

## بررسی بقای ۵ ساله بیماران متاستازی مبتلا به سرطان‌های کولون و رکتال با استفاده از مدل میزان بروز جمعی

محمد اصغری جعفرآبادی<sup>۱\*</sup> (Ph.D)، سیده مومنه محمدی<sup>۲</sup> (M.Sc)، ابراهیم حاجی‌زاده<sup>۳</sup> (Ph.D)، سید رضا فاطمی<sup>۴</sup> (M.D)  
۱- دانشگاه علوم پزشکی تبریز، مرکز تحقیقات مدیریت خدمات بهداشتی درمانی تبریز، دانشکده بهداشت و تغذیه، گروه آمار و اپیدمیولوژی  
۲- دانشگاه علوم پزشکی تبریز، گروه علوم تشریحی  
۳- دانشگاه تربیت مدرس، گروه آمار زیستی  
۴- دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، مرکز تحقیقات گوارش و بیماری‌های کبد

### چکیده

سابقه و هدف: با حضور مخاطره‌های رقیب، استفاده از تابع بروز جمعی از دیدگاه بررسی اقتصادی سلامت حائز اهمیت می‌باشد. این مطالعه با هدف به‌کارگیری این تابع در تعیین عوامل خطر مخاطره‌های رقیب سرطان‌های کولون و رکتال، در بیماران متاستازی انجام شد.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه بقا، داده‌ها از مرکز تحقیقات گوارش و بیماری‌های کبد دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی تهران شامل متغیرهای سن حین تشخیص، جنسیت، وضعیت تاهل، نمایه توده بدنی (BMI)، مورفولوژی سرطان، اندازه تومور، درجه و مرحله‌ی پاتولوژیک تومور برای ۹۴ بیمار متاستازی سرطان کولورکتال تهیه گردید. بر اساس مدل رگرسیونی مبتنی بر تابع بروز جمعی، برآورد پارامترها و آزمون‌های معنی‌داری آن‌ها با نرم‌افزار R به دست آمد.

یافته‌ها: بقای ۵ ساله برای بیماران متاستازی مبتلا به سرطان کولون و رکتال به ترتیب برابر ۴۶/۷۹٪ و ۶۵/۵۸٪ و میزان بروز جمعی به ترتیب برابر ۰/۸ و ۱ طی ۱۰۰ ماه به دست آمد. در بیماران مبتلا به سرطان کولون، متغیر وضعیت تاهل در الگوهای یک و چند متغیره و همچنین برای سرطان رکتال متغیرهای BMI و مورفولوژی در الگوی یک متغیره معنی‌دار بودند.

نتیجه‌گیری: با توجه به ویژگی‌های مطلوب تابع بروز جمعی، بنابراین استفاده از آن برای مدل‌سازی‌های مبتنی بر تابع بروز جمعی با توجه به ویژگی‌های مطلوب آن برای مدل‌سازی عوامل خطر در سرطان‌های کولون و رکتال، به عنوان الگو پیشنهاد می‌گردد.

واژه‌های کلیدی: کولون، نورویش‌های کولون، نورویش‌های رکتال، راست روده، دست اندازی نورویش، میزان

بقاء

### مقدمه

نمایند که آن‌ها را مخاطره‌های رقیب می‌نامند. رخداد پیشامد به دلیل یکی از علت‌ها مانع از مشاهده رخداد پیشامد توسط سایر پیش‌آمدها بر روی آزمودنی‌ها می‌گردد. مثال کلاسیک

در برخی از موقعیت‌ها، ممکن است هر یک از آزمودنی‌ها به دلیل یکی از  $k$  ( $k \geq 2$ ) علت، پیشامد مورد نظر را تجربه

تعیین عوامل خطر در مخاطره‌های رقیب سرطان‌های کولون و رکتال، در بیماران متاستازی بود.

## مواد و روش‌ها

روش کار: در این مطالعه‌ی بقا، داده‌ها از بخش پایگاه اطلاعاتی بخش ثبت سرطان کولورکتال مرکز تحقیقات گوارش و بیماری‌های کبد دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی تهران تهیه گردید. بیماران مربوط به ۱۰ بیمارستان دولتی و خصوصی با بیماری مورد نظر به این مرکز مراجعه می‌کنند. شرط ورود به مطالعه برای بیماران بر اساس تشخیص آسیب‌شناسی در نظر گرفته شد که در مجموع ۱۲۱۹ بیمار ۸۱۷ مورد (۶۷٪) با بیماری سرطان کولون و ۴۰۲ مورد (۳۳٪) با بیماری سرطان رکتال ثبت شده بودند که در مجموع تعداد ۹۴ بیمار متاستازی سرطان کولورکتال در این مطالعه وارد شدند و از بین آن‌ها تعداد ۶۷ مورد (۷۱/۳٪) مبتلا به سرطان کولون و تعداد ۲۷ (۲۸/۷٪) مبتلا به سرطان رکتال بودند.

مدت زمان پی‌گیری بیماران از زمان تشخیص بیماری آن‌ها تا اول مهرماه ۱۳۸۷ تعیین گردید که در این زمان افراد یا پیش آمد مرگ را تجربه نموده و یا زنده مانده بودند (سانسور شده بودند). زمان شروع مطالعه، اول دی‌ماه ۱۳۸۲ در نظر گرفته شد. از طریق تماس تلفنی مرگ و یا زنده بودن بیماران از بستگان فرد بیمار پرسیده شد. برای همه‌ی بیماران و بر اساس اطلاعات موجود در پرونده‌ی بیمارستانی، ویژگی‌های دموگرافیک شامل سن حین تشخیص، جنسیت، و وضعیت تاهل و ویژگی‌های بالینی شامل BMI، مورفولوژی سرطان (آدنوکارسینوما و ناآدنوکارسینوما)، اندازه تومور، درجه و مرحله‌ی پاتولوژیک تومور در تحلیل به کار رفت. متغیرهای کمی به صورت رسته‌ای تعریف و به صورت نشان‌گر در تحلیل‌ها وارد شدند. مرحله‌ی پاتولوژیک تومور به صورت مراحل اولیه (شامل I و II) و پیشرفته (شامل III, IV) مبتنی بر سیستم AJCC از دسته‌بندی TNM تعریف شد [۲۳]. با استفاده از ملاک M این دسته‌بندی بیماران سرطانی

مخاطره‌های رقیب، مرگ و میرهای با علت خاص مثلاً مرگ ناشی از بیماری‌های قلبی و سرطان می‌باشد. هدف اساسی تحلیل بقا با حضور مخاطره‌های رقیب، برآورد احتمال خالص است، ولی این احتمالات مستقیماً قابل محاسبه نیستند [۱]. علت این مسئله وجود رابطه بین متغیرهای پنهان است که باعث می‌شود پارامترهای مدل قابل شناسایی نباشد. بنابراین روند تحلیل بقا با حضور مخاطره‌های رقیب، به دلیل بروز مشکل شناسایی پارامترها، با روند معمولی تحلیل بقا متفاوت است [۲] و می‌توان تجزیه و تحلیل بقا بر اساس برقراری پیش فرض آگهی‌بخش بودن سانسورها و با استفاده از تحلیل‌های مبتنی بر تابع بروز تجمعی CIF و بر اساس مکانیسم سانسور شدن آگهی‌نابخش انجام داد. برای مقایسه‌ی CIF در گروه‌های مختلف توسط گری (۱۹۸۸) [۳] و بررسی تاثیر متغیرهای کمکی بر CIF، با ایده‌ی الگوی متناسب بودن مخاطره‌ها PH و با انجام تبدیل روی CIF روشی توسط فاین و گری (۱۹۹۹)، ارائه شد [۴] که در این مطالعه هدف استفاده از این مدل‌ها برای بررسی مخاطره‌های رقیب کولون و رکتال می‌باشد.

از طرف دیگر عوامل تشخیصی موثر در بقای سرطان کولورکتال، به عنوان یکی از مهم‌ترین مشکلات و تهدیدهای بهداشت عمومی در کشور ما [۵-۷]، به زیربخش آناتومیک این سرطان وابسته است [۸،۹]. اگر چه رابطه‌ی بین زیر بخش‌های آناتومیک سرطان کولورکتال با عوامل خطر آن از طریق برخی مطالعات بررسی شده است [۹-۱۳]، با این وجود تعداد اندکی از این مطالعات به مقایسه بین کولون و رکتوم پرداخته‌اند [۱۱،۱۳،۱۴]. به علاوه در بررسی گروه‌های پرخطر در این بیماران، از جمله بیماران متاستازی، با وجود این که مطالعاتی را می‌توان یافت [۱۵-۲۲]. ولی (تا آنجایی که مولفین اطلاع دارند) هیچ یک از آن‌ها به بررسی و تعیین ریسک فاکتورهای اختصاصی برای زیر بخش‌های روده‌ی بزرگ نپرداخته‌اند. هدف از این مطالعه مدل سازی‌های یک‌متغیره و چندمتغیره‌ی تحلیل بقا با به کارگیری CIF برای

می توان با استفاده از همین شاخص و با اعمال تعدیل بونفرونی به کار برد [۳].

مدل های رگرسیونی بر اساس CIF برای مقایسه ی CIF در دو یا چند گروه با تعدیل روی سایر متغیرهای حاضر در مطالعه یا بررسی رابطه (تاثیر) متغیرهای کمکی بر CIF است که این مدل توسط فاین و گری (۱۹۹۹)، در قالب الگوی نیمه پارامتری PH برای CIF ارائه شد [۴]. برای این منظور آن ها تبدیل  $h_{ik}^*(t) = \frac{dCIF_{ik}(t)/dt}{1-CIF_{ik}(t)}$  (یعنی تابع خطر مربوط به متغیر  $X^*$ ) را معرفی نمودند. الگوی فوق، امکان بررسی مستقیم هر یک از متغیرهای کمکی را روی احتمال تجمعی رخداد پیش آمد مورد نظر فراهم می کند. با در نظر گرفتن دو مخاطره ی رقیب الگوی مزبور به ازای مقادیر متغیرهای کمکی به صورت زیر است:

$$h^*(t/X) = \frac{dCIF_{ik}(t)/dt}{1-CIF_{ik}(t)} = h^*(t) \exp(X_i' \beta)$$

مجموعه ی مخاطره ی تعدیل شده ی  $R(t)$  شامل همه ی افرادی در زمان  $t$  است که هنوز پیش آمد مورد نظر را تجربه نکرده اند. برازش مدل رگرسیونی خطر مبتنی بر زیرتابع CIF، برآورد پارامترها و آزمون های معنی داری آن ها با استفاده از برنامه نویسی در نرم افزار R 2.13.1 با استفاده از Package CmpRsk 2.2.2 به دست آمد [۴].

## نتایج

در مجموع تعداد ۹۴ بیمار متاستازی سرطان کولورکتال در این مطالعه وارد شدند که از بین آن ها تعداد ۶۷ مورد (۷۱/۳٪) مبتلا به سرطان کولون و تعداد ۲۷ (۲۸/۷٪) مبتلا به سرطان رکتال بودند. در بیماران متاستازی مبتلا به سرطان کولون و رکتال، به ترتیب تعداد ۳۷ مورد (۵۵/۲۰٪) و ۱۷ مورد (۶۲/۹۶٪) پیش آمد مرگ را تجربه کرده بودند. بقای ۱، ۳ و ۵ ساله (و فاصله اطمینان ۹۵٪ آن) برای بیماران متاستازی مبتلا به سرطان کولون به ترتیب برابر ۸۲/۶۶٪ (۷۲/۹۰-۸۹/۱۶)، ۵۸/۵۱٪ (۴۶/۰۴-۶۹/۰۵) و ۴۶/۷۹٪ (۳۲/۴۲-۵۹/۹۲) و برای بیماران متاستازی مبتلا به سرطان

متاستازی تعیین و بر اساس توپوگرافی روده ی بزرگ، بخش های کولون و رکتوم جدا گردیدند.

تحلیل آماری. احتمال خام رخداد پیش آمد مورد نظر را می توان با تابع تجمعی بروز (CIF) به صورت زیر تعریف نمود:

$$CIF_i(t) = p(T \leq t, \delta = i)$$

$$CIF_i(t) = \int_0^t h_i(u) \exp[-H_T(u)] du$$

$$= \int_0^t \hat{S}(u-) d\hat{H}_i(u) = \sum_{T_i \leq t} \frac{I[\delta_i = i]}{Y(T_i)} \hat{S}(T_i)$$

این برآوردگر برای اولین بار توسط کالفلیش و پرنیتیس (۱۹۸۰)، ارائه شد [۲۴]. برآوردگر فوق به عنوان یک زیرتابع برآوردی از احتمال رخداد پیش آمد مورد نظر مربوط به علت  $i$ -ام را قبل از زمان  $t$  و در افرادی نشان می دهد که در معرض مخاطره ی تجربه ی پیش آمد مورد نظر مربوط به هر یک از علت های دیگر هستند. این تابع بر اساس داده ها و با حضور مخاطره های رقیب قابل شناسایی و محاسبه است و احتمال تجمعی رخداد پیش آمد مورد نظر مربوط به یک علت خاص را در حضور سایر علت های رقیب و بدون در نظر گرفتن وابستگی میان زمان های پنهان رخداد پیش آمد مربوط به علت های رقیب، نتیجه می دهد. کمیت CIF خاصیت جمعی دارد به طوری که CIF کل بر اساس مجموع CIF های مربوط به هر یک از علت های رقیب حاصل می شود [۲۵].

برای مقایسه ی کمیت CIF در دو یا چند گروه، آزمون هایی وجود دارد که متداول ترین آن ها، آزمون گری (۱۹۸۸) و بر اساس فرضیه های آماری زیر خواهد بود:

$$H_0: CIF_{11}(t) = \dots = CIF_{1M}(t) = CIF_1^*(t)$$

$$H_A:$$

$$\text{برای همه ی } t \leq \tau$$

شاخص نهایی آزمون برای فرضیه فوق به صورت زیر خواهد بود:

$$\chi^2 = (Z_1, \dots, Z_M) \Sigma^{-1} (Z_1, \dots, Z_M)'$$

شاخص فوق تحت  $H_0$  دارای توزیع کای دوی بزرگ نمونه ای با  $M-1$  درجه ی آزادی است. زمانی که فرض صفر در این آزمون رد شود، مقایسه های دو به دو بین گروه ها را

بیش تر مرگ در بیماران متاستازی مبتلا به سرطان رکتال بود (شکل ۱).

جدول ۱. چگالی بروز برای متغیرهای مطالعه به تفکیک کولون و رکتوم

ویژگی‌ها	رده‌ها	چگالی بروز (×۱۰۰۰)	
		کولون	رکتال
سن حین تشخیص	> ۴۵	۱۹/۱	۵/۶
	۴۵ - ۶۵	۱۳/۶	۹/۴
	< ۶۵	۹/۴	۴/۰
جنسیت	مرد	۱۴/۶	۶/۶
	زن	۱۳/۹	۶/۵
وضعیت تاهل	مجرد	۵۴/۴	۰/۰
	متاهل	۱۱/۳	۷/۰
شاخص توده‌ی بدنی	۱۸/۶ - ۲۴/۹	۱۰/۱	۱۳/۲
	> ۱۸/۵	۳۰/۷۵	۳۷/۵
مورفولوژی	نا آدنوکارسینوما	۱۰/۳	۲۰/۵
	آدنوکارسینوما	۱۴/۶	۵/۴
درجه تومور	به خوبی متمایز شده	۱۵/۳	۶/۱
	تقریباً متمایز شده	۱۲/۳	۱۰/۵
	جزئی متمایز شده	۲۳/۶	۰/۰
اندازه‌ی تومور	< ۲۰ mm	۰/۰	۷/۵
	> ۲۰ mm	۱۵/۹	۶/۵
مرحله‌ی پاتولوژیک تومور	III	۸/۱	۰/۰
	IV	۱۳/۵	۶/۷

رکتال به ترتیب برابر ۹۱/۵۲٪ (۸۳/۰۲-۹۵/۸۶)، ۷۶/۶۵٪ (۶۳/۵۷-۸۵/۵۵) و ۶۵/۵۸٪ (۴۷/۱۶-۸۲/۷۶) به دست آمد.

همه‌ی افراد در مرحله پیش‌رفته‌ی تومور (مرحله ۳) بیمار) و مرحله ۴ (۹۲ بیمار)) قرار داشتند. در مرحله سوم تومور، تنها یک بیمار متاستازی مبتلا به سرطان کولون (۱/۵۴٪) و تنها یک بیمار متاستازی مبتلا به سرطان رکتال (۳/۷۰٪) وجود داشت و سایر بیماران در مرحله‌ی چهارم تومور قرار داشتند در نتیجه در مدل‌سازی‌ها این متغیر وارد نشد. هم‌چنین چگالی بروز نیز سرطان‌های کولون و رکتوم برای هر یک از متغیرهای مطالعه محاسبه گردید (جدول ۱). نتایج تحلیل یک‌متغیره CIF بر اساس آزمون فاین و گری، نشان داد که در بیماران متاستازی مبتلا به سرطان کولون، متغیر وضعیت تاهل و برای سرطان رکتال متغیرهای BMI و مورفولوژی معنی‌دار بودند ( $P < 0.05$ ) (جدول ۲). در مرحله‌ی بعدی متغیرهای معنی‌دار حاصل از این آزمون در تحلیل‌های چندمتغیره وارد شدند.

بر اساس یافته‌های حاصل از رگرسیون اختصاصی CIF برای بیماران متاستازی مبتلا به سرطان کولون، متغیر وضعیت تاهل با این سرطان رابطه‌ی معنی‌داری نشان داد ( $P < 0.05$ ). هم‌چنین برای سرطان رکتال، متغیر شاخص توده‌ی بدنی با این که از لحاظ آماری معنی‌دار نشد، با این وجود رابطه‌ی آن با CIF قابل ملاحظه بود ( $P < 0.1$ ) (جدول ۳).

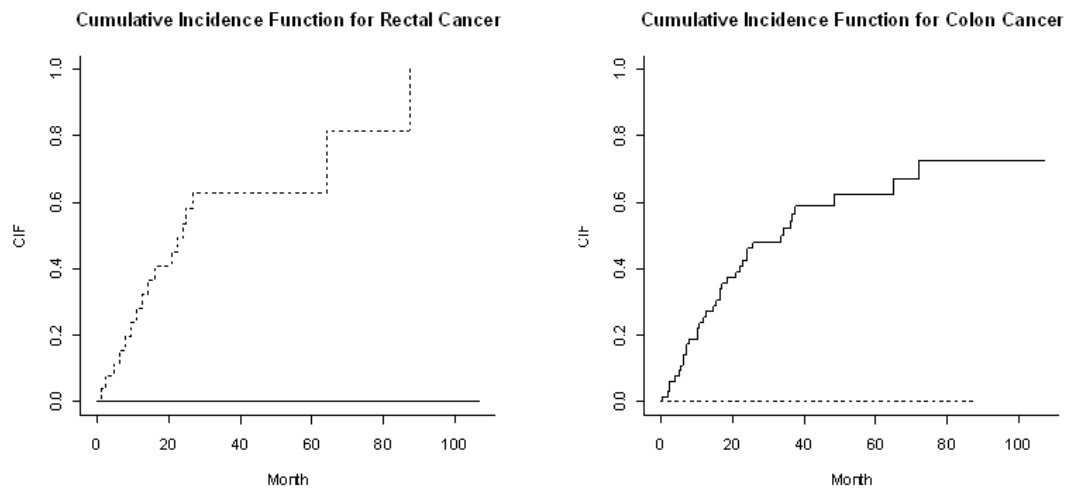
هم‌چنین میزان بروز تجمعی برای بیماران مبتلا به سرطان کولون طی ۱۰۰ ماه به کم‌تر از نقطه‌ی ۰/۸ رسید ولی این کمیت برای بیماران مبتلا به سرطان رکتال طی کم‌تر از ۱۰۰ ماه به نقطه‌ی اوج یعنی مقدار ۱ رسید که حاکی از میزان بروز

جدول ۲. نتایج تحلیل یک متغیره CIF سرطان‌های کولون و رکتال برای متغیرهای مطالعه

سرطان رکتال		سرطان کولون		رده‌ها	ویژگی‌ها
P-value	ضریب (95% CI)	P-value	ضریب (95% CI)		
-----	رده مرجع	-----	رده مرجع	۴۵ >	سن حین تشخیص
۰/۷۲۰	(۰/۳۰ - ۵/۷۹) ۱/۳۱	۰/۱۵۰	(۰/۷۹ - ۴/۵۲) ۱/۸۹	۶۵ - ۴۵	
۰/۲۶۰	(۰/۵۶ - ۸/۲۸) ۲/۱۵	۰/۵۲۰	(۰/۵۵ - ۳/۲۶) ۱/۳۴	۶۵ <	
-----	رده مرجع	-----	رده مرجع	مرد	جنسیت
۰/۹۳۰	(۰/۳۸ - ۲/۴۴) ۰/۹۶	۰/۹۱۰	(۰/۵۰ - ۱/۸۸) ۰/۹۶	زن	
-----	رده مرجع	-----	رده مرجع	مجرد	وضعیت تاهل
۰/۱۵۶	(۰/۷۸ - ۱۱/۴۱) ۳/۲۵	۰/۰۰۱	(۱/۸۷ - ۱۰/۲) ۴/۳۷	متاهل	
-----	رده مرجع	-----	رده مرجع	۲۴/۹ - ۱۸/۶	شاخص توده‌ی بدنی
۰/۰۴۸	(۱/۰۱ - ۱۰/۰) ۳/۱۸	۰/۲۷۰	(۰/۶۰ - ۶/۳۳) ۱/۹۵	۱۸/۵ >	
۰/۱۱۰	(۰/۰۵ - ۱/۳۴) ۰/۲۶	۰/۲۵۰	(۰/۲۰ - ۱/۵۳) ۰/۵۵	۲۹/۹ - ۲۵	
۰/۵۲۴	(۰/۱۲ - ۱۶/۰۳) ۱/۰۵	۰/۹۳۰	(۰/۰۸ - ۱۵/۳۵) ۱/۱۳	۳۰ <	
-----	رده مرجع	-----	رده مرجع	نا آدنوکارسینوما	مورفولوژی
۰/۰۰۷	(۰/۱۲ - ۰/۷۱) ۰/۲۹	۰/۵۶۰	(۰/۳۸ - ۵/۹۲) ۱/۵۰	آدنوکارسینوما	
-----	رده مرجع	-----	رده مرجع	به‌خوبی متمایز شده	درجه تومور
۰/۳۲۰	(۰/۵۸ - ۵/۳۳) ۱/۷۶	۰/۷۱۰	(۰/۳۵ - ۲/۰۵) ۰/۸۴	تقریباً متمایز شده	
۰/۲۷۲	(۰/۵۵ - ۹/۲۴) ۱/۸۲	۰/۵۳۰	(۰/۳۳ - ۸/۵۶) ۱/۶۸	جزئی متمایز شده	
-----	رده مرجع	-----	رده مرجع	< ۲۰ mm	اندازه‌ی تومور
۰/۷۳۰	(۰/۲۱ - ۹/۰۲) ۱/۳۹	۰/۶۲۳	(۰/۲۵ - ۷/۱۶) ۱/۲۵	> ۲۰ mm	

جدول ۳. نتایج تحلیل چند متغیره CIF سرطان‌های کولون و رکتال برای متغیرهای مطالعه

سرطان رکتال		سرطان کولون		رده‌ها	ویژگی‌ها
P-value	ضریب (95% CI)	P-value	ضریب (95% CI)		
-----	رده مرجع	-----	رده مرجع	مجرد	وضعیت تاهل
۰/۳۵۸	(۰/۴۴ - ۱۵/۷۶) ۵/۳۵	<۰/۰۰۱	(۳/۴۶ - ۵۲/۳۰) ۱۳/۵۰	متاهل	
-----	رده مرجع	-----	رده مرجع	۲۴/۹ - ۱۸/۶	شاخص توده‌ی بدنی
۰/۰۷۳	(۰/۹۰ - ۱۵/۱) ۳/۶۷	۰/۲۳۰	(۰/۶۱ - ۷/۹۷) ۲/۲۰	۱۸/۵ >	
۰/۱۷۰	(۰/۰۶ - ۱/۶۵) ۰/۳۱	۰/۳۵۰	(۰/۱۹ - ۱/۸۲) ۰/۵۸	۲۹/۹ - ۲۵	
-----	قابل محاسبه نبود	۰/۹۴۰	(۰/۰۷ - ۱۸/۱۰) ۱/۱۱	۳۰ <	
-----	رده مرجع	-----	رده مرجع	نا آدنوکارسینوما	مورفولوژی
۰/۳۳۰	(۰/۱۳ - ۲/۰۰) ۰/۵۱	۰/۴۲۲	(۰/۳۸ - ۹/۲۳) ۱/۳۳	آدنوکارسینوما	



شکل ۱. منحنی‌های CIF تعدیل شده برای سرطان‌های کولون (راست) و رکتال (چپ)

نزدیک مبتلا می‌شوند [۳۱،۳۰،۲۹،۲۷،۱۱]. در راستای یافته‌های پژوهش حاضر، تفاوت معنی‌داری بین دو علت رقیب کولون و رکتوم برای وضعیت تاهل مشاهده شد [۳۲-۳۶،۲۹،۲۷]. عامل BMI به عنوان یک عامل تشخیصی معنی‌دار فقط برای سرطان کولون گزارش شد [۳۷،۱۳]. البته برخی از مطالعات نیز نتایجی بر خلاف این یافته را گزارش نمودند [۳۹،۳۸]. برخی از مطالعات درجه‌ی تومور را به عنوان یک عامل تشخیصی فقط برای سرطان رکتال معرفی نمودند [۴۱،۴۰]. نتایج برخی از مطالعات برای متغیر مرحله‌ی پاتولوژیک تومور رابطه معنی‌داری با بقا را نشان دادند [۲۷،۱۴]. در مطالعه‌ی حاضر، بقای ۵ ساله برای بیماران متاستازی مبتلا به سرطان کولون و رکتال به ترتیب برابر ۴۶/۷۹٪ و ۶۵/۵۸٪ به دست آمد که قابل مقایسه با نتایج گزارش شده در سایر مطالعات است [۱۸] اما برخی از مطالعات میزان کم‌تری را گزارش نمودند [۱۵-۲۲،۲۰،۱۹،۱۷]. در راستای نتایج این مطالعه، باکالاکوس و هم‌کاران (۱۹۹۸) بین اندازه تومور و بقای بیماران رابطه‌ی معنی‌داری مشاهده نکردند [۱۹] ولی بر خلاف یافته‌های مطالعه‌ی حاضر، آدام و هم‌کاران (۲۰۰۴)، ژو و هم‌کاران (۲۰۰۶) و هم‌چنین هی و هم‌کاران (۲۰۰۶)، بین اندازه تومور و بقای بیماران رابطه‌ی معنی‌داری مشاهده نمودند [۴۳،۲۲،۱۵]. به علاوه در مطالعه‌ی هی و هم‌کاران (۲۰۰۶)،

## بحث و نتیجه‌گیری

در این مطالعه استفاده از توابع میزان بروز تجمعی در بررسی بقای بیماران به سرطان کولون و رکتال به عنوان علت‌های رقیب مرگ و میر بررسی و نتایج آن پس از برازش مدل‌های رگرسیونی نشان داد که در بیماران متاستازی مبتلا به سرطان کولون، متغیر وضعیت تاهل در الگوهای یک و چند متغیره و هم‌چنین برای سرطان رکتال متغیرهای BMI و مورفولوژی در الگوی یک‌متغیره معنی‌دار بودند.

در اغلب زمینه‌های کاربردی، CIF قابلیت تفسیر و بحث بالاتری دارد. به ویژه، احتمال‌های تجمعی در طول زمان از دیدگاه بالینی و اپیدمیولوژیکی بیش‌تر مورد علاقه هستند [۲۶]. بنابراین با توجه به این که سرطان کولورکتال به عنوان یکی از مهم‌ترین مشکلات و تهدیدهای بهداشت عمومی در کشور ما [۵-۷] محسوب می‌گردد که از این نقطه نظر بیش‌تر از دیدگاه بررسی اقتصادی سلامت و اپیدمیولوژیکی حائز اهمیت است، استفاده از بررسی‌های مبتنی بر CIF پیشنهاد می‌گردد. برای متغیر سن افراد احتمال بین کولون و رکتوم متفاوت گزارش شد [۲۷-۲۹،۱۴،۱۱]. وی و هم‌کاران (۲۰۰۴)، تفاوت بین کولون و رکتوم را برای متغیر جنسیت غیرمعنی‌دار گزارش نمودند [۱۳]. اما بر خلاف آن، سایر مطالعات نشان دادند که مردان بیش‌تر به سرطان‌های کولون دور و رکتوم، در حالی که زنان بیش‌تر به سرطان کولون

## منابع

- [1] Andersen PK, Borgan O, Gill RD, Kieding N. Statistical models based on counting processes. Springer Verlag 1992; 299-301.
- [2] Tsiatis A. A nonidentifiability aspect of the problem of competing risks. Proc Natl Acad Sci 1975; 72: 20-22.
- [3] Gray RJ. A class of K-sample tests for comparing the cumulative incidence of a competing risk. Ann Statist 1988; 16: 1141-1154.
- [4] Fine JP, Gray RJ. A proportional hazards model for the subdistribution of a competing risk. J Am Statist Assoc 1999; 94: 496-509.
- [5] Ansari R, Mahdavinia M, Sadjadi A, Nouraei M, Kamangar F, Bishehsari F, et al. Incidence and age distribution of colorectal cancer in Iran: results of a population-based cancer registry. Cancer Lett 2006; 240: 143-147.
- [6] Foroutan M, Rahimi N, Tabatabaeifar M, Darvishi M, Hashemi M, Hosseinpanah F, Zali MR. Clinical features of colorectal cancer in Iran: A 15-year review. J Dig Dis 2008; 9: 225-227.
- [7] Hosseini SV, Izadpanah A, Yarmohammadi H. Epidemiological changes in colorectal cancer in Shiraz, Iran: 1980-2000. ANZ J Surg 2004; 74: 547-549.
- [8] Hayne D, Brown RS, McCormack M, Quinn MJ, Payne HA, Babb P. Current trends in colorectal cancer: site, incidence, mortality and survival in England and Wales. Clin Oncol 2001; 13: 448-452.
- [9] Li FY, Lai MD. Colorectal cancer, one entity or three. J Zhejiang Univ Sci B 2009; 10: 219-229.
- [10] Fukatsu H, Kato J, Nasub JI, Kawamoto H, Okada H, Yamamoto H, et al. Clinical characteristics of synchronous colorectal cancer are different according to tumour location. Dig Liver Dis 2007; 39: 40-46.
- [11] Meguid RA, Slidell MB, Wolfgang CL, Chang DC, Ahuja N. Is there a difference in survival between right- versus left-sided colon cancers? Ann Surg Oncol 2008; 15: 2388-2394.
- [12] Steinberg SM, Barkin JS, Kaplan RS, Stablein DM. Prognostic indicators of colon tumors: the gastrointestinal tumor study group experience. Cancer 1986; 57: 1866-1870.
- [13] Wei EK, Giovannucci E, Wu K, Rosner B, Fuchs CS, Willett WC, Colditz GA. Comparison of risk factors for colon and rectal cancer. Int J Cancer 2004; 108: 433-442.
- [14] Asghari Jafarabadi M, Hajizadeh E, Kazemnejad A, Fatemi SR. Comparison the role of BMI, pathologic stage and hereditary related factors on survival between colon and rectal cancers: frailty competing risks model. Iran J Epidemiol 2010; 6: 36-50. (Persian).
- [15] Adam R, Delvart V, Pascal G, Valeanu A, Castaing D, Azoulay D, et al. Rescue surgery for unresectable colorectal liver metastases downstaged by chemotherapy: a model to predict long-term survival. Ann Surg 2004; 240: 644-657.
- [16] Aldrighetti L, Castoldi R, Di Palo S, Arru M, Stella M, Orsenigo E, et al. Prognostic factors for long-term outcome of hepatic resection for colorectal liver metastases. Chir Ital 2005; 57: 555-570.
- [17] Ambiru S, Miyazaki M, Isono T, Ito H, Nakagawa K, Shimizu H, et al. Hepatic resection for colorectal metastases: analysis of prognostic factors. Dis Colon Rectum. 1999; 42: 632-639.
- [18] Andreou A, Brouquet A, Abdalla EK, Aloia TA, Curley SA, Vauthey JN. Repeat hepatectomy for recurrent colorectal liver metastases is associated with a high survival rate. HPB (Oxford) 2011; 13: 774-782.
- [19] Bakalagos EA, Kim JA, Young DC, Martin EW Jr. Determinants of survival following hepatic resection for metastatic colorectal cancer. World J Surg 1998; 22: 399-404.
- [20] Brachet D, Lermite E, Rouquette A, Lorimier G, Hamy A, Arnaud JP. Prognostic factors of survival in repeat liver resection for recurrent colorectal metastases: review of sixty-two cases treated at a single institution. Dis Colon Rectum 2009; 52: 475-483.
- [21] Lendoire J, Raffin G, Duek F, Barros Schelotto P, Quarin C, Garay V, et al. Study of prognostic factors in the hepatectomy for metastases of colorectal carcinoma—analysis of two scores. Acta Gastroenterol Latinoam 2011; 41: 96-103.

آرو و همکاران (۲۰۰۸) و آلدریگتی و همکاران (۲۰۰۵)، متغیر درجه‌ی تومور معنی‌دار گزارش شد [۴۴،۴۳،۱۶] که بر خلاف این یافته در مطالعه‌ی حاضر، متغیر درجه‌ی تومور نیز با بقای هیچ یک از سرطان‌های کولون و رکتال رابطه‌ی معنی‌داری نشان نداد. به علاوه نوع مورفولوژی تومور در این مطالعه با بقای بیماران مبتلا به سرطان رکتال معنی‌دار بود که این یافته با یافته‌ی حاصل از مطالعه‌ی ژو و همکاران (۲۰۰۶) مطابقت دارد. در پایان، نیاز به انجام مطالعات بیشتر در بیماران متاستازی است تا نتایج دقیق‌تری در این زمینه گردآوری شود که در این زمینه با توجه به کوچک بودن حجم نمونه در یک مرکز برای این بیماران، انجام مطالعات چند مرکزی پیشنهاد می‌شود. مدل‌سازی بیزی [۴۵] CIF روش‌های جای‌گزین برای در نظر گرفتن سانسور آگهی‌بخش [۴۶-۴۹] و یا مدل‌های شکندگی در [۵۰،۵۳] CIF برای غلبه بر محدودیت‌های این پژوهش پیشنهاد می‌شود.

استفاده از مدل‌سازی‌های مبتنی بر CIF در بررسی مخاطره‌های رقیب روش مناسبی برای تعیین بار بیماری مورد نظر در کنار سایر عللی که عارضه یک‌سانی نظیر مرگ را ایجاد می‌کنند، فراهم می‌کند و از این ره‌گذر، برای مطالعه مخاطره‌های رقیب مناسب بوده و به عنوان یک الگو پیشنهاد می‌گردد. از طرف دیگر سرطان‌های کولون و رکتوم باید به صورت جداگانه و اختصاصی ارزیابی شوند. این نتیجه را می‌توان برای تجویز درمان‌ها، مطالعات کارآزمایی بالینی و یا مطالعات تعیین بار این سرطان برای هر یک از این دو بخش آناتومی روده‌ی بزرگ به طور اختصاصی به‌کار برد.

## تشکر و قدردانی

مشارکت ارزشمند مرکز تحقیقات گوارش و بیماری‌های کبد دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی تهران در این مطالعه، جای تقدیر و سپاس‌گزاری دارد.

- [37] LeMarchand L, Wilkens LR, Mi MP. Obesity in youth and middle age and risk of colorectal cancer in men. *Cancer Causes Control* 1992; 3: 349-354.
- [38] Gerhardsson-deVerdier M, Hagman U, Steineck G, Rieger A, Norell SE. Diet, body mass and colorectal cancer: a case-referent study in Stockholm. *Int J Cancer* 1990; 46: 832-838.
- [39] Slattery ML, Edwards S, Curtin K, Ma K, Edwards R, Holubkov R, Schaffer D. Physical activity and colorectal cancer. *Am J Epidemiol* 2003; 158: 214-224.
- [40] Roncucci L, Fante R, Losi L, Di-Gregorio C, Micheli A, Benatti P, et al. Survival for colon and rectal cancer in a population-based cancer registry. *Eur J Cancer Prev* 1996; 32: 295-302.
- [41] Takahashi K, Mori T, Yasuno M. Histologic grade of metastatic lymph node and prognosis of rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 2000; 43: S40-S46.
- [42] Hall NR, Finan PJ, Brown S, Al-Jaberi T, Tsang CS. Comparison of prognosis in cancer of the colon and rectum. *Colorectal Dis* 2000; 2: 159-164.
- [43] He W, Lawless JF. Flexible maximum likelihood methods for bivariate proportional hazards models. *Biometrics* 2003; 59: 837-848.
- [44] Arru M, Aldrighetti L, Castoldi R, Di Palo S, Orsenigo E, Stella M, et al. Analysis of prognostic factors influencing long-term survival after hepatic resection for metastatic colorectal cancer. *World J Surg* 2008; 32: 93-103.
- [45] Andersen PK, Abildstrom SZ, Rosthøj S. Competing risks as a multi-state model. *Stat Methods Med Res* 2002; 11: 203-215.
- [46] Dignam JJ, Weissfeld LA, Anderson SJ. Methods for bounding the marginal survival distribution. *Stat Med* 1995; 14: 1985-1998.
- [47] Klein JP, Moeschberger ML. Independent or dependent competing risks: Does it make a difference? *Commun Statist Comput Simulation* 1987; 16: 507-533.
- [48] Lagakos SW. General right-censoring and its impact on analysis of survival data. *Biometrics* 1979; 35: 139-156.
- [49] Peterson AV. Bounds for a joint distribution function with fixed subdistribution functions: Applications to competing risks. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1976; 73: 11-13.
- [50] Huang X, Liu L. A joint frailty model for survival time and gap times between recurrent events. *Biometrics* 2007; 63: 389-397.
- [51] Huang X, Wolfe RA. A frailty model for informative censoring. *Biometrics* 2002; 58: 510-520.
- [52] Liu L, Wolfe RA, Huang X. Shared frailty models for recurrent events and a terminal event. *Biometrics* 2004; 60: 747-756.
- [53] Liu L, Hung X. The use of Gaussian quadrature for estimation in frailty proportional hazards models. *Stat Med* 2008; 27: 2665-2683.
- [22] Zhou ZW, Ren JQ, Wan DS, Chen G, Lu ZH, Pan ZZ, et al. Multivariate regressive analysis of prognosis of liver metastases from colorectal cancer. *Ai Zheng* 2006; 25: 1149-1152.
- [23] American Joint Committee on Cancer. American joint committee on cancer: AJCC Cancer Staging Manual (ed 3). Available at: <http://www.cancerstaging.org/products/ajccproducts.html>
- [24] Kalbfleisch JD, Prentice RL. The statistical analysis of failure time data. John Wiley Sons 2002.
- [25] Klein JP, Bajorunaite R. Inference for competing risks. In: *Advances in survival analysis, Handbook of statistics (V. 23)*. Amsterdam: Elsevier 2004; p: 291-311.
- [26] Dignam J, Bryant J, Wieand HS. Analysis of Cause-Specific Events in Competing Risks Survival Data. In: *Advances in survival analysis, Handbook of statistics (V. 23)*. Amsterdam: Elsevier 2004; p: 313-329.
- [27] Cheng X, Chen VW, Steele B, Ruiz B, Fulton J, Liu L, et al. Subsite-specific incidence rate and stage of disease in colorectal cancer by race, gender, and age group in the United States, 1992-1997. *Cancer* 2001; 92: 2547-2554.
- [28] Saltzstein SL, Behling CA. Age and time as factors in the left-to-right shift of the subsite of colorectal adenocarcinoma: a study of 213 383 cases from the California Cancer Registry. *J Clin Gastroenterol* 2007; 41: 173-177.
- [29] Troisi RJ, Freedman AN, Devesa SS. Incidence of colorectal carcinoma in the U.S.: an update of trends by gender, race, age, subsite, and stage, 1975-1994. *Cancer* 1999; 85: 1670-1676.
- [30] Thomas CR Jr, Jarosz R, Evans N. Racial differences in the anatomical distribution of colon cancer. *Arch Surg* 1992; 127: 1241-1245.
- [31] Svensson E, Grotmol T, Hoff G, Langmark F, Norstein J, Tretli S. Trends in colorectal cancer incidence in Norway by gender and anatomic site: an age-period-cohort analysis. *Eur J Cancer Prev* 2002; 11: 489-495.
- [32] Colditz GA, Cannuscio CC, Frazier AL. Physical activity and reduced risk of colon cancer: implications for prevention. *Cancer Causes Control* 1997; 8: 649-667.
- [33] Egeberg R, Halkjær J, Rottmann N, Hansena L, Holten I. Social inequality and incidence of and survival from cancers of the colon and rectum in a population-based study in Denmark, 1994-2003. *Eur J Cancer* 2008; 44: 1978-1988.
- [34] Li M, Li JY, Zhao AL, Gu J. Colorectal cancer or colon and rectal cancer? Clinicopathological comparison between colonic and rectal carcinomas. *Oncology* 2007; 73: 52-57.
- [35] Tavani A, Fioretti F, Franceschi S, Gallus S, Negri E, Montella M, et al. Education, socioeconomic status and risk of cancer of the colon and rectum. *Int J Epidemiol* 1999; 28: 380-385.
- [36] Wu X, Chen VW, Martin J, Roffers S, Groves FD, Correa CN, et al. Subsite-specific colorectal cancer incidence rates and stage distributions among Asians and Pacific Islanders in the United States: 1995 to 1999. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2004; 13: 1215-1222.



## An evaluation of 5-year survival of metastatic colon and rectal cancer patients using cumulative incidence models

Mohammad Asghari Jafarabadi (Ph.D)<sup>\*1</sup>, Seyed Momene Mohammadi (M.Sc)<sup>2</sup>, Ebrahim Hajizadeh (Ph.D)<sup>3</sup>, Seyed Reza Fatemi (M.D)<sup>4</sup>

1 – Health Services Management Research Center, Dept. of Statistics and Epidemiology, Faculty of Health and Nutrition, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran

2 – Dept. of Anatomical Sciences, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran

3 - Faculty of Medical Sciences, Tarbiat Modares University, Tehran, Iran

4 - Gastrointestinal Research Center, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran

(Received: 01 Jan 2012 Accepted: 24 Jul 2012)

**Introduction:** In the presence of competing risks, using of cumulative incidence function is important from the health economic evaluation point of view. This study aimed to use this function for determining the risk factors of competing events of colon and rectal cancers in metastatic patients.

**Materials and Methods:** In this survival study, data including age at diagnosis, sex, marital status, Body Mass Index (BMI), morphology of cancer, tumor size, tumor grade and pathological stage were gathered from the Research Center for Gastroenterology and Liver Diseases, Shaheed Beheshti University of Medical Sciences, Tehran for 94 metastatic colorectal cancer patients. Using a regression model based on the cumulative incidence function, parameters and tests of significance were obtained utilizing the R 2.13.1 software.

**Results:** Five-year survival for metastatic patients with colon and rectal cancer, were 46.79% and 65.58% respectively, and the cumulative incidences were computed as .8 and 1.0 during a 100 months period, respectively. In the univariate and multivariate model, marital status in patients with colon cancer and in the univariate model, BMI and morphology were significant risk factors for rectal cancer.

**Conclusion:** Using of modeling based on cumulative incidence function is recommended as a model to study the risk factor of colon and rectal cancers due to its optimal characteristics.

**Keywords:** Colon, Colonic neoplasms, Rectal neoplasms, Rectum, Neoplasm metastasis, Survival rate

---

\* Corresponding author: Fax: +98 411 3340634; Tel: +98 411 3357580  
m.asghari862@gmail.com