

## تحلیل بقاء بلندمدت بیماران سرطان کولورکتال با استفاده از مدل شفایافته غیر آمیخته

ریحانه صادقی<sup>۱</sup>، حبیب الله اسماعیلی<sup>۲</sup>، سعیده حاجبی خانیکی<sup>۳</sup>، سودابه شهید ثالث<sup>۴</sup>، وحید قوامی<sup>۵</sup>\*

<sup>۱</sup>دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران

<sup>۲</sup>دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران

<sup>۳</sup>دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران

<sup>۴</sup>مرکز تحقیقات سرطان، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران

<sup>۵</sup>دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران

ghavamiv@mums.ac.ir

**چکیده:** سرطان کولورکتال رایج ترین دلیل مرگ بر اثر سرطان در ایران است. هدف این مطالعه ارزیابی عوامل مرتبط با بقا و احتمال شفایافته بیماران سرطان کولون و رکتال با استفاده از مدل نیمه پارامتری شفایافته غیر آمیخته است. در این مطالعه کوهورت گذشته نگر، تعداد ۳۱۱ بیمار که طی سال های ۲۰۰۶ تا ۲۰۱۱ در بیمارستان امید مشهد مورد درمان قرار گرفته بودند، به مدت ۹ سال تا سال ۲۰۲۰ مورد پیگیری قرار گرفتند. میزان بقاء ۵ ساله بیماران دارای سرطان کولون و رکتال به ترتیب برابر ۰/۵۴ (۰/۶۱، ۰/۴۵) و ۰/۵۷ (۰/۶۵، ۰/۴۸) (۰/۹۵ CI) بود. نسبت شفایافته بیماران دارای سرطان کولون و رکتال به ترتیب ۴۴٪ و ۴۰٪ بود. سن و مرحله بیماری به عنوان عوامل مرتبط با بقا و شفایافته هر دو نوع سرطان کولون و رکتال شناخته شد. در حالیکه سابقه مصرف موارد مخدر خطر مرگ را صرفاً در بیماران کولون افزایش داد، اضافه وزن به عنوان یک عامل محافظتی در بیماران سرطان رکتال شناخته شد. استفاده از مدل های شفایافته در مواردی که داده ها شرایط برازش این مدل ها را دارا باشند توصیه می شود.

**کلید واژه ها:** آنالیز بقا، مدل نیمه پارامتری شفایافته غیر آمیخته، کسر شفایافته، سرطان کولون، سرطان رکتال

### مقدمه

سرطان دومین عامل مرگ و میر در جهان است (۱). پس از بیماری های قلبی عروقی و حوادث، سرطان سومین عامل مرگ و میر در ایران است (۲). سرطان کولورکتال سومین سرطان شایع و دومین عامل مرگ ناشی از سرطان در جهان است (۳). بروز سرطان کولورکتال در ۲۵ سال گذشته به طور چشمگیری افزایش یافته است (۴). از آنجایی که سرطان کولورکتال برای مدت طولانی بدون علامت است، اگر در این دوره تشخیص داده شود، اغلب قابل درمان است (۵). در اتیولوژی، رفتار بالینی و ویژگی های پاتولوژیک، سرطان کولون در مقابل رکتوم تفاوت وجود دارد (۶). مدل های کلاسیک برای تجزیه و تحلیل بقا فرض می کنند که همه افراد در صورت پیگیری طولانی مدت، پیشامد مورد علاقه را تجربه خواهند کرد. با این حال، این فرض که همه افراد مستعد هستند، ممکن است همیشه درست نباشد زیرا بخشی از بیماران پس از پیگیری کافی، پیشامد مورد علاقه را تجربه نمی کنند. در نتیجه، استفاده از مدل های رایج بقا و نادیده گرفتن این افراد با بقای طولانی مدت (افراد شفایافته) منجر به برآورد بیش از حد بقای افراد مستعد می شود (۷). بنابراین استفاده از مدل های کلاسیک در چنین شرایطی مناسب نیست و استفاده از مدل های شفایافته توصیه می شود (۸). دو دسته اصلی برای مدل های شفایافته شامل مدل های شفایافته آمیخته و غیر آمیخته وجود دارد (۹). مدل های شفایافته غیر آمیخته دارای مزیت ساختار مخاطرات متناسب در مقایسه با مدل های شفایافته آمیخته هستند. همچنین دارای تفسیر بیولوژیکی و کاربرد محاسباتی آسان تری هستند (۱۰). از آنجایی که سرطان کولورکتال شایع ترین علت مرگ و میر ناشی از سرطان در ایران است، هدف ما تجزیه و تحلیل بقای طولانی مدت بیماران سرطان کولون و رکتوم با استفاده از مدل نرخ شفایافته غیر آمیخته بود.

### روش تحقیق

این مطالعه همگروهی گذشته نگر بر روی ۳۱۱ بیمار مبتلا به سرطان کولورکتال انجام شد. اطلاعات از کلیه بیماران مبتلا به بدخیمی های کولون و رکتوم که در فاصله سال های ۱۳۸۵ تا ۱۳۹۰ تحت اولین درمان در بیمارستان امید مشهد قرار گرفته اند، جمع آوری شد. همه بیماران مبتلا به سرطان کولورکتال که اولین درمان خود را در بیمارستان امید دریافت کردند، در این مطالعه وارد شدند. در حالیکه معیارهای خروج، سابقه قبلی سرطان کولورکتال بود. زمان شروع مطالعه، تاریخ عمل جراحی، و زمان پایان مطالعه، تاریخ مرگ به دلیل کولورکتال یا آخرین تاریخ تایید شده سانسور شدن بود. متغیرهای وارد شده در این مطالعه شامل جنسیت، شاخص توده بدنی (BMI)، سن در زمان تشخیص، وضعیت تاهل، قومیت، سابقه خانوادگی، نوع اولین درمان، سابقه مصرف دخانیات و سابقه مصرف مواد مخدر، مرحله بندی سرطان (AJCC) بودند (۱۱). مطالعه حاضر در کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی مشهد تایید شده است (کد تایید: IR.MUMS.REC.1399.356). فراوانی و میانگین به ترتیب برای توصیف متغیرهای کیفی و کمی استفاده شد. وجود یک کسر شفایافته در نمونه قبل از برازش مدل شفایافته و همچنین پیگیری کافی با استفاده از نمودار کاپلان-مایر و آزمون های معرفی شده توسط مالر و ژو مورد ارزیابی قرار گرفت (۸). مدل شفایافته غیر آمیخته نیمه پارامتری بر روی داده ها برازش داده شد. انتخاب متغیرها با استفاده از روش پسرو انجام شد.

$$S_{pop}(t) = \exp(-\theta F_0(t)) \quad (1)$$

در این مدل، تابع بقا به صورت فرمول (۱) می‌باشد، که  $F_0(t) = 1 - S_0(t)$  و  $F_0(t)$  یک تابع توزیع سره است. اگر  $x$  و  $\beta$  به ترتیب بردارهای متغیرهای مستقل و ضرایب پارامترها باشند، با استفاده از  $\theta = \exp(x'\beta)$  احتمال شقایافتگی برابر است با:  $\exp(-\theta)$ . بنابراین یک ضریب رگرسیون منفی منجر به کسر شقایافتگی بزرگتر و مخاطره بزرگتر برای بیماران مستعد می‌شود، در صورتی که متغیر مربوطه یک مقدار مثبت دارد (۱۲). توصیف و تحلیل داده‌ها در نرم‌افزار R (نسخه ۳.۶) انجام شد و مدل شقایافته غیرآمیخته با پکیج micoPTCM اجرا شد. سطح معنی‌داری برای تمامی آزمون‌های آماری ۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

#### یافته‌ها

در مجموع ۳۱۱ بیمار با میانگین سنی  $55/5 \pm 14/0$  سال (محدوده‌ی ۱۶ تا ۸۴ سال) در مطالعه وارد شدند. شاخص توده بدنی بیشتر بیماران در محدوده نرمال بوده است و ۵۴ درصد از بیماران مرد بودند. میانگین زمان بقا  $2973/94$  روز ( $95\% \text{ CI: } 2694/96 - 3252/93$ ) بود. ۱۶۹ مورد سرطان کولون ( $54/3\%$ ) و ۱۴۲ مورد سرطان رکتوم ( $45/7\%$ ) بود. مشخصات بیماران در جداول ۱ و ۲ با توجه به سرطان کولون یا رکتوم ارائه شده است. نرخ بقای ۱، ۳ و ۵ ساله برای بیماران مبتلا به سرطان کولون به ترتیب  $0/85 - 0/79 - 0/69$  ( $95\% \text{ CI: } 0/54 - 0/57$ ) و  $0/54 - 0/48 - 0/45$  ( $95\% \text{ CI: } 0/48 - 0/45$ ) بود. نمودارهای بقای کاپلان-مایر از هر دو سرطان کولون و رکتوم در پایان مطالعه به صورت مسطح بودند، که نشان دهنده حضور افراد شقایافته در مطالعه است (نمودار ۱). نتایج آزمون‌های مالر و ژو، دو فرض اساسی مدل‌های شقایافته، یعنی وجود بیماران با بقای طولانی مدت و کافی بودن پیگیری را تایید کرد. نمودارهای بقای هر دو گروه تقریباً یکسان بود، با این تفاوت که نرخ بقای بیماران سرطان رکتوم کمی بیشتر از کولون بود، در حالی که نمودار کولون زودتر مسطح شد.

بر اساس روش پرسرو، متغیرهای سن، مرحله بیماری و سابقه مصرف مواد مخدر به عنوان عوامل معنی‌دار در مجموعه داده سرطان کولون انتخاب شدند و نوع اولین درمان، قومیت، سن، مرحله بیماری و شاخص توده بدنی در سرطان رکتوم انتخاب شدند. نتایج در جدول ۳ ارائه گردیده است. طبق جدول ۳، سن و مرحله بیماری تاثیر قابل توجهی بر احتمال شقایافتگی و بقای بیماران مستعد، در سرطان کولون و رکتوم دارد. بیمارانی که در مرحله I و II بودند، شانس بیشتری برای شقایافتگی داشتند و بیماران مستعد در مراحل III و IV در مقایسه با بیمارانی که در مرحله اولیه بودند، پیشامد مورد نظر را زودتر تجربه کردند. از نظر سن، افراد جوانتر شانس بیشتری برای شقایافتگی داشتند. در حالی که بیماران سرطان کولون با سابقه مصرف مواد مخدر شانس کمتری داشتند. جدول ۳ همچنین تاثیر قابل توجه نوع اولین درمان، قومیت و شاخص توده بدنی را بر بیماران سرطان رکتوم نشان می‌دهد. بیمارانی که شیمی درمانی را به عنوان اولین اقدام درمانی دریافت کرده بودند، در مقایسه با بیمارانی که تحت عمل جراحی قرار گرفتند، شانس کمتری برای درمان داشتند. از نظر قومیت، افرادی که فارس بودند، احتمال شقایافتگی بیشتری داشتند. به همین ترتیب بیماران با شاخص توده بدنی بین ۲۵ و ۲۹/۹ در مقایسه با افراد عادی، احتمال شقایافتگی بیشتری داشتند. بین جنسیت، وضعیت تاهل، سابقه خانوادگی، سابقه مصرف سیگار و احتمال شقایافتگی و بقای بیماران سرطان کولون و رکتوم رابطه معنی‌داری وجود نداشت. پس از برازش مدل شقایافته غیرآمیخته، کسر شقایافتگی برآورد شده برای بیماران سرطان کولون و رکتوم به ترتیب  $0/44$  و  $0/40$  بود.

#### بحث و نتیجه‌گیری

درمان بیماری‌های مختلف از جمله سرطان در سال‌های اخیر پیشرفت چشمگیری داشته است که منجر به بهبودی بخشی از بیماران شده است و در نتیجه این افراد پیشامد مورد مطالعه مثلاً مرگ یا عود را تجربه نمی‌کنند (۱۳). مدل‌های نرخ شقایافتگی این کسر از افراد شقایافته را در تحلیل بقا در نظر می‌گیرند (۱۲). هدف ما در این مطالعه تحلیل بقای طولانی مدت بیماران مبتلا به سرطان کولون و رکتوم، و همچنین بررسی عوامل مرتبط با مرگ در هر یک از آنها، با استفاده از مدل‌های نرخ شقایافتگی غیرآمیخته بود. سرطان کولورکتال یکی از نگرانی‌های عمده در کشورهای توسعه یافته است، که سلول‌های بدخیم در ناحیه کولون یا رکتوم یافت می‌شوند (۱۴).

در مطالعه ما، نتایج نشان داد که مراحل پیشرفته بیماری و سن بالاتر از عوامل مرتبط با بقا و احتمال شقایافتگی بیماران سرطان کولون و رکتوم در نظر گرفته شدند. به همین ترتیب در مطالعه، در مطالعه van der sijp و همکاران، سن به عنوان پیش‌بینی کننده مرگ و میر کوتاه مدت و عوارض بیشتر، در سرطان کولون و رکتوم شناخته شده است (۱۵). همچنین در مطالعه Morrison و همکاران، سن پیش‌بینی کننده علت مرگ و میر در سرطان کولون و رکتوم به شمار می‌آمد (۱۶). در مطالعه van Eeghen و همکاران، سن بر بقای بیماران مبتلا به سرطان کولون موثر گزارش شد (۱۷). با این حال، در مطالعه Looha و همکاران، بین سن و بقای بیماران سرطان کولورکتال رابطه معنی‌داری وجود نداشت (۱۸). در پیش‌بینی بقای بیماران سرطان کولورکتال، مرحله بیماری متغیر مهمی است مطالعه انجام شده توسط Li و همکاران، با نتایج حاصل از مطالعه ما مطابقت داشت و مرحله بیماری مرتبط با بقای بیماران سرطان کولون و رکتوم بود (۱۹). همچنین در مطالعه Liska و همکاران، مرحله بیماری بر عود بیماران سرطان کولون موثر گزارش شده است (۲۰). به طور مشابه، در مطالعات Chu و همکاران، و Looha و همکاران، مرحله سرطان با بقای بیماران سرطان کولورکتال مرتبط بود (۲۱ و ۲۲). با توجه به نتایج به دست آمده، اضافه وزن احتمال شقایافتگی را در بیماران سرطان رکتوم افزایش می‌دهد. همچنین در مطالعه Morrison و همکاران، بین شاخص توده بدنی و بقای بیمار در هر دو سرطان رابطه معنی‌داری وجود نداشت (۱۶). مطالعه انجام شده توسط صوری و همکاران، بقای کمتری در افراد با سابقه مصرف مواد مخدر نسبت به سایر بیماران سرطان کولورکتال نشان داد (۲۳). این رابطه معنادار بین سابقه مصرف مواد مخدر و بقای بیماران، در مطالعه گوهری و پارسایی نیز ذکر شده است (۲۴ و ۲۵)، در حالی که در مطالعه ما، سابقه مصرف مواد مخدر فقط با بقای کمتر بیماران سرطان کولون مرتبط بود. در این مطالعه سابقه استعمال دخانیات تاثیری بر بقای سرطان کولون و رکتوم نداشت. در مطالعه Morrison و همکاران، خطر مرگ ناشی از سرطان کولون و رکتوم در افراد سیگاری در مقایسه با افرادی که هرگز سیگار مصرف نمی‌کردند، بیشتر بود (۱۶). بر اساس نتایج، بیمارانی که برای اولین بار شیمی درمانی دریافت کرده‌اند، بیشتر در معرض خطر مرگ ناشی از سرطان رکتوم هستند. در مطالعه Sanoff و همکاران، در میان بیماران ۷۵ ساله یا بیشتر سرطان کولون، افرادی که شیمی درمانی دریافت کردند، خطر مرگ کمتری داشتند (۲۶). با این حال، هیچ ارتباطی بین آن و سرطان کولون در

مطالعه ما یافت نشد. تفاوت‌های نژادی و قومی بر شیوع عوامل خطر سرطان کولورکتال تاثیر می‌گذارد و پاسخ افراد به این بیماری در نژادها و قومیت‌ها متفاوت است (۲۷). در مطالعه حاضر، قومیت تنها با مرگ ناشی از سرطان رکتوم مرتبط بود. به همین ترتیب، نتیجه مطالعه Berger و همکاران، با مطالعه ما مطابقت داشت (۲۸). بر اساس نتایج، بین سابقه خانوادگی سرطان و جنسیت با سرطان کولون یا رکتوم رابطه معنی‌داری وجود نداشت. تفاوت در نتایج با مطالعات قبلی ممکن است به دلیل نوع بیمارانی باشد که در مطالعه قرار گرفته‌اند و از نظر متاستاز متفاوت‌اند.

نقطه قوت این مطالعه، پیگیری طولانی مدت آن است و اینکه تاکنون هیچ مطالعه‌ای عوامل مرتبط با بقای بیماران سرطان کولون و رکتوم را به طور جداگانه بررسی نکرده است. مطالعه حاضر قادر به بررسی عوامل موثر بر بقای طولانی مدت سرطان کولورکتال بود. پیشنهاد می‌شود مطالعات بیشتری برای بررسی سایر متغیرهای بالینی و ارزیابی عوامل موثر بر بقای بیماران سرطان کولون و رکتوم با استفاده از مدل نرخ شفایافته آمیخته و مدل نرخ شفایافته غیرآمیخته با رویکرد بیزی انجام شود.

جدول ۱: آمار توصیفی برای متغیرهای کمی به تفکیک کولون و رکتوم

متغیرهای کمی	سرطان کولون	سرطان رکتوم
سن (سال)*	۵۶/۳۵±۱۴/۲۰	۵۴/۵۱±۱۳/۹۱
شاخص توده بدنی (وزن به کیلوگرم بر مجذور قد به متر)*	۲۳/۰۴±۴/۶۱	۲۲/۶۸±۴/۵۹
زمان بقا (روز)*	۳۰۲۸/۰۸ و ۲۶۹۵/۶۱ (۲۳۶۳/۱۳)	۳۰۱۵/۹۲ (۲۶۰۰/۰۷ و ۳۴۳۱/۷۶)

(فاصله اطمینان ۹۵٪) میانگین \*\*، انحراف استاندارد ± میانگین \*

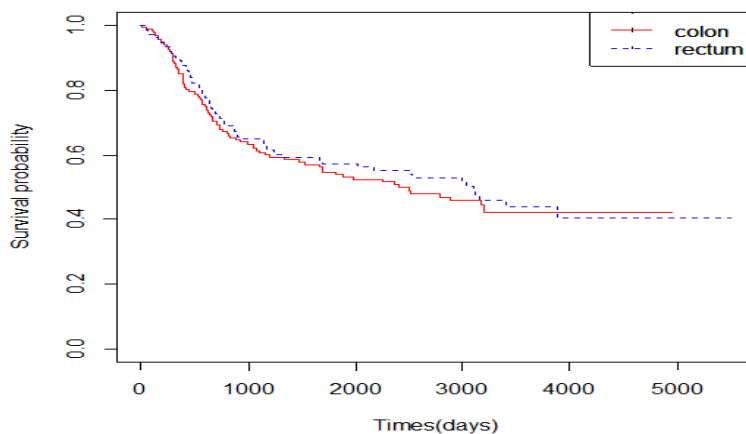
جدول ۲: ویژگی‌های بیماران به تفکیک سرطان کولون و رکتوم

متغیرها *	سرطان کولون	سرطان رکتوم
جنسیت	مرد	۸۶ (۵۰/۹)
	زن	۸۳ (۴۹/۱)
شاخص توده بدنی	کمتر از ۱۸/۵	۲۷ (۱۶/۰)
	بین ۱۸/۵ تا ۲۵	۹۴ (۵۵/۶)
	بین ۲۵ تا ۳۰	۳۶ (۲۵/۵)
	بالای ۳۰	۸ (۵/۷)
نوع اولین درمان	جراحی	۱۲۳ (۷۳/۸)
	شیمی درمانی	۴۶ (۲۷/۲)
قومیت	فارس	۱۴۹ (۸۸/۲)
	غیر فارس	۲۰ (۱۱/۸)
مرحله بیماری	I-II	۶۵ (۳۸/۵)
	III-IV	۱۰۴ (۶۱/۵)
وضعیت تاهل	مجرد	۴۳ (۳/۴)
	متاهل	۱۵۲ (۸۹/۹)
	غیره	۱۳ (۷/۷)
سابقه خانوادگی سرطان	بله	۵۰ (۲۹/۶)
	خیر	۱۱۵ (۸۱/۰)
سابقه مصرف دخانیات	بله	۱۸ (۱۰/۷)
	خیر	۱۵۱ (۸۹/۳)
سابقه مصرف مواد مخدر	بله	۲۰ (۱۱/۸)
	خیر	۱۴۹ (۸۸/۲)
فوت به علت سرطان	بله	۸۳ (۴۹/۱)
	خیر	۷۶ (۵۳/۵)

\* فراوانی (درصد)

جدول ۳: نتایج بر اساس مدل شفایافته غیرآمیخته به تفکیک سرطان کولون و رکتوم

سرطان کولون			
متغیرها	برآورد	خطای استاندارد	پی-مقدار
سن	۰/۰۱۸	۰/۰۰۸	۰/۰۲۰
مرحله بیماری	I-II	سطح مرجع	
	III-IV	۰/۲۶۳	<۰/۰۰۱
سابقه مصرف مخدر	بله	سطح مرجع	
	خیر	۰/۲۷۸	۰/۰۲۰
سرطان رکتوم			
سن	۰/۰۳۵	۰/۰۱۰	۰/۰۰۱
شاخص توده بدنی	کمتر از ۱۸/۵	۰/۰۴۶	۰/۸۹۳
	بین ۱۸/۵ تا ۲۵	سطح مرجع	
	بین ۲۵ تا ۳۰	۰/۹۵۴	۰/۰۲۰
نوع اولین درمان	بالای ۳۰	۰/۴۶۷	۰/۳۰۸
	جراحی	سطح مرجع	
	شیمی درمانی	۰/۵۵۹	۰/۰۳۳
مرحله بیماری	I-II	سطح مرجع	
	III-IV	۱/۱۴۸	۰/۰۰۰۱
قومیت	فارس	سطح مرجع	
	غیر فارس	۰/۹۷۳	۰/۰۰۳



نمودار ۱- برآورد بقای کیلان-مایر به تفکیک بیماران سرطان کولون و رکتوم

1. GBD 2015 Risk Factors Collaborators. Global, regional, and national comparative risk assessment of 79 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks, 1990-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet* 2016;388:1659-1724
2. Simonian M, Khosravi S, Mortazavi D, Bagheri H, Salehi R, Hassanzadeh A, Mosallaei M. Environmental Risk Factors Associated with Sporadic Colorectal Cancer in Isfahan, Iran. *Middle East Journal of Cancer*. 2018 Oct 1;9(4):318-22.
3. Keum N, Giovannucci E. Global burden of colorectal cancer: emerging trends, risk factors and prevention strategies. *Nature reviews Gastroenterology & hepatology*. 2019 Dec;16(12):713-32.
4. Looha MA, Pourhoseingholi MA, Hosseini SV, Khodakarim S. Mismeasured Covariate in the Long-Term Survival of Colorectal Cancer. *Galen Medical Journal*. 2019 Jul 8;8:1413.
5. Agah SH, Ghasemi AB, Rezaei MA, Ashayeri N, Fereshtehnejad SM, Mohammad Sadeghi H. Frequency determination of polyps and colorectal tumors among patients who underwent colonoscopy in Shariati hospital. *Razi Journal of Medical Sciences*. 2009 Jan 15;15:13-8.
6. Kapiteijn E, Liefers GJ, Los LC, Klein Kranenbarg E, Hermans J, Tollenaar RA, Moriya Y, Van De Velde CJ, Van Krieken JH. Mechanisms of oncogenesis in colon versus rectal cancer. *The Journal of pathology*. 2001 Sep;195(2):171-8.
7. Corbière F, Commenges D, Taylor JM, Joly P. A penalized likelihood approach for mixture cure models. *Statistics in medicine*. 2009 Feb 10;28(3):510-24.
8. Maller, R. A., Zhou, S: *Survival analysis with long term survivors*. Wiley:New York. 1996.
9. Othus M, Barlogie B, LeBlanc ML, Crowley JJ. Cure models as a useful statistical tool for analyzing survival. *Clinical Cancer Research*. 2012 Jul 15;18(14):3731-6.
10. D. S. Ming-Hui Chen, Joseph G. Ibrahim, "A new Bayesian model for survival data with a surviving fraction", *Journal of the American Statistical Association*, vol. 94, no. 447, pp. 909-919, 1999.
11. Edge SB, Compton CC. The American Joint Committee on Cancer: the 7th edition of the AJCC cancer staging manual and the future of TNM. *Annals of surgical oncology*. 2010;17(6):1471-4.
12. Vahidpour M. Cure rate models (Doctoral dissertation, École Polytechnique de Montréal); 2016.
13. Asano J, Hirakawa A, Hamada C. Assessing the prediction accuracy of cure in the Cox proportional hazards cure model: an application to breast cancer data. *Pharmaceutical statistics*. 2014 Nov;13(6):357-63.
14. Aykan NF. Red meat and colorectal cancer. *Oncology reviews*. 2015 Feb 10;9(1).
15. van der Sijp MP, Bastiaannet E, Mesker WE, van der Geest LG, Breugom AJ, Steup WH, Marinelli AW, Tseng LN, Tollenaar RA, van de Velde CJ, Dekker JW. Differences between colon and rectal cancer in complications, short-term survival and recurrences. *International Journal of Colorectal Disease*. 2016 Oct 1;31(10):1683-91.
16. Morrison DS, Batty GD, Kivimaki M, Smith GD, Marmot M, Shipley M. Risk factors for colonic and rectal cancer mortality: evidence from 40 years' follow-up in the Whitehall I study. *J Epidemiol Community Health*. 2011 Nov 1;65(11):1053-8.
17. van Eeghen EE, Bakker SD, van Bochove A, Loffeld RJ. Impact of age and comorbidity on survival in colorectal cancer. *Journal of gastrointestinal oncology*. 2015 Dec;6(6):605.
18. Looha MA, Pourhoseingholi MA, Hosseini SV, Khodakarim S. Mismeasured Covariate in the Long-Term Survival of Colorectal Cancer. *Galen Medical Journal*. 2019 Jul 8;8:1413.
19. Li M, Li JY, Zhao AL, Gu J. Colorectal cancer or colon and rectal cancer?. *Oncology*. 2007;73(1-2):52-7.
20. Liska D, Stocchi L, Karagkounis G, Elagili F, Dietz DW, Kalady MF, Kessler H, Remzi FH, Church J. Incidence, patterns, and predictors of locoregional recurrence in colon cancer. *Annals of surgical oncology*. 2017 Apr 1;24(4):1093-9.
21. Chu QD, Zhou M, Medeiros KL, Peddi P, Kavanaugh M, Wu XC. Poor survival in stage IIB/C (T4N0) compared to stage IIIA (T1-2 N1, T1N2a) colon cancer persists even after adjusting for adequate lymph nodes retrieved and receipt of adjuvant chemotherapy. *BMC cancer*. 2016 Dec 1;16(1):460.
22. AzizmohammadLooha M, Zarean E, Pourhoseingholi MA, Hosseini SV, Azimi T, Khodakarim S. Analyzing the long-term survival of patients with colorectal cancer: a study using parametric non-mixture cure rate models. *International Journal of Cancer Management*. 2018 Sep 30;11(9).
23. Sabouri S, Esmaily H, Shahid Sales S, Emadi M. Determining related factors to survival of colorectal cancer patients using cox regression. *medical journal of mashhad university of medical sciences*. 2018;61(4):1083-92.
24. Gohari MR, Biglarian A, Bakhshi E, Pourhoseingholi MA. Use of an artificial neural network to determine prognostic factors in colorectal cancer patients. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2011 Jan 1;12(6):1469-72.
25. Parsaee R, Fekri N, SHAHID SS, AFZAL AM, SHAARBAF EE, Esmaily H. Prognostic factors in the survival rate of colorectal cancer patients. *Journal of North Khorasan University* 2014;7(1):45-53
26. Sanoff HK, Carpenter WR, Stürmer T, Goldberg RM, Martin CF, Fine JP, McCleary NJ, Meyerhardt JA, Niland J, Kahn KL, Schymura MJ. Effect of adjuvant chemotherapy on survival of patients with stage III colon cancer diagnosed after age 75 years. *Journal of Clinical Oncology*. 2012 Jul 20;30(21):2624.
27. Stoffel EM, Murphy CC. Epidemiology and mechanisms of the increasing incidence of colon and rectal cancers in young adults. *Gastroenterology*. 2020 Jan 1;158(2):341-53.
28. Berger MD, Yang D, Sunakawa Y, Zhang W, Ning Y, Matsusaka S, Okazaki S, Miyamoto Y, Suenaga M, Schirripa M, Lenz AM. Impact of sex, age, and ethnicity/race on the survival of patients with rectal cancer in the United States from 1988 to 2012. *Oncotarget*. 2016 Aug 16;7(33):53668.

## Analyzing the Long-Term Survival of Colorectal Cancer Patients Using Non-Mixture Cure Rate Model

<sup>1st</sup> Reihaneh Sadeghi<sup>1</sup>, <sup>2nd</sup> Habibollah Esmaily<sup>2</sup>, <sup>3rd</sup> Saeedeh Hajebi Khaniki<sup>3</sup>, <sup>4rd</sup> Soodabe Shahid Sales<sup>4</sup>, <sup>5nd</sup> \*Vahid Ghavami<sup>5</sup>

<sup>1</sup> School of Health, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran.

<sup>2</sup> School of Health, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran.

<sup>3</sup> School of Health, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran.

<sup>4</sup> Cancer Research Center, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran

<sup>5</sup> School of Health, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran

ghavamiv@mums.ac.ir

**Abstract**— Colorectal cancer is the most common cause of cancer death in Iran. The aim of this study was to evaluate the factors related to survival and the cure fraction of colon and rectal cancer patients using Semi-Parametric Non-Mixture Cure Model. In this retrospective cohort study, 311 patients who were treated at Omid Hospital in Mashhad from 2006 to 2011 were followed for 9 years until 2020. The 5-year survival rate of patients with colon and rectal cancer was were 0.54 (%95 CI:(0.45, 0.61)) and 0.57 (%95 CI:(0.48,0.65)), respectively. The cure fraction of patients with colon and rectal cancer were 44% and 40%, respectively. Age and stage of the disease were identified as factors associated with survival and cure of both colon and rectal cancers. While a history of drug use only increased the risk of death in colon patients, overweight was recognized as a protective factor in rectal cancer patients. The use of cured models is recommended in cases where the data meet the fitting conditions of these models.

**Keywords**—: Survival Analysis, Semi-Parametric Non-Mixture Cure Model, Cure Fraction, Colon Cancer, Rectal Cancer