

مقایسه اثر عوامل خطر شاخص توده بدنی، مرحله پاتولوژیک و عوامل وراثتی بر بقای سرطان‌های کولون و رکتال: مدل شکنندگی مخاطره‌های رقیب

محمد اصغری جعفرآبادی^۱، ابراهیم حاجی‌زاده^۲، انوشیروان کاظم‌نژاد^۳، سید رضا فاطمی^۴

^۱ در زمان اجرای پژوهش: دانشجوی دوره دکتری آمار زیستی دانشگاه تربیت مدرس، تهران. نشانی فعلی: استادیار آمارزیستی، دانشکده بهداشت و تغذیه دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی، درمانی تبریز، ایران

^۲ دانشیار گروه آمارزیستی، دانشکده علوم پزشکی دانشگاه تربیت مدرس، تهران، ایران

^۳ استاد گروه آمارزیستی، دانشکده علوم پزشکی دانشگاه تربیت مدرس، تهران، ایران

^۴ استادیار مرکز تحقیقات گوارش و بیماری‌های کبد دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، ایران

نویسنده مسئول: ابراهیم حاجی‌زاده، آدرس: تهران، تقاطع جلال آل احمد و چمران، دانشگاه تربیت مدرس، دانشکده‌ی علوم پزشکی، گروه آمارزیستی. تلفن: ۰۲۱۸۲۸۳۸۱۰، نامبر:

۸۲۸۴۵۵۵، پست الکترونیک: hajizadeh@modares.ac.ir

تاریخ دریافت: ۱۳۸۸/۸/۱۲؛ پذیرش: ۱۳۸۹/۳/۱

مقدمه و اهداف: عوامل تشخیصی سرطان کورکتال درک دقیقی از دو سرطان کولون و رکتوم و عوامل مخاطره‌ی مؤثر بر آن فراهم

نمی‌کند. هدف از این مطالعه، مقایسه‌ی عوامل خطر مؤثر بر بقای بیماران بین سرطان‌های فوق است.

روش کار: داده‌های ۱۲۱۹ بیمار مبتلا به سرطان‌های کولون و رکتال به تشخیص گزارش پاتولوژی مرکز تحقیقات گوارش و بیماری‌های کبد دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، طی دی‌ماه ۱۳۸۳ تا مهرماه ۱۳۸۷، با مدل شکنندگی بقای پارامتری، تحلیل شدند.

نتایج: در تحلیل یک متغیره، برای سن حین تشخیص، جنسیت، وضعیت تأهل، نژاد و سطح تحصیلات، بقای بیماران مبتلا به سرطان کولون بین تقریباً نصف تا حدود یک چهارم برابر و برای شاخص توده‌ی بدنی (BMI: Body Mass Index)، سابقه مصرف الکل، بیماری التهابی روده (IBD: Inflammatory Bowel Disease)، سابقه فامیلی ابتلا به سرطان و مرحله‌ی پاتولوژیک تومور به صورت معنی‌داری (بین ۰/۱۲ تا ۰/۵۶ برابر) کوتاه‌تر از بیماران مبتلا به سرطان رکتال حاصل شد. در تحلیل چند متغیره برای سن حین تشخیص، تفاوت معنی‌داری بین کولون و رکتوم مشاهده شد، اما برای عوامل BMI، سابقه مصرف الکل و IBD و مرحله پاتولوژیک این تفاوت معنی‌دار نبود. وضعیت بقای تعدیل شده و بقای ۱، ۲، ۳، ۴ و ۵ ساله بیماران مبتلا به سرطان رکتال بهتر از وضعیت بقای بیماران مبتلا به سرطان کولون بود.

نتیجه‌گیری: برای عوامل خطر مورد بررسی، بین کولون و رکتوم تفاوت وجود دارد، بنابراین اطلاعات حاصل از ارزیابی اختصاصی کولون و رکتوم می‌تواند در مطالعه مکانیسم‌های مولکولی، طراحی کارآزمایی‌های بالینی، تشخیص بهتر بیماری و یا تجویز درمان مطلوب و اختصاصی مفید باشد.

واژگان کلیدی: کولون، رکتال، عوامل تشخیصی، بقا، شکنندگی، مخاطره‌های رقیب

مقدمه

کشور ما است. عوامل خطر زیادی زمینه‌ساز سرطان کولورکتال هستند که عبارت است از: سن، جنس، تأهل، تفاوت‌های قومی و نژادی (۲۰-۳۴، ۹، ۱۳-۳۰). همچنین مصرف متوسط تا زیاد الکل و شاخص توده بدنی (BMI) با افزایش در کارسینوما و آدنومای روده‌ی بزرگ، که زمینه‌ساز سرطان شناخته شده‌اند، رابطه دارد (۳۹-۱۵، ۲۱-۱۵). علاوه بر عوامل خطر مربوط به سبک زندگی، برخی

سرطان کولورکتال سومین سرطان شایع در سراسر جهان (۱)، و پنجم و سوم سرطان شایع در مردان و زنان در ایران می‌باشد (۲). میزان بروز سرطان کولورکتال نیز در حال افزایش است (۹-۳). در سال‌های اخیر، بروز این سرطان در ایران افزایش یافته (۱۰)، به ویژه در بیماران جوان بیش از حد انتظار است (۱۲-۱۰) و این مورد یکی از مهم‌ترین مشکلات و تهدیدهای بهداشت عمومی در

پیش فرض بر اساس داده‌ها قابل ارزیابی نیست، پارامتر شکنندگی به مدل اضافه شد.

روش کار

داده‌ها از بخش پایگاه اطلاعاتی بخش ثبت سرطان کولورکتال مرکز تحقیقات گوارش و بیماری‌های کبد دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی 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 در این مطالعه شرکت نمودند.

مدت زمان پیگیری بیماران از زمان تشخیص بیماری آن‌ها تا اول مهر ماه ۱۳۸۷ تعیین گردید که در این زمان افراد یا پیشامد مرگ را تجربه نموده و یا زنده مانده بودند (سانسور شده بودند). زمان شروع مطالعه، اول دی ماه ۱۳۸۲ در نظر گرفته شد. از طریق تماس تلفنی مرگ و یا زنده بودن بیماران از بستگان فرد بیمار پرسیده شد. برای همه بیماران و بر اساس اطلاعات موجود در پرونده بیمارستانی، مشخصه‌های جمعیت شناختی شامل سن، هنگام تشخیص، جنسیت، نژاد، وضعیت تأهل و سطح تحصیلات و ویژگی‌های بالینی شامل BMI، سابقه مصرف الکل، FAP، HNPCC، IBD، سابقه فامیلی ابتلا به سرطان و مرحله پاتولوژیک تومور آن‌ها استخراج و در پایگاه اطلاعاتی مرکز ثبت گردید و در تحلیل از آن‌ها استفاده شد. متغیرهای کمی به صورت رسته‌ای تعریف و به صورت نشان‌گر در تحلیل‌ها وارد شدند. مرحله پاتولوژیک تومور به صورت مراحل اولیه (شامل I و II) و پیشرفته (شامل III، IV) مبتنی بر سیستم AJCC از دسته بندی TNM تعریف شد (۵۲). بر اساس توپوگرافی روده‌ی بزرگ، بخش‌های کولون و رکتوم جدا گردیدند تا سرطان‌های اختصاصی این دو بخش را تعریف نمایند.

تحلیل آماری

زمان بقا بر حسب ماه محاسبه شد و به صورت میانگین (\pm انحراف معیار) گزارش شد. احتمال بقا به صورت ویژه علت محاسبه شد (۵۳). عوامل تشخیصی معنی‌دار ($p < 0.05$) در تحلیل یک متغیره، در مرحله بعدی وارد تحلیل چند متغیره شدند. مبنای نظری استفاده شده در این مقاله، بسطی از نتیجه مقاله‌ی فینکلشترین و اسالوا (۲۰۰۸) (۵۴) است. برای این منظور، مدل مبنایی

از عوامل ژنتیکی مانند سابقه فامیلی ابتلا به سرطان کولون یا رکتال، بیماری التهابی روده (IBD)، FAP و HNPCC نیز نقش مهمی در افزایش خطر ابتلا به سرطان کولون دارند (۴۷-۴۸، ۳۸، ۴۰، ۹).

به هر حال، نقش این عوامل خطر در بقای بیماران مبتلا به سرطان کولورکتال، به زیر بخش آناتومیک این سرطان وابسته است (۵، ۴۸)، به طوری که عوامل خطر برای سرطان کولورکتال به عنوان یک سرطان واحد، ممکن است با عوامل خطر اختصاصی برای سرطان‌های کولون و رکتال به صورت جداگانه، متفاوت باشند. اگر چه رابطه بین زیر بخش‌های آناتومیک سرطان کولورکتال با عوامل خطر آن از طریق برخی مطالعات بررسی شده است (۵۱-۴۸، ۴۸)، با این وجود تعداد اندکی از این مطالعات به مقایسه بین کولون و رکتوم پرداخته‌اند (۳۸). به خصوص مطالعه‌ای برای مقایسه میزان بقای بیماران مبتلا به سرطان‌های کولون و رکتال از دیدگاه مخاطره‌های رقیب صورت نگرفته است. مخصوصاً در ایران که چنین مطالعه‌ای به صورت کلی انجام نشده است. بنابراین برای درک بیشتر از شباهت‌ها و تفاوت‌های بین کولون و رکتوم بر زمان بقا، لازم است برآورد میزان خطر این دو زیر بخش آناتومیک سرطان کولورکتال با یکدیگر مقایسه شوند. هدف از انجام این مطالعه، مقایسه عوامل خطر BMI، مرحله پاتولوژیک و عوامل وراثتی بین دو سرطان کولون و رکتال، به عنوان دو علت رقیب مرگ و میر، از طریق مدل‌سازی‌های یک متغیره و چند متغیره بقا، در قالب الگوی زمانی شتابنده (AFT) و با انجام تصحیح مدل توسط پارامتر شکنندگی است.

مدل‌سازی به این دلیل در قالب مدل‌های پارامتری تحلیل بقا مناسب است که بکارگیری توزیع نظری داده‌ها، یعنی اطلاعی که در داده‌ها نهفته است، نوسانات ناشی از خطاهای نمونه‌گیری را هموار نموده و در صورت انطباق داده‌ها با توزیع نظری، در مقایسه با مدل متداول کاکس، برآوردهای مطلوب‌تری ارائه می‌دهد. مزیت دیگر این مدل در مقایسه با مدل کاکس، عدم نیاز آن به برقراری پیش فرض متناسب بودن خطرهای است که ممکن است در مطالعاتی که مشابه با مطالعه‌ی حاضر در آن‌ها پیگیری وجود دارد، این پیش فرض برقرار نباشد (۵۵). ارائه نتایج با رویکرد AFT دارای این مزیت است که به جای پرداختن به میزان خطر رخداد مرگ، به طور مستقیم کمیت مورد علاقه «احتمال بقای» بیماران را هدف قرار می‌دهد که به لحاظ بالینی این کمیت، حائز اهمیت است. همچنین برای تصحیح مشکل عدم برقراری پیش فرض ناآگاهی‌بخش بودن سانسورها، که در بحث مخاطره‌های رقیب این

$$L = \prod_{i=1}^n [f(t_i)]^{\delta_i} [S(t_i)]^{1-\delta_i} = \prod_{i=1}^n [h(t_i)]^{\delta_i} [S(t_i)]$$

(۵۹) عبارت زیر حاصل می‌شود:

(۳)

$$L(\lambda, \rho, \theta, \beta | z_i) = \prod_{i=1}^n \{ [h(t_i) z_i \exp(x_i' \beta)]^{\delta_i} \exp[-H(t_i) z_i \exp(x_i' \beta)] \}$$

در مرحله بعدی با اعمال توزیع گاما (۳) به عنوان تصحیح پارامتر شکنندگی در تابع (۴)، تابع درست‌نمایی حاشیه‌ای زیر حاصل می‌شود:

$$L_{\text{marg}}(\lambda, \rho, \theta, \beta | z_i) = \int_0^{\infty} \prod_{i=1}^n \{ [h(t_i) z_i \exp(x_i' \beta)]^{\delta_i} \times \exp[-H(t_i) z_i \exp(x_i' \beta)] \} \times \frac{z^{1/\theta-1} \exp(-z/\theta)}{\theta^{1/\theta} \Gamma(1/\theta)} dz$$

(۴)

پس از یک مرحله انتگرال‌گیری بر حسب متغیر شکنندگی Z ، و اعمال لگاریتم روی عبارت حاصل، لگاریتم تابع درست‌نمایی حاشیه‌ای به صورت زیر حاصل شد:

(۵)

$$l_{\text{marg}}(\lambda, \rho, \theta, \beta) = d \log \theta - \log \Gamma(1/\theta) + \log \Gamma(d + 1/\theta) - (d + 1/\theta) \log(1 + \theta \sum_{i=1}^n H(t_i) \exp(x_i' \beta)) + \sum_{i=1}^n \delta_i [x_i' \beta + \log h(t_i)]$$

برای برآورد پارامتر شکنندگی، پارامتر توزیع ویبول محاسبه ضرایب رگرسیونی، تابع فوق باید ماکسیمم گردد که برای این منظور از مشتق‌های مرتبه اول نسبت به تمام پارامترها استفاده می‌شود. برای محاسبه خطای معیار پارامترها، بر اساس مشتق‌های مرتبه دوم ماتریس هسیان و سپس ماتریس اطلاعات فیشر محاسبه و در نهایت این ماتریس معکوس شده و ماتریس واریانس-کواریانس را نتیجه می‌دهد که جذر عناصر روی قطر آن، خطای معیار پارامترها را نتیجه می‌دهد (۵۷). مدل سازی در قالب مدل‌های پارامتری تحلیل بقا انجام شد برای بررسی انطباق توزیع زمان بقا با هر یک از توزیع‌های معرفی شده از نمودار احتمال توزیع استفاده شد. نتایج با رویکرد AFT ارائه شد. بر اساس مدل انتخابی و برای هر یک از عوامل وارد شده در مدل، نسبت زمانی بقا (بقای) و

$$h_i(t/x) = h(t) \exp(x_i' \beta)$$

در نظر گرفته می‌شود که در آن تابع خطر، $h_i(t/x)$ تابع خطر پایه، $h(t)$ بردار عوامل تشخیصی و β بردار ضرایب رگرسیونی است. در صورتی که خطر پایه بر اساس یک توزیع آماری و به صورت پارامتری برآورد نگردد مدل خطرهای متناسب^۱ (PH) کاکس را نتیجه می‌دهد که مدلی نیمه پارامتری است (۵۵) در صورتی که این تابع بر اساس یک توزیع پارامتری انتخاب شود مدل‌های پارامتری را نتیجه می‌دهد که شامل مدل‌های نمایی (با تابع خطر پایه λ)، ویبول (با تابع خطر پایه $\lambda \rho t^{\rho-1}$)،

لگ-نرمال (با تابع خطر پایه $\frac{1}{(\gamma \pi)^{1/2}} \exp[-\frac{1}{2\gamma} (\ln(t) - \mu)^2] / [1 - \Phi(\frac{\ln(t) - \mu}{\sqrt{\gamma}})]$)

لگ‌جستیک (با تابع خطر پایه $\frac{\exp(\alpha) \kappa t^{\kappa-1}}{(1 + \exp(\alpha) t^{\kappa})^2}$) و گمپرتز (با تابع خطر پایه $\lambda \exp(\gamma t)$) می‌باشند. در این مرحله ابتدا مدل‌های پارامتری تحلیل بقا با مدل PH کاکس و همچنین با یکدیگر مقایسه و توسط معیار اطلاع آکائیک^۲ (AIC) (۵۶) و میزان انطباق توزیع داده‌ها با توزیع‌های مزبور، بهترین مدل انتخاب و نتایج ارزیابی عوامل تشخیصی حاصل گردید.

همچنین برای تصحیح مشکل عدم برقراری پیش‌فرض ناآگاهی‌بخش بودن سانسورها، که در بحث مخاطره‌های رقیب این پیش‌فرض بر اساس داده‌ها قابل ارزیابی نیست، پارامتر شکنندگی^۳ به مدل اضافه شد که در این صورت مدل پایه به صورت زیر تغییر می‌کند (۵۷):

$$h_i(t/x) = h(t) z_i \exp(x_i' \beta) \quad (۱)$$

توزیع گاما یک انتخاب عملی مناسب برای متغیر شکنندگی است (۵۸):

$$f_Z(z) = \frac{z^{1/\theta-1} \exp(-z/\theta)}{\theta^{1/\theta} \Gamma(1/\theta)} \quad (۲)$$

میانگین این توزیع برابر ۱ و واریانس آن برابر θ است. با قرار دادن متغیر تصادفی شکنندگی Z در تابع درست‌نمایی مبتنی بر مدل (۲)، یعنی

^۱Proportional Hazards

^۲Akaike Information Criteria

^۳Frailty

رابطه معنی‌داری نشان دادند ($p < 0/05$). نتایج ارزیابی ویژگی‌های کلینیکی و پاتولوژیک نشان داد که در بیماران مبتلا به سرطان کولون متغیرهای BMI، سابقه مصرف الکل، IBD و مرحله پاتولوژیک تومور معنی‌دار بودند ($p < 0/05$)، ولی سایر ویژگی‌های بالینی شامل FAP، HNPCC و سابقه فامیلی ابتلا به سرطان معنی‌دار نبودند ($p > 0/05$). همچنین، نتایج حاصل از بررسی بیماران مبتلا به سرطان رکتال نشان داد که متغیرهای BMI و سابقه فامیلی ابتلا به سرطان معنی‌دار بودند ($p < 0/05$)، ولی متغیرهای سابقه مصرف الکل، FAP، HNPCC، IBD و مرحله پاتولوژیک تومور معنی‌دار نبودند ($p > 0/05$). در مرحله‌ی بعدی، متغیرهای معنی‌دار حاصل از این آزمون در تحلیل چندمتغیره وارد شدند.

در این مرحله ابتدا مدل‌های مختلف بررسی و مقدار AIC برای مدل‌های رگرسیونی کاکس (۷۰۱/۱۲)، ویبول (۵۱۴/۰۲)، نمایی (۵۲۰/۱۱)، لگ نرمال (۵۱۴/۷۳)، لگ لجستیک (۵۱۳/۰۵) و گمپترز (۵۲۰/۵۲) محاسبه گردید. با توجه به این که مقدار این شاخص برای مدل‌های لگ‌لجستیک، ویبول و لگ‌نرمال نسبت به سایر مدل‌ها کوچک‌تر بود، در مرحله‌ی نخست این سه مدل به عنوان کاندیداهای برآزش مدل به داده‌ها انتخاب شدند. در مرحله‌ی بعدی میزان انطباق توزیع زمان‌های مشاهده بقا با توزیع‌های نظری مزبور با استفاده از نمودارهای احتمال نرمال (نمودار شماره ۱)، بررسی شد. در این مورد با توجه به دو موضوع زیر مدل رگرسیونی ویبول انتخاب گردید: اول این که میزان همبستگی بین امتیازهای نظری و زمان مشاهده شده بقا برای مدل رگرسیونی ویبول (کولون = ۰/۹۹ و رکتوم = ۰/۹۹) در مقایسه با مدل‌های لگ‌لجستیک (کولون = ۰/۹۹ و رکتوم = ۰/۹۸) و لگ‌نرمال (کولون = ۰/۹۹ و رکتوم = ۰/۹۶) بالاتر بود و دوم این که میزان انطباق توزیع ویبول در مقایسه با دو توزیع دیگر (که به نوعی یک انحنای داسی شکل مخصوصاً در مورد داده‌های رکتوم در آن‌ها دیده می‌شود) هم در خط مرکزی نمودار احتمال نرمال و هم به لحاظ قرار گرفتن نقاط در داخل فاصله اطمینان بیشتر بود. با استفاده از این مدل و با اعمال رویکرد L-M متغیرهای معنی‌دار در مرحله تحلیل یک متغیره در مدل قرار گرفتند و برای تصحیح وابستگی مشاهدات در این رویکرد و وابستگی علت‌ها پارامتر شکنندگی گاما نیز به این مدل اضافه شد که نتایج این پارامتر معنی‌دار نشان داد $P = 0/034$ ، $\chi^2(1) = 4/33$ ، $\lambda = 2/30$ مقدار پارامتر). همچنین مقدار شاخص C هارل نیز برای مدل برابر ۰/۷۸ به دست آمد که توافق قابل قبولی را بین مشاهدات و نتایج حاصل

فاصله اطمینان ۹۵ درصدی آن ارائه گردید. همچنین برای مقایسه‌ی نسبت‌های زمانی در دو زیر بخش کولون و رکتوم، دستور "lincom" به کار رفت که این دستور شاخص‌های مورد نیاز برای مقایسه‌ی دو نسبت زمانی را با استفاده از روش دلتا محاسبه می‌کند (۶۰). شاخص C هارل^۱ برای تعیین میزان توافق بین مشاهدات و نتایج حاصل از مدل ارائه گردید که فرمول آن به صورت $C = (E + T/2) / P$ است که در آن E تعداد مورد انتظار ترتیب‌های زمانی، T تعداد نقاط زمانی با رخداد بیش از یک پیشامد و P تعداد زوج نقاطی است که توافق آن‌ها با یکدیگر بررسی می‌شود. مقادیر بزرگ آن ($C > 0/5$) کفایت مدل انتخابی را برای ارزیابی داده‌ها نشان می‌دهد (۶۱). سطح معنی‌داری ۰/۰۵ در نظر گرفته شد. برای تجزیه و تحلیل داده‌ها از نرم افزارهای STATA 10 و Minitab 15 استفاده شد.

یافته‌ها

میانگین زمان پیگیری (\pm انحراف معیار) برابر ۲۶/۳۵ ($\pm 25/27$) و ۲۳/۸۸ ($\pm 20/56$) ماه و همچنین میانسه (IQR)^۲ زمان پیگیری برابر ۲۱/۱ ($\pm 26/89$) و ۲۰/۲۷ ($\pm 21/00$) ماه به ترتیب برای سرطان‌های کولون و رکتال بود. میانگین سن حین تشخیص بیماران برابر ۵۳/۵۶ ($\pm 14/21$) سال برای بیماران مبتلا به سرطان کولون و ۵۵/۰۳ ($\pm 37/63$) برای بیماران مبتلا به سرطان رکتال بود. از میان بیماران مبتلا به سرطان کولون تعداد ۲۲۳ (۱۹/۷٪) آن‌ها فوت نمودند. در این بیماران بقای ۱، ۲، ۳، ۴ و ۵ ساله به ترتیب عبارت بود از ۹۱/۷٪، ۸۳/۷٪، ۷۵/۹٪، ۶۹/۰٪ و ۶۳/۶٪. همچنین در بین بیماران مبتلا به سرطان رکتال تعداد ۱۲۱ نفر (۱۱/۴٪) فوت نمودند در این بیماران زمان بقای ۱، ۲، ۳، ۴ و ۵ ساله به ترتیب عبارت بود از ۹۶/۰٪، ۹۱/۲٪، ۸۴/۰٪، ۷۸/۲٪ و ۷۶٪. ویژگی‌های دموگرافیک و بالینی و نتایج آزمون یک متغیره برای مقایسه‌ی گروه‌های تعریف شده به طور اختصاصی برای دو سرطان کولون و رکتال به ترتیب در جداول شماره ۱ و ۲ آورده شده است:

از میان متغیرهای دموگرافیک، متغیرهای سن حین تشخیص و نژاد با بقای بیماران مبتلا به سرطان کولون رابطه معنی‌داری داشتند ($p < 0/05$). همچنین متغیرهای جنسیت، وضعیت تأهل، نژاد و سطح تحصیلات با بقای بیماران مبتلا به سرطان رکتال

^۱ Harrel C

^۲ Interquartilr Range

جدول شماره ۱- ویژگی‌های دموگرافیک و بالینی - پاتولوژیک بیماران مبتلا به سرطان‌های کولون و رکتال و نتایج آزمون یک متغیره (تعدیل نشده) با رویکرد L-M

ویژگی‌ها	رده‌ها	سرطان کولون		سرطان رکتال	
		تعداد (%)	P-value*	تعداد (%)	P-value*
سن حین تشخیص	> ۴۵	۲۴۱ (۳۰)	-----	۱۸ (۳۰)	-----
	۴۵-۶۵	۳۷۳ (۴۷)	۰/۰۴۰	۱۷۶ (۴۵)	۰/۱۴۶
	< ۶۵	۱۸۸ (۲۳)	۰/۰۰۲	۹۸ (۲۵)	۰/۹۵۲
جنسیت	مرد	۴۷۲ (۵۹)	-----	۲۴۸ (۶۳)	-----
	زن	۳۳۰ (۴۱)	۰/۹۷۰	۱۴۴ (۳۷)	< ۰/۰۰۰۱
وضعیت تاهل	مجرد	۳۲ (۴)	-----	۲۲ (۶)	-----
	متاهل	۷۲۹ (۹۶)	۰/۴۷۴	۳۴۴ (۹۴)	۰/۰۰۳
	فارس	۳۶۷ (۵۱)	-----	۱۸۰ (۵۳)	-----
نژاد	کرد	۵۹ (۸)	۰/۱۱۰	۲۶ (۸)	۰/۸۶۵
	لر	۵۶ (۸)	۰/۶۲۱	۲۳ (۷)	۰/۰۲۰
	ترک	۱۵۸ (۲۲)	۰/۹۸۱	۶۹ (۲۰)	۰/۰۶۰
	سایر	۷۹ (۱۱)	۰/۰۴۳	۴۴ (۱۳)	۰/۲۷۱
	بی‌سواد	۱۵۷ (۲۵)	-----	۸۱ (۲۹)	-----
سطح تحصیلات	راهنمایی	۲۰۸ (۳۳)	۰/۴۹۶	۸۵ (۳۰)	۰/۰۲۱
	دبیرستان	۱۵۵ (۲۵)	۰/۳۹۶	۶۷ (۲۴)	۰/۰۰۵
	دانشگاهی	۱۰۴ (۱۷)	۰/۹۷۷	۵۰ (۱۸)	۰/۰۱۷
BMI	۱۸/۵ >	۴۵ (۹)	۰/۰۲۴	۲۷ (۱۰)	۰/۵۰۴
	۲۵ - ۲۹/۹	۱۷۰ (۳۳)	۰/۰۰۲	۷۷ (۲۸)	< ۰/۰۰۰۱
	< ۳۰	۴۶ (۹)	۰/۷۵۴	۲۱ (۸)	۰/۰۲۶
سابقه مصرف الکل	هیچ‌وقت	۶۸۴ (۹۱)	-----	۳۳۱ (۹۲)	-----
	مصرف قبلی یا فعلی	۷۱ (۹)	۰/۰۰۹	۲۷ (۸)	۰/۰۵۱
FAP	خیر	۲۵۵ (۹۹)	-----	۷۳ (۹۷)	-----
	بلی	۳ (۱)	۰/۶۷۹	۲ (۳)	۰/۸۷۵
HNPCC	خیر	۱۳۶ (۸۳)	-----	۵۱ (۹۱)	-----
	بلی	۲۸ (۱۷)	۰/۶۹۰	۵ (۹)	۰/۰۵۹
IBD	خیر	۲۹۶ (۹۷)	-----	۱۰۲ (۹۸)	-----
	بلی	۱۰ (۳)	۰/۰۰۶	۲ (۲)	۰/۸۷۳
سابقه فامیلی ابتلا به سرطان	خیر	۴۶۶ (۶۰)	-----	۲۵۵ (۶۹)	-----
	بلی	۳۰۸ (۴۰)	۰/۳۰۸	۱۱۴ (۳۱)	۰/۰۰۶
مرحله‌ی پاتولوژیک تومور	اولیه (I و II)	۳۱۳ (۵۲)	-----	۱۱۸ (۴۶)	-----
	پیشرفته (III و IV)	۲۹۰ (۴۸)	< ۰/۰۰۰۱	۱۴۱ (۵۴)	۰/۰۶۲

* بر اساس مدل L-M تعدیل نشده

£ رده‌ی مرجع (برای مدل رگرسیونی تعدیل نشده‌ی (یک متغیره‌ی) ویبول)

است:

براساس یافته‌های حاصل از مدل رگرسیونی ویبول چندمتغیره برای بیماران مبتلا به سرطان کولون، متغیرهای BMI، سابقه مصرف الکل، IBD و مرحله پاتولوژیک تومور، با احتمال بقا رابطه

از این مدل در پیشگویی پیامد مرگ ناشی از سرطان نشان می‌دهد. با اعمال تصحیح (تعدیل) روی پارامتر شکنندگی، نتایج حاصل از مدل رگرسیونی ویبول به طور اختصاصی برای بیماران مبتلا به سرطان‌های کولون و رکتال در جدول شماره ۲ آورده شده

جدول شماره ۲- نتایج حاصل از مدل چند متغیره L-M برای عوامل تشخیصی معنی دار از تحلیل یک متغیره

ویژگی‌ها	رده‌ها	سرطان کولون			سرطان رکتال		
		P-value ^b	%۹۵ CI	HR ^a	P-value ^b	%۹۵ CI	HR ^a
سن حین تشخیص	> ۴۵			*۱			*۱
	۴۵-۶۵	۱/۱۶	(۰/۱۲-۲/۱۲)	۰/۶۲۲	۰/۳۵	(۰/۱۴-۰/۸۵)	۰/۲۰
	< ۶۵	۰/۹۳	(۰/۴۱-۲/۰۹)	۰/۸۶۳	۱/۰۹	(۰/۲۹-۴/۱۱)	۰/۸۹۸
جنسیت	مرد			*۱			*۱
	زن	۰/۹۶	(۰/۵۲-۱/۷۴)	۰/۸۸۲	۰/۸۴	(۰/۴۱-۱/۷۱)	۰/۶۳۱
وضعیت تاهل	مجرد			*۱			*۱
	متاهل	۰/۹۶	(۰/۵۲-۱/۷۴)	۰/۸۸۲	۰/۸۴	(۰/۴۱-۱/۷۱)	۰/۶۳۱
گروه قومی	فارس			*۱			*۱
	کرد	۰/۸۵	(۰/۲۹-۲/۵۲)	۰/۷۶۹	۰/۴۴	(۰/۱۳-۱/۵۴)	۰/۲۰۲
	لر	۰/۶۳	(۰/۲۲-۱/۸۳)	۰/۳۹۳	۰/۸۰	(۰/۱۶-۴/۰۳)	۰/۷۸۷
	ترک	۱/۴۹	(۰/۶۱-۳/۶۴)	۰/۳۸۴	۰/۸۲	(۰/۳۰-۲/۳۶)	۰/۶۹۴
	سایر	۰/۸۰	(۰/۳۸-۱/۶۹)	۰/۵۵۸	۱/۰۰	(۰/۳۵-۲/۹۲)	۰/۹۹۶
سطح تحصیلات	بی سواد			*۱			*۱
	راهنمایی	۱/۲۰	(۰/۵۵-۲/۶۲)	۰/۷۶۹	۲/۷۳	(۰/۸۸-۸/۴۹)	۰/۰۸۲
	دبیرستان	۱/۴۶	(۰/۶۷-۳/۲۲)	۰/۳۹۳	۳/۹۰	(۱/۱۷-۱۳/۰)	۰/۰۲۷
	دانشگاهی	۱/۲۵	(۰/۵۷-۲/۷۶)	۰/۳۸۴	۲/۲۸	(۰/۸۷-۵/۹۶)	۰/۰۹۵
BMI	۱۸/۵ >	۰/۴۲	(۰/۱۹-۰/۹۲)	۰/۰۲۹	۰/۶۹	(۰/۲۵-۱/۹۲)	۰/۴۷۲
	۲۵ - ۲۹/۹	۱/۸۹	(۱/۰۱-۳/۵۴)	۰/۰۴۷	۳/۹۳	(۱/۴۸-۱۰/۵)	۰/۰۰۶
	< ۳۰	۱/۲۱	(۰/۴۰-۳/۶۷)	۰/۷۳۳	۱/۴۲	(۰/۳۶-۵/۵۹)	۰/۶۱۴
سابقه مصرف الکل	هیچ وقت			*۱			*۱
	مصرف قبلی یا فعلی	۰/۴۴	(۰/۲۱-۰/۹۲)	۰/۰۳۰	۱/۷۶	(۰/۴۶-۶/۷۱)	۰/۴۰۹
IBD	خیر			*۱			*۱
	بلی	۰/۱۴	(۰/۰۴-۰/۴۸)	۰/۰۰۲	۰/۳۸	(۰/۰۴-۳/۲۰)	۰/۳۷۱
مرحله‌ی پاتولوژیک تومور	اولیه (I و II)			*۱			*۱
	پیشرفته (III و IV)	۰/۴۸	(۰/۲۸-۰/۸۳)	۰/۰۰۹	۰/۴۰	(۰/۲۰-۰/۸۱)	۰/۰۱۱

^a رده مرجع

^a میزان خطر (Hazard Ratio) چند متغیره

^b بر اساس مدل L-M تعدیل شده

در تحلیل یک متغیره و چند متغیره، برای رده سنی ۴۴-۴۵ سال سن حین تشخیص، بین دو زیر بخش کولون و رکتوم تفاوت معنی داری وجود داشت؛ در تحلیل یک متغیره، نسبت زمانی بقای بیماران مبتلا به سرطان کولون تقریباً نصف بقای بیماران مبتلا به سرطان رکتال بود (TR(C/R)=۰/۵۷)^۱ (نسبت زمانی کولون به

معنی داری داشتند (p<۰/۰۵). همچنین برای بیماران مبتلا به سرطان رکتال، متغیره‌های سن حین تشخیص، سطح تحصیلات، BMI و مرحله پاتولوژیک تومور با احتمال بقا رابطه معنی داری نشان دادند (p<۰/۰۵) ولی سایر متغیره‌ها معنی دار نبودند (p>۰/۰۵). به علاوه، متغیره سابقه فامیلی که در مرحله تحلیل یک متغیره معنی دار بود، در این مرحله به دلیل ایجاد مشکل هم خطی، در مدل چند متغیره وارد نشد.

^۱ Colon to Rectum Time Ratio

جدول شماره ۳- نتایج مقایسه‌ی نسبت خطرهای تعدیل‌نشده و تعدیل‌شده بین کولون و رکتوم برای متغیرهای دموگرافیک و کلینیکی - پاتولوژیک

ویژگی‌ها	شاخص‌های تعدیل‌نشده (کولون/رکتوم)		شاخص‌های تعدیل‌شده (کولون/رکتوم)	
	HR ^a (C/R) ^b	95% CI ^c (C/R) ^b	HR ^a (C/R) ^b	95% CI ^c (C/R) ^b
سن حین تشخیص				
۶۵-۴۵	۰/۵۷	(۰/۴۰ - ۰/۸۰)	۳/۳۴	(۱/۱۵ - ۹/۷۴)
۶۵ <	۰/۵۷	(۰/۳۵ - ۰/۹۱)	۰/۸۵	(۰/۱۸ - ۴/۰۶)
جنسیت (زن)				
وضعیت تاهل (متاهل)	۰/۵۴	(۰/۴۲ - ۰/۷۰)	۰/۷۱	(۰/۱۷ - ۲/۹۰)
گروه قومی				
کرد	۰/۵۷	(۰/۲۴ - ۱/۴۰)	۱/۹۱	(۰/۳۸ - ۹/۶۲)
لر	۰/۲۶	(۰/۰۹ - ۰/۸۱)	۰/۷۸	(۰/۱۲ - ۵/۲۰)
ترک	۰/۶۵	(۰/۳۸ - ۱/۱۲)	۱/۸۲	(۰/۴۹ - ۶/۸۲)
سایر	۰/۴۷	(۰/۲۴ - ۰/۹۱)	۰/۷۸	(۰/۲۲ - ۲/۹۰)
سطح تحصیلات				
راهنمایی	۰/۵۲	(۰/۳۲ - ۰/۸۳)	۰/۴۴	(۰/۱۲ - ۱/۶۴)
دبیرستان	۰/۵۷	(۰/۳۲ - ۱/۰۳)	۰/۳۶	(۰/۱۰ - ۱/۴۷)
دانشگاهی	۰/۵۱	(۰/۲۷ - ۰/۹۶)	۰/۵۵	(۰/۱۸ - ۱/۷۱)
BMI				
۱۸/۵ >	۰/۶۷	(۰/۳۴ - ۱/۳۴)	۰/۶۱	(۰/۱۷ - ۲/۲۰)
۲۹/۹ - ۲۵	۰/۵۶	(۰/۳۵ - ۰/۹۱)	۰/۴۸	(۰/۱۵ - ۱/۵۷)
۳۰ <	۰/۴۰	(۰/۱۴ - ۱/۱۳)	۰/۸۵	(۰/۱۵ - ۴/۸۹)
سابقه مصرف الکل (مصرف قبلی یا فعلی)				
FAP (بلی)	۰/۴۸	(۰/۰۲ - ۱/۴/۶)	-----	-----
HNPCC (بلی)	۰/۱۶	(۰/۰۳ - ۱/۰۵)	-----	-----
IBD (بلی)	۰/۱۲	(۰/۰۱ - ۱/۱۶)	۰/۳۶	(۰/۰۳ - ۴/۳۸)
سابقه فامیلی ابتلا به سرطان (بلی)				
مرحله پاتولوژیک تومور (پیشرفته)	۰/۵۲	(۰/۳۷ - ۰/۷۲)	۱/۲۰	(۰/۵۱ - ۲/۸۲)

a میزان خطر (Hazard Ratio) چند متغیره

b (کولون/رکتوم)

c فاصله اطمینان ۹۵ درصدی برای نسبت زمانی کولون به رکتوم

TR(C/R)=۰/۵۷) و فاصله اطمینان ۹۵ درصدی (۰/۳۵ - ۰/۹۱)) ولی در تحلیل چندمتغیره معنی‌دار نشد MTR(C/R)=۰/۸۵ و فاصله اطمینان ۹۵ درصدی ((۰/۱۸ - ۴/۰۶)).

برای متغیر جنسیت، تفاوت دو زیر بخش کولون و رکتوم در تحلیل یک متغیره معنی‌دار شد TR(C/R)=۰/۵۱) و فاصله اطمینان ۹۵ درصدی ((۰/۳۴ - ۰/۷۶)) ولی در تحلیل چندمتغیره معنی‌دار نشد MTR(C/R)=۱/۱۴) و فاصله اطمینان ۹۵ درصدی ((۰/۴۷ - ۲/۷۴)).

برای متغیرهای وضعیت تأهل TR(C/R)=۰/۵۷) و فاصله اطمینان ۹۵ درصدی ((۰/۴۲ - ۰/۷۰))، نژاد TR(C/R)=۰/۲۶) و فاصله اطمینان ۹۵ درصدی ((۰/۰۹ - ۰/۸۱)) برای گروه نژادی لر و

رکتوم) و فاصله اطمینان ۹۵ درصدی ((۰/۴۰ - ۰/۸۰))، در حالی که این رابطه در تحلیل چندمتغیره و با تعدیل بر دیگر متغیرهای مورد بررسی در جهت دیگر معنی‌دار شد، به طوری که بقای بیماران مبتلا به سرطان کولون تقریباً ۳/۳۴ برابر بقای بیماران مبتلا به سرطان رکتال گردید MTR(C/R)=۳/۳۴^۱ (نسبت زمانی چندمتغیره کولون به رکتوم) و فاصله اطمینان ۹۵ درصدی ((۱/۱۵ - ۹/۷۴)). این موضوع به دلیل تاثیر متغیرهای دیگر بر رابطه این رده سنی با احتمال بقا باشد. برای رده‌ی سنی < ۶۵ سال، تفاوت دو زیر بخش در تحلیل یک متغیره معنی‌دار شد

^۱Multivariate Time Ratio

برای سایر گروه‌های قومی) و سطح تحصیلات $TR(C/R)=0/52$ و فاصله اطمینان ۹۵ درصدی $(0/83 - 0/32)$ برای سطح تحصیلات راهنمایی و $TR(C/R)=0/51$ و فاصله اطمینان ۹۵ درصدی $(0/96 - 0/27)$ برای سطح تحصیلات دانشگاهی) تفاوت این دو زیر بخش در تحلیل یک متغیره معنی‌دار شد ولی در تحلیل چندمتغیره معنی‌دار نشد (فواصل اطمینان عدد یک را در بر داشتند).

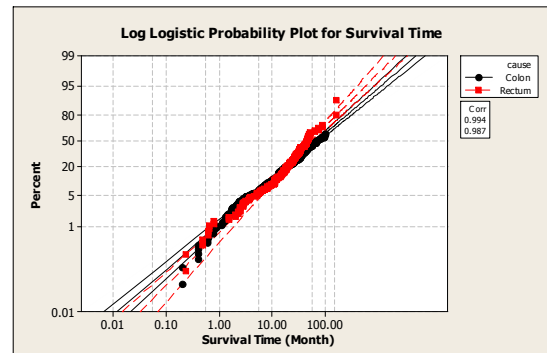
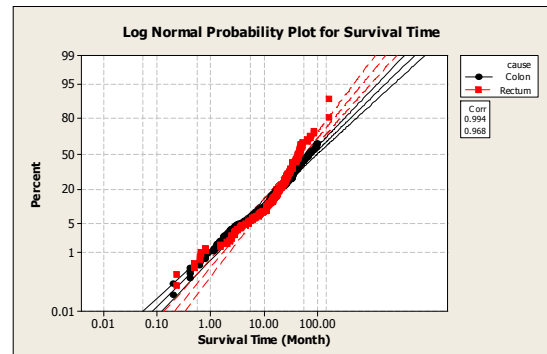
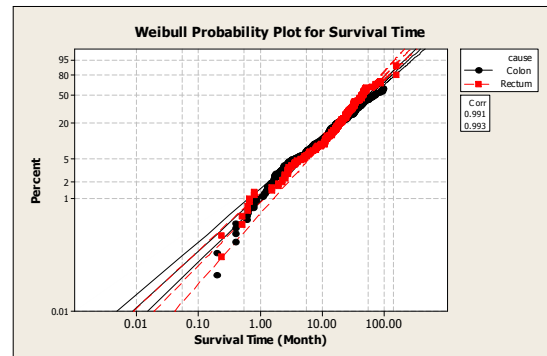
برای عامل BMI، در تحلیل‌های یک متغیره تفاوت معنی‌داری بین دو زیر بخش کولون و رکتوم مشاهده شد $TR(C/R)=0/56$ و فاصله اطمینان ۹۵ درصدی $(0/91 - 0/35)$ برای رده $25-29/9$ ، همچنین در این تحلیل برای دو رده $18/5 >$ $TR(C/R)=0/67$ و فاصله اطمینان ۹۵ درصدی $(0/34 - 1/34)$ و $30 <$ $TR(C/R)=0/40$ و فاصله اطمینان ۹۵ درصدی $(0/14 - 1/13)$ ، تفاوت بین این دو زیر بخش، اگرچه به لحاظ آماری معنی‌دار نبود ولی به لحاظ عملی قابل ملاحظه بود. در تحلیل چند متغیره، تفاوت معنی‌داری بین کولون و رکتوم مشاهده نشد، اگر چه در رده‌های $18/5 >$ و $25-29/9$ ، این تفاوت قابل ملاحظه بود $MTR(C/R)=0/61$ و فاصله اطمینان ۹۵ درصدی $(0/17 - 2/20)$ و $MTR(C/R)=0/48$ و فاصله اطمینان ۹۵ درصدی $(0/15 - 1/57)$ به ترتیب).

در تحلیل یک متغیره، سابقه مصرف الکل تفاوت معنی‌داری را بین کولون و رکتوم نشان داد $TR(C/R)=0/24$ و فاصله اطمینان ۹۵ درصدی $(0/60 - 0/10)$. در تحلیل چند متغیره نیز اگرچه برای این عامل تفاوت معنی‌داری بین دو زیر بخش مشاهده نشد ولی اندازه اثر این تفاوت قابل ملاحظه بود $MTR(C/R)=0/25$ و فاصله اطمینان ۹۵ درصدی $(0/05 - 1/15)$.

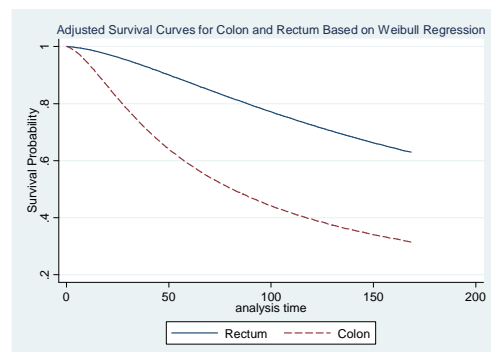
برای عامل IBD در تحلیل‌های یک متغیره و چندمتغیره، اگرچه تفاوت معنی‌داری بین کولون و رکتوم مشاهده نشد ولی اندازه اثر این تفاوت‌ها، مخصوصاً در تحلیل یک متغیره، قابل ملاحظه بود $TR(C/R)=0/12$ و فاصله اطمینان ۹۵ درصدی $(0/01 - 1/16)$ و $MTR(C/R)=0/36$ و فاصله اطمینان ۹۵ درصدی $(0/03 - 4/38)$.

سابقه فامیلی ابتلا به سرطان در تحلیل یک متغیره، تفاوت معنی‌داری را بین کولون و رکتوم نشان داد $TR(C/R)=0/53$ و فاصله اطمینان ۹۵ درصدی $(0/79 - 0/36)$.

برای عامل FAP در تحلیل یک متغیره، تفاوت معنی‌داری بین کولون و رکتوم مشاهده نشد $TR(C/R)=0/48$ و فاصله اطمینان ۹۵ درصدی $(0/02 - 14/6)$ ، اگرچه اندازه اثر این تفاوت به لحاظ



نمودار شماره ۱- نمودارهای احتمال توزیع‌های ویبول، لگ‌نرمال و لگ‌لجستیک برای ارزیابی میزان برآزش زمان‌های بقا



نمودار شماره ۲- احتمال بقای تعدیل شده بر اساس مدل رگرسیونی ویبول با رویکرد L-M

$TR(C/R)=0/47$ و فاصله اطمینان ۹۵ درصدی $(0/91 - 0/24)$

در مسئله مخاطره‌های رقیب که در آن ممکن است هر یک از آزمودنی‌ها به دلیل یکی از چند علت، پیشامد مورد نظر را تجربه نمایند، رخداد پیشامد به دلیل یکی از علت‌ها مانع از مشاهده رخداد پیشامد توسط سایر پیشامدها می‌گردد. گولی و همکاران (۱۹۹۹)، یک تعریف عمومی از مخاطره‌های رقیب ارائه نموده‌اند: مخاطره‌ی رقیب پیشامدی است که رخداد پیشامد مورد نظر را پنهان می‌نماید و یا این که احتمال رخداد آن را تحت تاثیر قرار می‌دهد (۶۲). بنابراین در داده‌های استفاده شده در این مطالعه، با توجه به این که رخداد مرگ ناشی از سرطان کولون (رکتوم)، رخداد این پیشامد را توسط رکتوم (کولون) پنهان می‌کند یا احتمال رخداد آن را تحت تأثیر قرار می‌دهد، هر یک از علت‌های فوق را می‌توان مخاطره‌های رقیب مرگ در نظر گرفت.

در تحلیل‌های کلاسیک معمولاً فرض می‌شود که مخاطره‌های رقیب از هم مستقلند و بر اساس این پیش‌فرض، کمیت‌های مورد علاقه برآورد می‌شوند. برای مدل‌های کلاسیک مخاطره‌های رقیب، در صورت برقرار نبودن پیش‌فرض استقلال، برآورد کمیت مورد نظر، یعنی احتمال خالص مربوط به رخداد پیشامد مورد نظر توسط یک علت خاص، دیگر به طور مستقیم قابل برآورد و شناسایی نیست (۶۳) و مدل‌های کلاسیک برآورد آریبی از کمیت‌های مورد نظر ارائه می‌دهند (۶۴) و همچنین میزان دقت برآوردهای مورد نظر نیز صحیح نیست (۶۸-۶۵). در مورد داده‌های این مطالعه نیز پیش‌فرض استقلال داده‌ها برقرار نبود که این موضوع توسط تحلیل حساسیت ارزیابی شد (۶۹). بنابراین برای دستیابی به برآوردهای ناریب و واریانس صحیح آن‌ها نیاز به انجام تصحیح شکنندگی در قالب نتیجه مقاله‌ی فینکلششتین و اسالوا^۱ (۲۰۰۸) (۵۴) بود.

در این مطالعه از مدل شکنندگی گاما استفاده شد که این توزیع با توجه به نیرومند بودن نتایج حاصل از آن (۵۸) در موقعیت‌هایی نظیر تحلیل مخاطره‌های رقیب، که توزیع واقعی شکنندگی معلوم نیست، به عنوان یک انتخاب عملی توصیه می‌گردد زیرا این توزیع در بدترین وضعیت ممکن تنها ۱۰٪ آریبی در برآورد ضرایب رگرسیونی و متناظر با آن در برآورد میزان خطر ایجاد می‌نماید (۷۰). و به همین دلیل به صورت گسترده توسط بسیاری از مولفین استفاده می‌شود (۷۵-۵۷، ۷۱). در راستای یافته‌های حاصل از این مطالعه، مطالعات دیگر، مشاهده شده که نسبت چپ به راست با افزایش سن و سال

مقدار آن قابل ملاحظه بود ولی فاصله اطمینان آن عریض بود و درباره‌ی این تفاوت اظهار نظر دقیقی نمی‌توان نمود. برای عامل HNPCC، اگرچه در تحلیل یک متغیره تفاوت معنی‌داری بین کولون و رکتوم مشاهده نشد، ولی اندازه اثر این تفاوت قابل ملاحظه بود $TR(C/R)=0/16$ و فاصله اطمینان ۹۵ درصدی $((0/03 - 1/05))$.

در تحلیل یک متغیره، عامل مرحله پاتولوژیک تومور تفاوت معنی‌داری را بین کولون و رکتوم نشان داد $TR(C/R)=0/52$ و فاصله اطمینان ۹۵ درصدی $(0/72 - 0/37)$ ، ولی در تحلیل چندمتغیره، تفاوت معنی‌داری بین کولون و رکتوم وجود نداشت $MTR(C/R) = 1/20$ و فاصله اطمینان ۹۵ درصدی $((0/51 - 2/82))$.

منحنی‌های بقای تعدیل شده‌ی اختصاصی سرطان‌های کولون و رکتال، بر اساس مدل‌های رگرسیونی ویبول، در نمودار شماره ۲ نشان داده شده است. همان‌طور که ملاحظه می‌شود احتمال بقای بیماران مبتلا به سرطان کولون در ۱۶۰ ماه به تقریباً ۰/۲۵ می‌رسد ولی این احتمال برای سرطان رکتال و در همین مدت زمانی برابر ۰/۱۶ محاسبه شد. همچنین در تمام نقاط زمانی از ابتدا تا انتها، بقای بیماران مبتلا به سرطان رکتال بیشتر از بقای بیماران مبتلا به سرطان کولون بود، به علاوه اختلاف بقای این دو زیر بخش در ابتدا کوچک بود ولی در انتهای بازه زمانی به حداکثر مقدار خود رسید که این امر نشان می‌دهد بقای طولانی‌مدت در بیماران مبتلا به سرطان رکتال در مقایسه بیماران مبتلا به سرطان کولون بالاتر است.

بحث

اهمیت سرطان کولورکتال به عنوان یک تهدید بهداشت عمومی و افزایش نرخ آن در کشور ما به ویژه در جوانان در سه دهه‌ی اخیر (۱۰-۱۲) ضرورت مطالعه‌ی این نوع سرطان را ایجاب می‌کند. از طرف دیگر، به علت وجود تفاوت در زیر بخش‌های سرطان کولورکتال و به منظور مطالعه بهتر، و دستیابی به نتایج دقیق‌تر و درک بیشتر از این سرطان، مطالعه اختصاصی زیر بخش‌های کولون و رکتوم ضروری به نظر می‌رسد. با توجه به این اهداف، این مطالعه روی ۱۲۱۹ بیمار سرطان کولورکتال ایرانی برای ارزیابی اثر عوامل تشخیصی این زیر بخش‌ها در قالب روش‌های یک‌متغیره و چندمتغیره‌ی شکنندگی تحلیل پارامتری بقا با رویکرد L-M و با در نظر گرفتن مخاطره‌ی سرطان‌های کولون و رکتوم به عنوان پیشامدهای رقیب، انجام شد.

¹Finkelstein and Esaulova

حاصل از بررسی ۲۷ مطالعه اپیدمیولوژیکی، این نتیجه حاصل شد که مطالعات همگروهی میزان خطر ابتلا به کولون را بین ۱ تا ۱/۷ گزارش نمودند و تقریباً میزان مشابهی را برای سرطان رکتال مشاهده کردند (۸۵)، اما بین این دو زیر بخش مقایسه‌ای انجام ندادند. در فرا تحلیل مطالعات همگروهی و مورد-شاهدی، رابطه معنی‌داری بین سرطان کولورکتال و مصرف الکل با یک رابطه دوز-پاسخ^۴ مشاهده شد (۸۶،۸۷)، اما در میزان خطر تفاوتی بین دو زیر بخش کولون و رکتوم گزارش نشد (۸۶،۸۷). در بسیاری از مطالعات، مصرف بالای الکل با میزان متوسطی از میزان خطر برای بیماران مبتلا به سرطان کولورکتال و با رابطه قوی‌تری در سرطان کولون گزارش شده است (۲۶،۸۸) و شدت این رابطه در میان افراد مبتلا به IBD مزمن بیشتر بوده است (۲۴). از طرف دیگر، نتایج برخی مطالعات دیگر نشان داد که مصرف الکل با سرطان کولون دور و رکتال رابطه معنی‌داری دارد (۱۵،۸۶،۸۹). دسته‌بندی‌های مختلف از زیر بخش‌های کولورکتال و الگوهای مختلف مواجهه، نظیر تفاوت‌های نژادی و ژنوتیپی، ممکن است دلایل احتمالی برای یافته‌های ظاهراً متناقضی باشد که در مورد عامل مصرف الکل گزارش شده است (۱۵،۸۶،۸۹).

متغیر IBD یک عامل تشخیصی مستقل برای سرطان کولون بود و بقای بیماران با سابقه IBD مبتلا به سرطان کولون (بر اساس تحلیل چند متغیره)، تقریباً یک‌سوم بقای بیماران با سابقه IBD مبتلا به سرطان رکتال بود. سرطان کولورکتال یکی از شایع‌ترین سرطان‌ها در بیماران با سابقه IBD (کولیت اولسراتیو^۵ (UC) و کولیت کرون^۶ (CC) است) (۴۷). در یک مطالعه جمعیتی، این نتیجه حاصل شد که خطر ابتلا به سرطان کولون در بیماران مبتلا به UC و CC حدوداً ۲ تا ۳ برابر بیشتر از جمعیت عمومی است و خطر ابتلا به سرطان رکتوم در بیماران با سابقه UC، ۲ برابر بیشتر از جمعیت عمومی است ولی در بیماران با سابقه CC نسبت به جمعیت عمومی تفاوتی مشاهده نشد (۴۰). تأثیر UC یا CC بر سرطان‌های کولون و رکتال توسط مطالعات مختلف تأیید شده است (۹۷-۹۰). در این مطالعه، UC و CC به‌صورت جداگانه و اختصاصی بررسی نشدند: در مطالعه‌ای نشان داده شده است که عوارض کلینیکی و پاتولوژیک سرطان کولورکتال در بیماران با سابقه UC کاملاً مشابه بیماران با سابقه CC است. همچنین

تشخیص به‌طور معنی‌داری افزایش می‌یابد (۷۸-۷۶،۱۳). اما رانکوکسی و همکاران^۲ (۱۹۹۶) رابطه معکوسی را نشان دادند (۷۹). در مطالعه خود، وی^۱ و همکاران (۲۰۰۴)، هیچ تفاوتی بین کولون و رکتوم مشاهده نکردند، اما این عامل با بقای هر یک از این زیر بخش‌ها رابطه معنی‌داری داشت (۳۸).

مشابه یافته‌های این مطالعه برای متغیر جنسیت، وی و همکاران (۲۰۰۴)، تفاوت بین کولون و رکتوم را غیرمعنی‌دار گزارش نمودند (۳۸). اما بر خلاف یافته‌های مطالعه‌ی حاضر، سایر مطالعات نشان دادند که مردان بیشتر به سرطان‌های کولون دور و رکتوم، در حالی که زنان بیشتر به سرطان کولون نزدیک مبتلا می‌شوند (۱۳،۱۹،۸۰،۷۷).

بر خلاف یافته‌های پژوهش حاضر، تفاوت‌های معنی‌داری در بقای بیماران مبتلا به سرطان کولورکتال در زیر بخش‌های کولون و رکتوم برای عوامل نژاد، وضعیت تاهل و سطح تحصیلات توسط برخی از مطالعات گزارش شده است (۸۳-۱۷،۱۳،۲۰،۷۷،۸۱).

بر اساس یافته‌ها، این گونه می‌توان نتیجه گرفت که BMI یک عامل تشخیصی معنی‌دار برای هر دو سرطان کولون و رکتال بود و بقای بیماران مبتلا به سرطان کولون با رده‌های مختلف BMI، تقریباً نصف بقای بیماران مبتلا به سرطان رکتال بود. در راستای یافته‌های حاصل از این مطالعه، وی و همکاران (۲۰۰۴)، در مطالعه‌ی خود تفاوت معنی‌داری بین کولون و رکتوم مشاهده نکردند، اما این عامل را به عنوان یک عامل تشخیصی معنی‌دار فقط برای سرطان کولون گزارش نمودند (۳۸). لی مرکاند^۲ و همکاران (۱۹۹۲) بین کولون نزدیک (شامل سکام، کولون بالارو و کولون عرضی) و کولون دور (شامل کولون پایین‌رو، سیگموئید کولون و رکتوم) با BMI روابطی را مشاهده نمودند (۳۰). البته در این مورد نقطه نظرهای متفاوتی نیز وجود دارد (۱۵،۲۷، ۳۳، ۳۷، ۷۴).

بر اساس یافته‌ها، این نتیجه حاصل شد که سابقه مصرف الکل یک عامل تشخیصی مستقل برای سرطان کولون بود و بقای بیماران الکلی مبتلا به سرطان کولون تقریباً یک‌چهارم بقای بیماران الکلی مبتلا به سرطان رکتال بود. بر خلاف یافته‌های این مطالعه، وی و همکاران (۲۰۰۴)، تفاوت معنی‌داری بین این زیر بخش مشاهده نکردند (۳۸). همچنین در یک مطالعه فرا تحلیلی^۳

^۲Roncucci et al

^۱Wei

^۲Le Merchand

^۳Meta Analysis

^۴Dose-Response

^۵Ulcerative colitis

^۶Crohn's colitis

معناداری بین کولون راست و چپ مشاهده کردند (۵۰)، البته لازم به ذکر است که مقایسه آن‌ها روی نسبت‌های مرگ و میر بود و کمیت بقا را در این دو زیر بخش با یکدیگر مقایسه نکردند. همچنین تعداد آزمودنی‌ها در مطالعه آن‌ها زیاد بود، در نتیجه توان آزمون بیشتری برای آشکارسازی آماری اختلاف داشتند. از طرف دیگر، اختلاف نظرهایی نیز در این زمینه وجود دارد (۱۳،۴۸،۱۰۱).

بقای تعدیل شده‌ی کلی و همچنین بقاهای ۱، ۲، ۳، ۴ و ۵ ساله بقای بیماران مبتلا به سرطان رکتال بهتر از این کمیت‌ها برای سرطان کولون بود. این یافته، نشان می‌دهد که وضعیت بقای کلی و بقای سال به سال بیماران مبتلا به سرطان رکتال بهتر از وضعیت بیماران مبتلا به سرطان کولون بود. همچنین بقای طولانی مدت بیماران مبتلا به سرطان رکتال در مقایسه با بیماران مبتلا به سرطان کولون در مقایسه با بقای کوتاه مدت آن به صورت قابل ملاحظه‌ای بیشتر بود. اما مطالعات دیگر نتایج معکوسی را نشان داد (۱۰۴-۱۰۲). البته در این مورد بحث‌هایی نیز وجود دارد (۴،۵،۹).

در این مطالعه، محدودیت‌هایی نیز وجود داشت؛ با در نظر گرفتن یک سری شرایط، مدل شکنندگی مستقل به داده‌ها برازش شد. پیشنهاد می‌شود در حالت کلی و برای کلاس بزرگتری از توزیع‌ها، مدل‌های شکنندگی همبسته (۷۵) برای مسئله مخاطره‌های رقیب بررسی شوند.

همچنین با توجه به اختلاف‌هایی که در مورد نتایج حاصل از مکانیسم زیر بخش‌های سرطان کولورکتال وجود دارد، نیاز به انجام مطالعات بیشتر و جمع‌آوری شواهد بیشتر در مورد ویژگی‌های اختصاصی مرتبط با هر یک از سرطان‌های کولون و رکتال است تا نتایج دقیق‌تری در این زمینه گردآوری شود که در این زمینه، ارائه روش‌هایی برای انجام فرا تحلیل در مسئله مخاطره‌های رقیب، مفید خواهد بود. مخصوصاً تعداد بیشتری از آزمودنی‌ها برای دستیابی به توان آماری بالاتر مورد نیاز است تا تفاوت‌هایی که در این مطالعه به عنوان «قابل ملاحظه» ذکر شده است، به صورت آماری نیز معنی‌دار گردد. این مورد یکی از محدودیت این مطالعه بود که مخصوصاً در تحلیل چند متغیره تاثیر خود را نشان داد. لازم به ذکر است که در تحلیل یک متغیره با توجه به این که هر یک از عوامل مورد بررسی به صورت انفرادی در تحلیل وارد می‌شدند تعداد آزمودنی‌هایی که در تحلیل وارد می‌شدند به صورت قابل توجهی بیشتر از تعداد آزمودنی‌ها در تحلیل چند متغیره بود که در آن نیاز است اطلاعات آزمودنی‌ها به

احتمال بقای ۵ ساله سرطان کولورکتال در این دو بیماری تقریباً مشابه است (۴۶٪ در مقابل ۵۰٪) (۹۸).

بقای بیماران با سابقه فامیلی مبتلا به سرطان کولون، تقریباً نصف بقای بیماران با سابقه فامیلی مبتلا به سرطان رکتال بود. بر خلاف یافته‌های مطالعه حاضر، در مطالعه‌ای که توسط وی و همکاران (۲۰۰۴) صورت گرفت، آن‌ها گزارش نمودند که به نظر می‌رسد سابقه خانوادگی ابتلا به سرطان، مخاطره^۱ نسبی (RR) سرطان کولون ($RR = 1/94$) و فاصله اطمینان ۹۵ درصدی ($1/80 - 2/10$) را نسبت به سرطان رکتال ($RR = 1/27$) و فاصله اطمینان ۹۵ درصدی ($1/08 - 1/50$) بیشتر تحت تأثیر قرار دهد (۳۸). در مطالعه خود، فاجس و همکاران^۲ (۱۹۹۴)، RR برابر ۰/۹۹ (فاصله اطمینان ۹۵ درصدی $1/50 - 2/63$) را برای سرطان کولون و RR برابر ۰/۸۶ (فاصله اطمینان ۹۵ درصدی $0/43 - 1/70$) را برای سرطان رکتال در میان بیماران با سابقه فامیلی مبتلا به سرطان گزارش کردند (۴۳). در یک مطالعه دیگر هر چند زیر بخش‌های کولون و رکتوم با یکدیگر مقایسه نشدند، ولی آن‌ها نیز نتیجه‌گیری مشابهی داشتند (۴۶).

بر خلاف یافته‌های حاصل از این پژوهش، مطالعات دیگر گزارش نمودند که بیماران با سابقه‌ی FAP و HNPCC مستعد ابتلا به سرطان‌های کولون و رکتوم هستند (۹۹). از طرف دیگر، در راستای یافته‌های حاصل از این مطالعه، در مطالعات دیگر این نتیجه حاصل شد که بیماران با سابقه FAP به سرطان کولورکتال بیشتر در کولون چپ، در حالی که بیماران با سابقه HNPCC به سرطان کولورکتال بیشتر در کولون راست مبتلا می‌شوند (۴۴،۴۵،۴۸). برای عوامل FAP و HNPCC این فرضیه وجود دارد که مکانیزم‌های پاتولوژیک و ژنتیکی مختلف می‌تواند تفاوت بین کولون و رکتوم را توجیه نماید (۳۸،۴۱،۴۸).

مرحله‌ی پاتولوژیک تومور یک عامل تشخیصی مستقل برای سرطان‌های کولون و رکتوم بود و بقای بیماران با مرحله پیشرفته مبتلا به سرطان کولون (بر اساس تحلیل چند متغیره)، تقریباً برابر بقای بیماران با مرحله پیشرفته مبتلا به سرطان رکتال بود. یافته‌های حاصل از برخی مطالعات در راستای یافته‌های حاصل از مطالعه‌ی حاضر است (۱۰۰)، اما در مطالعه‌ای که توسط مگوئید و همکاران (۲۰۰۸) صورت گرفت، آن‌ها برای این عامل تفاوت

^۱Relative Risk

^۲Fuches et al

کولون و رکتوم برای برخی از عوامل خطر، تفاوت وجود دارد و در حالت کلی، بیماران مبتلا به سرطان کولون نسبت به بیماران مبتلا به سرطان رکتال، در مخاطره بیشتری از مرگ و میر ناشی از بیماری هستند. اگرچه، برای برخی از عوامل این تفاوت به لحاظ آماری معنی دار نشده بود ولی اندازه اثر آن قابل ملاحظه بود. این فرضیه که برخی از عوامل خطر (دموگرافیک، بالینی و وراثتی) بر سرطان‌های کولون و رکتال تأثیر متفاوتی دارند، بر اساس یافته‌های حاصل از این پژوهش تأیید می‌شود. بنابراین سرطان کولورکتال یک کمیت واحد نیست و کولون و رکتوم باید به صورت جداگانه و اختصاصی ارزیابی شوند، که در این صورت ممکن است اطلاعات ارزشمندی حاصل گردد که می‌تواند برای مطالعه مکانیسم مولکولی، تشخیص بیماری و تجویز درمان، طراحی کارآزمایی‌های بالینی برای ایجاد درمان مناسب و طرح برنامه‌های غربالگری مفید باشد.

تشکر و قدردانی

مشارکت ارزشمند دانشگاه تربیت مدرس تهران و مرکز تحقیقات گوارش و بیماری‌های کبد دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی تهران در این مطالعه، جای تقدیر و سپاسگزاری است. همچنین از راهنمایی‌های ارزشمند آقای محمد امین پورحسینقلی کمال تشکر و قدردانی را داریم.

صورت هم‌زمان برای همه‌ی عوامل مورد بررسی وجود داشته باشد. به عبارت دیگر حضور داده‌های گم‌شده این مسئله را ایجاد نموده است. برای این منظور پیشنهاد می‌گردد در مورد روش‌هایی برای مدل‌سازی هم‌زمان مخاطره‌های رقیب و جان‌هی (Imputation) داده‌های گم‌شده مطالعه‌ای صورت گیرد که این موضوع در موقعیت‌های عملی نظیر داده‌های این مطالعه، بسیار حائز اهمیت است. به عنوان یک محدودیت دیگر از این مطالعه، عدم دسترسی به بخش مهمی از اطلاعات از قبیل فعالیت بدنی، رژیم غذایی و بعضی از نشانگرهای ژنتیکی بود. علت نامعلوم مرگ در چند مورد (تقریباً ۱/۲٪) محدودیت دیگر این مطالعه بود. بین کولون دور و نزدیک تفاوت‌هایی به لحاظ ریشه‌شناسی وجود دارد (۳۸، ۴۸)، که پیشنهاد می‌شود این موضوع در مطالعه دیگری بررسی گردد.

نتیجه‌گیری

مدل شکنندگی مخاطره‌های رقیب ابزار مناسبی برای تجزیه و تحلیل داده‌هایی است که پیامد آن‌ها زمان لازم تا رخداد پیشامد مورد نظر (مثل مرگ) است و این پیشامد توسط چند علت رخ می‌دهد و مدل شکنندگی L-M امکان مقایسه‌ی مخاطره‌های رقیب را با اعمال تصحیح شکنندگی و دقت و ایجاد صحت لازم برای کمیت‌های مورد علاقه فراهم می‌کند. بر اساس یافته‌های حاصل از این مطالعه، بین دو زیر بخش

منابع

- 1- Wickham R, Lassere Y. The ABCs of Colorectal Cancer. *Seminars in Oncology Nursing*. 2007; 23: 1-8.
- 2- Ministry of Health and Medical Education. Islamic Republic of Iran, Ministry of Health and Medical Education, Office of Deputy Minister for Health Center for disease control, cancer office. 2005-2006. Iranian Annual National Cancer Registration Report. Tehran: Iranian Ministry of Health; 2006
- 3- American Cancer Society. *Cancer Facts and Figures 1999-2008*. Atlanta: AmericanCancerSociety; 2008.
- 4- Capocaccia R, Angelis RD, Frova L, Gatta G, Sant M, Micheli A, et al. Estimation and Projections of Colorectal Cancer Trends in Italy. *International Journal of Epidemiology*. 1997; 26: 924-32.
- 5- Hayne D, Brown RSD, McCormack M, Quinn MJ, Payne HA, Babb P. Current Trends in Colorectal Cancer: Site, Incidence, Mortality and Survival in England and Wales. *Clinical Oncology*. 2001; 13: 448-52.
- 6- Payne S. Not an equal opportunity disease – a sex and gender-based review of colorectal cancer in men and women: Part I. *jmhg*. 2007; 4: 131-9.
- 7- Söderlund S, Brandt L, Lapidus A, Karlén P, Broström O, Löfberg R, et al. Decreasing time-trends of colorectal cancer in a large cohort of patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2009; 136: 1561-7.
- 8- Toyoda Y, Nakayama T, Ito Y, Ioka A, Tsukuma H. Trends in Colorectal Cancer Incidence by Subsite in Osaka, Japan. *Jpn J Clin Oncol*. 2009; 39: 189-91.
- 9- Wilkes G, Hartshorn K. Colon, Rectal, and Anal Cancers. *Seminars in Oncology Nursing*. 2009; 25: 32-47.
- 10- Hosseini S, Izadpanah A, Yarmohammadi H. Epidemiological changes in colorectal cancer in Shiraz, Iran: 1980-2000. *ANZ J Surg*. 2004; 74: 547-9.
- 11- 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* 18. 2006; 240: 143-7.
- 12- Foroutan M, Rahimi N, Tabatabaeifar M, Darvishi M, Hashemi M, Hosseinpanah F, et al. Clinical features of colorectal cancer in Iran: A 15-year review. *Journal of Digestive Diseases* 2008; 9: 225-7.
- 13- Cheng X, Chen VW, Steele B, Ruiz B, Fulton J, Liu L. 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: 2547-54.
- 14- Chew M-H, Koh P-K, Ng K-H, Eu K-W. Improved survival in an Asian cohort of young colorectal cancer patients: an analysis of 523 patients from a single institution. *Int J Colorectal Dis*.

- 2009; 24: 1075-83.
- 15- Chyou P-H, Nomura AMY, Stemmermann. GN. A prospective study of colon and rectal cancer among Hawaii Japanese men. *Annals of Epidemiology*. 1996; 6: 276-82
 - 16- Ji BT, Devesa SS, Chow WH, Jin F, Gao YT. Colorectal cancer incidence trends by subsite in urban Shanghai, 1972-1994. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 1998 7: 661-6.
 - 17- 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: 52-7.
 - 18- 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: 193-7.
 - 19- 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-periodcohort analysis. *Eur J Cancer Prev*. 2002; 11: 489-95.
 - 20- 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 of Epidemiology*. 1999; 28: 380-5.
 - 21- Berrino F, Krogh V, Riboli E. Epidemiology studies on diet and cancer. *Tumori*. 2003 89: 581-5.
 - 22- Bingham S, Day N, Luben R, et.al. Dietary fibre in food and protection against colorectal cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC): an observational study. *Lancet*. 2003; 361: 1496-501.
 - 23- Boutron MC, Faivre J, Dop MC, etal. Tobacco, alcohol, and colorectal tumors: a multistep process. *Am J Epidemiol*. 1995; 141: 1038-46.
 - 24- Cho E, Smith-Warner SA, Ritz J, al. e. Alcohol intake and colorectal cancer: a pooled analysis of 8 cohort studies. *Ann Intern Med* 2004; 140: 603-13.
 - 25- delaChapelle A. Genetic predisposition to colorectal cancer. . *Nat Rev Cancer* 2004; 4: 769-80.
 - 26- Erhardt JG, Kreichgauer HP, Meisner C, Bode JC, Bode C. Alcohol, cigarette smoking, dietary factors and the risk of colorectal adenomas and hyperplastic polyps. *European Journal of Nutrition*. 2002; 41: 35-43.
 - 27- Gerhardsson-deVerdier M, Hagman U, Steineck G, Rieger A, Norell S. Diet, body mass and colorectal cancer: a case-referent study in Stockholm. . *IntJ Cancer*. 1990; 46: 332-8.
 - 28- Kelsall HL, Laura B, David M, Andrew HM, English DR, Giles GG. The effect of socioeconomic status on survival from colorectal cancer in the Melbourne Collaborative Cohort Study. *Social Science & Medicine*. 2009; 68: 290-7.
 - 29- Key T, Allen N, Spencer E, Travis R. The effect of diet on risk of cancer. *Lancet*. 2002; 360: 861-8.
 - 30- LeMarchand L, Wilkens L, Mi MP. Obesity in youth and middle age and risk of colorectal cancer in men. *Cancer Causes Control* 1992; 3: 349-54.
 - 31- Lieberman DA, Prindiville S, Weiss DG, etal. Risk factors for advanced colonic neoplasia and hyperplastic polyps in asymptomatic individuals. *JAMA*. 2003; 290: 2959-67.
 - 32- Manerio E, Rodas VL, Costas E, Hernandez JM. Shellfish consumption: A major risk factor for colorectal cancer. *Medical Hypotheses*. 2008; 70: 409-12.
 - 33- Potter JD. Colorectal cancer: molecules and populations. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91: 916-32.
 - 34- Sandhu MS, White IR, McPherson K. Systematic review of the prospective cohort studies on meat consumption and colorectal cancer risk: a meta-analytical approach. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2001 10: 439-46.
 - 35- Slattery ML, Edwards S, Curtin K, Ma K, Edwards R, Holubkov R, et al. Physical Activity and Colorectal Cancer. *Am J Epidemiol*. 2003; 158: 214-24.
 - 36- Terry MB, Neugut AI. Cigarette smoking and the colorectal adenocarcinoma sequence: a hypothesis to explain the paradox. *Am J Epidemiol*. 1998; 147: 903-10.
 - 37- Thygesen LC, Wu K, Gronbaek M, etal. Alcohol intake and colorectal cancer: a comparison of approaches for including repeated measures of alcohol consumption. *Epidemiology* 2008; 19: 258-64.
 - 38- Wei EK, Giovannucci E, Wu K, Rosner B, Fuchs CS, Willett WC, et al. Comparison of risk factors for colon and rectal cancer. *Int J Cancer*. 2004; 108: 433-42.
 - 39- Wu AH, Henderson BE. Alcohol and tobacco use: risk factors for colorectal adenoma and carcinoma? *Natl Cancer Inst* 1995; 87: 239-40.
 - 40- Bernstein CN, Blanchard JF, Kliewer E, Wajda A. Cancer risk in patients with inflammatory bowel disease: a population based study. *Cancer*. 2001; 91: 854-62.
 - 41- Bufill JA. Colorectal cancer: evidence for distinct genetic categories based on proximal or distal tumor location. . *Ann Intern Med*. 1990 113: 779-88.
 - 42- Chan J, Meyerhardt J, Niedzwiecki D, et.al. Family History of Colorectal Cancer: A New Survival Predictor of Colon Cancer? *JAMA* 2008; 299: 2515-23.
 - 43- Fuchs C, Giovannucci E, Golditz G, et.al. A prospective study of family history and the risk of colorectal cancer. *N Engl J Med* 1994; 331: 1669-74.
 - 44- Iacopetta B. Are there two sides to colorectal cancer? . *Int J Cancer*. 2002; 101: 403-8.
 - 45- Lynch H, Watson P, Lanspa SJ, Marcus J, Smyrk T, Fitzgibbons RJJr, et al. Natural history of colorectal cancer in hereditary nonpolyposis colorectal cancer (Lynch syndromes I and II). *Dis Colon Rectum*. 1988; 31: 439-44.
 - 46- Mahdavinia M, Bishehsari F, Ansari R, Norouzbeigi N, Khaleghinejad A, Hormazdi M, et al. Family history of colorectal cancer in Iran. *BMC Cancer*. 2005; 5: 5-112.
 - 47- Xie J, Itzkowitz SH. Cancer in inflammatory bowel disease *World J Gastroenterol* 2008 14: 378-89.
 - 48- Li F-y, LAI M-d. Colorectal cancer, one entity or three? *Journal of Zhejiang University SCIENCE B*. 2009; 10: 219-29.
 - 49- Fukatsu H, Kato J, Nasub J-I, Kawamoto H, H Okadaa, Yamamoto H, et al. Clinical characteristics of synchronous colorectal cancer are different according to tumour location. *Digestive and Liver Disease* 2007; 39: 40-6.
 - 50- Meguid RA, Slidell MB, Wolfgang CL, Chang DC, Ahuja N. Is There a Difference in Survival Between Right- Versus Left-Sided Colon Cancers? *Annals of Surgical Oncology*. 2008; 15: 2388-94.
 - 51- Steinberg SM, Barkin JS, Kaplan RS, Stablein DM. Prognostic Indicators of Colon Tumors. *Cancer*. 1986; 57: 1866-70.
 - 52- American Joint Committeeon Cancer. American Joint Committee on Cancer: AJCC Cancer Staging Manual (ed 3). Available at: <http://www.cancerstaging.org/products/ajccproducts.html>

- 53- Klein JP, Bajorunaite R. Inference for competing risks, In: *Advances in survival analysis, Handbook of statistics (V. 23)*. Amsterdam: Elsevier 2004, 291-311.
- 54- Finkelstein M, Esaulova V. On asymptotic failure rates in bivariate frailty competing risks models. *Statistics and Probability Letters*. 2008; 78: 1174-80.
- 55- Kleinbaum DG, Klein M. *Survival Analysis: A Self-Learning Text*. Second ed. New York: Springer 2005.
- 56- Akaike H. *Information Measures and Model Selection*. International Statistical Institute. 1983; 44: 277-91.
- 57- Duchateau L, Janssen P. *The Frailty Model*. New York: Springer 2008.
- 58- Hsu L, Gorfine M, Malone K. On robustness of marginal regression coefficient estimates and hazard functions in multivariate survival analysis of family data when the frailty distribution is miss-specified. *Statistics in Medicine*. 2007; 26: 4657-78.
- 59- Cox DR. Regression models and life tables (with discussion). *J R Stat Soc Ser B-Stat Methodol*. 1972; 34: 187-220.
- 60- Oehlert GW. A Note on the Delta Method. *The American Statistician*. 1992; 46: 27-9.
- 61- Harrell FE, Califf RM, Pryor DB, Lee KL, Rosati RA. Evaluating the yield of medical tests. *J Am Med Assoc*. 1984; 247: 2543-6.
- 62- Gooley TA, Leisenring W, Crowley J, Storer BE. Estimation of failure probabilities in the presence of competing risks: new representations of old estimators. *Statistics in Medicine*. 1999; 18: 695-706.
- 63- Andersen PK, Borgan O, Gill RD, Kieding N. *Statistical Models Based on Counting Processes*. New York: Springer-Verlag 1992, 299-301.
- 64- Klein JP, Moeschberger ML. *Survival Analysis: techniques for Censored and truncated Data*. second ed. New York: Springer 2003.
- 65- Dignam JJ, Weissfeld LA, Anderson SJ. Methods for bounding the marginal survival distribution. *Statist Medicine*. 1995; 14: 1985-98.
- 66- Klein JP, Moeschberger ML. Independent or dependent competing risks: Does it make a difference? *Commun Statist Comput Simulation*. 1987; 16: 507-33.
- 67- Lagakos SW. General right-censoring and its impact on analysis of survival data. *Biometrics* 1979; 35: 139-56.
- 68- Peterson AV. Bounds for a joint distribution function with fixed subdistribution functions: Applications to competing risks. *Proc Nat Acad Sci*. 1976; 73: 11-3.
- 69- Asghari Jafarabadi, M. *Frailty Competing Risks Model with Covariates for Survival Evaluation of Patients with Colorectal Cancer*. PhD Thesis. Supervisor: Dr. E. Hajizadeh, Faculty of Medical Sciences, Tarbiat Modares University, March 2010.
- 70- Asghari-Jafarabadi M, Hajizadeh E, Kazemnejad A, Fatemi SR. A comparative study on the prognostic impact of concurrent smoking and alcohol drinking on colon and rectal cancers: A frailty competing risks survival analysis. *Gastroenterology and Hepatology From Bed to Bench*. 2010; 3: 19-26.
- 71- Hougaard P. *Analysis of Multivariate Survival Data*. New York: Springer 2000.
- 72- Oakes D. Bivariate survival models induced by frailties. *Journal of the American Statistical Association* 1989; 84: 487-93.
- 73- Oakes D. Biometrika centenary: Survival analysis. *Biometrika*. 2001; 88: 99-142.
- 74- Vaupel JW, Manton KG, E S. The Impact of Heterogeneity in Individual Frailty on the Dynamics of Mortality. *Demography*. 1979; 16: 439 - 54.
- 75- Yashin AI, Iachine IA. How long can humans live? Lower bound for biological limit of human longevity calculated from Danish twin data using correlated frailty model. *Mechanics of Aging and Development*. 1995; 80: 147-69.
- 76- 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: 173-7.
- 77- 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: 1670-6.
- 78- Wu XC, 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: 2547-54.
- 79- Roncucci L, Fante R, Losi L, -Gregorio CD, Micheli A, Benatti P, et al. Survival for colon and rectal cancer in a population-based cancer registry. *Eur J Cancer Prev*. 1996; 32A: 295-302.
- 80- Charles R, Thomas J. Racial Differences in the Anatomical Distribution of Colon Cancer. *Arch Surg*. 1992; 127: 1241-5.
- 81- Colditz GA, Cannuscio CC, Frazier AL. Physical activity and reduced risk of colon cancer: implications for prevention. *Cancer Causes Control*. 1997; 8: 649-67.
- 82- 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 *European Journal of Cancer*. 2008; 44: 1978 -88.
- 83- 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 Med*. 2004; 13: 1215-22.
- 84- Franceschi S, La-Vecchia C. Alcohol and the risk of cancers of the stomach and colon-rectum *Dig Dis*. 1994; 12: 276-89.
- 85- Akhter M, Kuriyama S, Nakaya N, et.al. Alcohol consumption is associated with an increased risk of distal colon and rectal cancer in Japanese men: the Miyagi Cohort Study. *Eur J Cancer*. 2007; 43: 383-90.
- 86- Corrao G, Bagnardi V, Zambon A, al. e. A meta-analysis of alcohol consumption and the risk of 15 diseases. *Prev Med*. 2004; 38: 613-9.
- 87- Giovannucci E, Rimm E, Ascherio A, Stampfer M, Colditz G, Willett W. Alcohol, low-methionine--low-folate diets, and risk of colon cancer in men. *J Natl Cancer Inst*. 1995 87: 265-73.
- 88- Eaden JA, Abrams KR, Mayberry JF. The risk of colorectal cancer in ulcerative colitis: a meta-analysis. *Gut*. 2001; 48: 526-35.
- 89- Ekblom A, Helmick C, Zack M, Adami HO. Increased risk of large bowel cancer in Crohn's disease with colonic involvement. *Lancet*. 1990; 336: 357-9.

- 90- Choi PM, Zelig MP. Similarity of colorectal cancer in Crohn's disease and ulcerative colitis: implications for carcinogenesis and prevention. *Gut* 1994; 35: 950-4.
- 91- Ekblom A, Helmick C, Zack M, Adami HO. Extracolonic malignancies in inflammatory bowel disease. *Cancer*. 1991; 67: 2015-9.
- 92- Gyde SN, Prior P, Allan RN, Stevens A, Jewell DP, Truelove SC, et al. Colorectal cancer in ulcerative colitis: a cohort study of primary referrals from three centres. *Gut* 1988; 29: 206-17.
- 93- Karlen P, Lofberg R, Brostrom O, Leijonmarck CE, Hellers G, Persson PG. Increased risk of cancer in ulcerative colitis: a population-based cohort study. *Am J Gastroenterol*. 1999; 94: 1047-52.
- 94- Lennard-Jones JE, Melville DM, Morson BC, Ritchie JK, Williams CB. Precancer and cancer in extensive ulcerative colitis: findings among 401 patients over 22 years. *Gut*. 1990; 31: 800-6.
- 95- Mellekjaer L, Olsen JH, Frisch M, Johansen C, Gridley G, McLaughlin JK. Cancer in patients with ulcerative colitis. *Int J Cancer*. 1995; 60: 330-3.
- 96- Sachar DB. Cancer in Crohn's disease: dispelling the myths. *Gut*. 1994; 35: 1507-8.
- 97- Watson P, Lynch HT. Extracolonic Cancer in Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer. *Cancer* 1993; 71: 677-85.
- 98- Hall NR, Finan PJ, Brown S, Al-Jaberi T, Tsang CS. Comparison of prognosis in cancer of the colon and rectum. *Colorectal Disease*. 2000; 2: 159-64.
- 99- Haidinger G, Waldhoer T, Hackl M, Vutuc C. Survival of patients with colorectal cancer in Austria by sex, age, and stage. *Wien Med Wochenschr* 2006; 156: 549-51.
- 100- Boyle P, Langman JS. ABC of colorectal cancer. *bmj*. 2000; 321: 805-8.
- 101- Gatta G, Faivre J, Capocaccia R, Ponz-deLeon M. Survival of colorectal cancer patients in Europe during the period 1978-1989. *Eur J Cancer Prev*. 1998; 34: 2176-83.
- 102- Berrino F, De-Angelis R, Rosso MSS, Lasota MB, Coebergh JW, Santaquilani M. Survival for eight major cancers and all cancers combined for European adults diagnosed in 1995-99: results of the EURO-CARE-4 study. *Lancet Oncol* 2007; 8: 773-83.
- 103- Xu FY, Zhai MJ, Dong JK, Wang FJ, Jin YS, Zhu YM, et al. Clinical pathological factors function differently in colonic and rectal cancer prognosis *Journal of Zhejiang University (Medical Science)*. 2006; 3: 303-10.
- 104- Zampino MG, Labianca R, Beretta G, Gatta G, Lorrizo K, de-Braud F, et al. Rectal cancer. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*. 2004; 51: 121-43.