطالعه شدند. ۱۳۵پرونده به علت اطلاعات ناقص از مطالعه خارج شدند. در نهایت از ۲۵۴ پرونده استفاده شد. بیماران پیگیری شده دارای پرونده بایگانی بیمارستان نیز بوده و آدرس و شماره تلفن برای پیگیری‌های بعدی وجود داشت. در این مطالعه سعی بر حفظ اسرار بیماران بوده و تمامی ملاحظات اخلاقی (کد اخلاق:IR.AJUMS.REC.1397.329) رعایت شده است.

روش های تجزیه و تحلیل آماری

مدل‌های شفایافته به دو دسته‌ی کلی مدل‌های شفایافته‌ی آمیخته[1] و مدل‌های شفایافته ناآمیخته[2] تقسیم‌بندی می‌شوند (۱۰). در مدل‌های شفایافته آمیخته، فرض بر این است که جامعه بـه صورت ناهمگن از دو زیر جامعه (افراد در معرض خطر و افراد مصون) تشکیل شده‌است. در این مدل فرض می‌شود هر فرد با احتمالp در معرض خطر تجربه‌ی پیشامد مورد نظر باشد و با احتمال p-۱ در زیرجامعه شـفایافته قرار گیرد. بـرای مدل‌سازی چنین داده‌هایی، از تابع آمیخته‌ای استفاده می‌شود که تابع بقای آن برای افراد مصون یک و برای افراد در معرض خطر، یکی از توابع متداول مانند لجستیک[3] باشد. تابع بقا برای این مدل عبارت است از:

$$S(t) = \{p + (1 - p)S_u(t)\}$$

که $S_u(t)$ تابع بقای افراد در معرض خطر می باشد (۱۱). این تابع در مدل‌های پارامتری می‌تواند وایبل[4]، نمایی[5]، لگ ـ نرمال[6] و لگ ـ لجستیک[7] و گاما[8] باشد (۱۲). در تحلیل داده های بقا فرض بر این است که با گذشت زمان تمامی افراد در معرض خطر، پیشامد موردنظر را تجربه می‌کنند و در نتیجه تابع خطر تجمعی تا بی نهایت افزایش می‌یابد. درصورتی که با حضور افراد شفایافته، با افزایش زمان، تابع بقاء صفر نشده و درنتیجه تابع خطر تجمعی نیز تا بی نهایت افزایش نخواهد یافت. بدین ترتیب برای محدود کردن تابع خطر تجمعی از حاصل‌ضرب یک پارامتر در یک تابع توزیع تجمعی استفاده می‌شود که افزایش زمان موجب کراندار شدن تابع خطر تجمعی در مدل های شفا یافته ناآمیخته می گردد. این مدل ها نیز هم‌چون مدل‌های آمیخته دارای فرم های پارامتری و نیمه پارامتری[9] کاکس می‌باشند در مدل‌های ناآمیخته میزان اختلاف تابع توزیع تجمعی با مقدار یک، نسبت افراد شفایافته را نشان می‌دهد. در چنین حالتی تابع بقاء به صورت زیر می باشد

$$S(t) = p^{1-S(t)}$$

که $S(t)$ تابع بقای افراد در معرض خطر می‌باشد ودر این مدل های ناآمیخته پارامتری می‌تواند وایبل، نمایی، لگ ـ نرمال، لگ ـ لجستیک و گاما باشد(۱۳). برای آزمون وجود افراد شفایافته، نسبت افراد با زمان سانسور شدگی بزرگ‌تر از آخرین زمان وقوع پیشامد می‌باشد که فرضیه مربوط به آن را می‌توان به صورت $H_0: \pi = 1$ نوشت. در این آزمون، تحت فرض صفر بیمار با بقای طولانی مدت وجود ندارد و تمام بیماران در معرض وقوع پیشامد هستند. این فرض با روش آزمون درست نمایی، تحلیل می‌شود (۱۴). برای بررسی پیش فرض آزمون کافی بودن مدت زمان

[1] Mixture
[2] Non-mixture
[3] Logistic
[4] Weibull
[5] Exponential
[6] Log-normal
[7] log-logistic
[8] Gamma
[9] semi-parametric

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-11-15]
[DOI: 10.29252/sjku.24.1.66]

مطالعه‌ی مالر و ژو براساس مدل سانسور شدگی مستقل و هم توزیع و با فرض سانسورشدگی نمایی و یکنواخت[1]، با استفاده از روش شبیه‌سازی[2] جدول‌هایی را برای این منظور تهیه کرده‌اند. در این روش، مقدار آماره‌ی به‌دست آمده را با مقدار بحرانی مرتبط با حجم نمونه و در صد بیماران سانسور شده مقایسه می‌کنند (۱۵). سوال عمده در این پژوهش این بود که چرا بعضی افراد حاضر در مطالعه در مقابل پیشامد موردنظر ایمن یا شفایافته هستند؟ برای پاسخ به این سوال و با توجه به ساختار داده‌ها مدل‌های آنالیز بقا همراه با کسر شفایافتگی به‌کار گرفته شدند. مدل‌های شفایافته آمیخته و ناآمیخته با استفاده از توزیع‌های وایبل، نمایی، لگ ـ نرمال، لگ ـ لجستیک و گاما و یک مدل لجستیک برای برآورد نسبت افراد ایمن و بررسی عوامل مرتبط با آن به داده‌ها برازش شد. برای مقایسه کارایی این مدل‌ها از ملاک اطلاع آکاییک[3] استفاده شد. تفسیر ضرایب در زیرمدل شفایافته و بقای کوتاه مدت بر اساس دستورالعمل ارائه شده توسط اتاس[4] و همکاران انجام شد (۲۰). متغیرهای کمی به صورت میانگین ، انحراف معیار، حداقل و حداکثر و متغیرهای کیفی نیز به صورت تعداد (درصد) گزارش شده‌اند. تحلیل توصیفی داده‌ها با استفاده از نرم افزار SPSS نسخه ۲۲ صورت گرفت. مدل‌سازی نرخ شفایافتگی با استفاده از مدل‌های آمیخته و ناآمیخته با استفاده از دستور Cureregr8 در محیط نرم‌افزار STATA نسخه ۱۳ انجام شد.

یافته ها

۵۷ ٪ بیماران مرد و بقیه زن بودند. میانه سنی کل افراد حاضر (۷۵ – ۳) ۲۴سال بود. در میان بیماران، (۶۷/۷ ٪) ۱۷۲نفر زیر ۳۰ سال و بقیه افراد بالای ۳۰ بودند. سطح هموگلوبین (۴۶/۱ ٪) ۱۱۷ نفر از افراد زیر ۱۰/۵ بود. در نمونه تحت بررسی (۶۳/۴ ٪) ۱۶۱ نفر از افراد در محل گردن، (۷/۱ ٪) ۱۸ نفر از افراد در زیر بغل، (۴/۳ ٪)۱۱ نفر از افراد در محل کشاله ران و (۱۶/۵ ٪)۴۲ افراد در سایر مکان‌ها درگیری داشتند. درگیری مغز استخوان در (۷۴/۸ ٪)۱۹۰ نفر از بیماران گزارش شده است. رژیم شیمی درمانی(۱۰/۶ ٪)۲۷نفر از بیماران Standford V[5] بوده است (جدول۱).

درصد افرادی که بقای طولانی مدت دارند و بعد از ۲۰ سال از شروع پیگیری زنده مانده اند، برابر ۲۴/۵ ٪ و با اطمینان ۹۵٪ در محدوده (۲۹ ٪ ، ۱۹ ٪) قرار دارند. آزمون وجود بیماران با بقای بلند مدت با روش پیشنهادی مالر[6] و ژو[7] انجام شد. همچنین از ۲۵۴ بیمار تحت درمان ۱۰۰ زمان مرگ سانسور نشده وجود دارد. بنابراین سانسور شدگی ۶۰/۶ ٪ می‌باشد. این اطلاعات با جدول پیشنهادی مالر و ژو منطبق شد و تحت توزیع نمایی با میانگین ۱۰/۵ و حجم نمونه ۲۵۴، در جدول مربوطه (نزدیک‌ترین تخمین‌ها) فرض وجود بیماران با بقا بلند مدت، در سطح معنی‌داری ۰/۰۱، پذیرفته شد. در بین تمام مدل‌ها، مدل‌های آمیخته دارای کمترین مقدار ملاک‌های AIC و بودند. از بین مدل‌های آمیخته، مدل شفایافته آمیخته وایبل دارای کمترین مقدار AIC بود. در نتیجه مدل شفایافته آمیخته وایبل ، بهترین مدل پارامتری برای بررسی اثر متغیرهای اثرگذار بر زمان عود بیماران مبتلا به لنفوم هوچکین می‌باشد (جدول۲). بنابراین نتایج حاصل از برازش این مدل گزارش می‌شود. نتایج حاصل از برازش مدل آمیخته وایبل در حضور کسر شفایافتگی، متغیرهای پیش‌گو و تابع ربط لوجیت در جدول شماره ۳ نشان داده شده‌است. در زیر جامعه افراد با بقای بلند مدت، هموگلوبین بیش‌تر از ۱۰/۵ نسبت به هموگلوبین کم‌تر از ۱۰/۵، بخت ایمن شدن بیماران را ۳ برابر افزایش می‌دهد (P-value =۰/۰۱۸ ; (۲/۰۵۲ – ۰/۱۹۲) : ۹۵ ٪ CI ; OR = ۳/۰۷). از طرفی، مرحله سوم و چهارم بیماری نسبت

[1]Uniform
[2]Simulation
[3]Akaike information criterion
[4]Othus

5Stanford V:Adriamycin, Vinblastine, Mechlorethamine, Etoposide, Vincristine, Bleomycin and Prednisone
6Maler
7Zhou

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-11-15]

[DOI: 10.29252/sjku.24.1.66]

به مرحله اول و دوم، بخت ایمنی را کاهش می‌دهد (P-value =۰/۰۰۸ ; CI ٪ ۹۵ : (-۱/۹۸۸ ، -۰/۳۰۴) ; OR = ۰/۳۲) در زیر مدل بقای کوتاه مدت، برای بیمارانی که در زیرجامعه "مستعد" قرار دارند، سن بالای ۳۰ سال (P-value = ۰/۰۰۱)، درگیری در محل کشاله ران (P-value =۰/۰۱۰)، مرحله بالای بیماری (P- <۰/۰۰۱ value) و درگیری مغز استخوان (P-value = ۰/۰۰۳) می‌باشد.

جدول۱. فراوانی و فراوانی نسبی متغیر های اثر گذار بر بقای کوتاه مدت و بلند مدت بیماران مبتلا به لنفوم هوچکین

متغیر	تعداد(درصد)	متغیر	تعداد(درصد)
جنسیت		**مرحله بیماری**	
مرد	۱۴۷ (٪ ۵۷/۹)	مرحله I+II	۱۲۴(٪ ۴۸/۸)
زن	۱۰۷(٪ ۴۲/۱)	مرحله III+IV	۱۰۲ (٪ ۴۰/۲)
سن(سال)		مشخص نشده	۲۸ (٪ ۱۱)
کم‌تر از ۳۰ سال	۱۷۲(٪ ۶۷/۷)	**شیمی درمانی**	
۳۰ سال و بیش‌تر	۸۰ (٪ ۳۱/۵)	رژیم Standford V	۲۷ (٪ ۱۰/۶)
مشخص نشده	۲ (٪ ۰/۸)	رژیم ABVD[1]	۲۱۸ (٪ ۸۵/۵)
هموگلوبین		مشخص نشده	۹ (٪ ۳/۵)
کم‌تر از ۱۰/۵	۱۱۷ (٪ ۴۶/۱)	**درگیری مغز استخوان**	
۱۰/۵ و بیش‌تر	۱۳۶(٪ ۵۳/۵)	دارد	۱۹۰ (٪ ۷۴/۸)
مشخص نشده	۱ (٪ ۰/۴)	ندارد	۳۹(٪ ۱۵/۴)
محل درگیری		مشخص نشده	۲۵ (٪ ۹/۸)
گردن	۱۶۱ (٪ ۶۳/۴)	**نمونه برداری**	
زیربغل	۱۸ (٪ ۷/۱)	CHL[2]	۲۰۷ (٪ ۸۱/۵)
کشاله ران	۱۱ (٪ ۴/۳)	NLPHL[3]	۲۶ (٪ ۱۰/۲)
سایرمکان‌ها	۴۲ (٪ ۱۶/۵)	مشخص نشده	۲۱ (٪ ۸/۳)
مشخص نشده	۲۲ (٪ ۸/۷)		

[1] Adriamycin, Bleomycin, Vinblastin, Dacarbazin(ABVD)
[2] Classical Hodgkin's Lymphoma (CHL)
[3] Nodular Lymphocyte Predominant Hodgkin's Lymphoma (NLPHL)

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-11-15]

[DOI: 10.29252/sjku.24.1.66]

جدول۲. شاخص های مقایسه‌ای برای توزیع‌های پارامتری مدل‌های شفایافته آمیخته و ناآمیخته

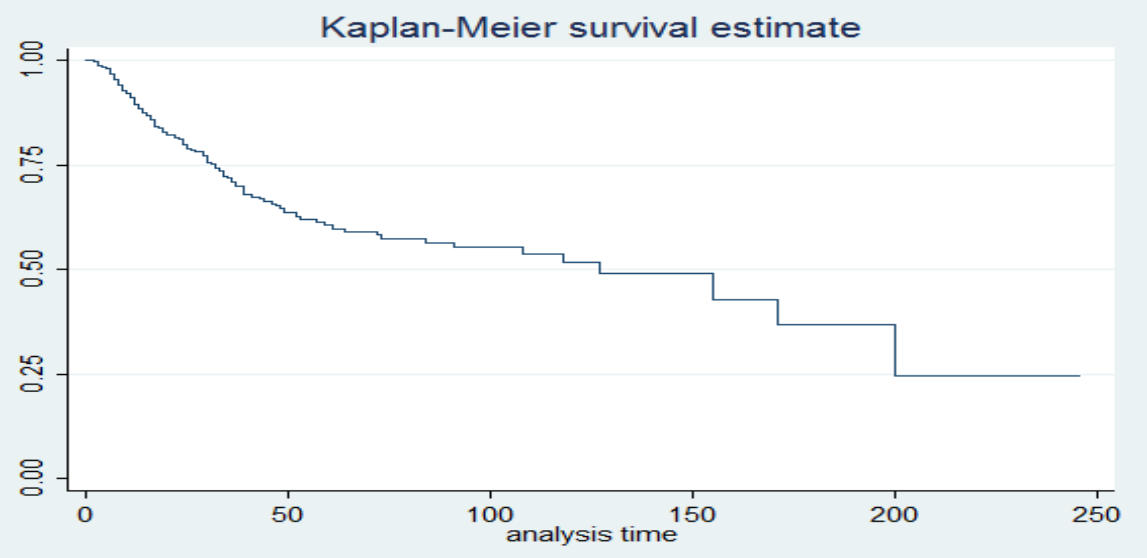
مدل	توزیع	AIC
آمیخته	نمایی	۸۰۹/۶۸۴۹
ناآمیخته		۸۱۲/۰۹۶۹
آمیخته	**وایبل**	**۸۰۴/۳۱۷۱**
ناآمیخته		۸۰۵/۲۱۲۱
آمیخته	لگ-لجستیک	۸۰۸/۲۲۷۶
ناآمیخته		۸۰۹/۴۳۳۱
آمیخته	لگ-نرمال	۸۰۹/۱۴۴۴
ناآمیخته		۸۱۲/۴۷۷۳
آمیخته	گاما	۸۰۶/۴۷۴۲
ناآمیخته		۸۰۷/۸۲۲۸

جدول۳. مدل شفایافته آمیخته وایبل

	متغیر	(خطای معیار) ضریب	حدود اطمینان ۹۵٪	OR	P-value
بقای بلند مدت	جنسیت: مرد	-۰/۲۵۲(۰/۴۶۰)	(-۱/۱۵۵ ، ۰/۶۵۰)	۰/۷۸	۰/۵۸۳
	سن: بالای ۳۰	-۰/۵۳۳(۰/۵۳۸)	(-۱/۵۸۹ ، ۰/۵۲۱)	۰/۵۹	۰/۳۲۲
	هموگلوبین : < ۱۰/۵	۱/۱۲۲(۰/۴۷۴)	(۰/۱۹۲ ، ۲/۰۵۲)	۳/۰۷	۰/۰۱۸
	درگیری گردن: دارد	۰/۱۶۹(۰/۵۳۸)	(-۰/۸۸۶ ، ۱/۲۲۳)	۱/۱۸	۰/۷۵۴
	درگیری زیر بغل: دارد	۰/۳۰۴(۰/۸۹۴)	(-۱/۴۴۸ ، ۲/۰۵۷)	۱/۳۵	۰/۷۳۴
	درگیری کشاله ران : دارد	-۱/۶۹۹(۱/۴۹۹)	(-۴/۶۳۷ ، ۱/۲۳۸)	۰/۱۸	۰/۲۵۷
	نمونه برداری: CHL	-۰/۰۴۱(۰/۹۶۶)	(-۱/۹۳۴ ، ۱/۸۵۲)	۰/۹۶	۰/۹۶۶
	مرحله بیماری : ۳و۴	-۱/۱۴۶(۰/۴۲۹)	(-۱/۹۸۸ ، -۰/۳۰۴)	۰/۳۲	۰/۰۰۸
	درگیری مغز استخوان: دارد	۱/۰۵۷(۰/۵۵۹)	(-/۰۳۹ ، ۲/۱۵۵)	۲/۸۸	۰/۰۵۹
	شیمی درمانی: ABVD	۱/۲۱۶(۰/۹۹۱)	(-۰/۷۲۷ ، ۳/۱۵۹)	۳/۳۷	۰/۲۲۰
	ثابت	-۱/۵۷۱(۱/۱۲۰)	(-۳/۷۶۷ ، ۰/۶۲۴)	۰/۲۱	۰/۱۶۱
	متغیر	**(خطای معیار) ضریب**	**حدود اطمینان ۹۵٪**	**Z**	**P-value**
بقای کوتاه مدت	جنسیت: مرد	-۰/۲۲۶(۰/۲۴۰)	(-۰/۶۹۷ ، ۰/۲۴۵)	-۰/۹۴	۰/۳۴۷
	سن: بالای ۳۰	-۰/۸۵۱(۰/۲۵۷)	(-۱/۳۵۴ ، -۰/۳۴۷)	-۳/۳۱	۰/۰۰۱
	هموگلوبین : < ۱۰/۵	۰/۳۳۰(۰/۲۶۳)	(-۰/۱۸۵ ، ۰/۸۴۶)	۱/۲۶	۰/۲۰۹
	درگیری گردن: دارد	-۰/۴۴۳(۰/۲۵۲)	(-۰/۹۳۸ ، ۰/۰۵۰)	-۱/۷۶	۰/۰۷۸
	درگیری زیر بغل: دارد	۰/۴۴۱(۰/۴۱۱)	(-۰/۳۶۴ ، ۱/۲۴۷)	۱/۰۷	۰/۲۸۳
	درگیری کشاله ران: دارد	-۱/۱۵۳(۰/۴۴۵)	(-۲/۰۲۵ ، -۰/۲۸۲)	-۲/۵۹	۰/۰۱۰
	نمونه برداری: CHL	-۰/۸۱۱(۰/۴۷۹)	(-۱/۷۵۲ ، ۰/۱۲۹)	-۴/۳۵	۰/۰۹۱
	مرحله بیماری : ۳و۴	-۰/۹۳(۰/۲۱۴)	(-۱/۳۴۹ ، -۰/۵۱۱)	-۲/۹۶	<۰/۰۰۱
	درگیری مغز استخوان: دارد	-۰/۶۶۵(۰/۲۲۵)	(-۱/۱۰۶ ، -۰/۲۲۵)	-۱/۶۹	۰/۰۰۳
	شیمی درمانی: ABVD	۰/۳۷۴(۰/۵۲۹)	(-۰/۲۰۴ ، ۱/۲۶۴)	۱/۴۱	۰/۱۵۷
	ثابت	-۲/۴۴۴(۰/۴۵۸)	(-۳/۳۴۱ ، -۱/۵۴۶)	-۵/۳۴	<۰/۰۰۱

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-11-15]

[DOI: 10.29252/sjku.24.1.66]



شکل۱. نمودار برآورد بقای بیماران مبتلا به لنفوم هوچکین و تعیین زمان شفایافتگی با نمودار کاپلان- مایر

جدول ۴. مدل شفایافته ناآمیخته وایبل

	متغیر	(خطای معیار) ضریب	حدود اطمینان ۹۵%	OR	P-value
بقای بلند مدت	جنسیت: مرد	-۰/۲۵۵(۰/۴۸۴)	(-۱/۲۰۴ ، ۰/۶۹۵)	۰/۷۷	۰/۵۹۹
	سن: بالای ۳۰	-۰/۶۹۶(۰/۶۴۷)	(-۱/۹۶۴ ، ۰/۵۷۳)	۰/۴۹	۰/۲۸۲
	هموگلوبین : < ۱۰/۵	۱/۱۹۳(۰/۶۱۳)	(-۰/۰۰۸ ، ۲/۳۹۵)	۳/۲۹	۰/۰۵۲
	درگیری گردن: دارد	۰/۱۹۷(۰/۵۵۰)	(-۰/۸۸۱ ، ۱/۲۷۵)	۱/۲۲	۰/۷۲۱
	درگیری زیر بغل: دارد	۰/۴۳۷(۰/۹۱۹)	(-۱/۳۶۳ ، ۲/۲۳۹)	۱/۵۵	۰/۶۳۴
	درگیری کشاله ران : دارد	-۱/۵۳۷(۱/۵۵۷)	(-۴/۵۹۰ ، ۱/۵۱۷)	۰/۲۱	۰/۳۲۴
	نمونه برداری: CHL	-۱/۱۵۱(۱/۱۶۹)	(-۲/۴۴۲ ، ۲/۱۴۱)	۰/۸۶	۰/۸۹۸
	مرحله بیماری : ۳و۴	-۱/۱۹۹(۰/۴۶۲)	(-۲/۱۰۵ ، -۰/۲۹۵)	۰/۳۰	۰/۰۰۹
	درگیری مغز استخوان: دارد	-۱/۰۵۱(۰/۶۳۴)	(-۰/۱۹۲ ، ۲/۲۹۴)	۲/۸۶	۰/۰۹۸
	شیمی درمانی: ABVD	۱/۲۸۹(۱/۰۵۸)	(-۰/۷۳۴ ، ۳/۳۶۲)	۳/۶۳	۰/۲۲۳
	ثابت	-۱/۶۶۵(۱/۳۹۷)	(-۴/۴۰۴ ، ۱/۰۷۴)	۰/۱۹	۰/۲۳۳
	متغیر	**(خطای معیار) ضریب**	**حدود اطمینان ۹۵٪**	**Z**	**P-value**
بقای کوتاه مدت	جنسیت: مرد	-۰/۲۴۶(۰/۲۹۲)	(-۰/۸۱۹ ، ۰/۳۲۶)	-۰/۸۴	۰/۳۹۹
	سن: بالای ۳۰	-۰/۹۹۶(۰/۴۰۷)	(-۱/۷۹۵ ، -۰/۱۹۷)	-۲/۴۴	۰/۰۱۵
	هموگلوبین : < ۱۰/۵	۰/۵۱۷(۰/۴۲۶)	(-۰/۳۱۸ ، ۱/۳۵۱)	۱/۲۱	۰/۲۲۵
	درگیری گردن: دارد	-۰/۴۲۰(۰/۳۱۱)	(-۱/۰۳۰ ، ۰/۱۸۹)	-۱/۳۵	۰/۱۷۶

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-11-15]

[DOI: 10.29252/sjku.24.1.66]

درگیری زیر بغل: دارد	۰/۵۱۳(۰/۵۰۷)	(-۰/۴۸۰ ، ۱/۵۰۶)	۱/۰۱	۰/۳۱۱
درگیری کشاله ران: دارد	-۱/۳۷۴(۰/۶۴۵)	(-۲/۶۳۸ ، -۰/۱۰۹)	-۲/۱۳	۰/۰۳۳
نمونه برداری: CHL	-۰/۸۹۶(۰/۷۰۴)	(-۲/۲۷۶ ، ۰/۴۸۴)	-۱/۲۷	۰/۲۰۳
مرحله بیماری : ۳و۴	-۱/۰۹۳(۰/۲۶۱)	(-۱/۶۰۴ ، -۰/۵۸۲)	-۴/۱۹	<۰/۰۰۱
درگیری مغز استخوان: دارد	-۰/۴۷۳(۰/۲۸۶)	(-۱/۰۳۲ ، ۰/۰۸۷)	-۱/۶۵	۰/۰۹۸
شیمی درمانی: ABVD	۰/۶۶۴(۰/۶۰۶)	(-۰/۵۲۵ ، ۱/۸۵۲)	۱/۰۹	۰/۲۷۴
ثابت	-۲/۸۵۹(۰/۷۶۵)	(-۴/۳۵۹ ، -۱/۳۶۰)	-۳/۷۴	<۰/۰۰۱

بحث

عوامل موثر بر زمان تا تجربه‌ی یک رویداد (مرگ، عود بیماری، تولد اولین فرزند) یکی از مهم‌ترین پیامدهای مورد علاقه در مطالعات بالینی است. روش آماری متناسب با ساختار چنین داده‌هایی آنالیز بقا می‌باشد (۱۶). علی‌رغم تنوع روش‌های آنالیز بقا و استفاده روزافزون از این روش‌ها، تسلط به ساختار داده‌ها و انتخاب مدل متناسب با این ساختار امری ضروری است. در صورتی‌که مجموعه داده تحت بررسی نسبت قابل توجهی از افراد ایمن را در خود داشته باشد، روش‌های تحلیل بقای متداول برای این داده‌ها نادرست و گمراه کننده است (۱۷). در این مطالعه با توجه به ساختار داده‌های حاصل از پیگیری ۲۰ ساله‌ی ۲۵۴ بیمار مبتلا به لنفوم هوچکین، به مدلسازی کسر شفایافتگی با استفاده از مدل‌های پارامتری آمیخته و ناآمیخته پرداخته و کارایی مدل‌ها مقایسه شده است. در مطالعه‌ی حاضر عوامل موثر بر بقای بلند مدت بیماران مبتلا به لنفوم هوچکین، همگلوبین بالای ۱۰/۵ و مرحله بیماری بودند. از طرفی عوامل موثر بر بقای کوتاه مدت بیماران، سن بالای ۳۰ سال، درگیری در محل کشاله‌ی ران، مرحله‌ی بیماری و درگیری مغز استخوان می‌باشند. در اکثر مطالعات انجام شده در زمینه شناسایی عوامل موثر بر بقای بیماران مبتلا به لنفوم هوچکین از روش‌های آنالیز بقای متداول پارامتری و ناپارامتری نظیر مدل مخاطرات متناسب کاکس و مدل اسپلاین استفاده شده‌است. در این مدل‌ها مفروضاتی متناسب با وجود کسر شفایافته وجود ندارد. از طرفی، مهم‌ترین رویداد در این مطالعات زمان تا تجربه رویداد مرگ بوده و تاکنون مطالعه‌ای که تا تجربه‌ی رویداد عود را با استفاده از روش‌های آنالیز بقا مورد بررسی قرار داده باشد، انجام نشده‌است (۱۸-۲۰). در مطالعاتی که بر اساس شناسایی عوامل موثر 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 (۲۱-۲۳). بسل[1] و همکاران بقای بلند مدت بیماران مبتلا به لنفوم هوچکین بعد از درمان طی سال های ۱۹۷۳-۲۰۰۲ بررسی کردند، بقای ۱۵ ساله برای بیمارانی که طی سال های ۱۹۸۲-۱۹۷۳، ۱۹۹۲-۱۹۸۳، و ۲۰۰۲-۱۹۹۳ تشخیص داده شده بودند به ترتیب برابر با ۵۷ ٪ ، ۷۴ ٪ و ۸۳ ٪ بودند(P-value < ۰/۰۰۱) (۲۴). گلملیوس[2] و همکاران بقای طولانی مدت بیماران جوان و میان سال مبتلا به لنفوم با استفاده از مدل‌های شفایافته[3] بررسی کردند. نسبت شفایافتگی ۸۹٪ و میانه زمان بقا برای بیماران شفانیافته ۴/۶ سال بدست آمد. مرگ و میر بیماران دارای عود، ۱۹برابر (۳۱-۲۱ : ۹۵ ٪ CI) مرگ و میر بیماران

[1] Bessell
[2] Glimelius
[3] Spline

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-11-15]

[DOI: 10.29252/sjku.24.1.66]

بدون عود حاصل شد (۲۵). در این مطالعه مدل شفایافته وایبل به عنوان بهترین مدل برای برسی اثر بقای بلند مدت و کوتاه مدت بیماران مبتلا به لنفوم هوچکین تعیین شد. تاکنون تعدادی از پژوهش‌های انجام شده در کشور با استفاده از مدل‌های شفایافته به تجزیه و تحلیل اطلاعات بقای بیماران مبتلا به سرطان‌ها و سایر بیماری‌ها با در نظر گرفتن رویداد مرگ، پرداخته‌اند. خویی و همکاران در یک مطالعه از مدل‌های شفایافته در تعیین عوامل خطر و نیز عوامل موثر بر سلامت بیماران مبتلا به تالاسمی ماژور استفاده کردند. محققان در این مطالعه نتیجه‌گیری کردند مدل شفایافته ناآمیخته لگ- نرمال بهترین مدل برای تعیین عوامل خطر بیماری تالاسمی ماژور می‌باشد (۲۶). در مطالعه‌ای دیگر محمدی و همکاران در بررسی دقیق‌تر فاصله ازدواج تا تولد اولین فرزند و تعیین عوامل موثر بر این فاصله، با در نظر گرفتن حضور زنان نابارور در نمونه و مدل-های شفایافته با رویکرد بیزی پرداختند. این محققان در مطالعه خود نتیجه‌گیری کردند مدل شفایافته گمپرتز روشی مناسب در بررسی فاصله تولد اولین فرزند و یافتن عوامل موثر بر این فاصله است (۲۷).

نتیجه‌گیری

نتایج این پژوهش نشان داد که مدل‌های شفایافته می‌توانند به عنوان مدلی مناسب برای تحلیل بقای بیماران لنفوم هوچکین به کار روند و لذا استفاده از این مدل ها در تحلیل بقای داده های شفایافته برای سایر محققین نیز پیشنهاد می‌شود. در عین حال پیشنهاد می شود که بازتحلیل این داده ها با استفاده از روش های جانهی[1] انجام و با نتایج این مطالعه مقایسه شود.

تشکر و قدردانی

محققین لازم می‌دانند 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.

[1] **Imputation**

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-11-15]

[DOI: 10.29252/sjku.24.1.66]

Reference

1. Rostami C, Asadollahi K, Sayehmiri K, Cheraghi M. Incidence rate of gastric cancer and its relationship with geographical factors using GIS in Khuzestan Province between 2009 and 2013. SJKU 2017;22: 129-39. [In Persian]
2. Mirsadraee S, Farzadnia M, Heidary F, Rahimi M, Jabbari NH, Kakhi S. A comparative immunohisto chemical diagnosis of Hodgkin's lymphoma with conventional method. MUMS 2011;53:214-21. [In Persian]
3. Noori-Daloii MR, Rahimi Rad N, Kavoosi S. CAR T- cells: Novel targeted therapies in cancer. JSUMS 2018;25:1-11. [In Persian]
4. Küppers R, Engert A, Hansmann ML. Hodgkin lymphoma. J Clin Invest 2012;122:3439-47.
5. Salati M, Cesaretti M, Macchia M, El Mistiri M, Federico M. Epidemiological overview of Hodgkin lymphoma across the mediterranean basin. Mediterr J Hematol Infect Dis 2014; 6: e2014048.
6. Szabo SM, Hirji I ,Johnston KM, Juarez-Garcia A, Connors JM. Treatment patterns and costs of care for patients with relapsed and refractory Hodgkin lymphoma treated with brentuximab vedotin in the United States: A retrospective cohort study. PloS One 2017;12:e0180261.
7. Ghasemi E, Baghban AA, Baghestani A, Asgary S. Considering time-interaction terms using parametric survival models for interval-censoring data. Epidemiol Biostat Public Health 2017;14: e12134-1- e12134-5.
8. De Oliveira RP, Menezes AFB, Mazucheli J, Achcar JA. Mixture and nonmixture cure fraction models assuming discrete lifetimes: Application to a pelvic sarcoma dataset. Biom J 2019; [Epub ahead of print].
9. Brockelmann PJ, Goergen H, Kohnhorst C, Von Tresckow B, Moccia A, Markova J, et al. Late relapse of classical hodgkin lymphoma: an analysis of the german Hodgkin study group HD7 to HD12 trials. J Clin Oncol 2017;35:1444-50.
10. Zhou J, Zhang J, Lu W. Computationally Efficient Estimation for the Generalized Odds Rate Mixture Cure Model with Interval-Censored Data. J Comput Graph Stat 2018;27:48-58.
11. Lambert P, Bremhorst V. Estimation and identification issues in the promotion time cure model when the same covariates influence long and short term survival. Biom J 2019 ;61:275-89.
12. Cox DR . Oakes D. Analysis of survival data. 1st ed, Routledge; 2018; 212.
13. Naseri P, Baghestani AR, Momenyan N, Akbari ME. Application of a mixture cure fraction model based on the generalized modified weibull distribution for analyzing survival of patients with breast cancer. Int J Cancer Manag 2018; In Press:e62863.
14. Ma X, Xiang L. Testing for the presence of a cure fraction in clustered interval□censored survival data. Aust Nz J Stat 2013;55:173-90.
15. Hoseini M, Bahrampour A, Mirzaee M. Comparison of weibull and lognormal cure models with cox in the survival analysis of breast cancer patients in Rafsanjan. J Res Health Sci 2017;17:e00369.
16. Kleinbaum DG, Klein M. Survival analysis: Springer; 2010.
17. Perdoná GC, Louzada-Neto F. A general hazard model for lifetime data in the presence of cure rate. J Appl Stat 2011;38:1395-405.

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-11-15]

[DOI: 10.29252/sjku.24.1.66]

18. Elshenawy MA, Rauf MS, Elhassan TA, Maghfoor I, Akhtar S. Survival analysis of patients with Hodgkin lymphoma who failed high dose chemotherapy and autologous stem cell transplant. Ann Hematol 2018;97:1229-40.
19. Agreda-Vasquez G, Ramirez-Ibarguen A, Crespo-Solis E, Rivas-Vera M, editors. Survival analysis of patients with classical Hodgkin'S lymphoma treated with ABVD: results from two referral centers in mexico city. haematologica; Ferrata storti foundation via giuseppe belli 4, 27100 Pavia, Italy, 2017.
20. 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;118:44-9.
21. Jayashree S, Nirekshana K, Guha G, Bhakta-Guha D. Cancer chemotherapeutics in rheumatoid arthritis: A convoluted connection. Biomed Pharmacother 2018;102:894-911.
22. 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. Int J Hematol Oncol Stem Cell Res 2014;8:21-6.
23. Martini V, Marconato L, Poggi A, Riondato F, Aresu L, Cozzi M, et al. Canine small clear cell/T zone lymphoma: clinical presentation and outcome in a retrospective case series. Vet Comp Oncol 2016;14:117-26.
24. Bessell E, Bouliotis G, Armstrong S, Baddeley J, Haynes A, O'connor S, et al. Long-term survival after treatment for Hodgkin's disease (1973–2002): improved survival with successive 10-year cohorts. Br J Cancer 2012;107: 531-6.
25. Glimelius I, Ekberg S, Jerkeman M, Chang ET, Björkholm M, Andersson TM, et al. Long□term survival in young and middle aged H odgkin lymphoma patients in S weden 1992–2009—trends in cure proportions by clinical characteristics. Am J Hematol 2015;90:1128-34.
26. Ali Akbari Khoei R, Bakhshi E, Azarkeivan A, Biglarian A. Application of cure models in survival analysis of thalassemia major disease. RJMS 2015; 22:71-9. [In Persian]
27. Mohammadi Farrokhran E, Mahmoodi M, Mohammad K, Rahimi A, Majlesi F, Parsaeian M. Study of factors affecting first birth interval using modified gompertz cure model in west Azarbaijan province, Iran. IRJE 2013;9:41-51. [In Persian]

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-11-15]

[DOI: 10.29252/sjku.24.1.66]