

برآورد میزان بقای مبتلایان به سرطان کولورکتال و عوامل مرتبط با آن در ایران طی سال‌های ۸۸-۱۳۸۴ با استفاده از مدل مخاطره جمعی آلن

روناک قهرمانی^۱، پروین یآوری^۲، سهیلا خداکریم^۳، کوروش اعتماد^۴، اردشیر خسروی^۵، رشید رمضانی دریاسری^۶، محمدامین پورحسین قلی^۷

^۱ دانشجوی کارشناسی ارشد اپیدمیولوژی، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

^۲ استاد گروه بهداشت و پزشکی اجتماعی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

^۳ استادیار گروه اپیدمیولوژی، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

^۴ استادیار گروه اپیدمیولوژی، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

^۵ دکترای بهداشت جمعیت، معاونت بهداشت وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی

^۶ متخصص بیماریهای داخلی، سرپرست واحد ثبت سرطان وزارت بهداشت و درمان و آموزش پزشکی

^۷ دکترای آمار زیستی، مرکز تحقیقات بیماری‌های کبد و گوارش دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

نویسنده رابط: پروین یآوری، نشانی: تهران، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، دانشکده پزشکی، گروه بهداشت و پزشکی اجتماعی، تلفن: ۰۲۱-۲۲۴۳۹۹۳۶

پست الکترونیک: P.Yavari-grc@sbmu.ac.ir

تاریخ دریافت: ۹۳/۱۱/۲۹؛ پذیرش: ۹۴/۰۴/۰۶

مقدمه و اهداف: سرطان کولورکتال، چهارمین علت مرگ ناشی از سرطان در دنیا است و سالیانه ۱/۴۳۰/۰۰۰ نفر را مبتلا می‌کند و تقریباً نیمی فوت می‌کنند. در میان مردان ایرانی، پنجمین و در زنان ایرانی سومین سرطان شایع می‌باشد. این مطالعه به منظور برآورد میزان بقای مبتلایان به سرطان کولورکتال و عوامل مرتبط با استفاده از مدل مخاطره جمعی آلن انجام گردید.

روش کار: طی سال‌های ۸۸-۱۳۸۴، ۲۴۸۰۷ بیمار با تشخیص سرطان کولورکتال در واحد ثبت سرطان وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی ثبت شده بود. سن، جنس، وضع تأهل، تحصیلات، وضع اشتغال، محل سکونت، مرحله تشخیص تومور، ناحیه درگیر به عنوان عوامل دموگرافیک و بالینی که روی میزان بقا مؤثرند، به مدل مخاطره جمعی آلن وارد شدند و از نمودار آلن برای بررسی اثر این عوامل در طول زمان استفاده شد. برای تجزیه و تحلیل اطلاعات از نرم‌افزار R3.2.0 استفاده شد.

یافته‌ها: مرحله تشخیص تومور به عنوان مهم‌ترین تعیین کننده میزان بقا رابطه معنی‌داری با میزان بقای مبتلایان داشته و میزان بقای ۱ تا ۵ ساله در بیماران مرحله دوم و سوم تومور به ترتیب ۱۰۰، ۹۸، ۹۶، ۹۳، ۹۳ و ۹۳ و ۹۹، ۹۷، ۹۴، ۹۰، ۸۴ درصد به دست آمد. **نتیجه‌گیری:** باوجود تمایل بسیاری از پژوهشگران در استفاده از مدل کاکس در تحلیل داده‌های بقا، مدل مخاطرات جمعی آلن این قابلیت را دارد که اثر متغیرهای مستقل را در طول زمان بررسی کند و دید بهتری به پژوهشگر در مطالعه‌های پیش‌آگهی کننده بقا در بیماران مبتلا به سرطان ارایه دهد. با توجه به نتایج این پژوهش نیاز به تشخیص زودرس سرطان کولورکتال در مراحل اولیه سرطان، برای افزایش طول عمر بیماران ضروری به نظر می‌رسد.

واژگان کلیدی: سرطان کولورکتال، مدل مخاطره جمعی آلن، میزان بقا

مقدمه

درآمد بالا رخ می‌دهد (۱). میزان بروز سرطان کولورکتال در مردان جهان ۲۷/۳ و در زنان ۱۹/۶ در ۱۰۰،۰۰۰ نفر می‌باشد و ۹/۷ درصد سرطان‌های مردان و زنان، سرطان روده بزرگ هستند. سرطان روده بزرگ، چهارمین سرطان کشنده در مردان پس از ریه، کبد و معده و در زنان پس از پستان، ریه و گردن رحم می‌باشد (۱). در سال ۲۰۰۹ میلادی (۱۳۸۸)، سازمان بین‌المللی تحقیقات سرطان، میزان بروز سرطان‌های روده بزرگ در مردان

سرطان‌های روده بزرگ (کولورکتال) در سال ۲۰۱۲ میلادی بیش از ۱/۴۳۰/۰۰۰ نفر را در دنیا مبتلا کرده‌اند و تعداد مرگ از این بیماری در همین سال بیش از ۶۸۰،۰۰۰ مورد بوده است (۱). از نظر میزان بروز در سال ۲۰۱۲ میلادی این سرطان‌ها در جهان سومین سرطان شایع در هر دو جنس در مردان پس از ریه و پروستات و در زنان بعد از سرطان پستان و گردن رحم می‌باشند و ۵۴ درصد موارد این سرطان در کشورهای پیشرفته و با سطح

متغیرهای مستقل به صورت جمعی بر تابع خطر پایه عمل می‌کند. در این مدل‌ها ارتباط بین متغیرهای مستقل و زمان بقا بر حسب تفاوت خطر یا خطر اضافی بیان می‌شود، در حالی که در مدل کاکس بر حسب نسبت خطر بیان می‌شود. مدل مخاطرات جمعی «آلن» می‌تواند اطلاعات دقیق و کامل‌تری در خصوص اثر یک عامل خطر در طول زمان ارائه کند. در مدل کاکس فرض می‌شود که متغیرها در تمام طول مطالعه اثر یکسانی بر میزان بقا دارند، در صورتی که این‌گونه نیست و متغیرهای مورد بررسی از سالی به سال دیگر می‌توانند اثرات متفاوتی بر میزان بقا بگذارند که مدل کاکس قابلیت نشان دادن چنین تفاوتی را ندارد، اما با استفاده از نمودارهایی که مدل آلن ارائه می‌دهد، به خوبی این روند و تغییرات قابل بررسی مشاهده است (۷).

در زمینه عوامل مؤثر بر طول عمر بیماران مبتلا به سرطان کولورکتال مطالعه‌های بسیاری انجام شده است، در بیش‌تر مطالعه‌ها از روش نیمه پارامتری کاکس استفاده شده است. این مطالعه، به منظور بررسی عوامل مرتبط با میزان بقای مبتلایان به سرطان کولورکتال ثبت شده در واحد ثبت سرطان وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی با استفاده از مدل مخاطره جمعی آلن انجام شد.

روش کار

داده‌های این مطالعه، با استفاده از اطلاعات ۲۴۸۰۷ بیمار مبتلا به سرطان کولورکتال ثبت شده در واحد ثبت سرطان و اطلاعات ۷۰۵۹ متوفی مبتلا به این بیماری از واحد ثبت مرگ بیماری‌های غیرواگیر وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی طی سال‌های ۸۸-۱۳۸۴ به دست آمد. زمانی که فردی با تأیید تشخیص قطعی سرطان توسط پزشک در ثبت سرطان وزارت بهداشت منظور می‌شود، این زمان به عنوان شروع بیماری در نظر گرفته می‌شود و مرگ نیز زمانی به عنوان مرگ از سرطان کولورکتال محاسبه می‌شود که علت مرگ کد سرطان کولورکتال باشد. در این مطالعه اطلاعات مربوط به سن هنگام تشخیص بیماری، جنس، وضع تأهل، تحصیلات، وضع اشتغال، محل سکونت، مرحله تشخیص تومور، ناحیه درگیر سرطان کولورکتال به عنوان عوامل دموگرافیک و بالینی از مندرجات ثبت شده جمع‌آوری شد، چون داده‌های دریافتی از وزارت بهداشت شامل دو فایل مرگ از سرطان کولورکتال و ابتلا به سرطان کولورکتال، به صورت جداگانه بود، به جهت تعیین وضعیت بیمار (زنده و یا فوت شده) و طول

ایرانی ۸/۷ در صدهزار نفر با میزان مرگ ۶/۳ در ۱۰۰،۰۰۰ نفر و در زنان ۶/۴ در صد هزار نفر با میزان مرگ ۴/۶ در ۱۰۰،۰۰۰ نفر برآورد کرده است (۲). سرطان کولورکتال در مردان ایرانی، پنجمین سرطان شایع پس از معده، پروستات، مثانه، ریه و در زنان ایرانی سومین سرطان شایع پس از پستان، معده می‌باشد (۳-۵). طبق نتایج مطالعه‌های داخلی میزان بقای پنج‌ساله سرطان کولورکتال کم‌تر از ۵۰ درصد می‌باشد و در کشورهای آسیایی بیش از ۶۰ درصد و در کشورهای اروپایی این میزان با توجه به گزارش‌های منتشر شده حدود ۷۰ درصد بوده است (۸-۱)، این تفاوت میزان بقا به سبب‌های متفاوتی نسبت داده شده است، اما مهم‌ترین علت بیان شده که در تمام مطالعه‌های اذعان شده غربالگری می‌باشد که در کشورهای با میزان بقای بالاتر از ۵۰ درصد سال‌ها است که انجام می‌شود و در نتیجه، افزایش میزان بقا در پی تشخیص‌های زودرس در مقالات پیش و پس از اجرای طرح غربالگری در این کشورها محسوس است. در ایران، وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی در سال ۱۳۹۱ تصمیم گرفت که برای تشخیص زودرس سرطان کولورکتال غربالگری انجام شود، برای شروع لازم بود که ابتدا میزان بقای مبتلایان به سرطان کولورکتال و عوامل مرتبط بر آن به صورت کشوری بررسی و تعیین شود تا بدین وسیله از میزان بقای مبتلایان در کل کشور اطلاع حاصل نموده و اطلاعات کسب شده، با میزان بقای بیماران پس از انجام طرح غربالگری مقایسه شود و از سوی دیگر اطلاعات گزارش شده راهگشای دیگر محققانی باشد که بر روی بار این سرطان تحقیق و پژوهش می‌نمایند.

در تحلیل بقا، مدل‌سازی آماری عوامل مرتبط با طول عمر بیماران مهم است. روش‌های متنوعی برای تحلیل بقا مانند جدول عمر، آزمون لگ-رتبه، روش کاپلان میر و مدل‌های رگرسیونی بقا وجود دارد (۷). سه نوع مدل رگرسیونی برای داده‌های بقا وجود دارد: مدل مخاطرات متناسب کاکس و مدل‌های شتاب‌دار زمان شکست (۷) و مدل مخاطره جمعی آلن. مدل مخاطرات متناسب کاکس، یک مدل ضربی در تحلیل بقا است و اغلب در مطالعه‌های زیست پزشکی مورد استفاده قرار می‌گیرد. یک پیش فرض مهم و اساسی در آن مدل، پذیرش متناسب بودن خطر برای تمام متغیرهای مستقل موجود در مدل نهایی است. در صورت عدم برقراری این پیش فرض، یک مدل جایگزین، مدل‌های رگرسیونی مخاطره جمعی است. در مدل‌های رگرسیونی مخاطره جمعی مانند مدل «آلن» و مدل «لین یانگ»،

رتبه نخست میزان خام و استاندارد شده بروز سرطان کولورکتال برای هر دو جنس به استان تهران اختصاص داشت و در رتبه‌های بعدی استان‌های شمالی کشور قرار داشتند. کم‌ترین میزان مربوط به استان‌های خراسان جنوبی، سیستان و بلوچستان و هرمزگان است و برای کل کشور میزان بروز استاندارد شده در مردان و زنان به ترتیب ۱۱/۸ و ۱۰/۶ نفر در ۱۰۰۰۰۰ هزار نفر می‌باشد. میزان بروز خام و میزان بروز استاندارد شده سرطان کولورکتال در استان‌های کشور در جدول شماره (۱) نشان داده شده است.

از بین ۲۴۸۰۷ بیمار مورد مطالعه، ۲۶/۵ درصد کم‌تر از پنجاه سال و ۷۳/۵ درصد بیش از پنجاه سال داشتند و میانه سن بیماران به هنگام تشخیص بیماری ۶۰ سال بود. مردان بیش از زنان مبتلا به سرطان کولورکتال بودند، مردان ۵۶ درصد و زنان مبتلا به سرطان کولورکتال ۴۴ درصد ثبت شده بودند. بیماران ۹۹ درصد متأهل و یک درصد مجرد بودند. ۸۵ درصد مبتلایان سواد خواندن و نوشتن داشتند و ۱۵ درصد مبتلایان بی‌سواد بودند. در زمینه متغیر اشتغال، ۹۸/۵ درصد از بیماران دارای شغل و ۱/۵ درصد بیکار ثبت شده بودند. محل سکونت ۶۷ درصد بیماران شهرهای بزرگ و ۳۳ درصد حاشیه شهرها و روستاها ذکر شده بود. در زمینه ناحیه درگیر سرطان، کولون با ۶۳/۴ درصد بیش‌ترین ناحیه درگیر را به خود اختصاص داده است و سپس رکتوم با ۲۷/۴ درصد دومین و رکتوسیگموئید با ۸ درصد سومین و آنوس و کانال آنال با ۱/۲ درصد چهارمین جایگاه را از نظر نواحی درگیر در میان بیماران ایرانی داشتند. یک درصد مبتلایان در مرحله دوم تومور تشخیص داده شده و ۹۹ درصد بیماران در مرحله سوم تومور تشخیص داده شده بودند، در مراحل اول و چهارم تومور بیماری ثبت نشده بود. مشخصات دموگرافیک - اقتصادی و ویژگی‌های بالینی و پاتولوژیک بیماران مبتلا به سرطان کولورکتال در جدول شماره (۲) نشان داده شده است.

میانه زمان بقا ۳۶ ماه و انحراف معیار ۱/۴ سال بود. میزان بقای ۱-۵ ساله در مبتلایان به سرطان کولورکتال در مرحله دوم تومور به ترتیب ۱۰۰، ۹۸، ۹۶، ۹۳، و ۹۳ درصد و در بیماران با مرحله سوم تومور به ترتیب ۹۹، ۹۷، ۹۴، ۹۰، و ۸۴ درصد به دست آمد. در میان مبتلایان ثبت شده در بانک اطلاعاتی، در مراحل اول و چهارم بیماری ثبت نشده بود. نتایج در جدول شماره (۳) نشان داده شده است.

نتایج حاصل از تحلیل‌های چند متغیری عوامل مرتبط، سن هنگام تشخیص بیماری، جنسیت، وضع تأهل، تحصیلات، وضع اشتغال، محل سکونت، مرحله تشخیص تومور، ناحیه درگیر

مدت بقای بیماران لازم بود که دو فایل ادغام شود. ادغام ابتدا بر اساس نام و نام خانوادگی مشترک در هر دو فایل ابتلا و مرگ از سرطان کولورکتال انجام گرفت و سپس دوباره بر اساس تاریخ تولد یکسان و محل تولد مشابه و به این ترتیب حدود ۱۷۵۵ نفر شناسایی شدند که مشخصات این افراد هم در فایل ابتلا و هم در فایل مرگ در فاصله سال‌های مورد بررسی ثبت شده بود. با برنامه‌نویسی در محیط کامپیوتری که برای اطلاعات دریافتی انجام گرفت (که با توجه به فارسی بودن اطلاعات بسیار مشکل بود) این ادغام صورت پذیرفت. برای انجام تحلیل داده‌ها از مدل مخاطره جمعی آلن استفاده شد. مدل جمعی آلن در مقابل ضرایب رگرسیون‌ای که در طول زمان تغییر می‌کنند، بسیار انعطاف‌پذیر است. از آنجایی که در مدل مخاطرات جمعی بردار پارامترها و متغیرهای کمکی می‌توانند در طول زمان تغییر کنند، این مدل جایگزینی مفید برای مدل مخاطرات متناسب کاکس به شمار می‌رود که در سال ۱۹۷۲ میلادی توسط کاکس معرفی شد، در این مدل، تمرکز اصلی بر نمودارهای رگرسیون تجمعی است. توابع رگرسیون تجمعی در مقابل زمان رسم می‌شود و چگونگی تأثیر متغیرهای مستقل بر بقا را در طول زمان توصیف می‌کند. شیب نمودار تابع رگرسیون تجمعی در مورد این که یک متغیر مستقل خاص اثر ثابت دارد یا وابسته به زمان است، اطلاعاتی را به دست می‌دهد. در بازه‌های زمانی که افزایش مقدار متغیر مستقل با افزایش تابع مخاطره در ارتباط باشد، شیب نمودار مثبت می‌شود. هم‌چنین در بازه‌های زمانی‌ای که افزایش مقدار متغیر مستقل با کاهش تابع مخاطره در ارتباط باشد، شیب نمودار منفی می‌شود، و در بازه‌های زمانی‌ای که متغیر مستقل اثری بر مخاطره نداشته باشد، تابع رگرسیون تجمعی دارای شیب تقریبی صفر است و برای تجزیه و تحلیل اطلاعات از نرم‌افزار R استفاده شد، برای استفاده از این نرم‌افزار بسته‌هایی در سایت نرم‌افزار R وجود دارد که با توجه به هدف از مطالعه و آنالیزهایی که انجام می‌شود باید دانلود و روی نرم‌افزار نصب شود. بسته مورد نظر که قابلیت اجرای مدل آلن را داشت، پس از دانلود فرمول‌های مورد نیاز برای محاسبه میزان بقا که با توجه به عنوان Time reg متغیرها نوشته شد، برنامه برای آنالیز داده‌ها فعال شد. نمودار تابع رگرسیون تجمعی برآورد شده برای بررسی اثر متغیرهای مستقل در طول زمان رسم شد و سطح معنی‌داری ۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

جدول شماره (۴) متغیرهای مستقل تحصیلات، وضع تأهل و محل سکونت که در طول زمان روند ثابتی داشتند، با استفاده از مدل مخاطره جمعی آلن در سطح $P < 0.01$ معنی‌دار شدند. همان‌طور که نمودار شماره (۱) نشان می‌دهد، متغیرهای ناحیه درگیر سرطان، سن و جنس وابسته به زمان می‌باشند و در طی زمان غیر ثابت بودند که در نمودار این عدم ثبات در گذر زمان به خوبی قابل مشاهده است.

سرطان کولورکتال با بقای سرطان کولورکتال با استفاده از مدل مخاطره جمعی آلن در جدول شماره (۴) نشان داده شده است. نتایج حاصل از تحلیل تک‌متغیری نشان داد که تمامی متغیرهای مورد بررسی با میزان بقای سرطان کولورکتال رابطه معنی‌دار ($P < 0.05$) داشتند. متغیرهای مرحله تشخیص تومور، تحصیلات، اشتغال و وضع تأهل در طول زمان روند ثابتی داشتند و متغیرهای سن، جنس و ناحیه درگیر سرطان وابسته به زمان بودند. در

جدول شماره ۱- میزان بروز خام و استاندارد شده سرطان کولورکتال در صد هزار نفر طی سال‌های ۸۸-۱۳۸۴

میزان بروز استاندارد شده		میزان بروز خام		
مونث	مذکر	مونث	مذکر	
۹/۸	۹/۴	۷/۳	۷/۸	اردبیل
۱۱/۹	۱۲/۶	۸/۸	۹/۹	اصفهان
۱۵/۷	۱۶/۴	۱۰/۹	۱۱/۹	البرز
۸/۱	۷/۸	۷/۸	۶/۷	ایلام
۱۳/۳	۱۴/۷	۱۰/۸	۱۱/۶	آذربایجان شرقی
۵/۹	۶/۹	۴/۹	۵/۹	آذربایجان غربی
۸/۲	۶/۹	۶/۶	۵/۶	بوشهر
۱۶/۵	۱۷/۷	۱۳/۵	۱۴/۴	تهران
۵/۹	۸/۶	۴/۶	۷/۴	چهارمحال و بختیاری
۴/۸	۲/۷	۳/۵	۱/۹	خراسان جنوبی
۱۱/۶	۱۲/۹	۹/۸	۱۰/۷	خراسان رضوی
۷	۵/۳	۵/۶	۳/۸	خراسان شمالی
۹/۹	۱۰/۳	۸/۳	۸/۶	خوزستان
۳	۷/۲	۲/۵	۶/۳	زنجان
۹/۶	۱۶/۸	۷/۵	۱۳/۲	سمنان
۱/۶	۲/۹	۱/۲	۲/۲	سیستان و بلوچستان
۸/۶	۱۰/۴	۷/۳	۸/۴	فارس
۸/۵	۸/۹	۶/۵	۶/۹	قزوین
۷/۷	۸/۲	۶	۶/۹	قم
۱۲/۷	۹/۲	۹/۸	۷/۸	کردستان
۵/۸	۵	۴/۶	۴/۲	کرمان
۱۲/۳	۹/۸	۱۰/۵	۸/۷	کرمانشاه
۵/۴	۶/۶	۴/۶	۵/۳	کهگیلویه و بویراحمد
۱۱/۶	۱۴/۳	۹/۵	۱۲/۳	گلستان
۱۷/۸	۱۶/۵	۱۴/۵	۱۳/۴	گیلان
۹/۷	۸/۷	۷/۹	۷/۲	لرستان
۱۰/۲	۱۴/۲	۸/۹	۱۱/۴	مازندران
۶/۳	۸/۲	۵/۸	۶/۵	مرکزی
۴/۳	۴/۸	۴/۸	۴/۴	هرمزگان
۵/۷	۹/۲	۵/۹	۷/۳	همدان
۱۶/۲	۱۳/۴	۱۳/۸	۱۰/۵	یزد

۱۰/۶	۱۱/۸	۸/۶	۹/۷	کل کشور
------	------	-----	-----	---------

جدول شماره ۲- مشخصات دموگرافیک - اقتصادی و ویژگی‌های بالینی و پاتولوژیک بیماران مبتلا به سرطان کولورکتال طی سال‌های ۸۸-۱۳۸۴

متغیر	تعداد مبتلایان (درصد از کل)	موارد زنده بقا (کلی)
سن	کمتر از ۵۰ سال	۶۱۰۷
	۵۰ سال و بیشتر	۱۶۹۴۵
جنس	مونث	۱۰۱۳۷
	مذکر	۱۲۹۱۵
وضع تأهل	مجرد	۱۹۸
	متأهل	۲۲۸۵۴
تحصیلات	با سواد	۱۹۷۷۷
	بی‌سواد	۳۲۷۵
وضع اشتغال	شاغل	۲۲۶۹۳
	بیکار	۳۵۹
محل سکونت	روستا و حاشیه شهرها	۷۶۲۷
	شهرهای بزرگ	۱۵۴۲۵
ناحیه درگیر	کولون C18	۱۴۶۱۰
	رکتوسیگموئید C19	۱۸۷۹
	رکتوم C20	۶۲۷۷
	آنوس و کانال آنال C21	۲۸۶
مرحله تومور	اول I	-
	دوم II	۲۱۴
	سوم III	۲۲۸۳۸
	چهارم IV	-

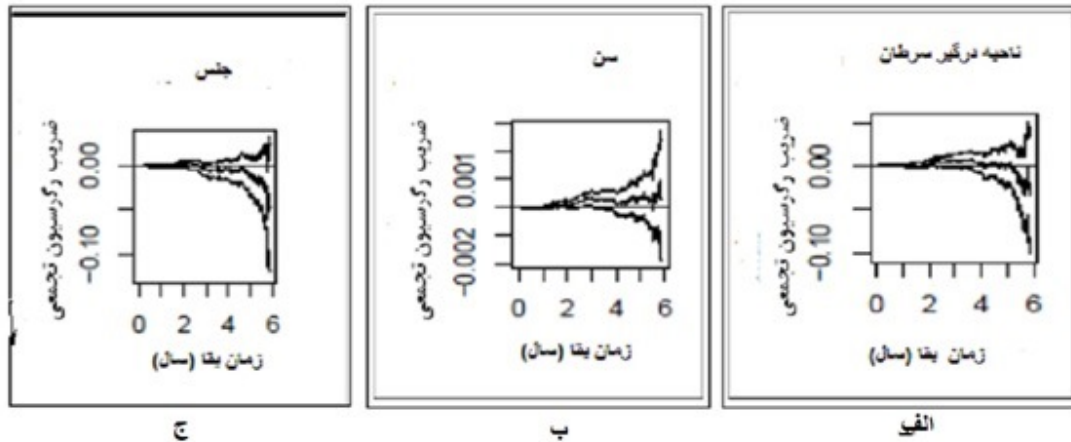
جدول شماره ۳- میزان بقای مبتلایان به سرطان کولورکتال بر حسب مرحله تومور

مرحله سوم تومور	مرحله دوم تومور	زمان بقا (سال)
۰/۹۹	۱	یکسال
۰/۹۷	۰/۹۸	دوسال
۰/۹۴	۰/۹۶	سه سال
۰/۹۰	۰/۹۳	چهارسال
۰/۸۴	۰/۹۳	پنج سال

جدول شماره ۴- نتایج حاصل از تحلیل متغیرهای ثابت در طول زمان با بقای سرطان کولورکتال در مدل مخاطره جمعی آلن

متغیر	ضریب	واریانس	واریانس استوار	خطای معیار	آماره آزمون	P-value
تحصیلات بی‌سوادان نسبت به باسوادان	$1/49 \times 10^{-4}$	$4/21 \times 10^{-5}$	$4/39 \times 10^{-5}$	۰/۸۳۸	۳/۴۰	<۰/۰۰۱
وضع تأهل مجردان نسبت به متأهلان	$6/08 \times 10^{-5}$	$1/13 \times 10^{-5}$	$1/17 \times 10^{-5}$	۰/۰۹۹	-۵/۱۹	<۰/۰۰۱

محل سکونت						
شهرهای بزرگ نسبت به شهرهای کوچک و روستاها	$1/31 \times 10^{-5}$	$3/27 \times 10^{-6}$	$3/31 \times 10^{-6}$	$0/41$	$-3/95$	$<0/01$



شکل شماره ۱- نمودارهای مدل مخاطره جمعی آلن (متغیرهای وابسته به زمان)

میزان بقا سرطان کولورکتال و متغیر وضع تأهل معنی‌دار شد. متغیر وضع تأهل در مدل آلن وابسته به زمان نبود و در طول زمان روند ثابتی داشته است. نتیجه حاصل شده با مطالعه قنبری در سال ۲۰۱۱ هم‌خوانی دارد (۳۵). این رابطه در مطالعه جعفرآبادی معنی‌دار نشده است (۲۶). در مطالعه کائون در آمریکا در سال ۲۰۱۰ نیز رابطه وضع تأهل و میزان بقا معنی‌دار شده است. در بررسی تحصیلات و نقشی که بر میزان بقای مبتلایان به سرطان کولورکتال دارد، با استفاده از مدل آلن رابطه تحصیلات و میزان بقا معنی‌دار شد و تحصیلات وابسته به زمان نبوده و در طول زمان روند ثابتی داشته است و باسوادان بقای بیشتری نسبت به افراد بی‌سواد داشته‌اند. در مطالعه‌های انجام شده توسط (کریمی‌زارچی و جعفرآبادی) رابطه معنی‌داری بین تحصیلات و میزان بقا مشاهده نشده است (۲۶-۸). در مطالعه قنبری و همکاران رابطه معنی‌دار شده است (۳۵). شغل و سطوح درآمدی به عنوان عاملی مؤثر در پیگیری و درمان سرطان شناخته شده است و در مطالعه فعلی نیز به همین دلیل بررسی شده است. با استفاده از مدل آلن رابطه تحصیلات و میزان بقای سرطان کولورکتال معنی‌دار شد. متغیر تحصیلات در مدل آلن روند ثابتی داشته و وابسته به زمان نبود. افراد بیکار نسبت به شاغلان، میزان بقای کم‌تری داشتند و این موضوع به واسطه تأثیر غیرقابل انکار درآمد بر پیگیری درمان سرطان است، درمان سرطان هزینه زیادی را می‌طلبد و در صورت اشتغال بیمار روند درمانی بهتر

بحث

در بررسی تأثیر متغیر جنس روی میزان بقای مبتلایان به سرطان کولورکتال، با استفاده از مدل مخاطره جمعی آلن، رابطه معنی‌دار شد و تأثیر متغیر جنس در طول زمان روند ثابتی نداشت و وابسته به زمان بود. در سال‌های پیگیری زنان میزان بقای بیشتری نسبت به مردان مبتلا نشان داده‌اند و می‌توان بقای بیشتر زنان را به اهمیتی که زنان به درمان بیماری خود می‌دهند و تمکین کاملی که به دستورات پزشک دارند، نسبت داد. در مطالعه‌های مهربانی (۹)، جعفرآبادی (۲۶) و قربانی (۳۵) و در مطالعه آمریکا (۱۶) و عربستان (۲۲) رابطه معنی‌داری بین جنس و میزان بقای کولورکتال مشاهده شده است، که با نتایج حاصل شده در این پژوهش با استفاده از مدل مخاطره جمعی آلن هم‌خوانی دارد. متغیر سن با میزان بقای مبتلایان به سرطان کولورکتال در مدل آلن رابطه معنی‌دار نشان داد. متغیر سن وابسته به زمان بود و به ازای هر سال افزایش سن بر شدت خطر نیز افزوده می‌شد. در مطالعه مهربانی (۹) و قربانی (۳۵) و جعفرآبادی (۲۶) رابطه سن و بقا معنی‌دار نشده است. در مطالعه آخوند (۲۰۱۱) سن در زمان تشخیص بیماری رابطه معنی‌داری با میزان بقای سرطان کولورکتال نشان داده است (۲۴). در مطالعه آهنری در آمریکا (۲۰۰۹) رابطه معنی‌داری بین سن و میزان بقا مشاهده شد (۱۶). در پژوهش حاضر با استفاده از مدل آلن رابطه

تایوان ۲۰۱۰، آمریکا ۲۰۰۵، انجمن سرطان کودکان جهان ۲۰۰۴، اداره بهداشت آمریکا ۲۰۱۱، آمریکا ۲۰۰۴، انگلستان ۲۰۰۹، و کلمبیا ۲۰۱۰) انجام شده است بین مرحله تشخیص تومور و میزان بقای مبتلایان رابطه معنی‌دار آماری دیده شده است (۱۰،۵-۱۸،۲۰،۱۴) و تأییدی بر نتایج حاصل شده در این مطالعه است. مطالعه ایرانی با در نظر گرفتن مرحله تومور در زمینه بررسی میزان بقای سرطان کولورکتال انجام نشده است.

نتیجه‌گیری

مرحله تشخیص تومور به عنوان مهم‌ترین تعیین‌کننده میزان بقا در این مطالعه نیز به خوبی رابطه معنی‌داری با میزان بقای مبتلایان داشته و در تمام مطالعه‌هایی که برای بررسی میزان بقای سرطان کولورکتال در جهان انجام شده است. بین مرحله تومور و بقای فرد مبتلا رابطه معنی‌دار آماری دیده شده است. در مطالعه‌های ایرانی بررسی شده مرحله تشخیص تومور مورد پژوهش قرار نگرفته است. در این مطالعه، میزان بقای ۱-۵ ساله در بیماران با مرحله دوم تومور به ترتیب ۹۸، ۹۶، ۹۳ و ۹۳ درصد و برای بیماران با مرحله سوم تومور به ترتیب ۹۹، ۹۷، ۹۴، ۹۰ و ۸۴ درصد به دست آمد که میزان‌های بقا در این مطالعه، در مقایسه با سایر مطالعه‌های ایرانی بالاتر بود. در این مطالعه زنان میزان بقای ۵ ساله ۵۲ درصدی و مردان ۴۷/۴ درصدی نشان دادند. متأهلان بیش از مجردان و شاغلان بیش از بیکاران، باسوادان بیش از بی‌سوادان، و افراد کم‌تر از ۵۰ بیش از بالاتر از ۵۰ ساله‌ها شانس بقا داشتند و در این مطالعه، میزان بقای بیشتری را نشان دادند. در مورد محل سکونت به علت عدم ثبت کامل موارد فوت در شهرستان‌ها، بیماران شهرهای بزرگ میزان بقای کم‌تری داشتند. مهم‌ترین نقطه قوت این مطالعه، استفاده از اطلاعات تمام مبتلایان و از کل کشور می‌باشد و برای نخستین بار است که مطالعه‌ای با پوشش سراسری و کشوری در زمینه بررسی میزان بقای سرطان کولورکتال انجام شده است، استفاده از مرحله تشخیص تومور نیز نخستین بار است که به عنوان متغیری تعیین‌کننده در میزان بقای افراد مبتلا به سرطان کولورکتال آزموده و بررسی شده است. از نقاط ضعف مطالعه، عدم ثبت کامل مرگ‌های ناشی از این سرطان بود که این عدم ثبت کامل بنا به اطلاعات کسب شده از متولیان واحد ثبت مرگ، حدود ۳۰ درصد مرگ‌های رخ داده در کشور است و کم‌شماری مرگ می‌تواند به طور کاذب میزان بقا را افزایش دهد و میزان بقای به‌دست آمده در این مطالعه به خوبی این مشکل را نمایان ساخته است. مهم‌ترین

پیگیری خواهد شد. در مطالعه‌های مهربانی و قنبری این ارتباط مشاهده نشد، که با این مطالعه هم‌خوانی ندارد، که به علت تفاوت در حجم نمونه‌ها می‌توان این تفاوت را پذیرفت (۳۵-۹). محل سکونت با میزان بقای بیماران مبتلا به سرطان کولورکتال رابطه معنی‌دار نشان داده است. محل سکونت در مدل آلن وابسته به زمان بوده و در طول زمان روند ثابتی نداشته است. ساکنان شهرهای بزرگ میزان بقای کم‌تری نسبت به روستانشینان و حاشیه شهرها نشان دادند، به علت کم‌شماری و عدم ثبت کامل و به‌روز موارد فوت و علت مرگ در شهرهای کوچک و روستاها، میزان بقای شهرهای بزرگ به صورت کاذب از نواحی دورافتاده کم‌تر ثبت است. در مطالعه‌های ایرانی بررسی شده (کریمی‌زارچی و مهربانی) (۹-۸) و نیز مطالعه‌های جهانی بررسی شده (انجمن سرطان آمریکا ۲۰۱۳-۲۰۱۱ و مالزی ۲۰۱۲) در این زمینه ارتباطی دیده نشده است (۳۱۵). سرطان کولورکتال ترکیبی از سرطان دو ناحیه مجزا کولون و رکتال می‌باشد، در این مطالعه، مبتلایان به سرطان کولون ۶۳ درصد موارد و مبتلایان به سرطان رکتوم ۳۷ درصد موارد را به خود اختصاص داده‌اند. در مدل آلن رابطه ناحیه درگیر سرطان و میزان بقا معنی‌دار شده است و ناحیه درگیر سرطان وابسته به زمان نبوده و در طول زمان روند ثابتی داشته است. مبتلایان به سرطان رکتال میزان بقای کم‌تری نسبت به مبتلایان به سرطان کولون داشتند. در مطالعه کریمی‌زارچی مبتلایان به سرطان رکتوم بیش‌ترین موارد بیماری و بیش‌ترین موارد مرگ را به خود اختصاص داده‌اند (۸). در بیش‌تر مطالعه‌های جهانی (تایوان ۲۰۱۰، چین ۲۰۱۳، آمریکا ۲۰۰۹، و آمریکا ۲۰۱۳) سرطان‌های کولون و رکتوم جداگانه بررسی شده‌اند و در بیش‌تر موارد میزان مرگ از سرطان رکتوم بیش‌تر از سرطان کولون گزارش شده است (۵، ۱۰، ۱۵ و ۲۱)، که با نتایج این پژوهش هم‌خوانی دارد. در مطالعه‌های ایرانی (کریمی‌زارچی، آخوند، مقیمی دهکردی، و جعفرآبادی) و جهانی (تایوان ۲۰۱۰، چین ۲۰۱۳، آمریکا ۲۰۰۹، و آمریکا ۲۰۱۳) معنی‌داری آماری مشاهده نشده است، و از این نظر با این مطالعه، هم‌خوانی ندارد (۲۶-۲۴، ۲۱، ۱۵، ۱۰، ۸، ۵). مرحله تشخیص تومور در مدل آلن با میزان بقای مبتلایان به سرطان کولورکتال رابطه معنی‌داری نشان داده است. در مدل آلن مرحله تشخیص تومور وابسته به زمان نبوده و در طول زمان روند ثابتی نشان داده است، بیماران تشخیص داده شده در مرحله دوم تومور نسبت به بیماران سوم میزان بقای بیش‌تری داشته‌اند. در تمام مطالعه‌هایی که برای بررسی میزان بقای سرطان کولورکتال در جهان (آمریکا ۲۰۱۳،

نگارندگان مقاله بر خود لازم می‌دانند از تمامی همکاران در واحد ثبت سرطان و واحد ثبت مرگ وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی که در به انجام رساندن این کار یاری‌رسان و حامی بوده‌اند، تشکر و قدردانی نمایند. این مقاله برگرفته از پایان نامه کارشناسی ارشد در رشته اپیدمیولوژی دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی است.

نکته در پژوهش حاضر تأثیر غیر قابل انکار مرحله تشخیصی تومور بر روی میزان بقا بود که در مطالعه‌های ایرانی، بررسی میزان بقای سرطان مورد غفلت قرار گرفته است و لازم است که علت این نقصان بررسی و در آینده به رفع این کاستی اقدام شود، تا در ایران نیز به مانند دیگر کشورهای یاد شده در این مطالعه، حاضر پژوهش‌هایی که در زمینه میزان بقا انجام می‌شود، استاندارد و با معیارهای جهانی مطابقت داشته باشد.

تشکر و قدردانی

منابع

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin DM, Forman D, Bray, F. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2013. Available from: <http://globocan.iarc.fr>, accessed on 13/12/2013.
2. Mokarram P, Kumar K, Brim H, Naghibalhossaini F, Saberi-firooz M, Nouraie M, et al. Distinct high-profile methylated genes in colorectal cancer. *PLOS One* 2009;4:70-78.
3. Golobocan 2008: Colorectal Cancer Available at :<http://globocan.iarc.fr/>. In: International Agency for Research on Cancer, France.(Accessed october 2013)
4. Malekzadeh R, Bishehsari F, Mahdavinia M, Ansari R. Epidemiology and molecular genetics of colorectal cancer in iran: a review. *Arch Iran Med* 2009;12:161-69.
5. American Cancer Society .Detailed Guide: Colon and Rectum Cancer. 2011. Accessed at <http://www.cancer.org/Cancer/ColonandRectumCancer/DetailedGuide/index> .(Accessed october 2013)
6. American Cancer Society .Detailed Guide: Colon and Rectum Cancer. 2012. Accessed at <http://www.cancer.org/Cancer/ColonandRectumCancer/DetailedGuide/index> .(Accessed october 2013)
7. Huffer, F.W. and I.W. McKeague, Weighted least squares estimation for Aalen's additive risk model. *Journal of the American Statistical Association*, 1991; 86: 114-29.
8. Karimi-Zarchi AA, Saadat AR, Jalalian HR, Esmaeili M. Epidemiology and survival analysis of colorectal cancer and its related factors, *Ko Me Journal*. 2010, 4: 239-43.
9. Mehrabani D, Almasi-Hashiani A Evaluation of the 5-Year Survival Rate and Demographic Factors in Colorectal Cancer Patients. *Middle-East Journal of Scientific Research*. 2012, 12: 1072-77.
10. Sudsawat Lj , Jedzada M *J Med Assoc Thai* 2010; 93: 1156-66.
11. Ellenhorn JDI , Cullinane CA, Coia LR, Alberts SR. Colon, rectal, and anal cancers Atlanta, American Cancer Society, 2005:346-73 .
12. Ahmedin J, Freddie B, Melissa M, Jacques F, Elizabeth W , David F. *Global Cancer Statistics*. CA CANCER J CLIN 2011; 61: 69-90.
13. Survival and mortality for colorectal cancer, in *Health at a Glance 2011: OECD Indicators*, OECD Publishing http://dx.doi.org/10.1787/health_glance-2011-49-en.(Accessed March 2012).
14. O'Connell JB, Maggard MA, Ko CY. *Journal of the National Cancer Institute*. 2004, 96: 19-25.
15. Kathleen L, Jonathan R, David W, Lisa M, Factors associated with improved survival among older colorectal cancer patients in the US: a population-based analysis *BMC Cancer*. 2009, 10: 224-27.
16. Kevin A, Xiaoling N, Francis P. Geographic disparities in colorectal cancer survival *International Journal of Health Geographics*, 2009. 8: 48 -53.
17. Lene H. Aspects of survival from colorectal cancer in Denmark *Dan Med J*. 2012; 59 : 4428-34.
18. Fatima A, Robin P. Colorectal Cancer Epidemiology: Incidence, Mortality, Survival, and Risk Factors *Clin Colon Rectal Surg*. 2009; 22: 191-97.
19. Sankaranarayanan R, Swaminathan R, Jayant K, Brenner HA overview of cancer survival in Africa, Asia, the Caribbean and Central America: the case for investment in cancer health services , 2010. 360-91. <http://survcan.iarc.fr> 2010.
20. Kuan C, Brie A. Stotler Marital Status and Colon Cancer Stage at Diagnosis *The Open Colorectal Cancer Journal*, 2010. 3: 5-11.
21. Luo S, Hu R, Gong W, Wang H, Pan J, Fei F, et al. Survival rate of colorectal cancer patients during 2005-2010 in Zhejiang province, China *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi*. 2013; 34 :1194-7.
22. Mahmood S, Yasmin H, Hazem M. First national survival data for colorectal cancer among Saudis between 1994 and 2004 *BMC Public Health*, 2013; 13:73-80.
23. Asnaashari F, Sohrabi M, Abadi A, Yavari P, Mehrabian A. Colorectal Cancer Prevalence According to Survival Data in Iran in 1386. *Pejouhesh*. 2008; 32 :221-25.
24. Akhoond MR, Kazemnejad N, Hajizadeh A, Ganbary Motlagh R, Zali MR. Comparison of influential factors affecting survival of patients with colon and rectum cancer using competing risks model *Koomesh Winter*, 2011; 12: 119 -28.
25. Moghimi-Dehkordi B, Safaee A, Zali MR. Prognostic factors in 1,138 Iranian colorectal cancer patients. *Int J Colorectal Dis*. 2008; 4: 683-8.
26. Jafarabadi, Haj zadh. Factors affecting the survival of patients with colon and rectal cancers *Gastrointestinal Research Center, Shaheed Beheshti University of Medical Sciences Journal of shahr kord*. 2010;12:51-64. www.SID.ir
27. Abadi A, Saadat S, Yavari P, Bajdik C, Jalili P Comparison of Aalen's Additive and Cox Proportional Hazards Models

- for Breast Cancer Survival: Analysis of Population Based Data from British Columbia, Canada *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*. 2012; 4: 3113-16.
28. Maroufizadeh S, Hajizadeh E, Baghestani AR, Fatemi SR Prognostic factor for patients with gastric cancer using the Aalen's additive hazards model *Koomesh*. 2011;13:120-26.
 29. Moghadami Fard Z, Abolghasemi J, Asgari-darian A, Gohari MR. Survival analysis of patients with breast cancer using the Aalen's additive hazard model *Journal of North Khorasan University of Medical Sciences*; 3 (Biostatistics & Epidemiology Supplement). 2011; 3: 171-79.
 30. Safaee A, Moghimi-dehkordi B, Fatemi SR, Ghiasi S, Zali MR. Pathology and Prognosis of Colorectal Cancer, *IJCP* 2009; 3: 137-41.
 31. Natrah MS, Sharifa Ezat WP, Syed MA, Mohd Rizal AM, Saperi S Quality of Life in Malaysian Colorectal Cancer Patients: A Preliminary Result *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, 2012; 13: 1-6.
 32. Foroutan M, Rahimi N, Tabatabaeifar M, Darvishi M, Hashemi M, Hossein-Panah F, Zali MR. Clinical features of colorectal cancer in Iran: a 15-year review. *J Dig Dis*. 2008; 9: 225-7.
 33. Ahmedin J, Freddie B, Melissa M, Jacques F, Elizabeth W , Forman D. Global Cancer Statistics *CA CANCER J CLIN* 2011; 61: 69-90.
 34. Mahmoulou R, Mohammadi P, Sepehrvand N. Colorectal Cancer in Northwestern Iran *International Scholarly Research Network ISRN Gastroenterology*. 2012; 4: 169-75.
 35. Ghanbari A, Momeni M, Rahimi A. Predictors of Performance Status in Patients with Colorectal Cancer *Journal of Guilan University of Medical Sciences*, 2011; 80: 1-9.
 36. Lim HJ, Zhang X. Semi-parametric additive risk models: Application to injury duration study. *Accident Analysis & Prevention*, 2009. 41: 211-16.

The Estimated Survival Rates for Colorectal Cancer and Related Factors in Iran from 1384 to 1388 using the Aalen's Additive Risk Model

Ghahremani R¹, Yavari P², Khodakarim S³, Etemad K⁴, Khosravi A⁵, Ramezani daryasari R⁶, Pour hossein gholi MA⁷

1- Graduate Student of Epidemiology, School of Public Health, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran

2- Professor, Department of Health & Community Medicine, School of Medicine, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran

3- Assistant Professor of Epidemiology, School of Public Health, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran

4- Assistant Professor of Epidemiology, School of Public Health, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran

5- PhD in Population Health, Department of Health, Ministry of Health and Medical Education, Tehran, Iran

6- Specialist in Internal Medicine, the Head of the Cancer Registry of the Ministry of Health and Medical Education, Tehran, Iran

7- Department of Biostatistics, Liver and Digestive Diseases Research Center, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran

Corresponding author: Yavari P, p.yavari-grc@sbmu.ac.ir

Background and Objectives: Colorectal cancer is the fourth leading cause of cancer death worldwide. Annually 1430000 cases would be diagnosed and half of these people would die of the disease. In Iran, colorectal cancer is the fifth common cancer among men and is the third among women. This study was designed to estimate survival rates for patients with colorectal cancer and related factors.

Methods: During the 1384 to 1388 years 24,807 patients diagnosed with colorectal cancer were recorded in the Cancer Registry of the Ministry of Health and Medical Education. Age, gender, marital status, education, occupation, place of residence, tumor diagnosis, the clinical and demographic factors in colorectal cancer as effective on survival entered in Aalen's additive hazard model and diagram Aalen's was used to study the effects of these factors over time. R 3.2.0 software was used for data analysis.

Results: Stage of tumor had a significant association with survival rates. In this study 1 to 5 year survival rate for patients with stage II tumors, was 100%, 98%, 96%, 93% and 93% respectively and for patients with stage III tumors 99%, 97%, 94%, 90% and 84%, respectively.

Conclusion: In spite of using Cox model in survival analysis by many researchers, Aalen's model may yield new insights in prognostic studies of survival time of patients with colorectal cancer over time. Our results suggest that early detection of patients in primary stage is important to increase survival.

Keywords: Colorectal cancer, Aalen's additive hazard model, Survival rate