

تعیین عوامل موثر بر بقای کودکان مبتلا به لوسمی لنفوبلاستیک حاد با استفاده از مدل خطرات رقیب

حسین بنکچی^۱، دکتر حمید فرهنگی^۲، دکتر حبیب الله اسماعیلی^۳، دکتر حسن دوستی^۴، دکتر مریم فروزان نژاد^۵

نویسنده‌ی مسئول: گروه آمار زیستی و اپیدمیولوژی، دانشکده‌ی بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد hassandoosti1353@yahoo.com

دریافت: ۹۵/۴/۲۳ پذیرش: ۹۵/۸/۳

چکیده

زمینه و هدف: لوسمی لنفوبلاستیک حاد شایع‌ترین بدخیمی کودکان است و حدود یک‌چهارم کل بدخیمی‌های اطفال را شامل می‌شود. هدف از این مطالعه شناسایی پیش‌آگهی‌های تاثیرگذار در عود بیماران مبتلا به لوسمی لنفوبلاستیک حاد مراجعه‌کننده به بیمارستان دکتر شیخ مشهد، طی سال‌های ۸۵ تا ۹۳ با استفاده از مدل‌های خطرات رقیب بوده است.

روش بررسی: این مطالعه به صورت گذشته‌نگر پرونده‌ی بیماران مبتلا به ALL از فروردین ماه ۱۳۸۵ لغایت اسفندماه ۱۳۹۳ را مورد بررسی قرار داد که شامل ۴۲۴ کودک مبتلا به لوسمی لنفوبلاستیک حاد می‌باشد. عود سرطان به عنوان پیشامد اصلی و مرگ بدون عود به عنوان خطر رقیب در نظر گرفته شد. مدل‌های کاکس و زیرتوزیع به وسیله‌ی تجزیه و تحلیل تک‌متغیره و چندمتغیره برازش داده شد. تجزیه و تحلیل داده‌ها با استفاده از نرم‌افزارهای *Stata* و *R* صورت گرفت.

یافته‌ها: احتمالات بقای بدون پیشامد و بقای کلی ۵ ساله تمام ۴۲۴ بیمار به ترتیب ۷۰/۲ درصد و ۸۱/۹ درصد شد. احتمال بروز تجمعی ۵ ساله برای عود و مرگ پیش از عود به ترتیب ۱۲ و ۱۷ درصد به دست آمد. براساس مدل زیرتوزیع متغیرهای گلبول سفید و پلاکت خون بر عود سرطان بیماران موثر شناخته شدند.

نتیجه‌گیری: نتایج مطالعه‌ی حاضر نشان داد که مدل‌های کاکس و خطرات رقیب می‌توانند نتایج متفاوتی را در تعیین پیش‌آگهی‌های موثر بر بقای بیماران لوسمی با وجود خطرات رقیب داشته باشند. همچنین براساس نتایج مدل زیرتوزیع مشخص گردید که بایستی با ارائه سیاست درمانی قابل ملاحظه‌ای شاهد کاهش مدت زمان پاسخ به درمان و در نتیجه کاهش مرگ‌ومیر باشیم.

واژگان کلیدی: لوسمی لنفوبلاستیک حاد، عود، خطرات رقیب، کاکس، زیر توزیع

مقدمه

سرطان خون یا لوسمی (لوکمی) ریشه در زبان لاتین به معنای خون سفید دارد. لوسمی یکی از انواع بیماری‌های بدخیم دستگاه خون‌ساز بدن است که در مدت‌زمان بسیار کوتاهی باعث مرگ‌ومیر می‌شود. سرطان خون حدود ۸ درصد

۱- دانشجوی کارشناسی ارشد آمار زیستی، دانشکده‌ی بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد

۲- فوق تخصص بیماری‌های خون و سرطان کودکان، دانشیار گروه اطفال، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد

۳- دکترای تخصصی آمار زیستی، استاد گروه آمار زیستی و اپیدمیولوژی، مرکز تحقیقات مدیریت و عوامل اجتماعی موثر بر سلامت، دانشکده‌ی بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد

۴- دکترای تخصصی آمار زیستی، استادیار گروه آمار زیستی و اپیدمیولوژی، دانشکده‌ی بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد

۵- دستیار تخصصی اطفال، گروه اطفال، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد

کل سرطان‌ها را شامل می‌شود و پنجمین سرطان شایع جهان است. لوسمی شایع‌ترین نوع سرطان در بین کودکان است که عود این بیماری منجر به کاهش میزان بقای بیمار می‌شود. حدود ۱۵ درصد از کودکان زیر ۱۵ سال به این عارضه مبتلا هستند (۱). لوسمی لنفوبلاستیک حاد شایع‌ترین بدخیمی کودکان است و حدود یک‌چهارم کل بدخیمی‌های اطفال را شامل می‌شود (۵-۲). پیش‌آگهی این بیماری از چهار دهه‌ی قبل به طور مشخصی بهبود یافته و تقریباً میزان بهبودی این بیماری از صفر درصد به حدود ۸۰ تا ۹۰ درصد در کشورهای توسعه‌یافته افزایش یافته است (۱۰-۲). این بیماری در گذشته ظرف ۲ تا ۳ ماه باعث فوت کودکان می‌شد. با این حال این میزان توفیق در بهبود بیماری در کشورهای درحال توسعه دیده نمی‌شود (۱۱ و ۱۰ و ۶ و ۳ و ۲).

لوسمی لنفوبلاستیک حاد کودکان یک بیماری هتروژنی بوده و عواملی نظیر سن بیمار در زمان تشخیص، جنس، سیتوژنیک میزان بزرگی کبد و طحال، بزرگی غدد لنفاوی، شمارش گلبول‌های سفید، ایمونوفنوتایپ، ابتلا سیستم عصبی مرکزی و پاسخ به درمان ابتدایی در تعیین پیش‌آگهی بیماری حائز اهمیت می‌باشند (۱۳ و ۱۲ و ۸ و ۷ و ۵ و ۲). موفقیت در درمان بیماران مبتلا به لوسمی حاد مرهون پیشرفت در داروهای شیمی‌درمانی، بهبود روش‌ها و پروتکل‌های شیمی‌درمانی و پیشرفت در مراقبت‌های حمایتی است (۱۳-۱۲ و ۹ و ۴ و ۲). برای مطالعه‌ی زمان رویداد یک پیشامد از روش‌های آماری تحلیل بقا استفاده می‌شود و اغلب زمان تا رخداد نامیده می‌شود. پیشامد موردنظر، زمان سپری‌شده بین نقطه‌ی آغازین و نقطه‌ی پایانی تعریف‌شده‌ی موردنظر در مطالعه است. متغیر اصلی در تحلیل بقا، زمان بقا است. زمان بقا به صورت کلی به عنوان مدت زمان وقوع یک پدیده‌ی خاص تعریف می‌شود. این پدیده می‌تواند به وجود آمدن یک بیماری خاص، پاسخ به یک درمان ویژه، عود بیماری و یا مرگ باشد. بنابراین زمان بقا به عنوان مدت زمان شروع بررسی تا وقوع یک پدیده‌ی خاص

به کار می‌رود (۱۷). در بسیاری از مجموعه داده‌هایی که از تحلیل بقا استفاده می‌کنیم، فرض بر این است که تنها یک پیشامد مورد علاقه وجود دارد و برای هر فرد تنها یک زمان شکست و یک علت شکست وجود دارد. اما مواردی وجود دارند که بیماران در اثر حداقل دو علت، شکست را تجربه می‌کنند که تنها یکی از آن دو علت در عمل رخ می‌دهد، که این وضعیت خطرات رقیب نامیده می‌شود (۱۸). بنابراین در داده‌های خطرات رقیب حداقل دو علت شکست وجود دارد که برای رخ دادن با هم رقابت می‌کنند. به عنوان مثال زمانی که عود سرطان خون یک پیشامد مورد نظر در میان بیماران مبتلا به این بیماری است، مرگ بدون عود یک مخاطره‌ی رقیب محسوب می‌شود، یعنی هر فرد امکان تجربه‌ی پیشامد موردنظر و نیز مخاطره‌ی رقیب را دارد (۱۹). در عمل از آنجا که بین دو یا چند علت موردنظر در مطالعه همبستگی وجود دارد، نمی‌توان از تحلیل بقای معمولی در این چارچوب استفاده کرد و ملزم به استفاده از تحلیلی مختص این ساختار هستیم. زمانی که فرد پیشامدی غیر از پیشامد موردنظر را تجربه کند، احتمال پیشامد موردنظر تغییر می‌کند. بنابراین لازم است تحلیل خطرات رقیب انجام شود. زمان بقای واقعی ممکن است بیشتر از مدت زمان مطالعه باشد و بنابراین نتوان آن را کامل اندازه‌گیری کرد. این اطلاعات ناقص، اطلاعات سانسور شده نامیده می‌شود (۱۸). هدف اساسی تحلیل بقا با حضور خطرات رقیب برآورد احتمال خالص است، که احتمال وقوع پیشامد موردنظر از علت خاص در حضور تمام خطرات دیگر در جامعه است، احتمال‌های خالص اغلب به وسیله‌ی تابع بروز تجمعی (CIF) شناخته می‌شوند. تابع بروز تجمعی یا زیر توزیع برای یک پیشامد نوع i ($i = 1, \dots, p$) به صورت احتمال توام $F_i(t) = P(T \leq t, C = i)$ تعریف شده است. به عبارت دیگر، CIF احتمال این است که یک پیشامد نوع i در زمان t یا پیش از آن رخ دهد. در صورتی که تابع توزیع کلی احتمال این

نبودن فرض خطرات متناسب از مدل کاکس طبقه بندی شده استفاده می شود. این مدل فرض خطرات متناسب را با طبقه بندی کردن متغیرهای پیشگو که این فرض برای آنها برقرار نمی باشد کنترل می کند. در مدل خطرات زیر توزیع، حتی در صورت عدم برقراری فرض، نسبت مخاطره به عنوان نسبت مخاطره متوسط زمانی در نظر گرفته می شود (۲۲ و ۲۱). در این تحقیق استفاده از مدل های فوق بر اساس کنترل مفروضات مربوطه صورت گرفته است. بخش خون و سرطان بیمارستان کودکان دکتر شیخ مشهد محل ارجاع بیماران از استان خراسان رضوی و همچنین استان های مجاور شامل خراسان شمالی، خراسان جنوبی، استان کرمان، استان سیستان و بلوچستان، استان سمنان و همچنین از استان گلستان است. مطالعه ی بقای ۵ ساله در این مرکز تاکنون انجام نشده است، لذا بر آن شدیم بر اساس اطلاعات موجود در پرونده ی بستری و سرپایی بیماران بر اساس ثبت بیمارستانی این مطالعه را انجام دهیم. هدف از این مطالعه شناسایی پیش آگهی های تاثیرگذار در عود بیماران مبتلا به لوسمی لنفوبلاستیک حاد مراجعه کننده به بیمارستان دکتر شیخ مشهد، طی سال های ۸۵ الی ۹۳ با استفاده از مدل های خطرات رقیب است.

روش بررسی

این مطالعه به صورت گذشته نگر پرونده ی بیماران مبتلا به ALL از فروردین ماه ۱۳۸۵ تا اسفندماه ۱۳۹۳ را مورد بررسی قرار داده است. با توجه به آمار ابتدایی، در این بازه ی زمانی حدود ۶۰۰ مورد به مرکز درمانی بیمارستان دکتر شیخ مراجعه کرده بودند. از این بین اطلاعات ۱۷۶ بیمار به دلایل پرونده های تکراری، مراجعه ی بیمار به شهر محل زندگی و تکمیل نبودن اطلاعات علایم کلینیکی، در تجزیه و تحلیل نهایی وارد نشدند. این مطالعه بر روی کودکان زیر ۱۵ سال انجام شده است. در این مرکز درمان بیماران مبتلا به لوسمی حاد لنفوبلاستیک اصولاً بر اساس پروتکل BFM انجام شده

است که یک پیشامد از هر نوعی که می خواهد باشد در زمان t یا پیش از آن رخ دهد (۱۸). مدل های متفاوت خطرات رقیب وجود دارند که هر کدام تابع بروز تجمعی مربوط به خود را دارا می باشند و این تابع را مدل بندی می نمایند. برخی از مدل های خطرات رقیب شامل مدل زیر توزیع و مدل ویژه علت می باشند. هر کدام از مدل ها خواص مربوط به خود را دارا می باشند. در مورد مدل زیر توزیع، علت های دیگر به غیر از علت اصلی پیشامد که به عنوان علت رقیب در نظر گرفته می شوند، در این مدل مشخص نمی شوند و به عبارتی در این مدل افرادی که بر اثر علت های دیگر پیشامد برایشان رخ داده است به همراه افراد سانسور شده در معرض خطر در نظر گرفته می شوند. ضعفی که مدل ویژه ی علت دارد این است که رخ دادن دو علت را مستقل در نظر می گیرد و برای هر کدام از علت ها جداگانه مدل برازش می دهد، که مستقل در نظر گرفتن رخ دادن دو علت درست نیست (۱۸). مدل ویژه ی علت را می توان به گونه ای مدل خطرات متناسب کاکس در نظر گرفت که اعتبار این مدل به شدت به برقراری فرض خطرات متناسب وابسته است (۱۹). در مدل مخاطرات متناسب زیر توزیع، در صورتی که فرض مخاطرات متناسب برقرار نباشد باز می توان این مدل را برازش داد. در رگرسیون کاکس و خطرات متناسب زیر توزیع برقراری پذیره های متناسب بودن خطرات ضروری است. یک مطالعه ی سیستماتیک روی نتایج مطالعات انجام شده در مورد سرطان نشان می دهد که فقط در ۵ درصد از مطالعاتی که در آنها مدل کاکس استفاده شده است، پیش فرض های مورد نیاز این مدل بررسی شده اند (۲۰). همان طور که در بسیاری از مطالعات بقا رایج است، افراد در طول مطالعه پیگیری می شوند و مقادیر متغیرهایی که ممکن است در طول مطالعه تغییر کنند، ثبت می شود. چنین متغیرهایی که در طول مطالعه تغییر می کنند متغیرهای وابسته به زمان نامیده می شوند. در این صورت ممکن است هنوز مدل کاکس استفاده شود، اما به دلیل برقرار

ولی همچنین با توجه به شرایط جسمی و پاسخ به درمان بیماران پروتکل درمانی تا حدی بر اساس نظر پزشک مربوطه اصلاح شده است. از پرونده‌ی بیماران اطلاعات دموگرافیک، اطلاعات آزمایشگاهی شامل گزارش اسپیراسیون مغز استخوان، فلوسیتومتری، سیتوزنیک و CBC بیمار و همچنین اطلاعات نحوه‌ی درمان بیماران با استفاده از پرونده‌ی بستری و سرپایی استخراج شده و سایر اطلاعات با توجه به چک لیست به دست آمدند. میانگین سنی افراد در زمان تشخیص ۵/۵۶±۳/۷۴۸ بود. متغیرهای مستقل در این مطالعه شامل سن، جنسیت، دوره‌ی درمانی، تعداد گلبول‌های سفید، هموگلوبین، پلاکت خون، میزان LDH، رده‌ی سلولی بیمار، درگیری CNS، علایم کلینیکی اعم از، توده‌ی مدیاستن، علایم روماتولوژیک، سندرم لیز تومور، هپاتواسپلنومگالی بزرگتر از ۴ سانتی‌متر و لنفادنوپاتی بزرگتر از ۲ سانتی‌متر بودند. گروه خطر بیماران به دو گروه با خطر بالا و خطر استاندارد بر اساس ویژگی‌های زیر تقسیم بندی شدند: خطر بالا بیماران بالای ۱۰ و زیر ۱ سال، میزان WBC بیشتر از ۵۰۰۰۰، دارای رده‌ی سلولی T-CELL و با درگیری CNS و سایر بیماران که فاقد ویژگی‌های فوق هستند، در گروه خطر استاندارد قرار گرفتند. طول مدت درمان بیماران در وهله‌ی اول با جنسیت بیماران مرتبط و کامل شدن دوره‌ی درمان در مرحله‌ی بعد به قرارگرفتن در گروه خطر بالای آنها مرتبط بود. برای برآزش مدل‌های خطرات متناسب زیر توزیع، عود سرطان به عنوان پیشامد موردنظر و مرگ بدون عود، به عنوان خطر رقیب در نظر گرفته شد. سپس برای پیشامد مورد نظر عود، مدل‌های خطرات متناسب زیرتوزیع با اثرات متقابل با زمان و کاکس طبقه بندی شده و برای پیشامد مرگ بدون عود، مدل‌های خطرات متناسب زیرتوزیع و کاکس خطرات متناسب به منظور تحلیل تک متغیره و چند متغیره پیش‌آگهی‌های تاثیرگذار در بیماران مبتلا به لوسمی لنفوبلاستیک حاد برآزش داده شد. اگر پیشامد موردنظر عود سرطان باشد، مدل کاکس

طبقه بندی شده، افرادی که پیش از عود فوت کرده باشند را به عنوان سانسور در نظر می‌گیرد. همچنین، در حالتی که علت موردنظر مرگ پیش از عود باشد، مدل کاکس طبقه‌بندی شده، افرادی که عود داشته باشند را به عنوان سانسور در نظر می‌گیرد. در حالی که در مدل خطرات متناسب زیر توزیع، هر تعداد پیشامد به جز پیشامد مورد نظر وجود داشته باشد، به عنوان یک علل جداگانه در نظر گرفته می‌شوند و سانسور نمی‌شوند. تجزیه و تحلیل آماری داده‌ها با استفاده از نرم افزارهای R و Stata ویرایش ۱۲ انجام و سطح معناداری برای تحلیل تک متغیره و چند متغیره به ترتیب ۲۵ و ۵ درصد در نظر گرفته شد. با استفاده از روش‌های تجزیه و تحلیل زیر مخاطره‌ی عود و مرگ و میر بیماران بررسی و عوامل موثر بر آنها مورد بررسی قرار گرفت.

الف. مدل خطرات متناسب کاکس: رگرسیون کاکس برای برآزش تابع مخاطره، یک مدل نیمه پارامتری را در نظر می‌گیرد که می‌توان متغیرهای توضیحی یا فاکتورهای خطر را به آن اضافه نمود. اما باید تابع مخاطره‌ی پایه را به عنوان تابعی ثابت، نامشخص و غیرمنفی از زمان در نظر گرفت (۲۳ و ۲۴). جهت بررسی فرض خطرات متناسب، از باقی مانده‌های شوئنفلد در مقابل زمان برای همه متغیرهای کمکی استفاده می‌کنیم (۱۷).

ب. منحنی بروز تجمعی: زمانی که خطرات رقیب وجود دارند، منحنی بقای کاپلان-مایر ممکن نیست آگاهی بخش باشد زیرا این منحنی بر اساس یک فرض استقلال درباره خطرات رقیب که نمی‌تواند تایید شود، می‌باشد. رویکرد جایگزین منحنی بروز تجمعی (CIC) شامل استفاده احتمالات حاشیه‌ای می‌باشد (۱۷).

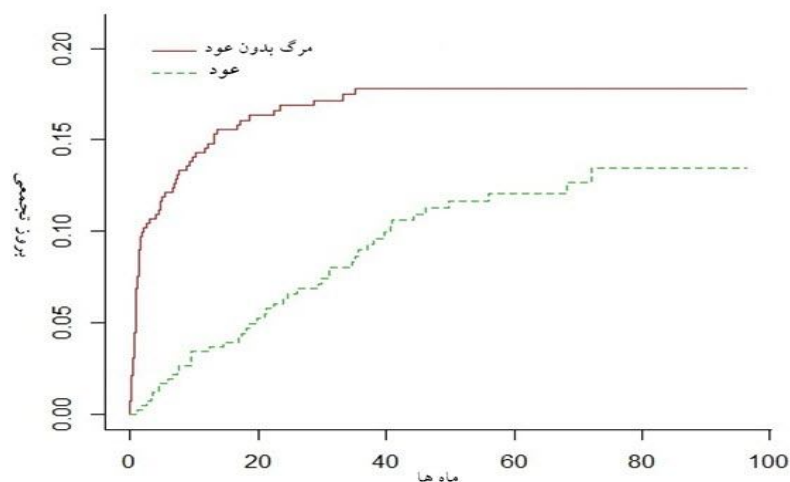
ج. مدل خطرات متناسب زیرتوزیع: فاین و گری متدولوژی را برای مدل بندی CIF با متغیرهای توضیحی با استفاده از فرض خطرات متناسب فراهم و به منحنی‌های بقا به عنوان توابع زیر توزیع اشاره کردند. برای هر نوع پیشامد،

درصد پروتکل‌های درمانی که بیماران دریافت کردند بودند بدین صورت می‌باشد که ۷۸/۵ درصد BFM، ۱/۴ % BFM Delayed & Early Responder، ۱/۹ % COG، ۱/۲ % Infant Leukemia، ۶ % T-Cell ALL و ۴/۱ % UK ALL بوده است. کمترین بیشترین مدت زمان دوره‌ی درمان در بیماران با پیشامد مرگ پیش از عود به ترتیب ۹ روز و ۳۵ ماه بود که فقط ۱ نفر از این بیماران پاسخ به درمان داشته است. احتمال‌های بقای بدون پیشامد و بقای کلی ۵ ساله تمام ۴۲۴ بیمار به ترتیب ۷۰/۲ درصد (با فاصله اطمینان ۹۵ درصد ۰/۷۴-۰/۶۵) و ۸۱/۹ درصد (با فاصله اطمینان ۹۵ درصد ۰/۷۸-۰/۸۵) شده است. منحنی بروز تجمعی برای پیشامدهای عود و مرگ بدون عود در شکل ۱ آورده شده، و به وسیله‌ی آزمون‌های آماری، با توجه به برقرار نبودن فرض‌های خطرات و زیرخطرات متناسب (PH) نتایج تحلیل چند متغیره مدل کاکس طبقه بندی شده به جای مدل خطرات متناسب کاکس و مدل زیر توزیع با اثرات متقابل با زمان به جای مدل زیر توزیع پس از تحلیل تک متغیره، مطابق با جدول ۱ برازش داده شدند. در پایان مدل‌های نهایی با استفاده از فرآیند حذف پس رو جهت خلاصه کردن بیشتر نتایج در جدول ۲ برازش داده شدند.

یک مخاطره زیرتوزیع از یک CIF نتیجه گرفته شده است.

یافته‌ها

۸/۳ درصد از بیماران ۱ سال و کمتر و ۹۱/۷ درصد از بیماران بالاتر از ۱ سال داشتند. ۳۵/۱ درصد بیماران در گروه خطر بالا و مابقی در گروه خطر استاندارد قرار گرفتند. ۷۲/۱ درصد از بیماران سانسور شده اند (تا انتهای مطالعه پیشامدی برای آنها رخ نداده است)، تعداد ۴۵ نفر (۱۰/۸ درصد) از بیماران پیشامد عود را تجربه و تعداد ۷۳ نفر (۱۷/۲ درصد) از بیماران مرگ بدون عود را تجربه کرده بودند. تعداد ۲۵۲ نفر (۵۹/۴ درصد) و تعداد ۱۷۲ نفر (۴۰/۶ درصد) کودکان به ترتیب مذکر و مونث بودند. میانگین سنی در بین کودکان مذکر $5/5 \pm 3/67$ و در بین کودکان مونث $5/63 \pm 3/86$ بود. سطح هموگلوبین زیر ۹/۹۵ در ۷۸/۶ درصد بیماران مشاهده شده و در بین افراد با سطح هموگلوبین بیشتر از ۹/۹۵ به ترتیب ۱۵ نفر (۱۶/۷ درصد) و ۲۲ نفر (۲۴/۴ درصد) پیشامد عود و مرگ بدون عود تجربه کردند، مقدار پلاکت خون زیر ۱۴۷۰۰۰ در ۷۹ درصد بیماران مشاهده شده و در بین افراد با مقدار پلاکت خون بیشتر از ۱۴۷۰۰۰، ۱۶ نفر (۱۸/۲ درصد) پیشامد عود را تجربه کردند.



شکل ۱: منحنی بروز تجمعی

جدول ۱: برازش مدل‌های کاکس و مخاطرات زیر توزیع

مدل	متغیرهای کمکی	زیرگروه	نسبت مخاطره تعدیل شده (حدود اطمینان ۹۵ درصد)	P
پیشامد ناشی از عود کاکس طبقه بندی شده	دوره درمانی	-	-	-
	گلبول سفید	۴۹۰۰۰۰-۱۰۰۰۰	۱/۴۸ (۰/۶۷-۳/۲۵)	۰/۳۲
	پلاکت خون	بیشتر از ۱۰۰۰۰۰	۲/۹۳ (۱/۲-۷/۱۴)	*۰/۱۸
	رده سلولی	رده T	۳/۱۴ (۱/۰۰۷-۹/۸۱)	*۰/۴۹
	هموگلوبین		۱ (۰/۹۹-۱)	۰/۱۹۲
	سندرم لیز تومور	دارد	۱/۲۹ (۰/۴۴-۳/۸)	۰/۶۳۲
	هیپاتواسپلنومگالی	دارد	۱/۱۲ (۰/۹۸-۱/۲۸)	۰/۰۹
	توده مدیاستن	دارد	۲/۸۷ (۱/۰۲-۸/۰۷)	*۰/۴۶
			۰/۸۷ (۰/۴۵-۱/۶۹)	۰/۷۰
			۲/۶۹ (۰/۲۸-۲۵/۵۸)	۰/۴۸
پیشامد ناشی از عود زیر توزیع با اثرات متقابل با زمان	دوره درمانی	ادامه دارد	۰/۹۷ (۰/۲۸-۳/۳۸)	۰/۹۶
	دوره درمانی X زمان	دارد	۱/۰۴ (۰/۹۹-۱/۱۰)	۰/۰۸۱
	گلبول سفید	۴۹۰۰۰۰ - ۱۰۰۰۰	۱/۵۲ (۰/۶۶-۳/۴۵)	۰/۳۱
	پلاکت خون	بیشتر از ۱۰۰۰۰۰	۴/۳۶ (۱/۹۱-۹/۹۶)	*۰/۰۰
	میزان LDH		۱/۰۰۰۰۰۳ (۱-۱/۰۰۰۰۰۵)	*۰/۳۷
	رده سلولی	رده T	۱/۰۰۰۰۰۶ (۰/۹۹-۱/۰۰۰۰۸۹)	۰/۸۹
	هموگلوبین		۱/۳۲ (۰/۵۸-۳/۰۱)	۰/۴۹
	سندرم لیز تومور	دارد	۱/۱۰ (۰/۹۷-۱/۲۵)	۰/۱۰۸
	هیپاتواسپلنومگالی	دارد	۲/۰۸ (۰/۶۵-۶/۶۸)	۰/۲۱
	توده مدیاستن	دارد	۰/۸۲ (۰/۴۳-۱/۵۵)	۰/۵۵
			۰/۱۳ (۰/۰۵-۲/۹۹)	۰/۲۰۳
	توده مدیاستن X زمان	دارد	۱/۱۵ (۱/۰۲-۱/۳۱)	*۰/۰۲

مدل	متغیرهای کمکی	زیرگروه	نسبت مخاطره تعدیل شده (حدود اطمینان ۹۵ درصد)	P
پیشامد ناشی از مرگ بدون عود	دوره درمانی	ادامه دارد	۹۸/۹۰ (۱۳/۶۵-۷۱۶/۲۷)	*.۰/۰۰
	درگیری CNS	دارد	۲/۷۱ (۱/۱۶-۶/۳۱)	*.۰/۰۲۱
	سندرم لیز تومور	دارد	۱/۶ (۰/۶۷-۳/۷۶)	۰/۲۸
	هموگلوبین		۱/۱۱ (۱/۰۰۵-۱/۲۳)	*.۰/۰۳۹
	میزان LDH		۱/۰۰۰۰۹ (۱/۰۰۰۰۰۲-۱/۰۰۰۰۱)	*.۰/۰۴۵

مدل	متغیرهای کمکی	زیرگروه	نسبت زیر مخاطره تعدیل شده (حدود اطمینان ۹۵ درصد)	P
پیشامد ناشی از مرگ بدون عود	سن	۱ تا ۱۰ سال	۰/۹۸ (۰/۴۱-۲/۳۴)	۰/۹۷
		بیشتر از ۱۰ سال	۱/۶۳ (۰/۶۵-۴/۰۶)	۰/۲۹
	دوره درمانی	ادامه دارد	۸۹/۵۷ (۱۲/۵۰-۶۳۷/۲۱)	*.۰/۰۰
	درگیری CNS	دارد	۲/۴۱ (۰/۹۹-۵/۹)	۰/۰۵۲
	سندرم لیز تومور	دارد	۱/۳۷ (۰/۵۲-۳/۶۳)	۰/۵۱
	هموگلوبین		۱/۰۹ (۰/۹۸-۱/۲۲)	۰/۰۹۸

-؛ عدم برقراری فرض خطرات متناسب

*؛ معناداری در سطح خطای ۵ درصد

پیشامد ناشی از مرگ بدون عود، احتمال بروز تجمعی در زمان ۶۰ ماه، به ۰/۱۷ می‌رسد و بنابراین خطر تجمعی (احتمال حاشیه‌ای) برای مرگ بدون عود در ماه ۶۰ زمانی که پیشامد عود سرطان لوسمی نیز وجود دارد، ۱۷ درصد می‌باشد.

همان طور که در شکل ۱ ملاحظه می‌شود برای پیشامد ناشی از عود، احتمال بروز تجمعی در زمان ۶۰ ماه، به ۰/۱۲ می‌رسد و بنابراین خطر تجمعی (احتمال حاشیه‌ای) برای عود از سرطان لوسمی در ماه ۶۰ زمانی که پیشامد مرگ بدون عود نیز وجود دارد ۱۲ درصد می‌باشد. برای

جدول ۲؛ برازش مدل‌های نهایی کاکس و مخاطرات زیر توزیع

مدل	متغیرهای کمکی	زیرگروه	نسبت مخاطره تعدیل شده (حدود اطمینان ۹۵ درصد)	P
پیشامد ناشی از عود	دوره درمانی	-	-	-
	کاکس طبقه بندی شده	۴۹۰۰۰۰-۱۰۰۰۰	۱/۲۹ (۰/۶۰-۲/۷۸)	۰/۵۰
	گلوبول سفید	۹۹۰۰۰-۵۰۰۰۰	۲/۴۵ (۱/۰۶-۵/۶۶)	*.۰/۰۳۵
	هموگلوبین	بیشتر از ۱۰۰۰۰۰	۲/۶۵ (۰/۸۷-۸/۰۲)	۰/۰۸۴
	سندرم لیز تومور	دارد	۳/۲۹ (۱/۱۸-۹/۱۵)	*.۰/۰۲۲

مدل	متغیرهای کمکی	زیرگروه	نسبت زیر مخاطره تعدیل شده (حدود اطمینان ۹۵ درصد)	P
پیشامد ناشی از عود	مخاطرات متناسب زیر توزیع	۴۹۰۰۰۰ - ۱۰۰۰۰۰	۱/۲۸ (۰/۵۹-۲/۷۴)	۰/۵۱
		۹۹۰۰۰ - ۵۰۰۰۰	۵/۲۴ (۲/۳-۱۱/۹۷)	*۰/۰۰
		بیشتر از ۱۰۰۰۰۰	۱/۹۳ (۰/۶۱-۶/۱۲)	۰/۲۶
	پلاکت خون		۱/۰۰۰۰۰۳ (۱/۰۰۰۰۰۱-۱/۰۰۰۰۰۳)	*۰/۰۱۲

مدل	متغیرهای کمکی	زیرگروه	نسبت مخاطره تعدیل شده (حدود اطمینان ۹۵ درصد)	P
پیشامد ناشی از مرگ بدون عود	مخاطرات متناسب کاکس	دوره درمانی	۱۰۱/۹۰ (۱۴/۰۸-۷۳۷/۳۲)	*۰/۰۰
		درگیری CNS	۲/۶۳ (۱/۱۳-۶/۱۱)	*۰/۰۲۵
		هموگلوبین	۱/۱۱ (۱/۰۰۷-۱/۲۳)	*۰/۰۳۹
	میزان LDH		۱/۰۰۰۰۹۷ (۱/۰۰۰۰۱-۱/۰۰۰۱۸۵)	*۰/۰۳

مدل	متغیرهای کمکی	زیر گروه	نسبت زیر مخاطره تعدیل شده (حدود اطمینان ۹۵ درصد)	P
پیشامد ناشی از مرگ بدون عود	مخاطرات متناسب زیر توزیع	دوره درمانی	۹۸/۴۷ (۱۳/۸۱-۷۰۱/۸۹)	*۰/۰۰
		هموگلوبین	۱/۱۱ (۱/۰۰۴-۱/۲۳)	*۰/۰۴۲

*؛ معناداری در سطح خطای ۵ درصد

-؛ عدم برقراری فرض خطرات متناسب

لیز تومور می‌باشد. در مدل مخاطرات زیر توزیع به ازای یک واحد افزایش در پلاکت خون میزان مخاطره عود بیماران ۰/۰۰۰۳ درصد افزایش می‌یابد که مقدار بسیار ناچیزی می‌باشد.

ب- پیشامد ناشی از مرگ بدون عود: در دو مدل مخاطرات متناسب کاکس و مخاطرات زیرتوزیع نتایج زیر حاصل شده‌اند: در دو مدل فوق میزان مخاطره مرگ بیمارانی که ادامه دوره درمان داشته‌اند یا به عبارتی پاسخ به درمان نداشته‌اند به ترتیب ۱۰۱/۹ و ۹۸/۴۷ برابر میزان مخاطره مرگ بیمارانی که ادامه دوره درمان نداشته‌اند یا عبارتی پاسخ به

با توجه به جدول ۲، نتایج به صورت زیر می‌باشد:
الف- پیشامد ناشی از عود: در دو مدل کاکس طبقه بندی شده و مخاطرات زیرتوزیع نتایج زیر حاصل شده‌اند: در دو مدل فوق میزان مخاطره عود بیماران با میزان گلبول سفید بین ۵۰۰۰۰ تا ۹۹۰۰۰ به ترتیب ۲/۲۵ و ۵/۲۴ برابر میزان مخاطره عود بیماران با میزان گلبول سفید کمتر از ۱۰۰۰۰ می‌باشد. در مدل کاکس طبقه بندی شده به ازای افزایش یک واحد در میزان هموگلوبین میزان مخاطره عود بیماران ۱۷ درصد افزایش می‌یابد، همچنین میزان مخاطره عود بیماران با سندرم لیز تومور ۳/۲۹ برابر میزان مخاطره عود بیماران بدون سندرم

درمان داشته‌اند، می‌باشند. همچنین در دو مدل به ازای یک واحد افزایش در سطح هموگلوبین میزان مخاطره مرگ بیماران ۱۱ درصد افزایش می‌یابد. در مدل مخاطرات متناسب کاکس میزان مخاطره مرگ بیماران با درگیری CNS دارند $2/63$ برابر میزان مخاطره مرگ بیماران بدون درگیری CNS می‌باشد، همچنین به ازای یک واحد افزایش در میزان LDH میزان مخاطره مرگ بیماران $0/0097$ درصد افزایش می‌یابد.

بحث

نتایج این مطالعه نشان داد که در دو مدل کاکس طبقه‌بندی شده و مخاطرات متناسب زیر توزیع برای پیشامد ناشی از عود، افراد با گلبول سفید بین ۵۰۰۰۰ تا ۹۹۰۰۰ مخاطره عود بیشتری نسبت به افراد با گلبول سفید زیر ۱۰۰۰۰ دارند. همچنین در مدل کاکس طبقه بندی شده به غیر از متغیرهای گلبول سفید، هموگلوبین و سندرم لیز تومور، بقیه متغیرها اعم پلاکت خون، رده سلولی، هپاتواسپلنومگالی و توده مדיاستن معنادار نشده‌اند. اما در مدل مخاطرات متناسب زیر توزیع، تنها متغیرهای گلبول سفید و پلاکت خون معنادار شده‌اند. همچنین در دو مدل مخاطرات متناسب کاکس و مخاطرات متناسب زیر توزیع برای پیشامد ناشی از مرگ بدون عود، افرادی که برای آنها دوره درمانی به اتمام نرسیده نسبت به افرادی که برای آنها دوره درمانی به اتمام رسیده در معرض خطر بیشتری برای مرگ بوده‌اند. در هیچ کدام از مدل‌ها متغیر گلبول سفید معنادار نشده است. برای پیشامد ناشی از مرگ بدون عود در مدل مخاطرات متناسب کاکس متغیرهای دوره درمانی، درگیری CNS، هموگلوبین و میزان LDH و در مدل مخاطرات متناسب زیر توزیع، تنها متغیرهای دوره درمانی و هموگلوبین معنادار شده‌اند. یافته‌ها نشان می‌دهد که در مدل کاکس، نسبت مخاطره پیشامد ناشی از مرگ بدون عود برای متغیر دوره درمانی بیش از مدل

خطرات متناسب زیر توزیع می‌باشد. با توجه به کمترین و بیشترین طول دوره‌ی درمانی در افراد با پیشامد مرگ و همچنین وجود تنها یک پاسخ به درمان در این افراد می‌توان گفت که ادامه داشتن درمان می‌تواند مخاطره مرگ و میر بیماران را افزایش دهد. مطالعه‌ی پوئی و همکاران که روی کودکان مبتلا به لنفوبلاستیک حاد انجام شد، بقای بدون پیشامد و کلی ۵ ساله به ترتیب ۸۶ درصد و ۹۱/۹ درصد شده که در مطالعه‌ی ما این مقادیر کمتر شده است، همچنین احتمال بروز تجمعی ۵ ساله برای پیشامد ناشی از عود ۱۰ درصد و برای پیشامد رقیب ۱۴ درصد شده که به نتایج به‌دست آمده در مطالعه‌ی حاضر نزدیک می‌باشند و با استفاده از مدل‌های خطرات متناسب کاکس تنها متغیر پیشگوی موثر بر عود بیماران جنسیت شده که در مطالعه‌ی ما این متغیر معنادار نشده است (۲۵). در مطالعه‌ی دیگری از پوئی و همکاران که بر روی گروه دیگری از کودکان مبتلا به لنفوبلاستیک حاد به انجام رسید، احتمال بروز تجمعی ۵ ساله برای پیشامد ناشی از عود $9/3$ درصد به‌دست آمد که به نتیجه‌ی پژوهش حاضر نزدیک می‌باشد، همچنین میزان بقای بدون پیشامد و کلی ۵ ساله به‌ترتیب $85/6$ درصد و $93/5$ درصد به‌دست آمده که این مقادیر نسبت به مطالعه‌ی حاضر بیشتر می‌باشند. با استفاده از مدل مخاطرات متناسب کاکس برای پیشامد مرگ، مشابه مطالعه‌ی ما درگیری CNS نیز به عنوان یک عامل پیش آگهی معنادار تشخیص داده است، همچنین در مدل فاین و گری چند متغیره برای پیشامد مرگ، متغیر سن نیز معنادار شده که در مطالعه‌ی ما فقط در تحلیل تک متغیره معنادار به دست آمد. به‌علاوه در این مدل برای پیشامد مرگ مقدار احتمال برای متغیر درگیری CNS به صورت لب مرز ($0/05$) و نسبت زیر مخاطره مرگ برای بیماران دارای درگیری CNS، $2/6$ برابر نسبت زیر مخاطره مرگ برای بیماران بدون درگیری CNS می‌باشد که مشابه با نتایج به دست آمده در تحلیل آماری چند متغیره در جدول ۱

می‌باشد (۲۶). براساس تحلیل آماری تک متغیره، نتایج این مطالعه نشان داد که بین سن، تعداد گلبول سفید، رده‌ی سلولی بیمار، جنسیت، پلاکت خون و علائم کلینیک اعم از توده‌ی مدیاستن، علائم روماتولوژیک، هپاتواسپلنومگالی بیشتر از ۴ سانتی‌متر و لنفادنوپاتی بیشتر از ۲ سانتی‌متر با مرگ بیماران ارتباط معناداری وجود ندارد، این در حالی است که در مطالعه‌ی هازار و همکاران در تحلیل تک متغیره متغیرهای سن کمتر و مساوی ۱۰ سال تعداد گلبول سفید، هپاتواسپلنومگالی بیشتر از ۴ سانتی‌متر، توده مدیاستن، رده‌ی سلولی بیمار با عوامل خطر مرتبط با مرگ و میر رابطه داشت (۳). در مطالعه‌ی تشیزی و همکاران بر روی بیماران لوسمی حاد و با به کارگیری مدل کاکس طبقه‌بندی شده برای پیشامد مرگ مشخص گردید متغیر تعداد گلبول سفید معنادار می‌باشد و نسبت مخاطره ۱/۰۷ می‌باشد این در حالی است که در مطالعه‌ی ما این متغیر معنادار نشده است (۲۷). در پژوهش ولبرس و همکاران که بر روی بیماران قلبی به انجام رسید سه مدل کاکس، مخاطره ویژه علتی و مخاطرات متناسب زیرتوزیع در حضور خطرات رقیب برازش داده شد و مدل‌های کاکس و مخاطره ویژه علتی با نادیده گرفتن خطرات رقیب و سانسور در نظر گرفتن آنها، نسبت مخاطره پیشامد مورد نظر را بیش از مدل مخاطرات متناسب زیر توزیع برآورد کردند (۲۸). جیسون و گری با مطالعه بر روی بیماران مبتلا به سرطان سینه، با استفاده از مدل‌های مخاطره ویژه علت و مخاطرات متناسب زیر توزیع، اثر متغیرهای کمکی را در داده‌های خطر رقیب برآورد کردند، مقادیر برآورد شده در دو مدل متفاوت بود و به علاوه، در مدل مخاطره ویژه علت اثر متغیرهای کمکی معنادار و در مدل مخاطرات متناسب زیر توزیع، هیچ اثر معنی‌داری نداشت (۲۹). یافته‌های پژوهش ما نشان داد که مقدار نسبت مخاطره‌ی ناشی از پیشامد عود با توجه به متغیر تعداد گلبول سفید در مدل‌های کاکس طبقه‌بندی شده و مخاطرات متناسب زیر توزیع متفاوت بوده

و همچنین از نظر متغیرهای معنادار نیز با یکدیگر متفاوت می‌باشند، به علاوه مقدار نسبت مخاطره‌ی ناشی از پیشامد مرگ بدون عود با توجه به متغیر دوره درمانی در مدل‌های مخاطرات متناسب کاکس و زیرتوزیع متفاوت بوده و همچنین از نظر متغیرهای معنادار نیز با یکدیگر متفاوت می‌باشند. مطالعات مشابه انجام شده بر روی بیماران دیابتی (۳۰) و مبتلا به سرطان خون (۳۱) نیز نشان دادند که نسبت مخاطره در مدل کاکس و مخاطرات متناسب زیر توزیع متفاوت است. همچنین، مدل کاکس برخلاف مدل متناسب زیر توزیع، نسبت مخاطره پیشامدها را پیش برآورد می‌کند (۳۲). همچنین بیان شده است که استفاده از مخاطرات متناسب زیر توزیع، تفسیر واضح و روشنی از متغیرهای کمکی در حضور خطرات رقیب ارائه می‌کند (۳۳ و ۳۴).

نتیجه گیری

در مجموع مطالعه‌ی حاضر نشان می‌دهد که استفاده از دو مدل کاکس و مخاطرات زیر توزیع، با وجود برقراری پیش‌فرض‌های مدل می‌تواند در تحلیل عوامل مخاطره نتایج متفاوتی داشته باشند. مدل کاکس با نادیده گرفتن خطرات رقیب، برآوردها و نتایج متفاوتی نسبت به مدل مخاطرات متناسب زیر توزیع ارائه می‌کند. بنابراین، مدل مخاطرات متناسب زیر توزیع در تحلیل داده‌های خطر رقیب، مناسب‌تر از مدل کاکس می‌باشد. همچنین با توجه به اینکه تعداد گلبول‌های سفید و پلاکت خون در مدل نهایی مخاطرات متناسب زیر توزیع برای پیشامد ناشی از عود عوامل موثر و معناداری بر خطر عود در این بیماران بوده است، لذا پیشنهاد می‌شود که این عوامل قابل کنترل برای بیماران تحت کنترل قرار گیرد تا شاهد کاهش عود بیماران مبتلا به لوسمی حاد باشیم، که در مورد پلاکت خون، این میزان کنترل بایستی بر اساس میزان پلاکت گزارش شده در بخش نتایج صورت گیرد. به علاوه با توجه به اینکه دوره درمانی و هموگلوبین در

اساس سطح هموگلوبین گزارش شده در بخش نتایج صورت گیرد.

تشکر و قدردانی

بدین وسیله از معاونت محترم پژوهشی و فناوری دانشگاه علوم پزشکی مشهد به دلیل تامین اعتبار این طرح و همچنین گروه هماتولوژی و انکولوژی اطفال دانشگاه مذکور که اطلاعات مورد نیاز این تحقیق را فراهم نمودند، تشکر و قدردانی می‌نمایم.

References

- 1- Zand A, Imani S, Saadati M, Borna H, Ziaei R, Honari H. Effect of age, gender and blood group on blood cancer types. *Trauma J*. 2010; 2010: 111-4.
- 2- Möricke A, Zimmermann M, Reiter A, et al. Long-term results of five consecutive trials in childhood acute lymphoblastic leukemia performed by the ALL-BFM study group from 1981 to 2000. *Leukemia*. 2010; 24: 265-84.
- 3- Hazar V, Karasu GT, Uygun V, Akcan M, Küpesiz A, Yesilipek A. Childhood acute lymphoblastic leukemia in Turkey: factors influencing treatment and outcome: a single center experience. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2010; 32: e317-e22.
- 4- Kulkarni K, Marwaha R, Trehan A, Bansal D. Survival outcome in childhood ALL: experience from a tertiary care centre in North India. *Pediatr Blood Cancer*. 2009; 53: 168-73.
- 5- Kulkarni KP, Arora RS, Marwaha RK. Survival outcome of childhood acute lymphoblastic

مدل نهایی مخاطرات متناسب زیر توزیع برای پیشامد ناشی از مرگ بدون عود عوامل مؤثر و معناداری بر خطر مرگ در این بیماران بوده است، پیشنهاد می‌شود با نظارت دقیق بر روی ارائه‌ی پروتکل‌های درمانی مناسب به بیماران شاهد کاهش طول درمان بیماران و افزایش پاسخ به درمان باشیم تا خطر مرگ قبل از عود بیماران کاهش یابد، و نیز عامل قابل کنترل هموگلوبین برای بیماران نیز تحت کنترل قرار گیرد که موجب کاهش مرگ قبل از عود بیماران مبتلا به لوسمی حاد شود، که این میزان کنترل بایستی بر

leukemia in India: a resource-limited perspective of more than 40 years. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2011; 33: 475-9.

6- Hunger SP, Sung L, Howard SC. Treatment strategies and regimens of graduated intensity for childhood acute lymphoblastic leukemia in low-income countries: A proposal. *Pediatr Blood Cancer*. 2009; 52: 559-65.

7- Kamps W, Bökkerink J, Hakvoort-Cammel F, et al. BFM-oriented treatment for children with acute lymphoblastic leukemia without cranial irradiation and treatment reduction for standard risk patients: results of DCLSG protocol ALL-8 (1991-1996). *Leukemia*. 2002; 16: 1099-111.

8- Karimi M, Yarmohammadi H, Sabri MR. An analysis of prognostic factors and the five-year survival rate in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Med Sci Monit*. 2002; 8: CR792-CR6.

9- Kocak U, Gursel T, Kaya Z, et al. ALL-BFM 95 treatment in Turkish children with acute lymphoblastic leukemia- experience of a

- single center. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2012; 29: 130-40.
- 10- Luo XQ, Ke ZY, Huang LB, Guan XQ, Zhang YC, Zhang XL. High-risk childhood acute lymphoblastic leukemia in China: Factors influencing the treatment and outcome. *Pediatr Blood Cancer*. 2009; 52: 191-5.
- 11- Marwaha RK, Kulkarni KP, Bansal D, Trehan A. Pattern of mortality in childhood acute lymphoblastic leukemia: experience from a single center in northern India. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2010; 32: 366-9.
- 12- Moghrabi A, Levy DE, Asselin B, Barr R, Clavell L, Hurwitz C, et al. Results of the dana-farber cancer institute ALL consortium protocol 95-01 for children with acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 2007; 109: 896-904.
13. Pui C, Pei D, Sandlund J, et al. Long-term results of St Jude Total Therapy Studies 11, 12, 13A, 13B, and 14 for childhood acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia*. 2010; 24: 371-82.
- 14- Salzer WL, Devidas M, Carroll WL, et al. Long-term results of the pediatric oncology group studies for childhood acute lymphoblastic leukemia 1984–2001: a report from the children's oncology group. *Leukemia*. 2010; 24: 355-70.
- 15- Stark B, Nirel R, Avrahami G, et al. Long-term results of the Israeli National Studies in childhood acute lymphoblastic leukemia: INS 84, 89 and 98. *Leukemia*. 2010; 24: 419.
- 16- Stary J, Jabali Y, Trka J, et al. Long-term results of treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia in the Czech Republic. *Leukemia*. 2010; 24: 425-8.
- 17- Kleinbaum DG, Klein M. Survival analysis: a self-learning text: Springer Science & Business Media; 2013.
- 18- Pintilie M. Competing risks: a practical perspective: John Wiley & Sons; 2006.p.73-74
- 19- Abadi A, Dehghani-Arani M, Yavari P, Alavi-Majd H, Bajik K. Application of the competing risk models for the analysis of risk factors in patients with breast cancer. *Feyz J*. 2013; 16: 546-52.
- 20- Altman D, De Stavola B, Love S, Stepniowska K. Review of survival analyses published in cancer journals. *Br J Cancer*. 1995; 72: 511-18.
- 21- Grambauer N, Schumacher M, Beyersmann J. Proportional subdistribution hazards modeling offers a summary analysis, even if misspecified. *Stat Med*. 2010; 29: 875-84.
- 22- Beyersmann J, Schumacher M. Misspecified regression model for the subdistribution hazard of a competing risk. *Stat Med*. 2007; 26: 965-74.
- 23- Satagopan J, Ben-Porat L, Berwick M, Robson M, Kutler D, Auerbach A. A note on competing risks in survival data analysis. *Br J Cancer*. 2004; 91: 1229-35.
- 24- Lawless JF. Statistical models and methods for lifetime data: John Wiley & Sons; 1982.p.56
- 25- Pui C-H, Pei D, Sandlund JT, et al. Risk of adverse events after completion of therapy for childhood acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol*. 2005; 23: 7936-41.

- 26- Pui C-H, Campana D, Pei D, et al. Treating childhood acute lymphoblastic leukemia without cranial irradiation. *N Engl J Med*. 2009; 360: 2730-41.
- 27- Hosseini Teshnizi S, Zare S, Tazhibi M. The evaluation of Cox and Weibull proportional hazards models and their applications to identify factors influencing survival time in acute leukemia. *Jl Hormozgan Univ Med Sci*. 2012; 15: 269-78.
- 28- Wolbers M, Koller MT, Witteman JC, Steyerberg EW. Prognostic models with competing risks: methods and application to coronary risk prediction. *Epidemiology*. 2009; 20: 555-61.
- 29- Fine JP, Gray RJ. A proportional hazards model for the subdistribution of a competing risk. *J Am Stat Assoc*. 1999; 94: 496-509.
- 30- Lim HJ, Zhang X, Dyck R, Osgood N. Methods of competing risks analysis of end-stage renal disease and mortality among people with diabetes. *BMC Med Res Methodol*. 2010; 10: 97.
- 31- Latouche A, Boisson V, Chevret S, Porcher R. Misspecified regression model for the subdistribution hazard of a competing risk. *Stat Med*. 2007; 26: 965-74.
- 32- Tai B-C, Wee J, Machin D. Analysis and design of randomised clinical trials involving competing risks endpoints. *Trials*. 2011; 12: 127.
- 33- Grambauer N, Schumacher M, Beyersmann J. Proportional subdistribution hazards modeling offers a summary analysis, even if misspecified. *Stat Med*. 2010; 29: 875-84.
- 34- Andersen PK, Geskus RB, de Witte T, Putter H. Competing risks in epidemiology: possibilities and pitfalls. *Int J Epidemiol*. 2012; 41: 861-70.

Factors Affecting Survival of Children with Acute Lymphoblastic Leukemia Using Competing Risks Model

Bonakchi H¹, Farhangi H³, Esmaily H², Doosti H¹, Forouzannejhad M³

¹Dept. of Biostatistics and Epidemiology, Faculty of Public Health, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran

²Social Determinants of Health Research Center, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran

³Dept. of Pediatrics, Faculty of Medicine, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran

Corresponding Author: Doosti H, Dept. of Biostatistics and Epidemiology, Faculty of Public Health, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran

E-mail: hassandoosti1353@yahoo.com

Received: 13 Jul 2016 **Accepted:** 24 Oct 2016

Background and Objective: Acute lymphoblastic leukemia (ALL) is the most common malignancy in children, accounting for about a quarter of all malignancies. This study aimed to identify the prognosis of patients with relapsed acute lymphoblastic leukemia in Dr. Sheikh Hospital in Mashhad from 2006 to february 2015 using competing risk models.

Materials and Methods: Patients with ALL from March 2006 to February 2015 were reviewed retrospectively, yielding 424 children with acute lymphoblastic leukemia. We considered the recurrence of cancer as a main event and death without recurrence as a competing risk. We employed Cox models and sub-distributions by univariate and multivariate analysis. Data analysis was performed using Stata and R softwares.

Results: The event free 5-year survival and the overall 5-year survival rates of all 424 patients were 70.2% and 81.9% respectively. The 5-year cumulative incident probability of recurrence and death prior to recurrence were 12 and 17 percent respectively. Based on the subdistribution models, white blood cells and blood platelets have been known to affect the recurrence of cancer.

Conclusion: Our results showed that Cox and competing risk models have different results to determine the prognosis factors affecting leukemia patients' survival despite the competing risks. Also subdistribution models reduce the duration of response to therapy and thus reduce the rate of mortality by providing significant health policies.

Keywords: *Acute lymphoblastic leukemia, Recurrence, Competing Risk, Cox, Subdistribution*