



ORIGINAL ARTICLE

Received:2014/12/8

Accepted:2015/1/11

Applying Cox Proportional Hazards Model to Identifying the Factors Affecting the Survival of Patients with Brain Metastasis

Mohsen Askarishahi (Ph.D)¹, Homa Moazen (MS.c)², Ali Akhavan (Ph.D)³, Fariba Binesh (Ph.D)⁴, Hossein Falahzadeh (Ph.D)⁵

1. Assistant Professor, Department of Biostatistics, Engineering School of Public Health, Yazd Shahid Sadoughi Univ Med Sci Iran.

2. Corresponding Author: Graduate student of Biostatistics, Engineering School of Public Health, Yazd Shahid Sadoughi Univ Med Sci -Yazd. Email:H.moazen64@yahoo.com Tel:09132595708

3. Assistant Professor, Department of Radiotherapy, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran.

4. Associate Professor, Department of Pathology, Engineering School of Public Health, Yazd Shahid Sadoughi Univ Med Sci -Yazd, Iran.

5. Professor, Department of Biostatistics, Engineering School of Public Health, Yazd Shahid Sadoughi Univ Med Sci -Yazd, Iran.

Abstract

Introduction: The aim of this study is to determine of risk factors in patients with brain metastases, and prognostic factors affecting survival of patients by using the Cox proportional hazards model.

Methods: This descriptive - analytic retrospective study was performed on 197 patients with brain metastases who referred to Shahid Ramezanzadeh Radiation Center, Yazd, Iran. Several risk factors in these patients were analyzed by the Cox model. Survival times were estimated by Kaplan - Meier and significant difference between the survivals distributions of sub groups were compared with the log-rank test. The data were analyzed by R and SPSS soft wares.

Results: The Kaplan-Meier estimate of patients overall survival were 27% at 12 months and 12% at 24 months. By the log - rank test we founded that there was significant difference between the patients survival in subgroups of variables, such as: age at diagnosis, outside brain diseases (primary tumor), type of treatment, response to radiotherapy and re-radiation therapy ($P<0.05$). Cox model analysis indicated that the survival of patients with brain metastases influenced by the outside brain diseases (primary tumor) and response to radiotherapy variables.

Conclusion: According to this result, control of the primary tumor and appropriate by radiation therapy seems to be effective to increase patients Lifetime. Also, it is more appropriate to use the Cox model in medical studies because of its easy for interpretation and not limited to use the type of covariates.

Keywords: Cox proportional hazards model, Kaplan-Meier, survival, brain metastasis

Conflict of interest: The authors declared that there is no Conflict interests.



This Paper Should be Cited as:

Mohsen Askarishahi (Ph.D), Homa Moazen (MS.c), Ali Akhavan (Ph.D), Fariba Binesh (Ph.D), Hossein Falahzadeh (Ph.D). Applying Cox proportional Hazards model to Identifying the Factors Affecting the Survival of Patients with Brain Metastases. Journal Tolooebehdasht Sci 2017; 15(1):33-46[Persian]



بکارگیری مدل مخاطرات متناسب کاکس در شناسایی عوامل موثر بر بقای بیماران مبتلا به متاستاز مغزی

نویسندگان: محسن عسکری شاهی^۱، هما موذن^۲، علی اخوان^۳،
فریبا بینش^۴، حسین فلاح زاده^۵

۱. استادیار گروه آمار و اپیدمیولوژی، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی شهید صدوقی یزد

۲. نویسنده مسئول: دانشجوی کارشناسی ارشد آمار زیستی، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی

درمانی شهید صدوقی یزد تلفن تماس: ۰۹۱۳۲۵۹۵۷۰۸ Email: H.moazen64@yahoo.com

۳. استادیار گروه پرتو درمانی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی اصفهان

۴. دانشیار گروه پاتولوژی، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی شهید صدوقی یزد

۵. استاد گروه آمار و اپیدمیولوژی، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی شهید صدوقی یزد
چکیده

مقدمه: هدف از این مطالعه شناسایی عوامل خطر در بیماران مبتلا به متاستاز مغزی و تعیین عوامل پیش آگهی موثر بر بقای بیماران با استفاده از مدل مخاطرات متناسب کاکس می باشد.

روش بررسی: این مطالعه توصیفی - تحلیلی گذشته نگر بر روی ۱۹۷ بیمار مبتلا به متاستاز مغزی مراجعه کننده به مرکز پرتو درمانی شهید رضانزاده یزد انجام شد. عوامل خطر در این بیماران با استفاده از مدل کاکس مورد تجزیه قرار گرفت. زمان های بقاء با استفاده از روش کاپلان- مایر برآورد شد و تفاوت معنی دار بین توزیع های بقاء در زیر گروه های مختلف یک متغیر، توسط آزمون لگ - رنک مقایسه شدند. آنالیز داده ها توسط نرم افزارهای R ۳.۱.۱ و IBM SPSS ۲۲ انجام گرفت.

یافته ها: برآورد کاپلان - مایر بقای کلی بیماران در ۱۲ ماه ۲۷٪ و در ۲۴ ماه ۱۲٪ بود. با استفاده از آزمون لگ - رنک معلوم شد که تفاوت ها بین بقاء بیماران در زیر گروه های متغیر سن هنگام تشخیص، بیماری خارج مغزی (تومور اولیه)، نوع درمان، پاسخ به رادیوتراپی و رادیوتراپی مجدد معنی دار بودند ($P < 0.05$). تجزیه و تحلیل با مدل کاکس نشان داد که تنها متغیرهای بیماری خارج مغزی و پاسخ به رادیوتراپی با بقاء بیماران مبتلا به متاستاز مغزی در ارتباط هستند.

نتیجه گیری: با توجه به نتایج این بررسی، کنترل تومور اولیه و درمان مناسب به وسیله رادیوتراپی جهت افزایش طول عمر بیماران موثر به نظر می رسد. همچنین استفاده از مدل کاکس به دلیل تفسیر راحت تر و محدود نبودن استفاده از انواع متغیرهای کمکی در مطالعات پزشکی مناسب است.

واژه های کلیدی: مدل مخاطرات متناسب کاکس، کاپلان- مایر، بقاء، متاستاز مغزی

این مقاله برگرفته از پایان نامه کارشناسی ارشد آمار زیستی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی شهید صدوقی یزد می باشد.

طلوع بهداشت

دو ماهنامه علمی پژوهشی

دانشکده بهداشت یزد

سال شانزدهم

شماره: اول

فروردین و اردیبهشت ۱۳۹۶

شماره مسلسل: ۶۱

تاریخ وصول: ۱۳۹۳/۹/۱۷

تاریخ پذیرش: ۱۳۹۳/۱۰/۲۱



مقدمه

سرطان نوعی از بیماریست و بیش از ۲۰۰ نوع متفاوت از بیماری سرطان وجود دارد که مکانیسم ایجاد هر کدام از آنها متفاوت است. چیزی که در همه این بیماری‌های سرطان مشترک است این است که همه آنها به روشی مشابه و با تغییر در ساختار طبیعی یک سلول شروع می‌شوند. تقسیم سلولهای غیر طبیعی تحت کنترل نیستند و معلوم نیست که چه زمانی متوقف می‌شود، یک دسته از سلولهای غیر طبیعی یک تومور نامیده می‌شود. همه تومورها سرطان نیستند و در واقع دو نوع تومور خوش خیم و بد خیم وجود دارند (۱). از علل ایجاد سرطان می‌توان به عوامل ژنتیکی، دخانیات، رژیم‌های غذایی نادرست، فعالیت فیزیکی کم، اشعه خورشید و اشعه‌های رادیواکتیو و دیگر عوامل اشاره کرد (۲).

تومورهای خوش خیم سرطان نیستند. تومورهای بد خیم همان سرطان‌ها هستند و می‌توانند به قسمت‌های مجاور بدن گسترش یابند و مانع فعالیت سلولهای سالم آن منطقه شوند. در عین حال سلولهای تومورهای بدخیم می‌توانند گسترش یافته و به نقاط دیگر بدن دست اندازی کنند و در مکانی دور از محل اولیه تجمعاتی از سلولهای غیر طبیعی را ایجاد کنند. این مرحله را متاستاز می‌نامند (۱). متاستاز مغز در ۲۰٪-۴۰٪ از بیماران مبتلا به سرطان رخ می‌دهد و فراوانی آن در حال افزایش است (۳). تومور مغزی و علائم آن تاحدی قابل درمان است که بقای طولانی، بهبود کیفیت زندگی و ثبات عملکرد سیستم عصبی بیماران مبتلا به متاستاز از اهداف درمانی می‌باشند که در دهه گذشته به کمک درمان‌های مختلف این بهبودی حاصل شده است (۴). شایعترین منشاهای اولیه متاستازهای مغزی سرطان‌های

ریه، پستان، ملانوم (سرطان پوست) و کولون هستند و ۱۵٪ از متاستازهای مغزی منشأ اولیه ناشناخته دارند (۳). کمتر از ۱۰٪ از تمام متاستازهای مغزی، قبل از تشخیص سرطان اولیه از طریق سی تی اسکن یا MRI کشف می‌شوند. در مواردی که محل اولیه سرطان مشخص نشود، محل اولیه را ناشناخته گویند (۵).

متاستاز مغز شایعترین تومور مغزی در بزرگسالان است که بروز آن بین ۱۰۰۰۰۰ - ۱۱۰۰۰۰ نفر در سال برآورد شده است. و از لحاظ سنی بیشترین بروز در سنین بالای ۶۵ سال می‌باشد (۵). در این مطالعه متغیرهایی از جمله سن هنگام تشخیص (و گروه سنی)، محل اولیه سرطان، متاستاز همزمان، بیماری خارج مغز کنترل شده، تعداد ضایعات، نوع درمان، رادیوتراپی، پاسخ به رادیوتراپی و دوباره رادیوتراپی مورد بررسی قرار خواهند گرفت (جدول ۱).

داده‌های بقاء در حالت خاص شامل "زمان دقیق" که از یک نقطه شروع ثابت (در این مطالعه زمان تشخیص متاستاز مغزی) تا رخداد پیشامد مورد بررسی (فوت بیمار مبتلا به متاستاز) می‌باشد. از ویژگی‌های کلیدی این مجموعه از داده‌ها این است که پیشامد مورد بررسی لزوماً برای تمام بیماران در پایان مطالعه رخ نخواهد داد و در نتیجه زمان بقای دقیق این تعداد از بیماران مشخص نمی‌باشد که در این صورت با داده‌های "سانسور شده از راست" یا "ناکامل" روبرو هستیم (۶). یک سری از داده‌ها شامل هر دو زمان "دقیق و سانسور" شده هستند که ممکن است دارای هیچ توزیع پارامتری شناخته شده‌ای نباشند، در این صورت برای تجزیه و تحلیل این نوع از داده‌های بقاء، به روشهای ناپارامتری یا نیمه پارامتری نیاز داریم.



مدل کاکس اولین بار توسط کاکس آماردان معروف انگلیسی در سال ۱۹۷۲ به منظور بررسی اثرات متغیرهای توضیحی (مستقل) تاثیر گذار بر زمان بقاء ارائه شد و معادله آن به صورت زیر است:

در این مدل، تابع $h_0(t)$ ، تابع خطر پایه در زمان t می باشد که هیچ پیش فرضی درباره شکل تابع خطر وجود ندارد و در عوض می توان خطر پایه را از خود داده ها برآورد کرد. در این مدل همواره فرض می شود که اثر متغیرهای کمکی روی لگاریتم تابع خطر، تابعی خطی از متغیرهای کمکی می باشد به عبارتی

رابطه فوق تابع خطر نسبی می باشد که β_i ها در آن پارامترهای رگرسیونی هستند.

مدل رگرسیون کاکس را مدل مخاطرات متناسب نیز می نامند و علت آن این است که نسبت خطر در همه زمان ها مقداری ثابت است، به عبارت دیگر به زمان بستگی ندارد و این یکی از مفروضات مدل کاکس می باشد (۱۰).

لذا به منظور بررسی فرض متناسب بودن خطرات برای این مدل ضروریست که برای ارزیابی آن روشهای مختلفی از جمله: روش گرافیکی لگاریتم خطر تجمعی، روش باقی مانده های شونفلد، روش نیکویی برازش (باقی مانده های مارتینگل) و باقی مانده های کاکس - اسنل وجود دارد. در روش های گرافیکی باقی مانده ها در مقابل زمان بقاء یا یک متغیر کمکی ترسیم می شوند و الگوهایی که بدست می آیند در بررسی مناسب بودن مخاطرات متناسب و همچنین در شناسایی

روشهای ناپارامتری برای تحلیل داده های بقاء و برآورد تابع بقاء شامل روش کاپلان- مایر (یا حدحاصل ضرب PL)، روش جدول عمر و غیره می باشند که در این مطالعه تنها به روش کاپلان - مایر اشاره خواهد شد.

مدل مخاطرات متناسب کاکس به صورت زیر تعریف می شود:
$$h(t) = h_0(t) \exp(\beta_1 x_{i1} + \beta_2 x_{i2} + \dots + \beta_k x_{ik})$$
 پزشکی مطرح می شود. برای مقایسه چندین توزیع بقاء بررسی نمودارهای برآورد شده از توابع بقاء کاپلان - مایر اغلب کافی نمی باشد و علاوه بر آن یک آزمون آماری مناسب لازم است. یکی از آزمون های ناپارامتری که برای مقایسه میانگین بقاء در گروه های مختلف استفاده می شود، آزمون لگ - رنک می باشد
$$\exp(\beta_1 x_{i1} + \beta_2 x_{i2} + \dots + \beta_k x_{ik})$$

در آمار، رگرسیون نیمه پارامتری در واقع مدل رگرسیونی است که ترکیبی از مدل های پارامتری و ناپارامتری می باشد. مدل های نیمه پارامتری اغلب در مواردی استفاده می شوند که ممکن است مدل ناپارامتری به خوبی به داده ها برازش نشود و یا فرم تابعی بر حسب یک زیر مجموعه از متغیرهای مستقل یا خطاهای شناخته شده نباشد. مدل رگرسیون نیمه پارامتری نوع خاصی از مدل سازی نیمه پارامتری می باشد که از یک جزء پارامتری تشکیل شده است.

امروزه به دلیل استفاده روز افزون از تحلیل بقاء در مطالعات پزشکی نیاز به مدل های کارا و انعطاف پذیر برای داده های بقاء بیش از پیش احساس می شود. در برخی از تحقیقات پزشکی با هدف بررسی توزیع بقای بیماران از رگرسیون کاکس استفاده می شود، حال آنکه مدل های پارامتری مانند وایبل، نمایی و لگ نرمال در برخی شرایط می توانند جایگزین مناسبی باشند (۸، ۹).



رادیوترابی و رادیوترابی مجدد مورد ثبت و بررسی قرار گرفت
(۴).

سن هنگام تشخیص علاوه بر اینکه بر حسب سال ثبت شده بود به صورت گروه بندی نیز به ۴ گروه زیر ۲۰ سال، گروه سنی ۲۱ تا ۵۰ سال گروه سنی ۵۱ تا ۷۰ سال و بالای ۷۰ سال تقسیم بندی شدند. در صورتیکه منشا اولیه متاستاز مشخص نشده بود متاستاز با منشا نامعلوم در نظر گرفته شد.

متاستازهای همزمان بر اساس مدارک موجود در پرونده و یا اطلاعات پزشک معالج بدست آمد. تعداد ضایعات بر اساس اطلاعات موجود در پرونده به تک ضایعه، ۲-۳ ضایعه و بیشتر از ۳ ضایعه، درگیری لپتومنتر به تنهایی یا همراه با درگیری داخل پارانشیم و یا ذکر نشده تقسیم شد.

نوع رادیوترابی انجام شده بر اساس اطلاعات کارت سفید موجود در پرونده بیماران بدست آمد.

میزان پاسخ به رادیوترابی به وسیله MRI کنترل بعد از درمان به حاصل شد. میزان بقای کلی بیماران از زمان تشخیص متاستاز تا زمان فوت یا آخرین پیگیری که از طریق تماس تلفنی در مهر ماه سال ۹۲ صورت گرفت، بدست آمد.

هدف از این مطالعه مقایسه و بررسی بقای بیماران مبتلا به متاستاز مغزی با استفاده از روش تک متغیره کاپلان - مایر و آزمون لگ - رنک و همچنین شناسایی عوامل موثر بر بقای این بیماران به روش رگرسیون کاکس می‌باشد.

در این مطالعه از نرم افزارهای R نسخه ۳.۱.۱ و IBM SPSS ویراست ۲۲ جهت تجزیه و تحلیل آماری استفاده شده است. سطح معنی داری آزمون ۰/۰۵ می‌باشد.

مشاهدات پرت و نقاط نفوذپذیر مفید می‌باشند (۷).

روش بررسی

این مطالعه از نوع مطالعه توصیفی - تحلیلی گذشته نگر می‌باشد. جامعه مورد بررسی شامل بیماران مبتلا به متاستاز مغزی مراجعه کننده به مرکز پرتو درمانی شهید رمضانزاده یزد طی ۸ سال در سالهای ۱۳۸۳ - ۱۳۹۰ می‌باشد.

که داده‌ها از طریق نمونه گیری به روش آسان جمع آوری و از ۲۶۶ پرونده مورد بررسی ۱۹۷ نفر معیارهای ورود به مطالعه و سرطان‌های مورد نظر را داشتند. تشخیص به وسیله تصویربرداری ام آر آی یا (Magnetic Resonance Imaging) MRI با آنالیز کامل مایع نخاعی مغز یا CSF (Cerebrospinal Fluid) و یا نمونه برداری ضایعه مغزی برای آنها گذاشته شده بود، انجام گرفت.

اطلاعات از طریق پرسشنامه‌ای که شامل اطلاعات دموگرافیک - کلینیکی - پاتولوژیک و بقای کلی بیماران مبتلا به متاستاز مغزی که طی سالهای مورد بررسی به مرکز پرتودرمانی شهید رمضانزاده یزد جهت رادیوترابی مراجعه کرده بودند، با استفاده از پرونده بیماران که در بایگانی مرکز موجود بود، جمع آوری گردید. سپس به منظور اطلاع از زمان دقیق فوت بیماران به مرکز بهداشت یزد مراجعه کرده و در نهایت با تماس مستقیم تلفنی با بیماران اطلاعات لازم تکمیل شد و سپس زمان بقاء بیماران با کم کردن تاریخ تشخیص متاستاز از تاریخ فوت یا سانسور شدن بیمار بر حسب ماه محاسبه گردید.

متغیرهایی از جمله سن هنگام تشخیص (و گروه سنی)، محل اولیه سرطان، متاستاز همزمان خارج مغزی، سرطان اولیه کنترل شده، تعداد ضایعات، نوع درمان، رادیوترابی، پاسخ به



یافته‌ها

از بین ۱۹۷ نفر بیمار مورد بررسی ۸۰ نفر مرد (۴۰/۶ درصد) و ۱۱۷ نفر زن (۵۹/۴ درصد) بودند.

میانگین سنی افراد مبتلا در زمان تشخیص ۵۴/۵۵ سال بود که میانگین سنی برای مردان $57/58 \pm 16/01$ سال و برای زنان $52/47 \pm 14/14$ سال بدست آمد. کمترین سن ۵ سال و بیشترین سن ۸۸ سال بود. با تقسیم بندی بیماران به ۴ گروه سنی در گروه سنی زیر ۲۰ سال ۶ نفر (۳ درصد) و گروه سنی ۲۱-۵۰ سال ۵۹ نفر (۲۹/۹ درصد) و در گروه سنی ۵۱-۷۰ سال ۱۰۷ نفر (۵۴/۳ درصد) و در گروه سنی بالای ۷۰ سال ۲۵ نفر (۱۲/۷ درصد) قرار گرفتند. میانگین (و میانه) بقاء برای مردان ۱۰/۶۸ (۵/۵) و برای زنان ۱۰/۳۷ (۶/۶۶) بدست آمد.

محل اولیه سرطان در ۶۶ نفر (۳۳/۵٪) سرطان پستان، ۵۱ نفر (۲۵/۹٪) سرطان ریه، ۸ نفر (۴/۱٪) سارکوم، ۶ نفر (۳٪) ملانوم، ۵ نفر (۲/۵٪) سرطان کولورکتال، ۳ نفر (۱/۵٪) رنال سل کارسینوما، ۲۴ نفر (۱۲/۲٪) دیگر سرطانها تشخیص داده شد و در ۳۴ نفر (۱۷/۳٪) باقیمانده منشأ اولیه سرطان تشخیص داده نشد. اطلاعات کامل تر از ۱۹۷ بیمار به همراه متغیرهای مورد بررسی در جدول ۱ به صورت خلاصه آمده است.

میانگین و میانه بقاء در افراد مبتلا به متاستاز به ترتیب ۱۰/۵۷ و ۶ ماه بدست آمد که کمترین زمان بقاء ۱۵ روز و بیشترین آنها ۶۶ ماه گزارش شد.

در پایان مطالعه از ۱۹۷ نفر بیمار مورد بررسی ۱۹۰ نفر (۹۶/۴ درصد) فوت کرده و ۷ نفر (۳/۶ درصد) زنده ماندند و یا به عبارتی سانسور از راست شدند.

زمان‌های مختلف بقای بیماران با استفاده از روش ناپارامتری کاپلان - مایر قابل محاسبه است. میزان‌های بقای ۱۲ ماهه، ۲۴ ماهه، ۳۶ ماهه، ۴۸ ماهه و ۶۰ ماهه توسط روش کاپلان - مایر به ترتیب برابر ۲۷٪ (با فاصله اطمینان ۹۵٪، ۳۴٪ - ۲۲٪ CI 95%)، ۱۲٪ (۱۷٪ - ۸٪ CI 95%)، ۴/۵٪، ۲٪ و ۲٪ بدست آمده است. همچنین نتایج به طور تقریبی از نمودار کاپلان - مایر (نمودار ۱) قابل ملاحظه است.

برای مقایسه تفاوت بین بقای بیماران در زیرگروه‌های متغیرهای مورد بررسی از آزمون لگ - رنک استفاده شد.

در این مطالعه مشخص شد که تفاوت معنی داری بین بقای بیماران در زیرگروه‌های متغیرهای سن ($P=0/0186$)، بیماری خارج مغز کنترل شده ($P=0/00018$)، نوع درمان ($P=0/0237$)، پاسخ به رادیوتراپی ($P=0/0032$) و رادیوتراپی مجدد ($P<0/000$) وجود دارد. همچنین ملاحظه شد که بین زیرگروه‌های متغیرهای جنسیت، محل اولیه سرطان، متاستاز همزمان، تعداد ضایعات و رادیوتراپی تفاوت معنی داری از لحاظ بقاء وجود ندارد ($P>0/05$). بقای ۱۲ ماهه و ۲۴ ماهه برای بیمارانی که بیماری خارج مغز آنها کنترل شده بود به ترتیب برابر ۴۰٪ (۵۴٪ - ۳۰٪ CI 95%) و ۲۲٪ (۱۴٪ - ۵٪ CI 95%) و برای بیمارانی که بیماری خارج مغز آنها کنترل نشده بود ۲۱٪ (۳۰٪ - ۱۵٪ CI 95%) و ۶٪ (۱۲٪ - ۳٪ CI 95%) بدست آمد. احتمال بقای ۱ ساله و ۲ ساله برای بیمارانی که فقط تحت رادیوتراپی قرار گرفته بودند به ترتیب ۴۴٪ (۳۰٪ - ۹٪ CI 95%) و ۱۸٪ (۹٪ - ۷٪ CI 95%) و برای کسانی که جراحی به همراه رادیوتراپی دریافت کردند ۲۴٪ (۱۸٪ - ۳٪ CI 95%) و ۱۰٪ (۱۶٪ - ۷٪ CI 95%) حاصل شد.



جدول ۱: متغیرهای مورد بررسی در مطالعه و فراوانی زیر گروه‌های متغیرها

متغیرها	فراوانی (درصد)	متغیرها	فراوانی (درصد)
جنسیت		تعداد ضایعات	
مرد	۸۰ (۴۰/۶)	تک ضایعه	۴۱ (۲۰/۸)
زن	۱۱۷ (۵۹/۴)	۲ تا ۳ ضایعه	۱۸ (۹/۱)
گروه سنی		بیشتر از ۳ ضایعه	۸۶ (۴۳/۷)
زیر ۲۰ سال	۶ (۳)	درگیری لپتومنتر به تنهایی	۱۸ (۹/۱)
۲۱ تا ۵۰ سال	۵۹ (۲۹/۹)	درگیری لپتومنتر و پارانشیم	۲۵ (۱۲/۷)
۵۱ تا ۷۰ سال	۱۰۷ (۵۴/۳)	ذکر نشده	۹ (۴/۶)
بالای ۷۰ سال	۲۵ (۱۲/۷)	نوع درمان	
محل اولیه سرطان		جراحی	۰ (۰/۰)
پستان	۶۶ (۳۳/۵)	رادیوتراپی	۱۶۳ (۸۲/۷)
ریه	۵۱ (۲۵/۹)	جراحی و رادیوتراپی	۳۴ (۱۷/۳)
سارکوم	۸ (۴/۱)	رادیوتراپی	
ملانوم	۶ (۳)	اکسترنال	۱۸۶ (۹۴/۴)
کولورکتال	۵ (۲/۵)	اکسترنال و دوز بوست	۱۱ (۵/۶)
رنال سل کارسینوما	۳ (۱/۵)	پاسخ به رادیوتراپی	
دیگر سرطانها	۲۴ (۱۲/۲)	کمتر از ۵۰٪	۴۹ (۲۴/۹)
متاستاز با منشأ نامعلوم	۳۴ (۱۷/۳)	بیشتر از ۵۰٪	۳۴ (۱۷/۳)
متاستاز همزمان		نامشخص	۱۱۴ (۵۷/۹)
ندارد	۶۵ (۳۳)	رادیوتراپی مجدد	
ریه	۲۳ (۱۱/۷)	دارد	۲۵ (۱۲/۷)
کبد	۱۲ (۶/۱)	ندارد	۱۷۲ (۸۷/۳)
استخوان	۳۹ (۱۹/۸)	وضعیت بیمار در انتهای مطالعه	
دیگر	۹ (۴/۶)	زنده	۷ (۳/۶)
تمام موارد	۱۵ (۷/۶)	فوت شده	۱۹۰ (۹۶/۴)
تماما بدون کبد	۳۴ (۱۷/۳)		
بیماری خارج مغز کنترل شده		سن هنگام تشخیص	۵۴/۵۵ ± ۱۵/۱۱
کنترل شده	۶۷ (۳۴)	زمان از تشخیص متاستاز تا فوت	۱۰/۵۷ ± ۰/۹۶
کنترل نشده	۱۳۰ (۶۶)		



و ۱/۲۵۶ : ۹۵٪ CI و $P < ۰/۰۰۰$ و رادیوتراپی مجدد نیز با خطر نسبی ۰/۵۰۸ (۰/۸۰۵ و ۰/۳۲۲ : ۹۵٪ CI و $P = ۰/۰۰۳$) از جمله فاکتورهای موثر بر بقای بیماران مبتلا به متاستاز مغزی شناخته شدند.

از آنجایی که ۵ متغیر در تحلیل چند متغیره کاکس معنی دار شدند لذا نسبت خطر در زیر گروه هر یک از این متغیرها قابل محاسبه است که نتایج آن را در جدول ۲ مشاهده می کنید.

با توجه به جدول ۲ خطر مرگ در بیمارانی که بیماری خارج مغز در آنها کنترل نشده است، ۱/۷۹۵ برابر بیشتر از افرادی است که بیماری آنها کنترل شده است که این افزایش خطر ($P < ۰/۰۰۰$) معنی دار می باشد. در مورد متغیر متاستاز همزمان افرادی که همزمان متاستاز کبد داشتند خطر مرگ ۲/۲۳۷ برابر بیشتر نسبت به افراد با تمام متاستازها را خواهند داشت که با توجه به مقدار $P = ۰/۰۴۲$ این افزایش خطر در مورد متاستاز کبد معنی دار بوده و روی بقای بیماران تاثیر گذار می باشد.

خطر مرگ در افرادی که تنها رادیوتراپی داشتند ۱/۵۴۹ برابر بیشتر از بیمارانی بود که هر دو رادیوتراپی و جراحی را دریافت کرده بودند و این افزایش خطر ($P = ۰/۰۲۴۷$) نیز معنی دار است.

در صورتی که میزان پاسخ به رادیوتراپی بیشتر از ۵۰ درصد باشد، خطر مرگ تا حدود ۳۰٪ کاهش می یابد و اگر میزان پاسخ به رادیوتراپی نامشخص باشد خطر مرگ به اندازه ۱/۳۹۹۴ برابر نسبت به میزان پاسخ به رادیوتراپی کمتر از ۵۰ درصد افزایش خواهد یافت.

در مورد متغیر پاسخ به رادیوتراپی که شامل ۳ زیر گروه بیشتر از ۵۰٪، کمتر از ۵۰٪ و نامشخص بود، بقای یک ساله در آنها به ترتیب مقادیر ۵۰٪ (۷۰٪ - ۳۶٪ : ۹۵٪ CI)، ۳۳٪ (۴۸٪ - ۲۱٪ : ۹۵٪ CI) و ۱۸٪ (۲۷٪ - ۱۲٪ : ۹۵٪ CI) حاصل شد.

بقای یک و دو ساله در بیمارانی که رادیوتراپی مجدد انجام دادند به ترتیب ۶۸٪ (۸۹٪ - ۵۲٪ : ۹۵٪ CI) و ۴۰٪ (۶۴٪ - ۲۵٪ : ۹۵٪ CI) و برای افرادی که رادیوتراپی مجدد انجام ندادند ۲۲٪ (۲۸٪ - ۱۶٪ : ۹۵٪ CI) و ۲٪ (۱۳٪ - ۴۴٪ : ۹۵٪ CI) حاصل شد و نمودار برآورد کاپلان - مایر برای زیر گروه های متغیر رادیوتراپی مجدد در نمودار ۵ رسم شده است. متغیرها با استفاده از مدل رگرسیونی مخاطرات متناسب کاکس تجزیه و تحلیل شدند. P -مقادیرها دو طرفه هستند و سطح معنی داری ۰/۰۵ فرض شده است. در تحلیل تک متغیره این مدل متغیرهای بیماری خارج مغز کنترل شده، نوع درمان، پاسخ به رادیوتراپی و رادیوتراپی مجدد متغیرهای تاثیر گذار بر بقاء بیماران بدست آمدند. در حالی که متغیرهای جنسیت، سن، گروه سنی، محل اولیه سرطان، متاستاز همزمان، تعداد ضایعات و رادیوتراپی در این مطالعه ارتباط معنی داری با بقاء بیماران نداشتند ($P > ۰/۰۵$).

در تحلیل چند متغیره مدل مخاطرات متناسب کاکس متغیرهای بیماری خارج مغز کنترل شده با خطر نسبی ۲/۱۱۸ (۳/۰۳۷ - ۱/۴۷ : ۹۵٪ CI و $P < ۰/۰۰۰$)، متاستاز همزمان دارای خطر نسبی ۰/۸۸۶ (۰/۹۵۲ - ۰/۸۲۶ : ۹۵٪ CI و $P < ۰/۰۰۰$)، نوع درمان با خطر نسبی ۱/۵۷۴ (۲/۴۶۴ و ۱/۰۰۶ : ۹۵٪ CI و $P = ۰/۰۴۷$)، پاسخ به رادیوتراپی با خطر نسبی ۱/۵۵۶ (۱/۹۲۷ و

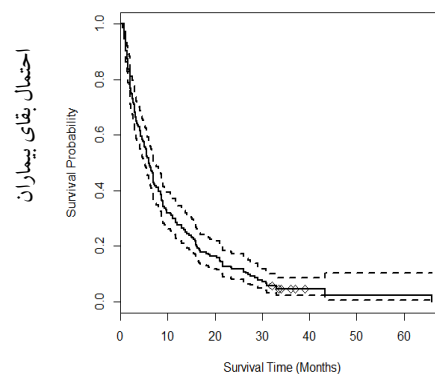


نمودار ۱: برآورد کاپلان - مایر زمان‌های بقای بیماران با فاصله

اطمینان ۹۵٪

با توجه به مطالب قبلی بررسی و آزمون فرضیه متناسب بودن مخاطرات در استفاده از مدل کاکس امری ضروریست و در صورتی که این فرض برقرار نباشد نتایج حاصل از مدل کاکس قابل اعتماد نخواهد بود. به منظور بررسی فرض مخاطرات متناسب کاکس از روش نکویی برازش استفاده شده است. لذا نتایج حاصل از این آزمون را می‌توان در جدول ۳ ملاحظه کرد. با توجه به جدول ۳ فرض متناسب بودن خطرات برای متغیرهای متاستاز همزمان، نوع درمان، و رادیوتراپی مجدد برقرار نمی‌باشد ($P < 0.05$) و برای بقیه متغیرها این فرض برقرار است ($P > 0.05$).

اگر بیماری رادیوتراپی مجدد انجام داده باشد خطر مرگ برای او به اندازه ۵۵٪ کاهش می‌یابد و همچنین این کاهش خطر مرگ ($P < 0.000$) معنی دار است.



زمان بقاء بر حسب ماه

جدول ۲: برآورد نسبت خطر برای متغیرهای معنی دار در مدل چند متغیره کاکس

فاصله اطمینان		P	RR	متغیر
حد بالا	حد پایین			
بیماری خارج مغزی				
			۱	کنترل شده
۱/۳۱۵	۲/۴۵	۰/۰۰۰۲	۱/۷۹۵	کنترل نشده
متاستاز همزمان				
			۱	تمام موارد
۰/۸۴۹۹	۲/۷۲۱	۰/۱۵۸	۱/۵۲	ندارد
۰/۶۰۲۵	۲/۳۳۵	۰/۶۲۱	۱/۱۸۶	ریه
۱/۰۲۸۱	۴/۸۶۹	۰/۰۴۲	۲/۲۳۷	کبد
۰/۶۰۸۳	۲/۰۸۴	۰/۷۰۶	۱/۱۲۶	استخوان
۰/۸۴۵۷	۴/۵۵	۰/۱۱۷	۱/۹۶۱	دیگر
۰/۵۹۰۴	۲/۰۵۵	۰/۷۶۱	۱/۱۰۱	تماما بدون کبد
نوع درمان				
			۱	رادیوتراپی + جراحی
۱/۰۵۷	۲/۲۶۸	۰/۰۲۴۷	۱/۵۴۹	رادیوتراپی
پاسخ به رادیوتراپی				
			۱	کمتر از ۵۰ درصد
۰/۴۶۴	۱/۱۵۶	۰/۱۸۰۹	۰/۷۳۲	بیشتر از ۵۰ درصد
۰/۹۹۰۵	۱/۹۷۷	۰/۰۵۶۷	۱/۳۹۹	نامشخص



رادیوتراپی مجدد			
ندارد	۱		
دارد	۰/۴۵۶	۰/۰۰۰	۰/۷۰۳۶
	۰/۲۹۵۱		

جدول ۳: نتایج حاصل از آزمون نکویی برازش برای فرض مخاطرات متناسب مدل کاکس

متغیر	Rho	Chi-Square	P-value
جنسیت	-۰/۰۶۵۸	۰/۸۱۸	۰/۳۶۶
سن	-۰/۰۳۷۹	۰/۲۸۳	۰/۵۹۵
گروه سنی	-۰/۰۱۱۷	۲/۵۳	۰/۱۱۱
محل اولیه سرطان	۰/۰۳۴۱	۰/۲۰۶	۰/۶۵
بیماری خارج مغز کنترل شده	-۰/۰۵۸۷	۰/۶۳۲	۰/۴۲۶
متاستاز همزمان	۰/۰۱۶۲	۴/۹	۰/۰۲۶۹ *
تعداد ضایعات	-۰/۰۳۵۵	۰/۲۳۶	۰/۶۲۷
نوع درمان	-۰/۰۱۶۶	۵/۰۵	۰/۰۲۴۷ *
رادیوتراپی	۰/۰۴۱۲	۰/۳۰۴	۰/۵۸۱
پاسخ به رادیوتراپی	-۰/۰۱۴۵	۳/۸۳	۰/۰۵۰۳
رادیوتراپی مجدد	۰/۰۲۴۰	۱۰/۱۰	۰/۰۰۱۴۸ *

شایعترین تومور داخل جمجمه‌ای است که در حدود ۲۰ تا ۴۰ درصد از بدخیمی‌ها را به دنبال دارد (۳).

شایعترین متاستاز دهنده به مغز سرطان‌های ریه، پستان، ملانوم و کولورکتال هستند (۱۲).

در این مطالعه به منظور بررسی عوامل موثر بر بقای بیماران مبتلا به متاستاز مغزی در ابتدا از روش تک متغیره کاپلان-مایر و سپس از مدل مخاطرات کاکس به صورت تک متغیره و چند متغیره استفاده شد. برای استفاده از مدل کاکس بررسی فرض متناسب بودن مخاطرات ضروری است به طوری که اگر این فرض برقرار نباشد نتایج حاصل از مدل کاکس قابل اعتماد نمی‌باشد. متغیرهای پیش آگهی موثر بر بقاء سن پایین، عملکرد خوب بیمار، بهترین کنترل برای بیماری خارج مغز و نداشتن همزمان متاستاز است (۱۳).

پس از برازش مدل کاکس و بررسی فرض مخاطرات متناسب در مدل نهایی متغیرهای بیماری خارج مغز و پاسخ به رادیوتراپی از جمله متغیرهای مهم و تاثیر گذار بر بقای بیماران متاستاز

لازم به ذکر است از آنجایی که تنها متغیرهای بیماری خارج مغز کنترل شده، متاستاز همزمان، نوع درمان، پاسخ به رادیوتراپی و رادیوتراپی مجدد در مدل چند متغیره کاکس معنی دار شدند، برای بررسی برقراری فرض مخاطرات متناسب این مدل می‌توان آزمون نکویی برازش را تنها روی این ۵ متغیر انجام داد. در این صورت ملاحظه می‌شود که فرض مخاطرات متناسب تنها برای متغیرهای بیماری خارج مغز و پاسخ به رادیوتراپی برقرار است. با این حال جدول ۳ آزمون نکویی برازش برای تمام متغیرها را شامل می‌شود. بنابراین در انتها تنها ۲ متغیری که در مدل چند متغیره کاکس معنی دار و نیز فرض متناسب بودن مخاطرات برایشان برقرار بود (متغیرهای بیماری خارج مغز و پاسخ به رادیوتراپی)، در مدل باقی خواهند ماند و به عنوان عوامل موثر بر بقای بیماران مبتلا به متاستاز مغزی شناخته می‌شوند.

بحث و نتیجه‌گیری

متاستاز مغزی شایع ترین نوع تومور داخل جمجمه است و در حدود ۲۵٪ از بیماران مبتلا به سرطان رخ می‌دهد (۱۱) و



مغزی شناخته شدند. که تنها متغیر بیماری خارج مغز در مطالعه ما با آن همخوانی داشت.

میانگین سنی افراد مبتلا در زمان تشخیص متاستاز ۵۴/۵۵ سال بود که در مطالعه Wolf میانگین سنی بیماران ۶۰ سال (۱۴) و در مطالعه Schackert میانگین سنی ۶۷ سال (۱۵) بود.

در جمعیت مورد بررسی ما ۱۰۷ نفر (۵۴/۳ درصد) در گروه سنی ۵۱ - ۷۰ سال قرار داشتند. در مطالعه Victor حدود ۶۰٪ از بیماران بین سنین ۵۰ تا ۷۰ سال بودند (۱۶) و در مطالعه Saha ۴۴/۴۴٪ از بیماران در دهه ۶ زندگی و ۲۲/۲۲٪ از آنها در دهه ۵ زندگی قرار داشتند (۱۷).

Victor در مطالعه خود نشان داد که اگر چه ملائوم معمولاً در مردان بیشتر از زنان به مغز گسترش می‌یابد ولی جنسیت بطور کلی تاثیری در شیوع متاستاز مغزی ندارد (۱۶) و در مطالعه Saha نیز توزیع مردان (۵۲/۷۸ درصد) در برابر زنان (۴۷/۲۲ درصد) تقریباً یکسان بود (۱۷). در مطالعه Wolf ۴۴/۵ درصد مرد و ۵۵/۵ درصد زن بودند و در مطالعه Schackert ۶۲/۲ درصد مردان و زنان ۴۷/۸ درصد را تشکیل دادند (۱۵). در این مطالعه ۸۰ نفر مرد (۴۰/۶ درصد) و ۱۱۷ نفر زن (۵۹/۴ درصد) بودند که با مطالعات آنها همخوانی ندارد و درصد زنان بیشتر از مردان است.

میانگین و میانه بقای کلی در مطالعه ما به ترتیب ۱۰/۵۷ و ۶ ماه بدست آمد و میزان‌های بقای ۱ ساله، ۲ ساله، ۳ ساله، ۴ ساله و ۵ ساله به ترتیب برابر ۰/۲۷، ۰/۱۲، ۰/۰۴۵، ۰/۰۲ و ۰/۰۲ بودند. در مطالعه Wolf که در دو مرکز مختلف انجام شده بود میانگین بقا در هر یک از مراکز ۶/۵ و ۸/۴ ماه بود که کمتر از میانگین بقا در مطالعه ما می‌باشد. همچنین میانگین بقا در مطالعه‌ای در

دانشگاه اتاتورک ترکیه ۱۰/۲ ماه بدست آمده (۱۸) که این میانگین به مطالعه ما نزدیک است.

متغیر گروه‌های سنی زیر ۲۱، ۲۱ تا ۵۰، ۵۱ تا ۷۰ و بالای ۷۰ اثر معنی داری روی بقاء بیماران نداشتند در حالی که در مطالعه Wolf در گروه‌های سنی زیر ۶۵ و بالای ۶۵ سال تفاوت معنی دار در بقاء بیماران وجود داشت (۱۴). در مطالعه Schakert در این دو گروه سنی تفاوت معنی داری ملاحظه نشد (۱۵).

در این مطالعه میانگین (و میانه) بقاء برای مردان ۱۰/۶۸ ماه (۵/۵) و برای زنان ۱۰/۳۷ ماه (۶/۶۶) بدست آمد که نشان دهنده بقاء کمتر زنان نسبت به مردان است ولی با این حال تفاوت معنی داری در بقاء بیماران مرد و زن وجود نداشت. در مطالعه Wolf مردان دارای بقاء ۵/۶ و زنان دارای بقاء ۷/۷ ماه بودند که تفاوت معنی داری بین آنها وجود نداشت (۱۴) و در مطالعه Schakert تفاوت معنی داری بین بقاء در زنان و مردان ملاحظه نشد (۱۵). محل تومور اولیه نه تنها در مطالعه ما بلکه در مطالعه Schakert نیز تفاوت معنی داری در بقاء بیماران ایجاد نکرده است (۱۵).

در مطالعه Schakert بقاء در بیمارانی که متاستاز همزمان نداشتند بیشتر از کسانی بود که همزمان متاستاز خارج مغزی داشتند (۱۵). در مطالعه Soffetti نداشتن متاستاز خراج مغزی همزمان نیز از موارد افزایش بقاء بوده است (۹). در این مطالعه نیز داشتن متاستاز همزمان اثر معنی داری روی بقاء بیماران نداشته است.

در این مطالعه بقاء برای بیمارانی که بیماری خارج مغز کنترل شده داشتند ۱۵/۲ ماه و برای کسانی که بیماری خارج مغز فعال داشتند ۷/۸۳ ماه بدست آمد و در نتیجه تفاوت معنی داری بین بقاء این دو گروه وجود داشت. نتایج ما با مطالعه Soffetti



تقدیر و تشکر

لازم به ذکر است که این مقاله حاصل پایان نامه کارشناسی ارشد آمار زیستی و مستخرج از داده‌های پایان نامه دکتری عمومی خانم دکتر سمانه حیدری از دانشگاه شهید صدوقی یزد می‌باشد که از ایشان تشکر و قدردانی به عمل می‌آید. در خاتمه نویسندگان مراتب سپاسگذاری خود را از خانم دکتر نسیم به نیافرذ پژوهشگر مرکز تحقیقات بیماری‌های گوش، حلق و بینی بیمارستان شهید صدوقی یزد (دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد) که در امر ویرایش ادبی این متن نهایت همکاری را داشته‌اند، به عمل می‌آورند.

تضاد منافع

نویسندگان این مقاله اعلام می‌دارند که هیچ گونه تضاد منافی وجود ندارد

یکسان و کنترل بیماری خارج مغز بقاء بیشتری را برای بیمار به دنبال دارد (۳). برای متغیر نوع درمان که شامل جراحی، رادیوتراپی و هر دو با هم بود تفاوت معنی داری بین این درمان‌ها و بقاء مشاهده شد بطوری که بقاء در بیمارانی که تنها رادیوتراپی شدند ۹/۹۸ ماه و کسانی که هم جراحی و هم رادیوتراپی کل مغز را داشتند ۱۴/۳۵ ماه بدست آمد که نتایج ما با نتایج دکتر Padberg مطابقت داشت، به عبارتی بقاء در بیمارانی که هم جراحی و هم رادیوتراپی کل مغز را داشتند بیشتر از بیمارانی بود که تنها رادیوتراپی کل مغز را دریافت کرده بودند و تفاوت بین آنها معنی دار شد (۱۹). با توجه به نتایج این بررسی کنترل تومور اولیه بیمار و درمان مناسب به وسیله رادیوتراپی این بیماران جهت افزایش طول عمر آنها موثر به نظر می‌رسد. همچنین استفاده از مدل کاکس به دلیل تفسیر راحت تر و محدود نبودن استفاده از انواع متغیرهای کمکی در داده‌های علوم پزشکی مناسب به نظر می‌رسد.

References

- 1-What is the cancer?, Cancer research center, Mashhad university of medical sciences, Mashhad, Iran ; 2011. Available from: <http://www.mums.ac.ir/cancer/fa/index>.
- 2-What Causes Cancer? American Cancer Society, USA; 2014. Available from: <http://www.cancer.org/cancer/cancer-causes>.
- 3-Soffietti R, Rudā R, Mutani R. Management of brain metastases. Journal of Neurology 2002; 249(10): 1357-69.
- 4-Heydary, s. Study of demographic characteristic, clinicopathologic and overall survival for patients with brain metastasis referred to radiotherapy center of shahid ramazanzadeh yazd in 1383-90 . [submitte for Doctoral dissertation]. Shahid Sadoughi University of Medical Sciences, Yazd, Iran. 2014. [Persian]
- 5-Metastatic Brain tumors. American Brain Tumor Association, 2012.



- 6-Bradburn MJ, Clark TG, Love SB, Altman DG. Survival Analysis Part II: Multivariate data analysis - an introduction to concepts and methods. *British Journal of Cancer* 2003; 89(89): 431–36.
- 7-Lee ET, Wang JW. *Statistical Methods for Survival Data Analysis*, 3rd ed Hoboken. NJ: John Wiley and Sons 2003.
- 8-Efron B. The Efficiency of Cox's Likelihood Function For Censored Data. *Journal of the American Statistical Association* 1977; 72: 557-65.
- 9-Ng'andu NH. An empirical comparison of statistical tests for assessing the proportional Hazards Assumption of Cox's Model. *Statistics in Medicine* 1997;16: 611-26.
- 10-Cox DR, Oakes D. *Analysis of survival data*. 2nd ed. London: Chapman and Hall Pres 1984.
- 11- Delattre JY, Krol G, Thaler HT, Posner JB. Distribution of brain metastases. *Arch Neurol* 1988; 45:741–4.
- 12-Nussbaum ES, Djalilian HR, Cho KH, Hall WA. Brain metastases: Histology, multiplicity, surgery, and survival. *J Cancer* 1996; 78(8): 1781-88.
- 13-Ray S, Dacosta-Byfield S, Ganguli A, Bonthapally V, Teitelbaum A. Comparative analysis of survival, treatment, cost and resource use among patients newly diagnosed with brain metastasis by initial primary cancer. *J Neurooncol* 2013; 114(1) : 117-25.
- 14-Wolf AL, Batra S, Bortoletto P, Ruzevick J, Bettegowda C, Coy S and et al. Stereotactic Radiosurgery in Treatment of Cerebral Metastases: Histological Differences in Predictors of Survival. *J Cureus* 2013; 5(1).
- 15-Schackert G, Lindner C, Petschke S, Leimert M, Kirsch M. Retrospective study of 127 surgically treated patients with multiple brain metastases: indication, prognostic factors, and outcome. *J Acta neurochirurgica* 2013; 155(3) : 379-87.
- 16- Tse V. Brain Metastasis Treatment & Management: Medscape; 2014 [updated Apr 16, 2014]. Available from: <http://emedicine.medscape.com/article/1157902-overview>.
- 17-Saha A, Ghosh SK, Roy C, Choudhury KB, Chakrabarty B ,Sarkar R. Demographic and clinical profile of patients with brain metastases: A retrospective study. *Asian journal of neurosurgery* 2013; 8(3) : 157.



18-Tarhan MO, Demir L, Somali I, Yigit S, Erten C, Alacacioglu A and et al. The clinicopathological evaluation of the breast cancer patients with brain metastases: predictors of survival. Clinical & experimental metastasis 2013; 30(2): 201-13.

19-Noordijk EM, Vecht CJ, Haaxma-Reiche H, Padberg GW, Voormolen JHC, Hoekstra FH and et al. The choice of treatment of single brain metastasis should be based on extracranial tumor activity and age. International Journal of Radiation Oncology Biology Physics 1994; 29(4): 711-17.