

## کاربرد مدل ریسک رقابتی در شناسایی عوامل موثر بر زمان بقای بیماران مبتلا به سرطان کولورکتال

احمدرضا باغستانی: استادیار، گروه آمارزیستی، دانشکده پیراپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران. baghestani.ar@gmail.com  
 \*ثریا معمر: کارشناس ارشد آمارزیستی، دانشکده پیراپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران (\*نویسنده مسئول). moamersoraya@yahoo.com  
 محمدامین پورحسینقلی: استادیار، گروه آمارزیستی، مرکز تحقیقات گوارش و کبد، پژوهشکده بیماری‌های گوارش و کبد، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران. amin\_phg@yahoo.com  
 علی اکبر خادم معبودی: دانشیار، گروه آمارزیستی، دانشکده پیراپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران. amaboudi@sbm.ac.ir

تاریخ پذیرش: ۹۵/۹/۱۵

تاریخ دریافت: ۹۵/۶/۲۷

### چکیده

**زمینه و هدف:** سرطان کولورکتال یکی از شایع‌ترین سرطان‌های دستگاه گوارش در ایران نیز می‌باشد. در سال‌های اخیر میزان بقای این سرطان افزایش داشته است. بنابراین هدف این مطالعه برآورد بقا و تعیین عوامل موثر بر بقای بیماران مبتلا به سرطان کولورکتال با استفاده از مدل ریسک رقابتی است. **روش کار:** در این تحقیق از اطلاعات ۱۰۶۰ بیمار مبتلا به سرطان کولورکتال ثبت سرطان مرکز تحقیقات گوارش و کبد دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی طی سال‌های ۸۳ تا ۹۴ به صورت یک مطالعه گذشته نگر استفاده شد. تجزیه و تحلیل داده‌ها با استفاده از مدل ریسک رقابتی صورت گرفت. نرم‌افزار مورد استفاده برای تجزیه و تحلیل داده‌ها STATA نسخه ۱۱ و سطح معنی داری نیز ۰/۰۵ در نظر گرفته شد. **یافته‌ها:** در پایان پیگیری مشخص شد که به ترتیب تعداد ۳۸۰ نفر (۳۵/۸٪) مرگ در اثر سرطان کولورکتال، ۴۹ نفر (۴/۶٪) مرگ در اثر سایر وقایع و ۶۳۱ نفر (۵۹/۵٪) تا پایان مطالعه زنده مانده بودند. میانگین مدت زمان بقا برای ۱۰۶۰ بیمار برابر با  $۱/۴۶ \pm ۵۶/۹۶$  ماه با میانگین ۴۵/۵ ماه بود. تحلیل چند متغیره این داده‌ها نشان داد که عواملی همچون، سن حین تشخیص و شاخص توده‌ی بدنی (Body Mass Index-BMI) بر مرگ در اثر سرطان کولورکتال اثر معنی داری دارند ( $p < ۰/۰۵$ ).

**نتیجه‌گیری:** در حضور ریسک‌های رقیب به کارگیری مدل رگرسیون ریسک رقابتی نسبت به مدل رگرسیون کاکس کارایی بیشتری در شناسایی عوامل خطر بر پیش‌آگهی زمان بقای بیماران مبتلا به سرطان کولورکتال داشت.

**کلیدواژه‌ها:** ریسک رقابتی، زمان بقا، سرطان کولورکتال.

### مقدمه

در ایالت متحده سرطان کولورکتال (Colorectal Cancer-RC) در بین مردان بعد از سرطان‌های ریه و پروستات و در بین زنان بعد از سرطان سینه و ریه به‌عنوان سومین سرطان شایعه به‌حساب می‌آید. بر اساس گزارش سازمان بهداشت جهانی (WHO)، بروز سرطان کولورکتال در کشورهای توسعه‌یافته در مقایسه با کشورهای در حال توسعه بالاتر است (۴، ۵). همچنین میزان بقای CRC در کشورهای در حال توسعه نسبت به کشورهای توسعه‌یافته پایین‌تر نیز می‌باشد (۶). در ایران

سرطان یکی از عوامل اصلی مرگ و میر در جهان است و به‌عنوان یک مسئله مهم بهداشت عمومی در جهان حائز اهمیت می‌باشد (۱). سرطان کولورکتال یکی از انواع سرطان‌ها است که شامل سرطان روده بزرگ (سرطان کولون) و سرطان راست روده (سرطان رکتوم) می‌باشد و در اثر رشد کنترل نشده لایه داخلی اندام‌های کولون و رکتوم ایجاد می‌گردد که با افزایش سن افزایش می‌یابد و اغلب محققین این سرطان را با نام سرطان روده بزرگ می‌شناسند (۲، ۳).

آخوند و همکاران در سال ۲۰۱۰ در مطالعه خود مدل رگرسیون ریسک رقابتی را به منظور مقایسه عوامل مؤثر بر بقای بیماران مبتلا به سرطان کولون و رکتوم به کار بردند و نشان دادند که با برآزش مدل رگرسیون ریسک رقابتی شاخص توده بدنی، مصرف الکل و درجه تومور دارای اثر معنی داری بر مرگ در اثر سرطان کولون بودند، در حالی که بر مرگ در اثر سرطان رکتوم، شاخص توده بدنی (Body Mass Index-BMI) و نوع اولین درمان اثر معنی داری داشتند (۱۵). ابدی و همکاران در سال ۲۰۱۳، مدل کاکس را به منظور بررسی بقای ۵ ساله بیماران مبتلا به سرطان کولورکتال، به کار بردند و بر اساس مدل کاکس، سن هنگام تشخیص، جنس بیمار و محل تومور با زمان بقای بیماران ارتباط معناداری داشت. همچنین در مطالعات مختلف، مدل رگرسیون ریسک رقابتی مدلی کارا نسبت به مدل‌های استاندارد بقا از جمله مدل کاکس بود (۱۸-۱۶)؛ بنابراین به منظور دستیابی به برآورد دقیق بیماران و همچنین عوامل مؤثر بر زمان بقای بیماران باید در تحلیل‌ها سایر ریسک‌های رقابتی لحاظ شوند (۱۹). با توجه به مطالب مطرح شده و افزایش بروز سرطان کولورکتال در چند دهه‌ی گذشته (۲۰)، هدف پژوهش حاضر، بررسی عوامل مؤثر بر بقای بیماران مبتلا به سرطان کولورکتال با استفاده از مدل ریسک رقابتی است.

### روش کار

در این مطالعه گذشته‌نگر، پرونده ۱۴۶۲ بیمار مبتلا به سرطان کولورکتال که به بیمارستان طالقانی تهران مراجعه کرده بودند و اطلاعاتشان در پژوهشکده بیماری‌های گوارش و کبد دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی ثبت شده بود، مورد بررسی قرار گرفت. اطلاعات بیماران از سال ۱۳۸۳ تا تیرماه ۱۳۹۴ ثبت شده بود. مرگ بیمار از طریق تماس با خانواده و اطرافیان بیمار مورد بررسی قرار گرفت. علت فوت در کلیه بیماران به صورت مرگ در اثر سرطان کولورکتال یا مرگ در اثر سایر وقایع در نظر گرفته شد. برای همه‌ی بیماران ویژگی‌های دموگرافیک شامل سن در زمان

سرطان‌های دستگاه گوارش رایج‌ترین سرطان‌های منجر به مرگ گزارش شده است (۷).

بر اساس گزارش‌های سالانه مرکز ثبت سرطان ایران سرطان کولورکتال پس از سرطان‌های معده، مثانه و پروستات در مردان، چهارمین سرطان بوده و در زنان بعد از سرطان سینه، دومین سرطان شایع در ایران محسوب می‌شود (۸ و ۹). در ایران میزان بروز سرطان کولورکتال در میان جوانان بیشتر از مقدار انتظار آن است (۱۰ و ۱۱). در نتیجه اهمیت بررسی آن به عنوان یک مسئله بهداشت عمومی حائز اهمیت است. بررسی بقای بیماران مبتلا به سرطان، یکی از انواع مطالعاتی است که وضعیت بیماری و عوامل مرتبط با آن را مشخص می‌کند. آنالیز بقا یک روش آماری برای مدل بندی زمان تا رویداد پیشامد و بررسی اثر متغیرهای کمکی بر زمان بقا است. در تحلیل داده‌های بقا ممکن است شرایطی به وجود آید که فرد مورد مطالعه بیش از یک نوع رخداد را تجربه کند. به طوری که وقوع یکی مانع از رخ دادن دیگری می‌شود و در چنین شرایطی بهترین روش برای تجزیه و تحلیل داده استفاده از مدل‌های ریسک رقابتی است (۱۲).

به عنوان مثال فرض کنید گروهی از بیماران مبتلا به سرطان سینه تا زمان مرگ در اثر سرطان پیگیری شوند. اگر تا پایان مطالعه برای هر فرد مرگ در اثر سرطان سینه رخ دهد یا زنده بماند روش‌های معمول بقا قابل استفاده نیز می‌باشد؛ اما در دنیای واقعی ممکن است برخی از بیماران به دلایلی غیر از سرطان سینه بمیرند. در چنین حالتی بحث رخدادهای رقیب یا ریسک‌های رقابتی به میان خواهد آمد و برای بررسی اثر متغیرهای کمکی از مدل‌هایی چون کاکس و فاین-گری (Fain & Gary) استفاده می‌شود (۱۳).

در اکثر مطالعاتی که جهت تعیین عوامل مؤثر بر بقای بیماران مبتلا به سرطان کولورکتال انجام شده است، از روش‌های استاندارد در آنالیز بقا استفاده می‌شود. در این مطالعات اکثر محققین ریسک‌های رقابتی را نادیده و آن‌ها را به عنوان سانسور در نظر می‌گیرند و این امر باعث اریبی در نتایج به دست آمده خواهد شد (۱۴).

تشخیص، جنس، سابقه خانوادگی سرطان و ویژگی‌های بالینی شامل BMI، اندازه تومور و محل تومور در تحلیل‌ها به کار رفت. زمان بقای بیماران با تفریق تاریخ تشخیص بیماری از تاریخ فوت یا سانسور شده برحسب ماه محاسبه شد. در بررسی حاضر افراد زنده به‌عنوان سانسور از راست در نظر گرفته شدند. از ۱۴۶۲ بیمار مبتلا به سرطان کولورکتال، ۴۰۲ بیمار به دلیل نامشخص بودن زمان بقا و علت فوت از مطالعه خارج شدند و تحلیل‌ها بر اساس ۱۰۶۰ بیمار مبتلا به سرطان کولورکتال انجام شد.

مدل رگرسیونی ریسک رقابتی برای عوامل مؤثر بر بقای بیماران مبتلا به سرطان کولورکتال برازش داده شد و برای کارایی مدل، نتایج آن با مدل رگرسیون کاکس بر اساس طول فواصل اطمینان و معیار آکاییک مقایسه گردید. کلیه علل مرگ بیماران مبتلا به سرطان کولورکتال در دو دسته مرگ بر اثر سرطان کولورکتال پیشامد مورد نظر و مرگ ناشی از سایر علل به‌عنوان ریسک رقابتی در نظر گرفته شد. آنالیز داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار STATA نسخه ۱۱ انجام گرفت و سطح معنی‌داری ۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

مدل رگرسیونی ریسک رقابتی برای عوامل مؤثر بر بقای بیماران مبتلا به سرطان کولورکتال برازش داده شد و برای کارایی مدل، نتایج آن با مدل رگرسیون کاکس بر اساس طول فواصل اطمینان و معیار آکاییک مقایسه گردید. کلیه علل مرگ بیماران مبتلا به سرطان کولورکتال در دو دسته مرگ بر اثر سرطان کولورکتال پیشامد مورد نظر و مرگ ناشی از سایر علل به‌عنوان ریسک رقابتی در نظر گرفته شد. آنالیز داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار STATA نسخه ۱۱ انجام گرفت و سطح معنی‌داری ۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

مدل رگرسیونی ریسک رقابتی: Fain & Gary، مدل رگرسیونی ریسک رقابتی را که با ایده الگوی متناسب بودن مخاطره‌ها برای داده‌های ریسک رقابتی پیشنهاد نمودند. برخلاف مدل رگرسیون کاکس، بیماری‌هایی که در اثر علت‌های دیگر فوت می‌کنند، به‌عنوان یک علت جداگانه در نظر گرفته می‌شوند و سانسور نمی‌شوند. فاین و گری تابع زیر خطر را بر اساس مدل کاکس به‌صورت زیر تعریف کردند:

$$h_j(t|X) = h_{0j}(t)e^{\beta_j X} \quad j = 1, 2, \dots, k$$

مدل رگرسیونی کاکس: روشی است نیمه پارامتری که به برآورد توابع بقا و مخاطره می‌پردازد. این مدل یکی از پرکاربردترین مدل‌ها در آنالیز بقا می‌باشد. در این مدی می‌توان اثر متغیرهای مستقل را بررسی نمود. فرمول کلی مدل رگرسیونی کاکس به‌صورت زیر می‌باشد:

$$h(t, x) = h_0(t) e^{\sum_{i=1}^p \beta_i X_i}$$

که در آن  $h_0(t)$  مخاطره پایه و

### یافته‌ها

از تعداد ۱۰۶۰ بیمار مبتلا به سرطان کولورکتال، ۶۱۵ نفر (۵۸٪) مرد و ۴۴۵ نفر (۴۲٪) زن بودند. سن تشخیص بیماری بین ۹۷-۱۲ با میانگین  $\pm$  انحراف معیار،  $53/67 \pm 0/46$  می‌باشد. زمان بقای بیماران از زمان تشخیص بیماری تا زمان وقوع پیشامد (مرگ در اثر سرطان کولورکتال یا مرگ در اثر سایر وقایع) یا سانسور شدن (پایان مطالعه) برحسب ماه در نظر گرفته شد. ریسک‌های رقابتی عبارت بودند از: سکت قلبی، سرطان معده و کلیه و بیماری‌های دستگاه تنفسی. میانگین مدت زمان بقا برای ۱۰۶۰ بیمار برابر با  $56/96 \pm 1/46$  با میانه‌ی ۴۵/۵ ماه بود. در پایان پیگیری مشخص شد که به ترتیب تعداد ۳۸۰ نفر (۳۵/۸٪) بر اثر سرطان کولورکتال و ۴۹ نفر (۴/۶٪) بر اثر سایر وقایع فوت شده‌اند و ۶۳۱ نفر (۵۹/۵٪) تا پایان مطالعه زنده مانده بودند. میان بقا برای بیماری‌هایی که در اثر سرطان کولورکتال فوت کرده‌اند  $33 \pm 1/83$  ماه با فاصله اطمینان (۲۹/۵-۳۶/۵) بود. میانگین شاخص توده بدنی بیماران  $24/5 \pm 0/13$  با فاصله اطمینان (۲۴/۷۵-۲۴/۲۴) به دست آمد. سایر ویژگی‌های متغیرهای رسته‌ای بیماران در جدول ۱ آمده است.

نتایج جدول شماره ۲ نشان می‌دهد که متغیرهای شاخص توده بدنی و سن حین تشخیص بر زمان بقای بیماران مبتلا به سرطان کولورکتال تأثیرگذار بودند ( $p < 0/05$ ). در آنالیز چند متغیره رگرسیونی ریسک رقابتی نسبت مخاطره BMI  $1/01$  و نسبت مخاطره سن حین تشخیص  $1/01$  برآورد شد. به‌طوری‌که با افزایش BMI بقا بیمار افزایش و خطر مرگ سرطان کولورکتال کاهش می‌یابد. همچنین هرچه سن تشخیص بیماری بالاتر باشد، احتمال بقای افراد کمتر است (جدول ۲).

نتایج جدول شماره ۳ نشان می‌دهد که متغیرهای BMI، سن حین تشخیص و جنس بر زمان بقای بیماران مبتلا به سرطان کولورکتال

جدول ۱- ویژگی دموگرافیکی و بالینی بیماران مبتلا به سرطان کولورکتال مورد بررسی به تفکیک علت مرگ

| متغیر              | سطوح                  | تعداد بیماران (درصد) | مرگ در اثر سرطان کولورکتال | مرگ در اثر سایر وقایع | میانگین زمان بقا (SE) |
|--------------------|-----------------------|----------------------|----------------------------|-----------------------|-----------------------|
| محل تومور          | کولون                 | ۵۱۳(۴۸/۴)            | ۱۹۴(۵۱/۱)                  | ۲۳(۴۶/۹)              | ۶۰/۵(۲/۸)             |
|                    | رکتوم                 | ۵۴۷(۵۱/۶)            | ۱۸۶(۴۸/۹)                  | ۲۶(۵۳/۱)              | ۵۳/۵(۱/۸۴)            |
| جنس                | زن                    | ۴۴۵(۴۲)              | ۱۴۴(۳۷/۹)                  | ۱۸(۳۶/۷)              | ۵۸/۸(۲/۱۹)            |
|                    | مرد                   | ۶۱۵(۵۸)              | ۲۳۶(۶۲/۱)                  | ۳۱(۶۳/۳)              | ۵۵/۶(۱/۹۵)            |
| اندازه تومور       | کمتر از یک سانتی متر  | ۱۸۲(۱۷/۲)            | ۶۴(۱۶/۸)                   | ۲(۴/۱)                | ۶۹/۱۹(۴/۱۵)           |
|                    | بیشتر از یک سانتی متر | ۸۷۸(۸۲/۸)            | ۳۱۶(۸۳/۲)                  | ۴۷(۹۵/۹)              | ۵۴/۴(۱/۵۲)            |
| سابقه فامیلی سرطان | دارد                  | ۴۵۸(۴۳/۲)            | ۱۶۲(۴۲/۶)                  | ۱۵(۳۰/۶)              | ۵۹/۱(۲/۳۱)            |
|                    | ندارد                 | ۶۰۲(۵۶/۸)            | ۲۱۸(۵۷/۴)                  | ۳۴(۶۹/۴)              | ۵۵/۳(۱/۸۷)            |

جدول ۲- عوامل مؤثر بر زمان بقا بیماران مبتلا به سرطان کولورکتال با استفاده از مدل رگرسیون ریسک رقابتی

| متغیر              | زیرگروه ها            | نسبت مخاطره | خطای استاندارد | فاصله اطمینان ۹۵ درصد برای مخاطره | سطح معنی داری |
|--------------------|-----------------------|-------------|----------------|-----------------------------------|---------------|
| جنس                | مونث                  | ۰/۸۳۰       | ۰/۰۸۸          | (۰/۸۶۶، ۰/۹۹۶)                    | ۰/۰۸۲         |
|                    | مذکر                  |             |                |                                   |               |
| اندازه تومور       | کمتر از یک سانتی متر  | ۰/۹۰۷       | ۰/۱۲۵          | (۰/۵۸۸، ۱/۰۰۵)                    | ۰/۴۸۰         |
|                    | بیشتر از یک سانتی متر |             |                |                                   |               |
| محل تومور          | کولون                 | ۰/۹۵۰       | ۰/۱۰۱          | (۰/۲۷۷، ۱/۱۴۹)                    | ۰/۶۳۲         |
|                    | رکتوم                 |             |                |                                   |               |
| سابقه فامیلی سرطان | دارد                  | ۱/۰۲۳       | ۰/۱۰۸          | (۰/۷۷۸، ۱/۱۵۵)                    | ۰/۸۲۷         |
|                    | ندارد                 |             |                |                                   |               |
| BMI                | -                     | ۰/۹۸۵       | ۰/۰۱۰          | (۰/۹۴۳، ۰/۹۸۰)                    | <۰/۰۰۱        |
| سن در زمان تشخیص   | -                     | ۱/۰۱۰       | ۰/۰۰۳          | (۱/۰۰۷، ۱/۰۲۰)                    | ۰/۰۰۲         |
| معیار آکاییکه      |                       | ۴۸۰۳/۹۸۷    |                |                                   |               |

ریسک رقابتی BMI و سن حین تشخیص بر زمان بقای بیماران مبتلا به سرطان کولورکتال و در مدل رگرسیون کاکس متغیرهای BMI، سن حین تشخیص و جنس بر زمان بقای بیماران مبتلا به سرطان کولورکتال تأثیرگذار بودند. معیار آکاییک برای مدل ریسک رقابتی  $4803/98$  و برای مدل کاکس  $5372/49$  برآورد شد. همچنین طول فواصل اطمینان در مدل رگرسیون ریسک رقابتی نسبت به طول فاصله اطمینان در مدل کاکس کوتاه تر بود. با توجه به کوچک بودن معیار آکاییک و کوتاه تر بودن طول فاصله اطمینان، مدل رگرسیون ریسک رقابتی برازش مناسب تری به داده ها دارد زیرا کوتاه تر بودن طول فاصله اطمینان نشان دهنده دقت در برآوردها می باشد.

ابدی و همکاران که به بررسی به کارگیری مدل های رگرسیون ریسک رقابتی و مدل کاکس طبقه بندی شده بر تحلیل عوامل مخاطره در

تأثیرگذار بودند ( $p < 0.05$ ). به طوری که در آنالیز چند متغیره رگرسیون کاکس نسبت مخاطره BMI  $0.96$ ، نسبت مخاطره سن حین تشخیص  $1/02$  و نسبت مخاطره جنس  $0.81$  برآورد شد. سایر متغیرهایی چون سابقه خانوادگی سرطان، اندازه تومور، محل تومور و جنس بیمار در تحلیل چند متغیره معنی دار نبودند ( $p > 0.05$ ).

### بحث و نتیجه گیری

با توجه به افزایش بروز سرطان کولورکتال در چند دهه ی گذشته در ایران، مطالعه عوامل مؤثر بر پیش آگهی زمان بقا برای درمان این بیماران از اهمیت ویژه ای برخوردار است (۹). در مطالعه حاضر بقای بیماران مبتلا به سرطان کولورکتال و عوامل مؤثر بر زمان بقا با استفاده از مدل ریسک های رقابتی مورد بررسی قرار گرفت. بر اساس یافته های مطالعه حاضر در مدل رگرسیونی

جدول ۳- عوامل موثر بر زمان بقای بیماران مبتلا به سرطان کولورکتال با استفاده از مدل رگرسیون کاکس

| متغیر                             | زیرگروه ها                                    | نسبت مخاطره | خطای استاندارد | فاصله اطمینان ۹۵ درصد<br>برای مخاطره | سطح معنی داری |
|-----------------------------------|-----------------------------------------------|-------------|----------------|--------------------------------------|---------------|
| جنس                               | مونث<br>مذکر                                  | ۰/۸۱۶       | ۰/۰۸۳          | (۰/۶۷۳، ۱/۰۲۴)                       | ۰/۰۴۶         |
| اندازه تومور                      | کمتر از یک سانتی متر<br>بیشتر از یک سانتی متر | ۰/۷۶۹       | ۰/۱۰۵          | (۰/۶۹۲، ۱/۱۸۸)                       | ۰/۰۵۵         |
| محل تومور                         | کولون<br>رکتوم                                | ۰/۹۴۲       | ۰/۰۹۵          | (۰/۷۷۰، ۱/۱۷۱)                       | ۰/۵۵۸         |
| سابقه فامیلی سرطان                | دارد<br>ندارد                                 | ۰/۹۴۸       | ۰/۰۹۶          | (۰/۸۳۱، ۱/۲۶۰)                       | ۰/۶۰۱         |
| BMI                               | -                                             | ۰/۹۶۲       | ۰/۰۰۹          | (۰/۹۳۷، ۰/۹۷۶)                       | <۰/۰۰۱        |
| سن در زمان تشخیص<br>معیار آکاییکه | -                                             | ۱/۰۱۴       | ۰/۰۰۴          | (۱/۰۰۳، ۱/۰۱۷)                       | <۰/۰۰۱        |
|                                   |                                               | ۵۳۷۲/۴۹۲    |                |                                      |               |

مردان است ولی در زنان چنین نیست. همچنین سال ۲۰۱۵ مسکارینس در مطالعه خود نشان داد که شاخص توده بدنی بر بقای بیماران اثر قابل توجهی ندارد بلکه به عنوان یک عامل خطر مهم برای ابتلا به سرطان کولورکتال حائز اهمیت است (۲۴). تفاوت در نتایج این مطالعات می تواند به دلیل تفاوت در تعداد عوامل بالینی و پاتولوژی لحاظ شده مرتبط با بقا در تحلیل آماری و نوع جمعیت انتخاب شده باشد.

در اکثر مطالعاتی که روی این سرطان انجام شده است متغیر سن تشخیص بیماری نیز روی زمان بقای بیماران سرطان کولورکتال تأثیر می گذارد (۲۵). در همین راستا مطالعه حاضر نشان داد که سن تشخیص بیماری اثر قابل توجهی بر بقای بیماران سرطان کولورکتال دارد و این نتیجه با مطالعه مهرخوانی همخوانی دارد (۲۶). همچنین در مطالعه ای که توسط پارک و همکاران صورت گرفته سن در زمان تشخیص به عنوان عاملی مؤثر در سرطان کولورکتال گزارش شده است (۲۷). در این پژوهش میانگین سن ابتلا به سرطان کولورکتال کمتر از میانگینی است که انجمن سرطان ایالت متحده در سال ۲۰۱۳ گزارش نمود (۲۸). پورحسینقلی و همکاران در سال ۲۰۱۲ میانگین سنی بیماران سرطان کولورکتال را در ایران پایین تر از کشورهای غربی دانسته اند (۲۹). هرچند برخی از مطالعات چون مطالعه روشنایی و همکاران رابطه معنی داری را

بیماران سرطان سینه پرداختند، نشان دادند که مدل کاکس با نادیده گرفتن ریسک های رقیب، برآورده های متفاوتی نسبت به مدل رگرسیون ریسک رقابتی ارائه می کند و مدل رگرسیون ریسک رقابتی در تحلیل داده های ریسک رقابتی، مناسب تر از مدل کاکس می باشد (۱۶). در مطالعه حاضر هم مدل رگرسیون ریسک رقابتی مناسب تر از مدل کاکس بود.

بر اساس مدل ریسک رقابتی شاخص توده بدنی، به عنوان متغیر مستقل مرتبط با بقای بیماران شناخته شد. به طوری که با افزایش شاخص توده بدنی بقای بیماران مبتلا به سرطان کولورکتال نیز افزایش می یابد. مطالعات مشابه در زمینه بقای سرطان کولورکتال، این نتیجه را نیز تایید می کنند (۲۱). بر این اساس مطالعه ای که توسط هینس و همکاران در سال ۲۰۰۹ منتشر گردید، در بیماران مبتلا به سرطان کولورکتال، کم وزنی، مرگ و میر را بالا می برد و افزایش وزن و چاقی، مرگ و میر را کاهش می دهد (۲۲)؛ اما بر اساس پژوهشی که در ایالات متحده انجام شد، کم وزنی و چاقی در زنانی که سرطان کولون دارند موجب افزایش خطر مرگ در آن ها می شود (۲۳).

هرچند مطالعاتی نیز منتشر شده اند که بین شاخص توده بدنی و بقای بیماران کولورکتال ارتباط معناداری مشاهده نکرده اند (۲). بسیاری از مطالعات نشان دادند که افزایش شاخص توده بدنی باعث افزایش خطر ابتلا به سرطان کولورکتال در

کولورکتال داشته باشند. همچنین پاتولوژی تومور و نوع درمان می‌توانند در بقای بیماران مؤثر باشند. ولی در این مطالعه به دلیل محدودیت در دسترسی به اطلاعات بیماران و به دلیل اینکه اطلاعات از پرونده‌هایی بازیابی شده بود که دربرگیرنده همه داده‌ها نبودند (از جمله فرم پاتولوژی برای قسمت قابل توجهی از پرونده‌ها موجود یا در دسترس نبود) امکان بازیابی دقیق پاتولوژی برای همه بیماران میسر نشد. همچنین در حدود ۲۰٪ بیماران دارای ثبت دقیق شیمی‌درمانی بودند ولی برای بقیه، اطلاعات مربوط به درمان ثبت نشده بود.

در پایان می‌توان نتیجه‌گیری کرد که مدل رگرسیون ریسک رقابتی با در نظر گرفتن ریسک‌های رقیب، برازش مناسب‌تری نسبت به مدل کاکس دارد زیرا معیار آکاییک و طول فاصله اطمینان کمتری نسبت به مدل کاکس داشت که نشان‌دهنده دقت و کمترین خطا در برآورد عوامل مؤثر بر بقای بیماران سرطان کولورکتال می‌باشد.

### تقدیر و تشکر

مقاله حاضر بخشی از پایان‌نامه کارشناسی ارشد آمار زیستی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی بوده که بدین‌وسیله از همکاری پژوهشکده گوارش و کبد دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی به دلیل فراهم آوردن دسترسی به اطلاعات بیماران مبتلا به سرطان کولورکتال، تشکر و قدردانی به عمل می‌آید.

### منابع

1. Azeem S, Gillani SW, Siddiqui A, Jandrajupalli SB, Poh V, Syed SS. Diet and colorectal cancer in Asia-a systematic review. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2015;16(13):5389.
2. Baghestani AR, Daneshvar T, Pourhoseingholi MA, Asadzade H. Survival of colorectal cancer patients in the presence of competing-risk. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2014;15(15):6253-5.
3. Li C, Lu HJ, Na FF, Deng L, Xue JX, Wang J-W, et al. Prognostic role of hypoxic inducible factor expression in non-small cell lung cancer: a meta-analysis. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2013;14(6):3607-12.
4. Esna-Ashari F, Sohrabi M, Abadi A, Mehrabian

تایید نکردند (۳۰). در مطالعه‌ی حاضر، سابقه‌ی خانوادگی ابتلا به سرطان اثری بر بقای بیماران نداشت. برخی مطالعات دیگر نیز نتایج مشابه به دست آورده‌اند (۲۱). برخلاف یافته‌های حاصل از این مطالعه، برخی از مطالعات نشان دادند که حضور سرطان کولورکتال در یکی از بستگان درجه اول، میزان مخاطره‌ی بروز این سرطان را ۲ تا ۳ برابر افزایش می‌دهد (۳۳-۳۱).

در تجزیه و تحلیل مدل ریسک رقابتی، جنس ارتباط معناداری با مرگ در اثر سرطان کولورکتال نداشت. مطالعه باغستانی و همکاران نتیجه مشابه به دست آورده‌اند (۳۴)؛ اما برخی مطالعات بالا بودن زمان بقای زنان نسبت به مردان را نشان دادند (۳). همچنین بر اساس یک مطالعه مبتنی بر جمعیت در آلمان نشان داد که بقای زنان در مقایسه با مردان بالاتر است (۳۵).

با اینکه در مورد تأثیر محل‌های درگیر تومور در بقای بیماران اتفاق نظر وجود ندارد اما تعدادی از مطالعات نشان داده‌اند بقای بیماران دچار تومور رکتوم کمتر از بقای مبتلایان به درگیری نواحی مختلف کولون است (۳۶) و در برخی دیگر از مطالعات تفاوت معنی‌داری مشاهده نشده است (۳۷ و ۳۸). در مطالعه حاضر نیز رابطه معنی‌داری بین محل‌های درگیری تومور و بقای بیماران وجود نداشت.

همان‌طور که پیش از این گفته شد، در این مطالعه بقای بیماران مبتلا به سرطان کولورکتال و عوامل مؤثر بر زمان بقا با استفاده از مدل ریسک رقابتی مورد بررسی قرار گرفت. در مدل ریسک رقابتی به‌عنوان سانسور در نظر گرفته نمی‌شود بلکه نوع رخ داد هم در تحلیل‌ها لحاظ می‌شود. همان‌طور که هوانگ و ژانگ (۳۹) و همچنین چن (۴۰) اشاره کرده‌اند در نظر گرفتن ریسک‌ها به‌عنوان سانسور می‌تواند منجر به نتایج آریبی گردد.

از جمله محدودیت‌های این تحقیق، عدم ثبت کامل درجه بدخیمی تومور (Stage) و پیشرفت تومور (Grade) در پرونده بیماران بود که می‌تواند تأثیر مهمی بر بقای بیماران مبتلا به سرطان

H, Khaksar SH. Risk factors influencing the survival of pediatric acute leukemia using competing risk model. *J Mazandaran Univ Med Sci*. 2015;25(121):31-8. [Persian].

19. Pintilie M. *Competing risks: a practical perspective*. City, John Wiley & Sons; 2006.

20. Ansari R, Amjadi H, Norozbeigi N, Zamani F, Mir-Nasseri S, Khaleghnejad A, et al. Survival analysis of colorectal cancer in patients underwent surgical operation in Shariati and Mehr Hospital-Tehran, in a retrospective study. *Gastroenterology* 2007;12(1):7-15. [Persian].

21. Baghestani AR, Gohari MR, Orooji A, Pourhoseingholi MA, Zali MR. Evaluation of parametric models by the prediction error in colorectal cancer survival analysis. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench*, 2015;8(3):183.

22. Hines RB, Shanmugam C, Waterbor JW, McGwin G, Funkhouser E, Coffey CS, et al. Effect of comorbidity and body mass index on the survival of African-American and Caucasian patients with colon cancer. *Cancer* 2009;115(24):5798-806.

23. Doria-Rose VP, Newcomb PA, Morimoto LM, Hampton JM, Trentham-Dietz A. Body mass index and the risk of death following the diagnosis of colorectal cancer in postmenopausal women (United States). *Cancer Causes Control*. 2006;17(1):63-70.

24. Maskarinec G, Harmon BE, Little MA, Ollberding NJ, Kolonel LN, Henderson BE, et al. Excess body weight and colorectal cancer survival: the multiethnic cohort. *Cancer Causes Control*. 2015;26(12):1709-18.

25. Møller H, Sandin F, Robinson D, Bray F, Klint Å, Linklater KM, et al. Colorectal cancer survival in socioeconomic groups in England: variation is mainly in the short term after diagnosis. *Eur J Cancer*, 2012;48(1):46-53.

26. Mehrkhani F, Nasiri S, Donboli K, Meysamie A, Hedayat A. Prognostic factors in survival of colorectal cancer patients after surgery. *Colorectal Dis*, 2009;11(2):157-61.

27. Park YJ, Park KJ, Park JG, Lee KU, Choe KJ, Kim J-P. Prognostic factors in 2230 Korean colorectal cancer patients: analysis of consecutively operated cases. *World J Surg*. 1999;23(7):721-6.

28. Siegel R, DeSantis C, Jemal A. *Colorectal cancer statistics, 2014*. CA: a cancer journal for clinicians. 2014;64(2):104-17.

29. Pourhoseingholi MA, Zali MR. Colorectal cancer screening: Time for action in Iran. *World J Gastrointest Oncol* 2012;4(4):82-3.

30. Roshanaei G, Komijani A, Sadighi A, Faradmal J. Prediction of Survival in patients with colorectal cancer referred to the Hamadan MRI center using of weibull parameter model and determination of its risk factor during 2005-2013. *Arak Med Uni J*. 2014;11(80):16. [Persian].

31. Shin A, Joo J, Yang H-R, Bak J, Park Y, Kim

A, Mofid B, Bohluli M, et al. Colorectal cancer prevalence according to survival data in Iran-2007. *Iranian Journal of Cancer Prevention*. 2012; 2(1):15-8.

5. Dolatkah R, Somi MH, Kermani IA, Ghojzadeh M, Jafarabadi MA, Farassati F, et al. Increased colorectal cancer incidence in Iran: a systematic review and meta-analysis. *J Cancer Epidemiol*, 2015;15(1):997.

6. Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. *Global cancer statistics*. *CA Cancer J Clin*, 2011;61(2):69-90.

7. Pourhoseingholi MA, Fazeli Z, Ashtari S, Bavand-Pour FSF. Mortality trends of gastrointestinal cancers in Iranian population. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench*, 2013;6.

8. Rezaianzadeh A, Safarpour AR, Marzban M, Mohaghegh A. A Systematic Review Over the Incidence of Colorectal Cancer in Iran. *Annals of Colorectal Research*, 2015;3(1):e25724.

9. Ahmadi A, Mosavi-Jarrahi A, Pourhoseingholi MA. Mortality determinants in colorectal cancer patients at different grades: a prospective, cohort study in Iran. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2015;16(3):1069.

10. Pourhoseingholi MA, Vahedi M, Baghestani AR. Burden of gastrointestinal cancer in Asia; an overview. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench*, 2015;8(1):19.

11. Dolatkah R, Somi MH, Bonyadi MJ, Asvadi Kermani I, Farassati F, Dastgiri S. Colorectal Cancer in Iran: Molecular Epidemiology and Screening Strategies. *J Cancer Epidemiol*. 2015;2015.

12. Kleinbaum DG, Klein M. *Survival analysis: a self-learning text*. City, Springer Science & Business Media; 2006.

13. Belot A, Abrahamowicz M, Remontet L, Giorgi R. Flexible modeling of competing risks in survival analysis. *Stat Med*. 2010;29(23):2453-68.

14. Shayan Z, Ayatollahi SMT, Zare N. A parametric method for cumulative incidence modeling with a new four-parameter log-logistic distribution. *Theor Biol Med Model*. 2011;8(1):43.

15. Akhoond MR, Kazemnejad A, Hajizadeh E, Ganbary Motlagh A, Zali MR. Comparison of influential factors affecting survival of patients with colon and rectum cancer using competing risks model. *Koomesh* 2011;12(2):119-28. [Persian].

16. Abadi AR, 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* 2013;16(6):546-52. [Persian].

17. Furstova J, Valenta Z. Statistical analysis of competing risks: overall survival in a group of chronic myeloid leukemia patients. *EJBI* 2011;7(1):2-10.

18. Mousavinasab SN, Yazdani Cherati J, Karami

J, et al. Risk prediction model for colorectal cancer: National Health Insurance Corporation study, Korea. *PloS one* 2014;9(2):e88079.

32. Fakheri H, Janbabai G, Bari Z, Eshqi F. The Epidemiologic and Clinical-Pathologic Characteristics of Colorectal Cancers from 1999 to 2007 in Sari, Iran. *J Mazandaran Univ Med Sci.* 2008;18(67). [Persian].

33. Nelson RL, Dollear T, Freels S, Persky V. The relation of age, race, and gender to the subsite location of colorectal carcinoma. *Cancer* 1997;80(2):193-7.

34. Bass AJ, Meyerhardt JA, Chan JA, Giovannucci EL, Fuchs CS. Family history and survival after colorectal cancer diagnosis. *Cancer* 2008;112(6):1222-9.

35. Majek O, Gondos A, Jansen L, Emrich K, Holleczeck B, Katalinic A, et al. Sex differences in colorectal cancer survival: population-based analysis of 164,996 colorectal cancer patients in Germany. *PLoS One* 2013;8:e68077.

36. Gatta G, Faivre J, Capocaccia R, Ponzde Leon M. Survival of colorectal cancer patients in Europe during the period 1978–1989., *Eur J Cancer* 1998;34(14):2176-83.

37. 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*, 1996;32(2):295-302.

38. Roshanaei G, Komijani A, Sadighi A, Faradmal J. Prediction of survival in patients with colorectal cancer referred to the Hamadan MRI center using of Weibull parameter model and determination of its risk factors during 2005-2013. *Arak Med Uni J.* 2014;16(80): 41- 49. Persian.

39. Huang X, Zhang N. Regression survival analysis with an assumed copula for dependent censoring: a sensitivity analysis approach. *Biometrics*, 2008;64(4):1090-9.

40. Chin CC, Wang JY, Yeh CY, Kuo YH, Huang WS, Yeh CH. Metastatic lymph node ratio is a more precise predictor of prognosis than number of lymph node metastases in stage III colon cancer., *Int J Colorectal Dis*, 2009;24(11):1297-302.



## Application of the competing risk model to identify factors influencing survival time in colorectal cancer

**Ahmad Reza Baghestani**<sup>1</sup>, Assistant Professor, Department of Biostatistics, Faculty of Paramedical Sciences, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran. baghestani.ar@gmail.com

\***Soraya Moamar**, MSc in Biostatistics, Faculty of Paramedical Sciences, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran (\*Corresponding author). moamersoraya@yahoo.com

**Mohamad Amin Pourhoseingholi**, Assistant Professor, Department of Biostatistics, Gastroenterology and Liver Diseases Research Center, Research Institute for Gastroenterology and Liver Diseases, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran. amin\_phg@yahoo.com

**Ali Akbar Khaden Maboudi**, Associate Professor, Department of Biostatistics, Faculty of Paramedical Sciences, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran. amaboudi@sbmu.ac.ir

### Abstract

**Background:** Colorectal cancer is the most common cancer of digestive system in Iran. The incidence of this cancer has increased in recent years. The aim of this study was to evaluate the survival rate and to define the prognostic factors in Iranian colorectal cancer patients using competing risk model.

**Methods:** Data was recorded from 1060 patients with colorectal cancer who were registered in Institute for Gastroenterology and Liver Diseases, Shahid Beheshti University of Medical Sciences (Tehran, Iran) from 2004 to 2015 in a retrospective study. Analysis was performed using competing risks model. Software used for data analysis was STATA, and significance level was regarded as 0.05.

**Results:** The result indicated that, at the end of follow-up, 380 (35.8%) death was from colorectal cancer, 49 (4.6%) deathswere due to other diseases and 631patients (59.5%) survived till the end of the study. The mean survival time for a patient was  $56.96 \pm 1.46$  month with median equal to 45.5 months. According to competing-risks method, only age at diagnosis and body mass index havesignificant effect on patient's survival time.

**Conclusion:** In order to identify the prognostic risk factors on the survival of patients with colorectal cancer, in presence of competing risks, using the competing risk regression model was found more efficient compared to cox regression model.

**Keywords:** Competing risk, Survival time, Colorectal cancer