

عوامل مؤثر بر مخاطره مرگ در بیماران مبتلا به سرطان رکتوم: تحلیل در حضور ریسک‌های رقابتی

ملیحه صفری¹، سلمان خزایی²، رضیه ایمانی³، محمد عباسی⁴، قدرت‌اله روشنایی⁵

¹دکترای آمارزیستی، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی همدان، همدان، ایران

²استادیار، گروه اپیدمیولوژی، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی همدان، همدان، ایران

³کارشناسی ارشد آمارزیستی، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی همدان، همدان، ایران

⁴استادیار، گروه داخلی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی همدان، همدان

⁵دانشیار، گروه آمارزیستی، دانشکده بهداشت، مرکز تحقیقات مدلسازی بیماری‌های غیرواگیر، همدان، ایران

نویسنده رابط: قدرت‌اله روشنایی، همدان، خیابان شهید فهمیده، دانشگاه علوم پزشکی همدان، دانشکده بهداشت، گروه آمارزیستی، کدپستی: 6517838695 تلفن: 081-3838009.

پست الکترونیک: Gh.roshanaei@umsha.ac.ir

تاریخ دریافت: 99/03/23؛ پذیرش: 99/08/07

مقدمه و اهداف: میزان بروز سرطان رکتوم در کشورهای در حال توسعه به‌ویژه در سنین پایین رو به افزایش است. این مطالعه با هدف

ارزیابی عوامل مؤثر بر بقای بیماران مبتلا به سرطان رکتوم، در حضور ریسک‌های رقابتی انجام شد.

روش کار: در این مطالعه کوهورت گذشته‌نگر، اطلاعات 121 بیمار مبتلا به سرطان رکتوم در سال‌های 96-1380 مورد بررسی قرار

گرفت. پیامد مطالعه مرگ مرتبط با پیشرفت سرطان بود و سایر سبب‌های مرگ به‌عنوان خطر رقیب در نظر گرفته شدند. با استفاده از

مدل مخاطرات علت-ویژه و زیرتوزیع به بررسی عوامل مؤثر بر بقای بیماران در حضور ریسک رقابتی پرداخته شد.

یافته‌ها: میانگین (انحراف معیار) سن تشخیص (13/9) 53/4 سال و 68 نفر (56/2 درصد) از بیماران مرد بودند. یافته‌های آزمون لگ-

رتبه نشان داد متغیرهای جنس، سن تشخیص، متاستاز، نوع نخستین درمان، میزان نفوذ به دیواره روده، محل تومور، تعداد لنفوم درگیر

و اندازه تومور بر بقای بیماران تأثیر معنی‌داری دارند ($P < 0/05$). متغیرهای درجه تومور، متاستاز به گره‌های لنفاوی و مرحله بیماری بر

مخاطره مرگ به‌دلیل پیشرفت سرطان رکتوم، در هر دو مدل رگرسیونی زیرتوزیع و علت-ویژه معنی‌دار شدند ($P < 0/05$).

نتیجه‌گیری: با توجه به لزوم در نظر گرفتن ریسک‌های رقیب، یافته‌های هر دو روش تحلیل ریسک‌های رقابتی نشان داد که درجه

تومور، متاستاز به گره‌های لنفاوی و مرحله بیماری مخاطره لحظه‌ای و مخاطره بروز مرگ به دلیل سرطان را افزایش داد. بنابراین برای

تعیین ریسک فاکتورهای اختصاصی هر یک از علل مرگ در تحلیل داده‌های بقا در صورت وجود بیش از یک علت مرگ باید از روش‌های

ریسک‌های رقابتی استفاده کرد.

واژگان کلیدی: سرطان رکتوم، تحلیل بقا، ریسک رقابتی

مقدمه

این سرطان از نظر مرگ‌ومیر در زنان پس از سرطان پستان شایع‌ترین علت مرگ است. از عوامل خطر ساز سرطان رکتوم، سن بالای 50 سال، سابقه فامیلی، مصرف گوشت قرمز، کم‌تحرکی، BMI بالا و مصرف کم میوه‌جات و سبزیجات است (4,5). این سرطان به‌طور عمده پس از سنین 50 سال تشخیص داده می‌شود و با افزایش سن رابطه مستقیم دارد، اما تنها بیماری افراد مسن نیست و در کشورهای غربی 6-8 درصد موارد این بیماری در افراد زیر 40 سال رخ می‌دهد. برآورد شده است که حدود 10 درصد از سرطان رکتوم جنبه سابقه فامیلی دارد (6).

بررسی بقای بیماران مبتلا به سرطان می‌تواند قضاوت مناسبی به سیاست‌گذاران بهداشتی در ارتباط با وضع بیماری و عوامل

بر اساس برآوردهای پروژه GLOBOCAN در سال 2018، سرطان کولورکتال پس از سرطان ریه، پستان و پروستات شایع‌ترین نوع سرطان در هر دو جنس است؛ به شکلی که 6/1 درصد از موارد بروز و 9/2 درصد از موارد میرایی ناشی از سرطان‌ها در جهان منتسب به این نوع سرطان است (1). هرچند این سرطان در جوامع غربی شایع‌تر هست، اما با توجه به افزایش امید به زندگی و هم‌چنین گرایش به سبک زندگی غربی و تغییر در سبک زندگی، روند بروز آن در جوامع در حال توسعه از شتاب بیش‌تری برخوردار است (2).

از شایع‌ترین سرطان‌های دستگاه گوارش، سرطان رکتوم است که 30 درصد از موارد سرطان کولورکتال از این نوع هست (3).

استفاده می‌شود. تابع مخاطره علت-ویژه اثر کواریت‌ها را روی میزان لحظه‌ای وقوع رخداد مورد نظر در افرادی که تاکنون هیچ یک از رخدادهای را تجربه نکردند را برآورد می‌کند. در حالی که تابع مخاطره زیرتوزیع اثر کواریت‌ها را روی مخاطره لحظه‌ای در افرادی که رخداد مورد نظر را تجربه کرده‌اند؛ به‌علاوه افرادی که رخداد رقیب را تجربه کرده‌اند را برآورد می‌کند. بنابراین هر یک از دو روش باید بر اساس هدف مطالعه مورد استفاده قرار گیرند.

به‌طوری‌که رگرسیون علت-ویژه برای توصیف اثر نسبی کواریت‌ها روی افزایش نسبی در نرخ رخداد مورد نظر (در این مطالعه مرگ به دلیل پیشرفت سرطان) در افرادی که هیچ‌یک از رخدادهای را تاکنون تجربه نکرده باشند؛ استفاده شود که در واقع با استفاده از این مدل ارزیابی رابطه علی بین کواریت و هر یک از رخدادهای مورد بررسی قرار می‌گیرد، بنابراین این مدل در پژوهش‌های سبب‌شناختی مناسب‌تر است (10,12).

در صورتی که مدل رگرسیون زیرتوزیع اثر کواریت‌ها را روی بروز رخداد مورد نظر پژوهشگر ارزیابی می‌کند؛ بنابراین این مدل در مطالعه‌های پیش‌بینی رخداد مناسب‌تر است؛ اگرچه استفاده از هر دو مدل در پژوهش‌هایی که ریسک رقابتی وجود دارد؛ پیشنهاد می‌شود (13).

بنابراین، این مطالعه با هدف ارزیابی عوامل مؤثر بر بقا، در حضور ریسک‌های رقابتی برای تعیین سبب‌های مرگ بر اثر پیشرفت سرطان در بیماران مبتلا به سرطان رکتوم با استفاده از مدل مخاطرات علت-ویژه و زیرتوزیع انجام شد.

روش کار

اطلاعات بیماران

در این مطالعه اطلاعات 121 بیمار مبتلا به سرطان رکتوم مراجعه کننده به کلینیک تخصصی امام خمینی شهر همدان در سال‌های 96-1380 مورد بررسی قرار گرفت. از مجموع بیماران مورد بررسی، 64 بیمار تا انتهای مطالعه فوت شدند. پیامد مورد نظر در این مطالعه مرگ مرتبط با پیشرفت سرطان بود که در این مطالعه 47 بیمار به دلایل مرتبط با سرطان که به‌عنوان ریسک مورد نظر و 17 بیمار با سایر سبب‌ها یا دلیل‌های ناشناخته فوت شدند و در این مطالعه به‌عنوان ریسک رقیب در نظر گرفته شدند. زمان بقای بیماران از تفریق تاریخ فوت یا سانسور بیماران از تاریخ تشخیص آن‌ها محاسبه شد. در این پژوهش افراد زنده مانده در انتهای مطالعه به‌عنوان سانسور از راست در نظر گرفته شدند. چنانچه نواقصی در پرونده از نظر ویژگی‌های دموگرافیک وجود

تعیین‌کننده آن بدهد. با این حال در بسیاری از پژوهش‌های پزشکی ممکن است چندین پیامد تا پایان مطالعه برای هر فرد وجود داشته باشد و تنها زمان و نوع نخستین رخداد برای هر فرد ثبت شود و سایر رخدادهای به‌عنوان «رخداد‌های رقیب» در نظر گرفته شوند که به تحلیل این نوع از مطالعه‌های بقا، «تحلیل ریسک‌های رقابتی» می‌گویند. استفاده از روش‌های معمول تحلیل بقا منجر به بیش‌برآوردی مخاطره در حضور ریسک‌های رقابتی می‌شود. بنابراین باید از روش‌های مناسب در حضور ریسک‌های رقابتی استفاده کرد. دو روش عمومی و پرکاربرد در تحلیل ریسک‌های رقابتی روش رگرسیون مخاطرات علت-ویژه (مدل‌بندی رخدادهای به‌صورت مجزا) و مخاطرات زیر توزیع (مدل‌بندی رخدادهای به‌صورت هم‌زمان) است. اثر کواریت‌ها بر مخاطره علت ویژه ممکن است بر مخاطره زیرتوزیع متفاوت باشد. با توجه به این‌که این دو روش روی کمیت‌های متفاوتی تعریف می‌شوند (7,8).

روش‌های تحلیل بقای ریسک‌های رقابتی برای برآورد و مقایسه بروز تجمعی مرگ به‌دلیل بیماری استفاده می‌شود که مرگ به‌دلیل سایر سبب‌ها به‌عنوان ریسک رقابتی در نظر گرفته می‌شود (9). در تحلیل داده‌های زمان تا رخداد دو تابع بقا و مخاطره از مهم‌ترین شاخص‌ها برای توصیف داده‌ها هستند؛ به‌طوری‌که در تحلیل بقای کلاسیک با یک نوع رخداد، از روش کاپلان مایر برای برآورد بقا استفاده می‌شود، اما روش کاپلان مایر در صورتی که در مطالعه ریسک‌های رقابتی وجود داشته باشند افرادی که رخداد رقیب را تجربه کرده باشند این افراد را در زمان وقوع رخداد رقیب سانسور در نظر می‌گیرد و فرض می‌کند این نوع از سانسور ناآگاهی بخش است. بنابراین چگونگی برخورد با رخدادهای رقیب باعث ایجاد آریبی برآوردها می‌شود؛ به‌طوری‌که این روش میزان بقا را کم‌تر از واقع و میزان مخاطره را بیش برآورد می‌کند و در صورتی که تعداد رخدادهای رقیب افزایش یابد؛ این آریبی بیش‌تر می‌شود. بنابراین در حضور ریسک‌های رقابتی برای برطرف کردن این آریبی از روش تابع بروز تجمعی استفاده می‌شود که میزان بروز تجمعی را بدون نیاز به فرض استقلال سانسور برآورد می‌کند (10,11).

هم‌چنین در تحلیل داده‌های بقای کلاسیک با یک رخداد معمولاً از روش کاکس برای برآورد تأثیر کواریت‌ها بر مخاطره استفاده می‌شود، اما در حضور ریسک‌های رقابتی استفاده از این روش باعث ایجاد آریبی در برآورد اثر می‌شود که در این حالت از مدل مخاطره علت ویژه و مدل مخاطره زیرتوزیع فاین-گری

استفاده از روش کاپلان مایر به ترتیب برابر 0/81، 0/48 و 0/4 برآورد شد.

جدول شماره 1 ویژگی‌های دموگرافیک و بالینی بیماران مبتلا به سرطان رکتوم و میانه بقای این بیماران را نشان می‌دهد. بر اساس یافته‌های به‌دست آمده متغیرهای جنس، سن تشخیص، متاستاز، نخستین درمان، میزان نفوذ به دیواره روده، محل تومور، تعداد لنفوم درگیر و اندازه تومور بر اساس آزمون لگ-رتبه بر بقای بیماران معنی‌دار شدند ($p < 0/05$). مخاطره مرگ به دلیل سرطان رکتوم با تومور آدنوکارسینوما در افرادی دارای متاستاز داشته‌اند؛ بالاتر بود. هم‌چنین مخاطره مرگ به دلیل سرطان رکتوم در افرادی که در مرحله سه سرطان رکتوم بودند بیش‌تر از بیماران در سایر مراحل بود.

شکل شماره 1 نمودار بروز تجمعی و جدول شماره 2 میزان بروز تجمعی برای برخی از زمان‌ها برای علت مورد نظر (مرگ) به دلیل پیشرفت سرطان رکتوم) و سایر سبب‌ها (علت رقیب) را نشان می‌دهد. نمودار شماره 1 نشان می‌دهد که در همه زمان‌ها احتمال بروز تجمعی مرگ به دلیل سرطان رکتوم بیش‌تر از علت رقیب است.

جدول شماره 3 یافته‌های برازش مدل‌های مخاطره علت-ویژه و زیرتوزیع برای مرگ به دلیل پیشرفت سرطان رکتوم را نشان می‌دهد. بر اساس یافته‌های تنها متغیرهای درجه تومور، متاستاز به گره‌های لنفاوی و مرحله بیماری بر مخاطره مرگ بیماران به دلیل پیشرفت سرطان رکتوم، در هر دو روش تحلیل (مدل رگرسیونی زیرتوزیع و علت-ویژه) معنی‌دار شدند. به طوری‌که بیمارانی با درجه تومور ضعیف در حدود 3 برابر نسبت به بیمارانی که درجه تمایز یافتگی خوب داشتند؛ خطر مرگ به دلیل سرطان را در هر دو مدل مخاطره‌های رقیب افزایش داد. بیمارانی که در زمان تشخیص در مرحله 4 تومور شناسایی شدند. در هر دو مدل میزان مخاطره مرگ در آن‌ها در حدود 9 برابر بیمارانی بود که در زمان تشخیص در مرحله 2 تومور بودند، هم‌چنین بیمارانی که تعداد گره‌های لنفاوی درگیر در آن‌ها بین 9-3 (سطح N2) بود نسبت به بیمارانی که گره لنفاوی درگیر نداشتند (سطح N0) در مدل رگرسیون زیرتوزیع خطر بروز مرگ به دلیل پیشرفت سرطان در آن‌ها 9/31 و در مدل علت-ویژه خطر مرگ 7/65 بود.

داشت؛ طی تماس تلفنی تا حد امکان تکمیل شد. اطلاعات بیماران شامل جنس (مرد، زن)، سن هنگام تشخیص (زیر 45 سال، 46-65 سال و بالای 65 سال)، مرحله سرطان (اول، دوم و سوم)، متاستاز (دارد، ندارد)، کمورادیوتراپی (دارد، ندارد)، کموتراپی (بله، خیر)، نخستین درمان (جراحی، کموتراپی، کمورادیوتراپی، نا مشخص)، میزان نفوذ تومور به دیواره روده (T2، T3، T4، TX)، مرحله تومور (یک (درجه پایین)، دو (درجه بالا)، سه (توأم با متاستاز))، متاستاز به گره‌های لنفاوی (N0، N1 (1-2 غده درگیر)، N2 (3-6 غده درگیر)، N3 (بیش از 6 غده درگیر))، تعداد لنفوم درگیر (دو و کم‌تر، بیش‌تر از دو)، اندازه تومور (5 میلی‌متر و کم‌تر، بیش از 5 میلی‌متر) بود.

روش‌های آماری مورد استفاده

برای تعیین میانه و مقایسه میانه بقا در هر یک از زیر گروه‌های متغیرها از نمودار احتمال بقای کاپلان-مایر و آزمون لگ-رتبه استفاده شد. در حالت یک‌متغیره برای تعیین میزان بروز تجمعی هر یک از سبب‌های مرگ در بیماران از تابع بروز تجمعی استفاده شد و برای تعیین عوامل مؤثر بر مخاطره‌های لحظه‌ای و تجمعی از رگرسیون مخاطرات علت-ویژه و زیرتوزیع استفاده شد.

نرم‌افزارهای مورد استفاده

در این مقاله از نرم‌افزار SPSS نسخه 23 برای برآورد میانه و مقایسه زیرگروه‌ها استفاده شد. هم‌چنین از نرم‌افزار R.3,4,3 و بسته cumic برای تعیین میزان بروز تجمعی در زمان‌های مورد نظر و از بسته cmprsk برای برازش مدل رگرسیون مخاطرات علت-ویژه و از بسته CRR به منظور تعیین عوامل خطر مؤثر بر بروز تجمعی استفاده شد.

یافته‌ها

در این مطالعه اطلاعات 121 بیمار مبتلا به سرطان رکتوم مراجعه کننده به کلینیک تخصصی امام خمینی شهر همدان در سال‌های 96-1380 مورد بررسی قرار گرفت. میانگین (انحراف معیار) سن بیماران در زمان تشخیص (13/9) 53/4 سال بود (دامنه: 25-83 سال). از نظر جنس 68 نفر (56/2 درصد) از بیماران مرد و بقیه زن بودند، مورفولوژی سرطان در 118 بیمار (97/5 درصد) از نوع آدنوکارسینوما بود. 64 بیمار تا پایان مطالعه فوت شدند که 47 بیمار به دلیل پیشرفت سرطان و 17 نفر به سایر سبب‌ها بوده است. میزان بقای 1، 3 و 5 ساله بیماران با

نمودار شماره 1- ویژگی‌های دموگرافی و بالینی بیماران مبتلا به سرطان رکتوم و میانه بقای بیماران

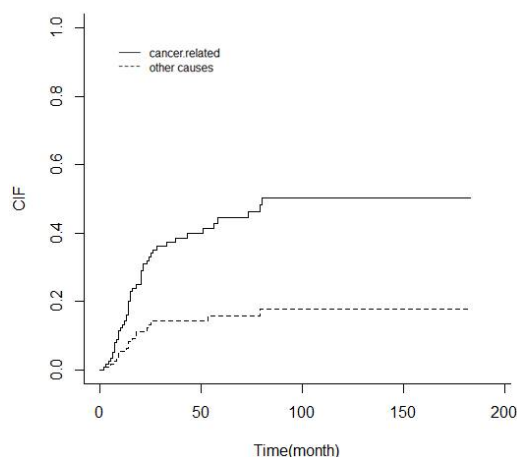
p-value	آماره لگ-رتبه	میانه بقا (ماه)	تعداد(درصد)	سطوح	متغیر
0/032	4/58	24	68 (56/2)	مرد	جنس
		79	53 (43/8)	زن	
0/049	6/02	79	48 (39/7)	زیر 50	سن تشخیص (سال)
		37	60 (6/49)	51-70	
		14	13 (10/7)	بالای 70	
0/02	8/44	73	43 (35/5)	خوب	درجه تومور
		51	69 (57/0)	متوسط	
		29	9 (7/4)	ضعیف	
<0/001	42/80	16	52 (43/0)	دارد	متاستاز
		-	69 (57/0)	ندارد	
0/057	3/64	37	86 (71/1)	دارد	کموترایوتراپی
		18	35 (28/9)	ندارد	
0/143	2/15	51	102 (84/3)	دارد	شیمی درمانی
		21	19 (15/7)	ندارد	
<0/001	22/71	53	77 (63/6)	جراحی	نوع نخستین درمان
		12	18 (14/9)	کموترایوتراپی	
		37	22 (18/2)	کموترایوتراپی	
		6	4 (3/3)	نامشخص	
<0/001	28/82	-	16 (13/2)	T2	مقدار نفوذ تومور به دیواره روده
		56	68 (56/2)	T3	
		16	15 (12/4)	T4	
		13	22 (18/2)	TX	
<0/001	40/17	-	44 (36/4)	2	مرحله تومور
		51	34 (28/1)	3	
		14	43 (35/5)	4	
<0/001	43/12	-	54 (44/6)	N0	متاستاز به گره‌های لنفاوی (N stage)
		26	34 (28/1)	N1	
		9	8 (6/6)	N2	
			25 (20/7)	Nx	
0/9	0/7	26	87 (71/9)	<18.5	BMI
		43	21 (17/4)	>25	
0/039	6/49	58	57 (47/1)	کمتر مساوی 5	اندازه تومور (mm)
		56	15 (12/4)	بزرگتر از 5	
		16	49 (40/5)	نامشخص	

جدول شماره 2 - میزان بروز تجمعی برای مرگ به دلیل پیشرفت سرطان رکتوم و سایر سبب‌ها

میزان بروز تجمعی مرگ (مرتبط با سایر سبب‌ها)	میزان بروز تجمعی مرگ (مرتبط با سرطان)	زمان (سال)
0/053	0/142	سال اول
0/132	0/33	سال دوم
0/143	0/373	سال سوم
0/143	0/398	سال چهارم
0/158	0/444	سال پنجم

جدول شماره 3 - یافته‌های برازش مدل‌های مخاطره علت ویژه و زیرتوزیع برای مرگ به دلیل سرطان رکتوم

مدل علت-ویژه HR (فاصله اطمینان 95 درصد)	مدل رگرسیونی زیرتوزیع HR (فاصله اطمینان 95 درصد)	سطوح	متغیر
1 1/96 (0/3-95/75)	1 1/7 (0/3-83/45)	زن مرد	جنس
1 1/85 (0/2-85/48)	1 1/81 (0/3-89/37)	زیر 50 سال 75-51	سن تشخیص
1 1/89 (0/2-51/89)	1 2/21 (0/3-69/24)	بالای 75 سال	
1 1/52 (0/67- 2/94)	1 1/89 (0/3-32/84)	خوب متوسط	درجه تومور*
1 2/7 (1/8-06/33)	1 3/03 (1/9-11/1)	ضعیف	
1 0/77 (0/2-21/83)	1 0/66 (0/3-14/14)	جراحی شیمی‌درمانی	نوع درمان
1 0/27 (0/1-15/15)	1 0/28 (0/1-1/11)	کم‌تر از 18/5 18/25-5	BMI
1 0/79 (0/2-26/41)	1 0/76 (0/1-29/98)	بیش‌تر از 25	
1 2/16 (0/9-45/46)	1 2/13 (0/6-71/47)	N0 N1 N2 N _x	متاستاز به گره‌های لنفوی*
1 7/65 (1/45-39/21)	1 9/31 (2/36-36/7)	T ₂ T ₃ T ₄ T _x	نفوذ تومور به دیواره روده
1 2/13 (0/17-25/59)	1 3/22 (0/62-16/63)		
مرجع 1/08 (0/7-26/69)	مرجع 0/86 (0/4-15/75)	2 3 4	مرحله بیماری*
8/82 (1/25-72/39)	8/92 (2/38-1/9)		



شکل شماره 1 - تابع بروز تجمعی برای مرگ به دلیل سرطان رکتوم و سایر سببها

بحث

یافته‌های این مطالعه نشان داد متغیرهای جنس، سن تشخیص، متاستاز، نوع نخستین درمان، میزان نفوذ به دیواره روده، محل تومور، تعداد لنفوم درگیر و اندازه تومور براساس آزمون لگ-رتبه بر بقای بیماران تأثیر معنی‌داری دارند و بر اساس یافته‌های مدل‌های مخاطره علت-ویژه و زیرتوزیع برای مرگ به دلیل پیشرفت سرطان رکتوم فقط ارتباط متغیرهای نوع درمان و تعداد لنفوم درگیر با مخاطره مرگ در بیماران معنی‌دار شدند.

در این مطالعه میانگین (انحراف معیار) سنی بیماران هنگام تشخیص (13/9) 53/4 سال بود و در 39/7 درصد بیماران سن زمان تشخیص زیر 50 سال بوده است. هم‌راستا با نتیجه این مطالعه، در دیگر مطالعه‌های انجام شده در کشور نیز درصد ابتلا در سنین زیر 50 سال قابل توجه است (14-16). این در حالی است که درصد ابتلا در کشورهای توسعه یافته در سنین پایین بسیار کم‌تر است (17). جوان بودن جمعیت در ایران و تغییر سبک زندگی می‌تواند تا حدودی توجیه کننده این اختلاف سنی در ابتلا باشد.

در این مطالعه بر اساس آزمون لگ-رتبه نرخ بقای زنان به شکل معنی‌داری بالاتر از مردان بود. در مطالعه انجام شده در مشهد نیز نتیجه مشابهی به دست آمده بود (16). در مطالعه‌های انجام شده در ژاپن و ترکیه نیز میزان بقا در زنان به شکل معنی‌داری بیشتر بوده است (18،19). در حالی که یافته‌های این مطالعه در مورد بالا بودن میزان بقا در زنان مغایر با یافته‌های برخی مطالعه‌های انجام شده در داخل کشور است (14،20). به نظر می‌رسد سطح توسعه‌یافتگی جوامع و درصد دسترسی زنان به خدمات بهداشتی-

درمانی و استقلال آن‌ها می‌تواند یک فاکتور تعیین کننده در تفاوت میزان بقا در دو جنس باشد. البته فرضیه‌ای وجود دارد که به دلیل ترشح استروئیدها در زنان محافظت بیشتری از آنان در برابر این سرطان فراهم می‌شود (21).

مرحله تومور نشان‌دهنده گسترش سرطان در بدن است و یکی از مهم‌ترین عوامل در تصمیم‌گیری در مورد نوع درمان و میزان موفقیت آن است و با در نظر گرفتن مرحله بیماری نوع درمان متفاوتی برای بیماران اتخاذ می‌شود. انتظار این است که با بالا رفتن مرحله تومور و افزایش شدت بیماری میزان بقای بیماران کاهش یابد. در این پژوهش یافته‌های حاصل از آزمون لگ-رتبه نشان داد که تفاوت آماری معنی‌داری در بقای بیماران بر اساس مرحله تومور وجود دارد و در هر دو مدل رگرسیون مخاطرات علت-ویژه و زیرتوزیع مراحل بالای بیماری به شدت خطر مرگ به دلیل پیشرفت سرطان را افزایش داد که این نتیجه هم‌راستا با یافته‌های سایر مطالعه‌ها در این خصوص است (22،23). در مطالعه آخوند و همکاران (1389) که روی بقای بیماران مبتلا به سرطان کولون و رکتال انجام گرفت، در روش تک‌متغیره، مرحله تومور با بقای بیماران در ارتباط بود، در حالی که در روش چندمتغیره این متغیر معنی‌داری نداشت (24)، در مطالعه پارک و همکاران نیز اگرچه ارتباط معنی‌داری بین بقای بیماران مبتلا به سرطان کولون و رکتوم با مرحله تومور گزارش شد، اما این ارتباط در حالت چندمتغیره فقط برای سرطان کولون معنی‌دار بود (25). در این مطالعه متاستاز تومور به گره‌های لنفاوی مجاور با بقای بیمار ارتباط آماری معنی‌داری داشتند که این یافته به این دلیل است که این متغیرها تابعی از مرحله بیماری هستند. در مطالعه آخوند و همکاران، متاستاز به گره‌های لنفاوی نیز اگرچه در حالت

شده است، در حالی که در این مطالعه از مدل ریسک‌های رقابتی برای آنالیز داده‌ها استفاده شد و این را می‌توان نقطه قوت این مطالعه در نظر گرفت زیرا در نظر گرفتن استقلال میان زمان‌های سانسور وابسته می‌تواند منجر به آریبی برآوردها و به‌دست آمدن یافته‌های گمراه‌کننده‌ای شود (14،15). ابدی و همکاران که با استفاده از مدل‌های رگرسیون ریسک رقابتی و مدل کاکس طبقه‌بندی شده به تحلیل عوامل مخاطره در بیماران سرطان پستان پرداختند، نشان دادند که مدل کاکس با نادیده گرفتن ریسک‌های رقیب، برآوردهای متفاوتی نسبت به مدل رگرسیون ریسک رقابتی ارائه می‌کند و مدل رگرسیون ریسک رقابتی در تحلیل داده‌های ریسک رقابتی، مناسب‌تر از مدل کاکس است (32).

این مطالعه و نیز گزارش‌های گذشته نشان می‌دهند که پیشگویی صحیح پیامد در بیماران مبتلا به سرطان رکتال به‌عنوان مشکلی بالینی و پیچیده مطرح است. با وجود مطالعه‌های گسترده‌ای که در این زمینه در سراسر جهان صورت گرفته، درستی عوامل تعیین شده همچنان جای تردید دارد. همان‌طور که از یافته‌های ارایه شده در این مطالعه ملاحظه می‌شود، مطالعه‌های مختلفی وجود دارند که عوامل مؤثر بر بقای بیماران را در سرطان رکتوم به‌صورتی متفاوت گزارش کرده‌اند که انجام مطالعه‌هایی با در نظر گرفتن محل اولیه تومور برای تعیین نقش عوامل مختلف بالینی و آسیب‌شناسی در راستای شناخت پیش‌آگهی سرطان‌های مختلف ناحیه روده بزرگ ضروری به نظر می‌رسد.

از محدودیت‌های این مطالعه، می‌توان به عدم دسترسی به برخی اطلاعات بیمار با توجه به ماهیت گذشته‌نگر بودن مطالعه، از جمله نبود سبب‌های مرگ برای برخی بیماران و نامشخص بودن برخی از ویژگی‌های بالینی اشاره کرد که می‌تواند تأثیر مهمی بر بقای بیماران مبتلا به سرطان کولورکتال داشته باشند. همچنین عدم مراجعه‌ی بعدی بیماران در مرحله‌ی اولیه بیماری و در نتیجه عدم دسترسی به اطلاعات کافی از آن‌ها برای شرکت در مطالعه، همچنین تغییرات شماره تلفن و آدرس بیماران برای پیگیری بقا یا فوت آن‌ها از دیگر محدودیت‌ها بود.

نتیجه‌گیری

براساس یافته‌های مدل‌های مخاطره علت-ویژه و زیرتوزیع برای مرگ به‌دلیل پیشرفت سرطان رکتوم، در هر دو مدل فقط ارتباط متغیرهای درجه تومور و تعداد لنفوم درگیر و مرحله بیماری با

تک‌متغیره با خطر مرگ در اثر سرطان کولون و رکتوم دارای ارتباط آماری معنی‌داری بود، اما در حالت چندمتغیره فقط با خطر مرگ در اثر سرطان کولون رابطه آماری معنی‌داری مشاهده شد (24). در بسیاری از مطالعه‌ها، متاستاز تومور به گره‌های لنفاوی مجاور، به‌عنوان متغیری مستقل و مرتبط با بقای بیماران مبتلا به سرطان کولورکتال معرفی شده است (26-28). در مطالعه پارک و همکاران نیز متاستاز به گره‌های لنفاوی مجاور هم به‌عنوان عاملی مؤثر بر سرطان کولون و رکتوم گزارش شده است (25).

درمان در این مطالعه اگرچه در حالت یک متغیر بر بقا مؤثر بود، اما براساس دو مدل رگرسیون مخاطرات رقیب اگرچه مخاطره با استفاده از درمان‌های تکمیلی باعث کاهش خطر مرگ به سبب پیشرفت سرطان شده است، اما این متغیر در حضور سایر متغیرها معنی‌دار نبود. نخستین درمان به‌کار رفته برای بیمار پس از تشخیص یکی از فاکتورهای تأثیرگذار بر بقای بیماران در این مطالعه بود. در بسیاری از مطالعه‌ها نوع درمان رابطه آماری معنی‌داری با بقای بیماران مبتلا به سرطان رکتوم داشته است (3،24،28-30). در مطالعه جعفرآبادی و همکاران نیز هم‌راستا با یافته‌های این مطالعه، بیمارانی که از ترکیب 3 روش درمانی استفاده کرده بودند؛ در مقایسه با بیمارانی که فقط جراحی شده بودند 2/3 برابر مخاطره مرگ بیش‌تری داشتند (5). نوع درمان در واقع تابعی از مرحله و شدت بیماری است و متناسب با مرحله بیماری پزشک درمان متناسب با آن را تجویز می‌کند. بنابراین می‌توان به این نتیجه رسید که نوع درمان به‌کار رفته یک نماینده از شدت بیماری است. درمان‌هایی که برای بیماران انجام می‌شود در بلند مدت بر کیفیت زندگی افرادی که زنده می‌مانند تأثیرگذار است و می‌تواند موجب مشکلات روحی و جسمی در آن‌ها شود.

در این مطالعه درجه تومور یکی از متغیرهای مؤثر بر مخاطره مرگ به سبب پیشرفت سرطان بود به‌طوری که افراد دارای درجه ضعیف در حدود 3 برابر نسبت به بیمارانی که درجه تمایز یافتگی خوب داشتند خطر مرگ به دلیل سرطان را در هر دو مدل مخاطره‌های رقیب افزایش داد. در مطالعه اصغری و همکاران درجه تومور بر مخاطره مرگ بیماران سرطان کولون اثر معنی‌دار داشت، اما این متغیر بر سرطان رکتوم اثر معنی‌داری نداشت (31) اگرچه در مطالعه لی و همکاران این متغیر بر بقای بیماران تأثیر آماری معنی‌داری داشت (31).

در برخی مطالعه‌های صورت گرفته از مدل کاکس و با در نظر گرفتن استقلال میان زمان‌های سانسور برای آنالیز داده‌ها استفاده

تشکر و قدردانی

این مقاله بر اساس نتایج طرح شماره 9711237184 با شناسه اختصاصی کمیته اخلاق IR.UMSHA.REC.1397.835 مصوب معاونت تحقیقات و فناوری دانشگاه علوم پزشکی همدان بوده که نویسندگان مقاله بر خود لازم می‌دانند از حمایت مالی این معاونت تشکر نمایند.

مخاطره مرگ در بیماران معنی‌دار شدند. با توجه به آن که مطالعه‌های متعددی به تحلیل بقای بیماران مبتلا به سرطان کولورکتال با استفاده از آزمون‌های مختلف پرداخته‌اند که گاهی نیز یافته‌های متناقض حاصل شده است، بنابراین با توجه به لزوم در نظر گرفتن ریسک‌های رقیب، استفاده از مدل رگرسیون ریسک رقابتی در تحلیل این نوع از داده‌ها نتایج نارایی می‌دهد. این مطالعه هیچ‌گونه تضاد منافی برای نویسندگان مقاله ندارد.

References

1. Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, Mathers C, Parkin DM, Piñeros M, et al. Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: GLOBOCAN sources and methods. *International Journal of Cancer*. 2019; 144: 1941-53.
2. Favoriti P, Carbone G, Greco M, Pirozzi F, Pirozzi REM, Corcione F. Worldwide burden of colorectal cancer: a review. *Updates in Surgery*. 2016; 68: 7-11.
3. Taal B, Van Tinteren H, Zoetmulder F. Adjuvant 5FU plus levamisole in colonic or rectal cancer: improved survival in stage II and III. *British Journal of Cancer*. 2001; 85: 1437.
4. Gilsing AM, Fransen F, de Kok TM, Goldbohm AR, Schouten LJ, de Bruine AP, et al. Dietary heme iron and the risk of colorectal cancer with specific mutations in KRAS and APC. *Carcinogenesis*. 2013; 34: 2757-66.
5. Asghari-Jafarabadi M, Hajizadeh E, Kazemnejad A, Fatemi S. Site-Specific Evaluation of Prognostic Factors in Iranian Colorectal Cancer Patients: A Competing Risks Survival Analysis. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2009; 10: 815-21.
6. Capdevila J, Saura C, Macarulla T, Casado E, Ramos F, Tabernero J. Monoclonal antibodies in the treatment of advanced colorectal cancer. *European Journal of Surgical Oncology (EJSO)*. 2007; 33: S24-S34.
7. Haller B, Schmidt G, Ulm K. Applying competing risks regression models: an overview. *Lifetime Data Analysis*. 2013; 19: 33-58.
8. Wolbers M, Koller MT, Stel VS, Schaer B, Jager KJ, Leffondre K, et al. Competing risks analyses: objectives and approaches. *European Heart Journal*. 2014; 35: 2936-41.
9. Dignam JJ, Kocherginsky MN. Choice and interpretation of statistical tests used when competing risks are present. *J Clin Oncol*. 2008; 26: 4027-4034.
10. Austin PC, Lee DS, Fine JP. Introduction to the analysis of survival data in the presence of competing risks. *Circulation*. 2016; 133: 601-9.
11. Berry SD, Ngo L, Samelson EJ, Kiel DP. Competing risk of death: an important consideration in studies of older adults. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2010; 58: 783-7.
12. Noordzij M, Leffondré K, van Stralen KJ, Zoccali C, Dekker FW, Jager KJ. When do we need competing risks methods for survival analysis in nephrology? *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2013; 28: 2670-7.
13. Koller MT, Raatz H, Steyerberg EW, Wolbers M. Competing risks and the clinical community: irrelevance or ignorance? *Statistics in Medicine*. 2012; 31: 1089-97.
14. Huang X, Zhang N. Regression survival analysis with an assumed copula for dependent censoring: a sensitivity analysis approach. *Biometrics*. 2008; 64: 1090-9.
15. Chen YH. Semiparametric marginal regression analysis for dependent competing risks under an assumed copula. *Journal of the Royal Statistical Society: Series B (Statistical Methodology)*. 2010; 72: 235-51.
16. Sabouri S, Esmaily H, Sales SS, Emadi M. Determining Related Factors to Survival of Colorectal Cancer Patients Using Cox Regression. *The Medical Journal of Mashhad University of Medical Sciences*. 2019; 61: 1083-92.
17. Marley AR, Nan H. Epidemiology of colorectal cancer. *International Journal of Molecular Epidemiology and Genetics*. 2016; 7: 105.
18. Kalkan S, Sisik A, Basak F, Hasbahceci M, Kilic A, Kosmaz K, et al. Evaluating factors affecting survival in colon and rectum cancer: A prospective cohort study with 161 patients. *Journal of Cancer Research and Therapeutics*. 2018; 14: 416-20.
19. Nakagawa H, Ito H, Hosono S, Oze I, Mikami H, Hattori M, et al. Changes in trends in colorectal cancer incidence rate by anatomic site between 1978 and 2004 in Japan. *European Journal of Cancer Prevention: the official Journal of the European Cancer Prevention Organisation (ECP)*. 2017; 26: 269-76.
20. Mehrabani D, Almasi-Hashiani A. Evaluation of the 5-year survival rate and demographic factors in colorectal cancer patients. *ZUMS Journal*. 2012; 20: 12-9.
21. 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.
22. Saki Malehi A, Hajizade E, Fatemi R. Evaluation of prognostic variables for classifying the survival in colorectal patients using the decision tree. *Iranian Journal of Epidemiology*. 2012; 8: 13-19 [Persian].
23. Parsaee R, Fekri N, Shahid S, et al. Prognostic factors in the survival rate of colorectal cancer patients. *North Khorasan Univ Med Sci*. 2015; 7: 45-53.
24. 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: 119-28.
25. Park YJ, Park KJ, Park J-G, Lee KU, Choe KJ, Kim J-P. Prognostic factors in 2230 Korean colorectal cancer patients: analysis of consecutively operated cases. *World Journal of Surgery*. 1999; 23: 721-6.
26. Ogata Y, Torigoe S, Matono K, Teruo S, Ishibashi N, Shida S, et al. Prognostic factors after potentially curative resection in stage II or III colon cancer. *The Kurume Medical Journal*. 2005; 52: 67-71.
27. Liang J, Wan D, Pan Z, Zhou Z, Chen G, Li L, et al. Multivariate regression analysis of recurrence following curative surgery for colorectal cancer. *Ai zheng Chinese Journal of Cancer*. 2004; 23: 564-7.
28. Aslam MI, Kelkar A, Sharpe D, Jameson JS. Ten years experience of managing the primary tumours in patients with stage IV colorectal cancers. *International Journal of Surgery*. 2010; 8: 305-13.
29. Casillas S, Pelley RJ, Milsom JW. Adjuvant therapy for colorectal cancer. *Diseases of the Colon & Rectum*. 1997; 40: 977-92.
30. Xu J, Qin X, Zhong Y, Wei Y, Fan J, Zhou J, et al. Survival of

- patients with liver metastasis from colorectal cancer by different modes of therapy: a report of 363 cases. *Zhonghua zhong liu za zhi [Chinese Journal of Oncology]*. 2007; 29: 54-7.
31. Li M, Li J, Zhao A, Gu J. Colorectal cancer or colon and rectal cancer? *Oncology*. 2007; 73: 52-7.
32. Abadi A, 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 Journal of Kashan University of Medical Sciences*. 2013; 16.

Factors Affecting the Risk of Death in Patients with Rectal Cancer: An Analysis in the Presence of Competitive Risks

Malihe Safari¹, Salman Khazaei², Razieh Imani³, Mohammad Abbasi⁴, Ghodratollah Roshanaei⁵

1- PhD Biostatistics, Department of Biostatistics, School of Public Health, Hamadan University of Medical Sciences, Hamadan, Iran

2- PhD Epidemiology, Department of Epidemiology, Research Center for Health Sciences, Department of Biostatistics, school of Public Health, Hamadan University of Medical Sciences, Hamadan, Iran

3- MSc Biostatistics, Department of Biostatistics, School of Public Health, Hamadan University of Medical Sciences, Hamadan, Iran

4- MD, Department of Internal Medicine, School of Medicine, Hamadan University of Medical Sciences, Hamadan, Iran

5- PhD Biostatistics, Department of Biostatistics, School of Public Health, Modeling of Noncommunicable Diseases Research Center, Hamadan University of Medical Sciences, Hamadan, Iran

Corresponding author: Roshanaei Gh, gh.roshanaei@umsha.com

(Received 12 June 2020; Accepted 28 October 2020)

Background and Objectives: The incidence of rectal cancer is increasing in developing societies, especially in younger age groups. The aim of this study was to evaluate the factors affecting the survival of patients with rectal cancer in the presence of competing risks.

Methods: In this retrospective cohort study, the data of 121 patients with rectal cancer during 2001-2017 were studied. Death related to cancer progression was considered as the interest outcome and other causes of death were considered as competing risks. Cause-specific and sub-distribution hazard models were used to investigate the factors affecting patient survival in the presence of competing risk.

Results: The mean (SD) age of the patients was 53.4 (13.9) years and 68 patients (56.2%) were male. The results of log-rank test showed that sex, age, metastasis, type of first treatment, rate of penetration into intestinal wall, tumor location, number of lymphomas involved and tumor size had significant effects on the patient survival ($P < 0.05$). Based on cause-specific and sub-distribution hazard models, tumor stage, lymph node metastasis, and tumor grade had significant effects on death hazard due to the cancer progression ($P < 0.05$).

Conclusion: Due to the need to consider competing risks, the results of both competing risk methods showed that tumor grade, lymph node metastasis and stage increased the instantaneous hazard and hazard of cancer death. Therefore, to determine the specific risk factors for each cause of death in the survival analysis, competing risk methods should be used if there is more than one cause of death.

Keywords: Rectal cancer, Survival analysis, Competing risk

