

بررسی عوامل مرتبط با بقای بیماران مبتلا به سرطان کولورکتال با استفاده از رگرسیون کاکس

تاریخ دریافت: ۹۷/۰۳/۳۰ - تاریخ پذیرش: ۹۷/۰۶/۳۰

خلاصه

مقدمه

سرطان کولورکتال سومین سرطان شایع در سراسر دنیا می‌باشد و میزان مرگ و میر حاصل از آن در ایران رو به افزایش است. مطالعه حاضر با هدف تعیین عوامل مرتبط با بقای بیماران مبتلا به سرطان کولورکتال با استفاده از مدل کاکس انجام شده است.

روش کار

در این مطالعه که به صورت همگروهی تاریخی انجام گرفته است، ۴۰۴ بیمار مبتلا به سرطان کولورکتال که طی سال‌های ۱۳۸۵ تا ۱۳۹۰ به بیمارستان امید مشهد مراجعه کردند، مورد مطالعه قرار گرفتند. ابتدا اطلاعات دموگرافیک و بالینی بیماران جمع‌آوری شد و سپس اطلاعات مربوط به بقای بیماران تا شهریور ۱۳۹۵ مورد پیگیری قرار گرفت. در مطالعه حاضر عوامل مرتبط با بقای بیماری با کمک رگرسیون کاکس مورد بررسی قرار گرفته است و از نرم افزار SPSS جهت تجزیه و تحلیل داده‌ها استفاده شده است. سطح معنی‌داری در این مطالعه ۰/۰۵ بوده است.

نتایج

در پژوهش حاضر، ۲۱۷ مرد (۵۳/۷٪) و ۱۸۷ زن (۴۶/۳٪) مورد بررسی قرار گرفتند که میانگین \pm انحراف معیار سن بیماران $7/14 \pm 56/4$ بوده است. بقای سه، پنج و هفت ساله بیماران به ترتیب ۶۰، ۵۰ و ۴۸٪ محاسبه شده است. در این مطالعه میانه (فاصله اطمینان ۹۵٪) زمان طول عمر بیماران $5/48$ (۷/۹۰، ۳/۰۷) به دست آمده است. بر اساس مدل کاکس متغیرهای سطح شاخص توده بدنی ($p=0/024$)، نوع اولین درمان ($p=0/019$)، مرحله بیماری ($p<0/0001$) و عود بیماری ($p=0/002$) بر بقای بیماران موثر بودند.

نتیجه‌گیری

مطالعات بسیاری جهت تحلیل بقای بیماران مبتلا به سرطان کولورکتال انجام شده است که در بعضی موارد نتایج آن‌ها با یکدیگر متفاوت است. پیشنهاد می‌شود مطالعات بیشتر و با استفاده از سایر روش‌های آماری در این زمینه انجام گیرد تا با شناخت عوامل مرتبط با بقای بیماری بتوان بیماران در معرض خطر را شناسایی و منابع درمانی مناسبی را در اختیار آنان قرار داد.

کلمات کلیدی

سرطان کولورکتال، تحلیل بقا، رگرسیون کاکس.
پی‌نوشت: این مطالعه فاقد تضاد منافع می‌باشد.

سمانه صبوری^۱

حبیب‌الله اسماعیلی*^۲

سودابه شهیدثالث^۳

مهرداد عمادی^۴

۱- گروه اپیدمیولوژی و آمار زیستی، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران.

۲- استاد گروه اپیدمیولوژی و آمار زیستی، مرکز تحقیقات عوامل اجتماعی موثر بر سلامت، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران.

۳- دانشیار رادیوتراپی آنکولوژی، مرکز تحقیقات سرطان، دانشگاه علوم پزشکی مشهد.

۴- دانشیار گروه آمار، گروه آمار، دانشکده علوم ریاضی، دانشگاه فردوسی مشهد.

* گروه اپیدمیولوژی و آمار زیستی، دانشکده بهداشت، دانشکده علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران.

تلفن: 09156249981

Email: sabouris931@mums.ac.ir

مقدمه

سرطان یکی از معضلات مهم بهداشتی و سومین عامل مرگ و میر در جهان است. سرطان کولورکتال سومین سرطان شایع در سراسر دنیا می‌باشد که ۱۰ درصد موارد فوت ناشی از سرطان را شامل می‌شود (۱). سرطان کولورکتال در کولون یا رکتوم به وجود می‌آید که با توجه به محل ضایعه سرطان کولون یا رکتوم نامیده شوند، اما به دلیل خصوصیات مشترکی که دارند در یک گروه دسته‌بندی می‌شوند. دیواره کولون و رکتوم از چند لایه ساخته شده است. سرطان کولورکتال از لایه درونی‌تر (مخاط) شروع می‌شود و می‌تواند به لایه یا لایه‌های دیگر گسترش یابد، در نتیجه سلول‌های سرطانی که در دیواره هستند می‌توانند در عروق خونی یا عروق لنفاوی رشد کنند و به گره‌های لنفاوی نزدیک و یا دورتر در بدن منتقل شوند. معمولاً ۱۰ تا ۱۵ سال از زمانی که سلول‌های غیرطبیعی شروع به رشد می‌کنند تا توسعه به سرطان کولورکتال طول می‌کشد. در نتیجه غربالگری منظم می‌تواند از بروز و مرگ و میر در این سرطان پیشگیری کند (۲).

طبق گزارش GLOBOCAN در سال ۲۰۱۲ تعداد موارد جدید و مرگ و میر بر اثر این سرطان، به ترتیب ۱۳۶۱۰۰۰ و ۶۹۴۰۰۰ برآورد شده است (۳). سازمان بهداشت جهانی در سال ۲۰۳۰، ۷۷ درصد افزایش در تشخیص موارد جدید و ۸۰ درصد افزایش مرگ و میر بر اثر سرطان کولورکتال پیش‌بینی کرده است (۴، ۵).

در سراسر جهان بیشترین موارد سرطان کولورکتال در کشورهای صنعتی رخ می‌دهد، اگر چه در کشورهای کمتر توسعه یافته به دلیل اتخاذ سبک زندگی غربی میزان بروز آن به سرعت در حال افزایش است (۶). بالاترین میزان بروز مربوط به استرالیا و پایین‌ترین نرخ بروز مربوط به غرب آفریقا می‌باشد (۳). قبل از سال ۱۹۰۰ میلادی، سرطان کولورکتال در ایالات متحده نسبتاً غیر معمول بود اما به موازات توسعه اقتصادی، بروز آن به طور چشمگیری در طی قرن گذشته افزایش یافته است (۶). تحقیقات نشان می‌دهد که در ۱۰ سال گذشته، مرگ و میر

بر اثر سرطان کولورکتال در آسیا افزایش یافته است (۷). ژاپن دارای بالاترین نرخ بروز در سرطان کولورکتال به ویژه در مردان است (۴۱/۷ مورد در هر ۱۰۰۰۰۰ نفر) اما به دلیل اینکه از اولین کشورها در اجرای برنامه غربالگری از سال ۱۹۹۲ بوده است، نرخ مرگ و میر در این کشور پایین‌تر از اروپا است. بعد از ژاپن، اروپا یکی از مناطق با بالاترین نرخ در بروز و مرگ و میر است (۸-۹).

میزان بروز استاندارد این سرطان در ایران ۷ مورد در هر صد هزار نفر گزارش شده است و چهارمین سرطان شایع ایران است. این سرطان با میزان مرگ ۱/۹۸ در ۱۰۰۰۰۰ تقریباً ۱۳٪ از مرگ‌های ناشی از سرطان‌های گوارشی و ۳/۵٪ از مرگ و میر ناشی از علل غیر از حوادث در ایران را شامل می‌گردد (۱۰). میزان مرگ حاصل از سرطان کولورکتال در ایران رو به افزایش است و با افزایش سن، مرگ و میر حاصل از این سرطان نیز افزایش می‌یابد (۱۱).

رژیم غذایی فاقد میوه و سبزیجات، مصرف بیش از حد گوشت قرمز و چربی‌های اشباع شده، مصرف الکل، عدم فعالیت فیزیکی، مصرف دخانیات، اضافه وزن، سابقه فامیلی و سن بالای ۵۰ سال از عوامل خطر این بیماری هستند (۸، ۱۲)، به طوری که تعداد مواردی که با اتخاذ سبک زندگی سالم قابل پیشگیری بوده‌اند بین ۶۶ تا ۷۵٪ برآورد شده است (۱۳).

بیماران مبتلا به سرطان کولورکتال در زمان تشخیص بر اساس مرحله بیماری طبقه‌بندی می‌شوند. این سرطان اغلب پس از ظاهر شدن علائم تشخیص داده می‌شود در حالی که بیشتر افراد در مراحل اولیه هیچگونه علامتی از بیماری ندارند (۲). به همین دلیل در ۲۰ تا ۲۵٪ از موارد سرطان کولورکتال همزمان با متاستاز تشخیص داده می‌شود و در ۲۵ درصد دیگر از موارد در طی دوره پیگیری با متاستاز گسترش می‌یابد (۸، ۱۴). از سال ۱۹۹۰ تا کنون بقای ۵ ساله بیماران بهبود یافته است که علت آن را می‌توان تشخیص زود هنگام در مراحل اولیه، درمان موفقیت‌آمیز در مرحله II و III بیماری و همچنین کاهش مرگ و میر بعد از عمل ذکر کرد (۸). با اینکه جراحی یکی از روش‌های موثر در

آنان ناقص بود از مطالعه خارج شدند و در نهایت ۴۰۴ نفر وارد مطالعه شده و مورد بررسی قرار گرفتند.

مشخصات فردی و بالینی بیمار شامل جنس، سن، وضعیت تاهل، سابقه مصرف دخانیات و مصرف مواد مخدر، سابقه فامیلی ابتلا به سرطان، شاخص توده بدنی، نوع اولین درمان، مرحله تومور، درجه تومور، محل ضایعه و عود مجدد بیماری جمع آوری شده است. پیامد مورد بررسی در این مطالعه فوت ناشی از سرطان کولورکتال بود که با توجه با اطلاعات موجود در پرونده‌ها زمان فوت بیماران ثبت گردید. در این مطالعه، وضعیت بقای بیماران تا سال ۱۳۹۵ پیگیری و از طریق تماس تلفنی مورد پرسش قرار گرفت و چنانچه نواقصی در پرونده از نظر ویژگی‌های دموگرافیک وجود داشت در همان تماس تلفنی تکمیل گردید. زمان آخرین مراجعه برای بیمارانی که از مطالعه خارج شدند و یا تا پایان دوره پیگیری زنده ماندند به عنوان زمان سانسور در نظر گرفته شده است.

بقای سه، پنج و هفت ساله بیماران و همچنین میانه زمان بقا بر حسب سال محاسبه گردید و از میانگین \pm انحراف معیار و توزیع فراوانی جهت توصیف داده‌ها استفاده شده است. از روش کاپلان مایر برای تعیین بقا در فواصل زمانی مختلف استفاده شد و برای تعیین عوامل موثر بر بقا، متغیرهایی که در آزمون لگ رتبه‌ای، p-value کمتر از ۰/۰۵ داشتند وارد مدل شدند. به منظور به کارگیری مدل کاکس ابتدا برقراری متناسب بودن مخاطرات در طی زمان با استفاده از نمودار $\log(-\log)$ بررسی و تایید شد. سپس با استفاده از آزمون مخاطرات کاکس با روش پسروا، ارتباط متغیرهای مستقل با احتمال بروز مرگ مورد بررسی قرار گرفت. در این مطالعه از نرم‌افزار SPSS 20 جهت تجزیه و تحلیل داده‌ها استفاده شده است و سطح معنی داری ۰/۰۵ بوده است.

لازم به ذکر است این مقاله قسمتی از پایان‌نامه کارشناسی ارشد رشته آمار زیستی است که در کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی مشهد با شماره ۹۴۱۵۰۵ به تصویب رسیده است. پژوهشگر پس از گرفتن مجوز لازم از ریاست محترم بیمارستان

درمان می‌باشد، با این حال در حدود ۳۰ تا ۴۰٪ بیماران پس از جراحی عود مشاهده می‌شود (۱۵). در حال حاضر بقای ۵ ساله بیماران بین ۵۰ تا ۶۰٪ است، به طوری که میزان بقای آنان در مراحل اولیه (۷۵ تا ۹۰٪) نسبت به مراحل پیشرفته (کمتر از ۱۵٪) بیشتر است (۱۶-۱۷).

مطالعات مختلفی جهت تعیین عوامل پیش‌آگهی در بیماران مبتلا به سرطان کولورکتال انجام گرفته است که در آن‌ها سن، مصرف دخانیات، عود بیماری، مرحله تومور، درجه تومور، محل ضایعه، شاخص توده بدنی، وضعیت تاهل و سابقه فامیلی را با بقای بیماری مرتبط دانسته‌اند. در این مطالعات از روش‌های آماری گوناگونی جهت تحلیل بقا استفاده شده است (۱۸-۲۱).

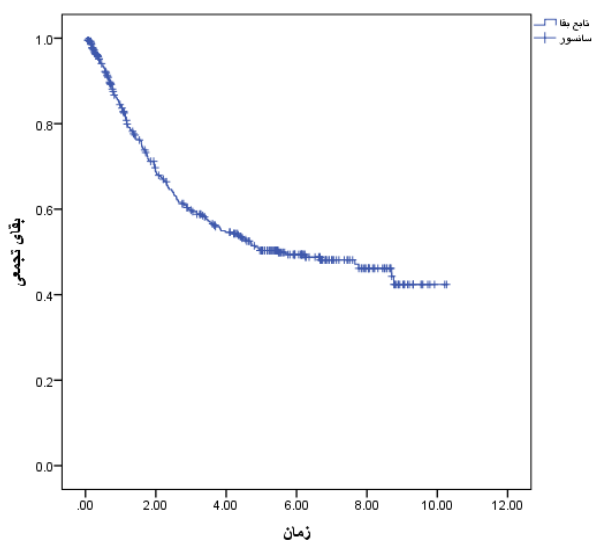
تحلیل بقا رویکردی مهم در تعیین عوامل مرتبط با بقای بیماری است و روش‌های تحلیل بقا با نوعی از داده‌ها سر و کار دارند که در آن‌ها زمان انتظار تا رخداد یک حادثه را اندازه می‌گیرند. مدل کاکس یک مدل شناخته شده در تحلیل داده‌های بقا است که اولین بار توسط کاکس در سال ۱۹۷۲ ارائه شد. این مدل ناپارامتری است و نیاز به پیش فرض خاصی برای توزیع داده‌ها ندارد. با استفاده از رگرسیون کاکس می‌توان ارتباط متغیرهای توضیحی و متغیر پاسخی که از راست سانسور شده است مورد بررسی قرار داد (۲۲).

با توجه به اهمیت انجام مطالعه بر روی سرطان کولورکتال در کلان شهر مشهد، مطالعه حاضر با هدف تعیین عوامل مرتبط با بقای بیماران مبتلا به سرطان کولورکتال با استفاده از مدل کاکس انجام گرفته است.

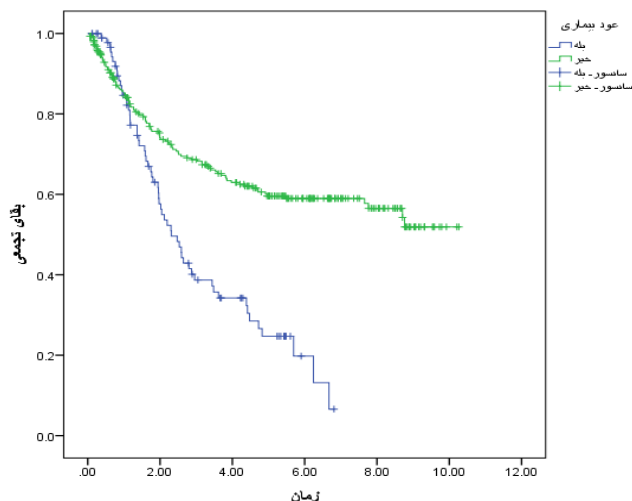
روش کار

در این پژوهش بیمارانی که طی سال‌های ۱۳۸۵ تا ۱۳۹۰ با تشخیص قطعی سرطان کولورکتال به بیمارستان امید شهر مشهد مراجعه کرده و تحت درمان قرار گرفتند به صورت هم‌گروهی تاریخی مورد مطالعه قرار گرفتند. ابتدا با توجه به مطالعات قبلی و نظر صاحب‌نظران، یک چک لیست متشکل از اطلاعات دموگرافیک و بالینی موثر بر بقای بیماری تهیه گردید (۲۰). شرط ورود به مطالعه، تشکیل پرونده پزشکی و حداقل یک بار معاینه توسط متخصص بوده است و افرادی که پرونده پزشکی

¹ Backward



نمودار ۱- نمودار احتمال بقای کاپلان مایر



نمودار ۲- نمودار احتمال بقای کاپلان مایر برای عود بیماری

جدول ۱- بقای سه، پنج و هفت ساله بیماران مبتلا به سرطان

کولورکتال به تفکیک مرحله بیماری

مرحله I	مرحله II	مرحله III	مرحله IV
۰/۸۴	۰/۷۳	۰/۵۷	۰/۲۵
بقای ۵ ساله	۰/۶۹	۰/۴۵	۰/۱۷
بقای ۷ ساله	۰/۶۵	۰/۴۳	۰/۱۷

در جدول ۲ اطلاعات دموگرافیک و بالینی بیماران بررسی شدند. نتایج نشان داد که ۶۹/۹٪ از بیماران سن بالای ۵۰ سال داشتند. در ۲۱/۳٪ از موارد افراد سابقه فامیلی سرطان داشتند و ۲۴/۲٪ از بیماران عود مجدد بیماری را تجربه کردند. از نظر

امید و انجام هماهنگی‌های لازم با مرکز تحقیقات بیمارستان، به بررسی پرونده بیماران پرداخته است. همچنین در تمامی مراحل این پژوهش، اطلاعات شخصی افراد به صورت محرمانه بوده و جانب اخلاق رعایت شده است.

نتایج

در این مطالعه، ۴۰۴ بیمار مبتلا به سرطان کولون و رکتوم مورد بررسی قرار گرفتند. از این تعداد، ۲۱۷ نفر مرد (۵۳/۷٪) و ۱۸۷ نفر زن (۴۶/۳٪) بودند. میانگین \pm انحراف معیار سن بیماران در زمان تشخیص $۱۴/۷ \pm ۵۶/۴$ بوده است، به طوری که این شاخص برای مردان و زنان به ترتیب $۱۵/۶ \pm ۵۸/۰$ و $۱۳/۱ \pm ۵۴/۵$ به دست آمده است. بر اساس آزمون من-ویتنی تفاوت معنی‌داری بین سن زنان و مردان وجود دارد ($p=۰/۰۰۴$). در این پژوهش، بیماران تا شهریور ۱۳۹۵ مورد پیگیری قرار گرفتند و داده‌های مربوط به وضعیت (سانسور/ فوت) و عود بیماری با کمک مراجعه به پرونده‌های بیماران و تماس تلفنی تکمیل گردید. بر اساس پیگیری‌های انجام شده، تا پایان مطالعه ۱۷۸ نفر (۴۴/۱ درصد) از بیماران به دلیل سرطان کولورکتال فوت شده بودند و ۲۲۶ نفر (۵۵/۹ درصد) از آنان سانسور شدند. زنده ماندن تا پایان مطالعه، عدم امکان پیگیری وضعیت بیماران توسط پژوهشگر و فوت به دلایل دیگر را می‌توان از علل سانسور در این مطالعه برشمرد.

در این مطالعه میانه (فاصله اطمینان ۹۵٪) زمان طول عمر بیماران ۵/۴۸ (۳/۰۷، ۷/۹۰) محاسبه شده است. همان‌طور که در نمودار ۱ مشاهده می‌شود احتمال بقا در چهار سال اول با سرعت بیشتری کاهش می‌یابد و بر اساس نمودار احتمال بقای کاپلان مایر (نمودار ۲) افرادی که دچار عود بیماری می‌شوند بقای کمتری نسبت به سایرین دارند (نمودار ۲). بقای سه، پنج و هفت ساله بیماری به ترتیب ۶۰، ۵۰ و ۴۸ درصد به دست آمده است. نتایج نشان می‌دهد بقای بیماران در مراحل اولیه سرطان نسبت به مراحل پیشرفته بالاتر است (جدول ۱).

به دست آمده، اکثر بیماران در زمان تشخیص در مرحله II و III (۳۲/۵٪) و (۳۵/۷٪) بیماری بوده‌اند. بر اساس آزمون لگ رتبه‌ای، متغیرهای جنسیت، شاخص توده بدنی، سابقه مصرف مواد مخدر، نوع اولین درمان، مرحله بیماری و عود بیماری در سطح معنی داری ۰/۰۵ به عنوان عوامل موثر بر بقا شناخته شدند (جدول ۲) و در رگرسیون کاکس مورد استفاده قرار گرفتند.

شاخص توده بدنی، ۵۵/۵ درصد از بیماران در وضعیت طبیعی (۱۸/۵ تا ۲۵) قرار داشتند و به ترتیب ۱۹/۱ درصد و ۱۱/۵ درصد از بیماران دارای سابقه مصرف دخانیات و مواد مخدر بودند. در ۵۱/۵ درصد از موارد محل ضایعه کولون بوده است و در مجموع در ۵۴/۲ درصد از افراد مبتلا به سرطان کولورکتال، عمل جراحی به عنوان اولین درمان انتخاب شده است. طبق نتایج

جدول ۲- خصوصیات بیماران از نظر متغیرهای مورد بررسی و تاثیر آنها بر بقای بیماران مبتلا به سرطان کولورکتال

نام متغیر	تعداد (درصد)	آزمون لگ رتبه‌ای (p-value)
جنسیت	مرد ۲۱۷ (۵۳/۷)	۰/۰۴۷
	زن ۱۸۷ (۴۶/۳)	
سن	<۵۰ ۱۱۶ (۳۰/۱)	۰/۳۳۴
	≥۵۰ ۲۷۰ (۶۹/۹)	
	<۱۸/۵ ۶۸ (۱۷/۵)	
سطح شاخص توده بدنی	۱۸/۵-۲۵ ۲۱۶ (۵۵/۵)	۰/۰۱۳
	۲۵-۳۰ ۷۲ (۱۸/۵)	
	>۳۰ ۳۳ (۸/۵)	
سابقه مصرف دخانیات	بلی ۱۹۱ (۴۹/۱)	۰/۵۹۷
	خیر ۳۲۲ (۸۰/۹)	
سابقه مصرف مواد مخدر	بلی ۴۶ (۱۱/۵)	<۰/۰۰۰۱
	خیر ۳۵۳ (۸۸/۵)	
سابقه فامیلی	بلی ۸۴ (۲۱/۳)	۰/۵۲۴
	خیر ۳۱۱ (۷۸/۸)	
محل ضایعه	کولون ۲۰۸ (۵۱/۵)	۰/۸۵۰
	رکتوم ۱۹۶ (۴۸/۵)	
نوع اولین درمان	جراحی ۲۱۱ (۵۴/۲)	۰/۰۴۳
	رادیوتراپی ۱۷۸ (۴۵/۸)	
درجه تومور	WD ۱۵۲ (۶۳/۶)	۰/۵۵۱
	MD ۷۸ (۳۲/۶)	
	PD ۹ (۳/۸)	
	I ۲۲ (۷/۱)	
	II ۱۰۱ (۳۲/۵)	
مرحله بیماری	III ۱۱۱ (۳۵/۷)	<۰/۰۰۰۱
	IV ۷۷ (۲۴/۸)	
	بلی ۹۳ (۲۴/۲)	
عود بیماری	بلی ۲۹۱ (۷۵/۸)	<۰/۰۰۰۱
	خیر	

بدنی آنها بالاتر از ۳۰ است. بیمارانی که نوع اولین درمان آنها جراحی بوده است، خطر مرگ برای آنها ۰/۶۲ افرادی است که نوع اولین درمان آنها شیمی‌درمانی بوده است. بر اساس نسبت مخاطره، بیمارانی که مرحله بیماری آنان I، II و III است خطر مرگ برای آنها به ترتیب ۰/۱۱، ۰/۲۴ و ۰/۴۰ افرادی است که در مرحله IV بیماری هستند. همچنین افرادی که عود بیماری را تجربه کردند خطر مرگ برای آنان ۱/۹۲ افرادی است که دچار عود بیماری نشدند.

بر اساس مدل کاکس متغیرهای سطح شاخص توده بدنی، نوع اولین درمان، مرحله بیماری و عود بیماری بر بقای بیماران موثر بودند (جدول ۳). با توجه به نسبت خطرات به دست آمده، خطر مرگ برای بیمارانی که سطح شاخص توده بدنی آنها کمتر از ۱۸/۵ است ۱/۳۶ برابر افرادی است که سطح شاخص توده بدنی آنها بیشتر از ۳۰ می‌باشد. همچنین خطر مرگ برای افرادی که سطح شاخص توده بدنی در آنها ۱۸/۵-۲۵ و ۲۵-۳۰ است به ترتیب ۱/۱۳ و ۰/۳۷ برابر افرادی است که سطح شاخص توده

جدول ۳- نتایج تحلیل چند متغیره کاکس برای تعیین عوامل موثر بر میزان بقا

نام متغیر	نسبت خطر (HR)	مقدار آماره والد	آزمون کاکس (p-value)
سطح شاخص توده بدنی	<۱۸/۵	۰/۶۷	
	۱۸/۵-۲۵	۰/۱۶	۰/۰۲۴
	۲۵-۳۰	۴/۴۰	
نوع اولین درمان	>۳۰	-	
	جراحی	۵/۵۴	۰/۰۱۹
	شیمی‌درمانی	-	
	I	۱۲/۸۶	
مرحله بیماری	II	۲۹/۱۱	<۰/۰۰۰۱
	III	۱۷/۲۷	
	IV	-	
	بله	۹/۳۷	۰/۰۰۲
عود بیماری	خیر	-	
	۱		

بحث و نتیجه‌گیری

نتایج این مطالعه نشان می‌دهد که میانگین سن مردان و زنان به ترتیب ۵۸ و ۵۴/۵ سال است و ۶۹/۹٪ از افراد تحت مطالعه سن بالای ۵۰ سال داشتند. در مطالعه مقیمی دهکردی و همکاران فراوانی افراد بالای ۵۰ سال ۵۷/۲ درصد گزارش شده است که نسبت به نتایج به دست آمده در این مطالعه درصد بیشتری از افراد در سنین زیر ۵۰ سال مبتلا به سرطان شدند (۱۹). در مطالعه کریمی زارچی و همکاران درصد افراد بالای ۵۰ سال ۷۳/۴٪ محاسبه شده است، این در حالی است که در کشورهای اروپایی و آمریکا تنها ۲ تا ۸٪ از موارد کمتر از ۴۰ سال سن دارند (۲۴-۲۵). جوان بودن جمعیت در ایران و تغییر سبک زندگی را می‌توان از دلایل پایین‌تر بودن سن بیماران در زمان تشخیص دانست.

در ایران پس از بیماری‌های قلبی-عروقی و سوانح، سرطان سومین عامل مرگ و میر می‌باشد. سرطان کولورکتال از سرطان‌های شایع دستگاه گوارش است که به دلیل عوامل ناشی از سبک زندگی و افزایش سن ایجاد می‌شود و در تعداد کمی از موارد به دلیل اختلالات ژنتیکی و ارثی اتفاق می‌افتد. اگرچه نرخ بروز این سرطان در کشورهای غربی بیشتر است اما به دلیل تغییر سبک زندگی، نرخ بروز این سرطان در کشورهای کمتر توسعه‌یافته در حال افزایش است (۲۱، ۲۳). با توجه به افزایش بروز این سرطان در ایران و ضرورت پژوهش‌های بیشتر در این زمینه، مطالعه حاضر با هدف تعیین عوامل مرتبط با بقای بیماران مبتلا به سرطان کولورکتال با استفاده از رگرسیون کاکس انجام شده است.

(۲). در این پژوهش نتایج حاصل از آزمون لگ رتبه‌ای نشان داد که تفاوت معنی‌داری در بقای بیماران بر اساس محل ضایعه وجود ندارد، این در حالی است که مرحله بیماری با استفاده از این آزمون و همچنین مدل کاکس معنی‌دار بوده است و با تشخیص بیماری در مراحل پیشرفته‌تر بقای بیماری نیز کاهش یافته است. این یافته با بسیاری از مطالعات همخوانی دارد (۱۸، ۲۰، ۲۷) اما در برخی از مطالعات اندازه تومور و متاستاز تومور به گره‌های لنفاوی مجاور با بقای بیماری در ارتباط بودند که به دلیل اینکه آن‌ها تابعی از مرحله بیماری هستند یافته‌های حاصل از این پژوهش را تایید می‌کنند (۱۹، ۲۸).

مرحله بیماری بر بازگشت و عود بیماری موثر است (۲۹). چنانکه پژوهش‌ها نشان می‌دهد افرادی که در مرحله دو بیماری عود را تجربه می‌کنند نسبت به افرادی که در مرحله سه بیماری هستند مدت زمان بقای طولانی‌تری دارند (۳۰). نتایج آزمون لگ رتبه‌ای و مدل کاکس نشان داد که عود بیماری ارتباط معنی‌داری با بقای بیماران دارد. در مطالعه پارسایی و همکاران نیز عود بیماری با بقای بیماری در ارتباط بوده است و با مطالعه حاضر همخوانی دارد (۲۰).

بر اساس رگرسیون کاکس، نوع اولین درمان با بقای بیماری در ارتباط است. درمان‌هایی که برای بیماران انجام می‌شود در بلند مدت بر کیفیت زندگی افرادی که زنده می‌مانند تاثیرگذار است و می‌تواند موجب مشکلات روحی و جسمی در آن‌ها شود (۳۱). در مطالعه‌ای که توسط مالچی و همکاران با استفاده از سه مدل وایبل، وایبل با توزیع شکنندگی گاما و وایبل با توزیع شکنندگی وارون گاوسی انجام شده است نوع اولین درمان ارتباط معنی‌داری با بقای بیماران داشته است (۲۸).

بر اساس یافته‌های مطالعه حاضر بقای ۵ ساله ۵۰٪ است که با بسیاری از مطالعات انجام گرفته مشابهت دارد و بر اساس مدل کاکس سطح شاخص توده بدنی، نوع اولین درمان، عود بیماری و مرحله بیماری با بقای بیماری در ارتباط بودند.

عدم دسترسی به برخی از ویژگی‌های بالینی بیماران نظیر، درجه تومور، اندازه تومور و متاستاز از محدودیت‌های پیش رو در این مطالعه بوده است. همچنین تغییر شماره تماس بیماران و عدم

یافته‌های مطالعه حاضر نشان می‌دهد که میزان بقای ۵ ساله بیماران ۵۰٪ است. در پژوهشی که توسط وکیلی و همکاران بر روی داده‌های مرکز ثبت سرطان استان یزد انجام شده است، بقای ۵ ساله بیماران ۵۰/۱ درصد بوده است که با مطالعه ما همخوانی دارد (۲۳). در مطالعه مهربانی و همکاران که بر روی بیماران ثبت شده در مرکز ثبت سرطان بیمارستان نمازی شیراز انجام شده است نیز بقای ۵ ساله بیماران ۵۰/۳ درصد محاسبه شده است (۲۶). در پژوهشی دیگر که بر روی بیماران مرکز ثبت سرطان مرکز تحقیقات کبد و گوارش دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی انجام شده است، بقای ۵ ساله ۶۱ درصد گزارش شده است که طولانی‌تر بودن دوره پیگیری آن نسبت به مطالعه حاضر را می‌توان از علل بالاتر بودن نرخ بقای ۵ ساله آن برشمرد (۱۹). بر اساس گزارش Marley و همکاران نرخ بقای ۵ ساله در آمریکا بالای ۶۰ درصد است (۲۵). تشخیص بیماری در مراحل اولیه و انجام روش‌های پیشگیری و غربالگری از علل بالاتر بودن نرخ بقا در کشورهای پیشرفته است.

در این مطالعه، آزمون لگ رتبه‌ای نشان داد که جنسیت معنی‌دار است و نرخ بقای زنان بالاتر از مردان می‌باشد که این یافته با برخی از مطالعات همخوانی ندارد (۱۹، ۲۶). همچنین این آزمون نشان داد افرادی که سابقه مصرف مواد مخدر دارند بقای پایین‌تری نسبت به سایر بیماران داشتند. در تعدادی از مطالعات داشتن رفتارهای پرخطر نظیر مصرف مواد مخدر رابطه معنی‌داری با بقای بیماران داشته است (۱۸، ۲۰).

آزمون لگ رتبه‌ای و همچنین تحلیل چند متغیره با استفاده از مدل کاکس نشان داد که شاخص توده بدنی با بقای بیماران در ارتباط است. نتایج به دست آمده در مطالعه مقیمی دهکردی و همکاران ارتباط شاخص توده بدنی با بقای بیماری را تایید می‌کند (۱۹).

مرحله بیماری نشان می‌دهد که تا چه اندازه سرطان در بدن گسترش یافته است و یکی از مهم‌ترین عوامل در تصمیم‌گیری در مورد نوع درمان و میزان موفقیت آن است. در نتیجه بسته به اینکه محل ضایعه کولون و یا رکتوم باشد و با در نظر گرفتن مرحله بیماری نوع درمان متفاوتی برای بیماران اتخاذ می‌شود

مراجعه مجدد آنان را می‌توان از محدودیت‌های موجود در تعیین دقیق زمان بقا برشمرد. روش‌های مختلف تحلیل بقا انجام گرفته است، پیشنهاد می‌گردد پژوهش‌های بیشتری در این زمینه صورت گیرد.

References

- Hosseinzadeh A, Daraei A. Environmental factors associated with sporadic colorectal cancer. *Health Syst Res* 2012; 8:229-36. (Persian)
- Colorectal cancer. American Cancer Society. Available at: URL: www.cancer.org/cancer/colon-rectal-cancer.html; 2018.
- Thomas AC. Estimated cancer incidence, mortality, and prevalence worldwide in 2012. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2014.
- World Health Organization, Research for International Tobacco Control. WHO report on the global tobacco epidemic, 2008: the MPOWER package. Geneva: World Health Organization; 2008. P. 374-9.
- Karsa LV, Lignini TA, Patnick J, Lambert R, Sauvaget C. The dimensions of the CRC problem. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2010; 24:381-96.
- Curado MP, Edwards B, Shin HR, Storm H, Ferlay J, Heanue M, et al. Cancer incidence in five continents, Volume IX. Lyon, France: IARC Press, International Agency for Research on Cancer; 2007.
- Arnold M, Sierra MS, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F. Global patterns and trends in colorectal cancer incidence and mortality. *Gut* 2017; 66:683-91.
- Binefa G, Rodriguez-Moranta F, Teule A, Medina-Hayas M. Colorectal cancer: from prevention to personalized medicine. *World J Gastroenterol* 2014; 20:6786-808.
- Saito H. Colorectal cancer screening using immunochemical faecal occult blood testing in Japan. *J Med Screen* 2006; 13:S6-7.
- Ganji A, Malekzadeh R, Safavi M, Nasseri-Moghadam S, Nouraie S, Merat S. Digestive and liver diseases statistics in several referral centers in Tehran, 2000-2004. *Govareh* 2006. 11:33-8. (Persian)
- Pourhoseingholi MA, Fazeli Z, Fazeli-Bavandpour FS, Abadi A. Study of mortality trends of colorectal cancer in Iran between 1995 and 2004. *Med Sci J Islamic Azad Univ Tehran Med Branch* 2014; 23(4):16-20. (Persian)
- Chan AT, Giovannucci EL. Primary prevention of colorectal cancer. *Gastroenterology* 2010; 138:2029-43.
- Giovannucci E. Modifiable risk factors for colon cancer. *Gastroenterol Clin North Am* 2002; 31:925-43.
- Dušek L, Mužík J, Malúšková D, Šnajdrová L. Epidemiology of colorectal cancer: international comparison. Brno, Czech Republic: Institute of Biostatistics and Analyses, Masaryk University; 2014.
- Walker AS, Johnson EK, Maykel JA, Stojadinovic A, Nissan A, Brucher B, et al. Future directions for the early detection of colorectal cancer recurrence. *J Cancer* 2014; 5:272-80.
- Ciccolallo L, Capocaccia R, Coleman M, Berrino F, Coebergh J, Damhuis R, et al. Survival differences between European and US patients with colorectal cancer: role of stage at diagnosis and surgery. *Gut* 2005; 54:268-73.
- Verdecchia A, Francisci S, Brenner H, Gatta G, Micheli A, Mangone L, et al. Recent cancer survival in Europe: a 2000-02 period analysis of EUROCARE-4 data. *Lancet Oncol* 2007; 8:784-96.
- Gohari MR, Biglarian A, Bakhshi E, Pourhoseingholi MA. Use of an artificial neural network to determine prognostic factors in colorectal cancer patients. *Asian Pac J Cancer Prev* 2011; 12:1469-72.
- Moghimi DB, Safaie A, Zali MR. Survival rates and prognostic factors in colorectal cancer patients. *J Ilam Univ Med Sci* 2008; 16:33-43. (Persian)
- Parsaee R, Fekri N, Shahid SS, Afzal AM, Shaarbaf EE, Esmaeily H. Prognostic factors in the survival rate of colorectal cancer patients. *J North Khorasan Univ Med Sci* 2014; 7:45-53. (Persian)
- Safaee A, Moghimi-Dehkordi B, Fatemi S, Maserat E, Nemati-Malek F, Pourhoseingholi M, et al. Risk of colorectal cancer in relatives: a case control study. *Knowl Health* 2009; 4:12-5. (Persian)
- Kleinbaum DG, Klein M. Survival analysis: a self-learning text. Berlin, Germany: Springer Science & Business Media; 2006.
- Vakili M, Aghakoochak A, Pirdehghan A, Shiryazdy M, Saffarmoghadam A. The survival rate of patients with colorectal cancer in Yazd during 2001-2011. *J Shahid Sadoughi Univ Med Sci* 2014; 22:1187-95. (Persian)
- Karimi Zarchi A, Saadat AR, Jalalian HR, Esmaeili MA. Epidemiology and survival analysis of colorectal cancer and its related factors. *Trauma Mon* 2011; 15:239-43.
- Marley AR, Nan H. Epidemiology of colorectal cancer. *Int J Mol Epidemiol Genet* 2016; 7:105-14.
- Mehrabani D, Almasi-Hashiani A. Evaluation of the 5-year survival rate and demographic factors in colorectal cancer patients. *J Zanj Univ Med Sci* 2012; 20:12-9. (Persian)

- 27.Saki Malehi A, Hajizade E, Fatemi R. Evaluation of prognostic variables for classifying the survival in colorectal patients using the decision tree. *Iran J Epidemiol* 2012; 8:13-9. (Persian)
- 28.Saki Malehi A, Hajizadeh E, Ahmadi K. Weibull Frailty model in survival analysis: an application to colorectal cancer patients. *J Statist Sci* 2012; 6:69-82. (Persian)
- 29.Ryuk JP, Choi GS, Park JS, Kim HJ, Park SY, Yoon GS, et al. Predictive factors and the prognosis of recurrence of colorectal cancer within 2 years after curative resection. *Ann Surg Treat Res* 2014; 86:143-51.
- 30.O'Connell MJ, Campbell ME, Goldberg RM, Grothey A, Seitz JF, Benedetti JK, et al. Survival following recurrence in stage II and III colon cancer: findings from the ACCENT data set. *J Clin Oncol* 2008; 26:2336-41.
- 31.Denlinger CS, Barsevick AM. The challenges of colorectal cancer survivorship. *J Natl Compr Cancer Netw* 2009; 7:883-93.

Original Article

Determining Related Factors to Survival of Colorectal Cancer Patients Using Cox Regression

Received: 21/06/2018 - Accepted: 21/09/2018

Samaneh Sabouri¹
Habibollah Esmaily²
Soudabeh Shahid Sales³
Mehdi Emadi⁴

¹ Department of Epidemiology and Biostatistics, school of health, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran

² Department of Epidemiology and Biostatistics, Social Determinants of Health Research center, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran

³ Associate Professor of Radiation Oncology, Cancer Research Center, Mashhad University of Medical Sciences

⁴ Associate Professor of Statistics, Faculty of Mathematical sciences, Ferdowsi University of Mashhad, Mashhad, Iran

* Department of Epidemiology and Biostatistics, school of health, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran

Tel: 09156249981

Email: sabouris931@mums.ac.ir

Abstract

Introduction

Colorectal cancer (CRC) is the third common cancer worldwide and its death rate is increasing in Iran. The present study was conducted with the purpose of determining related factors to CRC patients' survival using Cox regression model.

Methods

In a historical cohort, we examined 404 subjects who were diagnosed with CRC and referred to Omid Hospital in Mashhad from 2006 through 2011. First demographic and clinical information of patients were gathered and then followed until September 2016. In this study, Cox regression was utilized to investigate related factors to CRC patients' survival. For statistical analysis SPSS software was applied and significant level was 0.05.

Results

In this research, 217 men (53.7%) and 187 women (46.3%) were studied. The mean±sd of subjects' age was 56.4±14.7 years and 3-year, 5-year and 7-year survival rates of patients were 0.60, 0.50 and 0.48 respectively. In this study, the median (95% confidence interval) of survival times was calculated 5.48 (3.07, 7.90). According to Cox regression model, BMI ($p=0.024$), first treatment ($p=0.019$), stage ($p<0.0001$) and relapse ($p=0.002$) were related to patients' survival.

Conclusion

Numerous studies are conducted for survival analysis of CRC patients that they differ in results in some cases. Doing more researches, applying other statistical analysis methods is suggested; therefore, with identifying related factors to patients' survival we can contribute suitable medical resources to high risk patients.

Keywords

Colorectal Cancer (CRC), Survival Analysis, Cox Regression.

Acknowledgement: There is no conflict of interest.