تحلیل بقاء بلندمدت بیماران سرطان کولورکتال با استفاده از مدل شفایافته غیرآمیخته

ریحانه صادقی1، حبیب الله اسماعیلی 2 , سعیده حاجبی خانیکی 3، سودابه شهید ثالث­­­­­­4، وحید قوامی 5 \*

1دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران

2 دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران

3 دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران

4 مرکز تحقیقات سرطان، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران

5 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 شفایافتگی بیماران سرطان کولون و رکتال با استفاده از مدل نیمه پارامتری شفایافته غیرآمیخته است. در این مطالعه کوهورت گذشته­نگر، تعداد 311 بیمار که طی سال های 2006 تا 2011 در بیمارستان امید مشهد مورد درمان قرار گرفته بودند، به مدت 9 سال تا سال 2020 مورد پیگیری قرار گرفتند. میزان بقاء 5 ساله بیماران دارای سرطان کلون و رکتال به ترتیب برابر 54/0 (61/0، 45/0: CI95%) و 57/0 (65/0، 48/0: CI95%) بود. نسبت شفایافتگی بیماران دارای سرطان کولون و رکتال به ترتیب 44% و 40% بود. سن و مرحله بیماری یه عنوان عوامل مرتبط با بقا و شفایاتگی 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 واژه‌ها:** آنالیز بقا، مدل نیمه پارامتری شفایافته غیرآمیخته، کسر شفایافتگی، سرطان کولون، سرطان رکتال

مقدمه

سرطان دومین عامل مرگ و میر در جهان است (1). پس از بیماری­های قلبی عروقی و حوادث،سرطان سومین عامل مرگ و میر در ایران است(2). سرطان کولورکتال سومین سرطان شایع و دومین عامل مرگ ناشی از سرطان در جهان است (3). بروز سرطان کولورکتال در 25 سال گذشته به طور چشمگیری افزایش یافته است (4). از آنجایی که سرطان کولورکتال برای مدت طولانی بدون علامت است، اگر در این دوره تشخیص داده شود، اغلب قابل درمان است (5). در اتیولوژی، رفتار بالینی و ویژگی­های پاتولوژیک، سرطان کولون در مقابل رکتوم تفاوت وجود دارد (6). مدل­های کلاسیک برای تجزیه و تحلیل بقا فرض می­کنند 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 نمی­کنند. در نتیجه، استفاده از مدل­های رایج بقا و نادیده گرفتن این افراد با بقای طولانی مدت (افراد شفایافته) منجر به برآورد بیش از حد بقای افراد مستعد می­شود (7). بنابراین استفاده از مدل­های کلاسیک در چنین شرایطی مناسب نیست و استفاده از مدل­های شفایافته توصیه می­شود (8). دو دسته اصلی برای مدل­های شفایافته شامل مدل­های شفایافته آمیخته و غیرآمیخته وجود دارد (9). مدل­های شفایافته غیر آمیخته دارای مزیت ساختار مخاطرات متناسب در مقایسه با مدل­های شفایافته آمیخته هستند. همچنین دارای تفسیر بیولوژیکی و کاربرد محاسباتی آسان­تری هستند (10). از آنجایی که سرطان کولورکتال شایع­ترین 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 گذشته­نگر بر روی 311 بیمار مبتلا به سرطان کولورکتال انجام شد. اطلاعات از کلیه بیماران مبتلا به بدخیمی­های کولون و رکتوم که در فاصله سال­های 1385 تا 1390 تحت اولین درمان در بیمارستان امید مشهد قرار گرفته­اند، جمع­آوری 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، مرحله­بندی سرطان (AJCC) بودند (11). 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 آزمون­های معرفی شده توسط مالر و ژو مورد ارزیابی قرار گرفت (8). مدل شفایافته غیرآمیخته نیمه پارامتری بر روی داده­ها برازش داده شد. انتخاب متغیرها با استفاده از روش پسرو انجام شد.

|  |  |
| --- | --- |
| (1) |  |

در این مدل، تابع بقا به صورت فرمول (1) می­باشد، که = 1- و یک تابع توزیع سره است. اگر و به ترتیب بردارهای متغیرهای مستقل و ضرایب پارامترها باشند، با استفاده از احتمال شفایافتگی برابر است با: . بنابراین یک ضریب رگرسیون منفی منجر به کسر شفایافتگی بزرگتر و مخاطره بزرگتر برای بیماران مستعد می­شود، در صورتی که متغیر مربوطه یک مقدار مثبت دارد (12). توصیف و تحلیل داده­ها در نرم­افزار R (نسخه 3.6) انجام شد و مدل شفایافته غیرآمیخته با پکیج micoPTCM اجرا شد. سطح معنی­داری برای تمامی آزمون­های آماری 05/0 در نظر گرفته شد.

**یافته­ها**

در مجموع 311 بیمار با میانگین سنی 0/14± 5/55 سال (محدوده­ی 16 تا 84 سال) در مطالعه وارد شدند. شاخص توده بدنی بیشتر بیماران در محدوده نرمال بوده است و54 درصد از بیماران مرد بودند. میانگین زمان بقا 94/2973 روز (93/3252- 96/2694 CI: 95 %) بود. 169 مورد سرطان کولون (3/54%) و 142 مورد سرطان رکتوم (7/45%) بود. مشخصات بیماران در جداول 1 و 2 با توجه به سرطان کولون یا رکتوم ارائه شده است. نرخ بقای 1، 3 و 5 ساله برای بیماران مبتلا به سرطان کولون به ترتیب 85/0 (89/0- 79/0 CI: 95 %)، 62/0 (69/0- 54/0 CI: 95 %) و 54/0 (61/0- 45/0 CI: 95 %) بود. به طور مشابه، نرخ بقای 1، 3 و 5 ساله برای بیماران مبتلا به سرطان رکتوم 89/0 (93/0- 82/0 CI: 95 %)، 65/0 (73/0- 56/0 CI: 95 %)، و 57/0 (65/0- 48/0 CI: 95 %) بود. نمودارهای بقای کاپلان-مایر از هر دو سرطان کولون و رکتوم در پایان مطالعه به صورت مسطح بودند، که نشان­ دهنده حضور افراد شفایافته در مطالعه است (نمودار 1). نتایج آزمون­های مالر و ژو، دو فرض اساسی مدل­های شفایافته، یعنی وجود بیماران با بقای طولانی مدت و کافی بودن پیگیری را تایید کرد. نمودارهای بقای هر دو گروه تقریبا 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 پسرو، 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 3 ارائه گردیده است. طبق جدول 3، سن و مرحله بیماری تاثیر قابل توجهی بر احتمال شفایافتگی و بقای بیماران مستعد، در سرطان کولون و رکتوم دارد. بیمارانی که در مرحله I و II بودند، شانس بیشتری برای شفایافتگی 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 شفایافتگی داشتند. در حالی که بیماران سرطان کولون با سابقه مصرف مواد مخدر شانس کمتری داشتند. جدول 3 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 شفایافتگی بیشتری داشتند. به همین ترتیب بیماران با شاخص توده بدنی بین 25 و 9/29 در مقایسه با افراد عادی، احتمال شفایافتگی بیشتری داشتند. بین جنسیت، وضعیت تاهل، سابقه خانوادگی، سابقه مصرف سیگار و احتمال شفایافتگی و بقای بیماران سرطان کولون و رکتوم رابطه معنی­داری وجود نداشت. پس از برازش مدل شفایافته غیرآمیخته، کسر شفایافتگی برآورد شده برای بیماران سرطان کولون و رکتوم به ترتیب 44/0 و 40/0 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 مثلا مرگ یا عود را تجربه نمی­کنند (13). مدل­های نرخ شفایافتگی این کسر از افراد شفایافته را در تحلیل بقا در نظر می­گیرند (12). 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 شفایافتگی غیرآمیخته بود. سرطان کولورکتال یکی از نگرانی­های عمده در کشورهای توسعه یافته است، که سلول­های بدخیم در ناحیه کولون یا رکتوم یافت می­شوند (14).

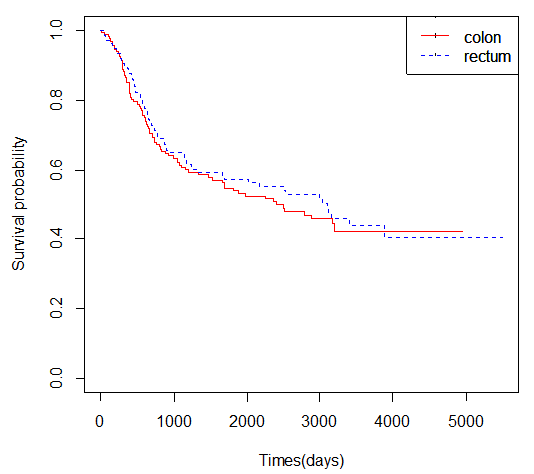
در مطالعه ما، نتایج نشان داد که مراحل پیشرفته بیماری و سن بالاتر از عوامل مرتبط با بقا و احتمال شفایافتگی بیماران سرطان کولون و رکتوم در نظر گرفته شدند. به همین ترتیب در مطالعه، در مطالعه van der sijp و همکاران، سن به عنوان پیش­بینی کننده مرگ و میر کوتاه مدت و عوارض بیشتر، در سرطان کولون و رکتوم شناخته شده است (15). همچنین در مطالعه Morrison و همکاران، سن پیش­بینی کننده علت مرگ و میر در سرطان کولون و رکتوم به شمار می­آمد (16). در مطالعه van Eeghen و همکاران، سن بر بقای بیماران مبتلا به سرطان کولون موثر گزارش شد (17). با این حال، در مطالعه Looha و همکاران، بین سن و بقای بیماران سرطان کولورکتال رابطه معنی­داری وجود نداشت (18). 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 (19). همچنین در مطالعه Liska و همکاران، مرحله بیماری بر عود بیماران سرطان کولون موثر گزارش شده است (20). به طور مشابه، در مطالعات Chu و همکاران، و Looha و همکاران، مرحله سرطان با بقای بیماران سرطان کولورکتال مرتبط بود (21 و 22). با توجه به نتایج به دست آمده، اضافه وزن احتمال شفایافتگی 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 (16). مطالعه انجام شده توسط صبوری و همکاران، بقای کمتری در افراد با سابقه مصرف مواد مخدر نسبت به سایر بیماران سرطان کولورکتال نشان داد (23). این رابطه معنادار بین سابقه مصرف مواد مخدر و بقای بیماران، در مطالعه گوهری و پارسایی نیز ذکر شده است (24 و 25)، 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 (16). 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 75 ساله یا بیشتر سرطان کولون، افرادی که شیمی درمانی دریافت کردند، خطر مرگ کمتری داشتند (26). با این حال، هیچ ارتباطی بین آن و سرطان کولون در مطالعه ما یافت نشد. تفاوت­های نژادی و قومی برشیوع عوامل خطر سرطان کولورکتال تاثیر می­گذارد و پاسخ افراد به این بیماری در نژادها و قومیت­ها متفاوت است (27). 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 (28). 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 شفایافتگی آمیخته و مدل نرخ شفایافتگی غیرآمیخته با رویکرد بیزی انجام شود.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| جدول 1: آمار توصیفی برای متغیرهای کمی به تفکیک کولون و رکتوم | | |
| سرطان رکتوم | سرطان کولون | متغیرهای کمی | |
| 51/54 91/13 | 35/56 20/14 | *سن (سال)\** | |
| 68/22 59/4 | 61/4 04/23 | *شاخص توده بدنی (وزن به کیلوگرم بر مجذور قد به متر)\** | |
| (76/3431 و 07/2600)92/3015 | (08/3028 و 13/2363)61/2695 | *زمان بقا (روز)\*\** | |
| \*, \*\* | | |

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| جدول 2: ویژگی­های بیماران به تفکیک سرطان کولون و رکتوم | | | | |
| سرطان رکتوم | سرطان کولون |  | | *متغیرها \** |
| (7/57%)82 | (9/50 %) 86 | | مرد | *جنسیت* |
| (3/42%)60 | (1/49%)83 | | زن |  |
| (1/19%)27 | (0/16%)27 | | کمتر از 5/18 | *شاخص توده بدنی* |
| (6/49%)70 | (6/55%)94 | | بین 5/18 تا 25 |  |
| (5/25%)36 | (8/17%)30 | | بین 25 تا 30 |  |
| (7/5%)8 | (7/10%)18 | | بالای 30 |  |
| (5/53%)76 | (8/72%)123 | | جراحی | *نوع اولین درمان* |
| (5/46%)66 | (2/27%)46 | | شیمی درمانی |  |
| (5/84%)120 | (2/88%)149 | | فارس | *قومیت* |
| (5/15%)22 | (8/11%)20 | | غیر فارس |  |
| (8/41%)59 | (5/38%)65 | | I-II | *مرحله بیماری* |
| (2/58%)82 | (5/61%)104 | | III-IV |  |
| (8/2%)4 | (4/2%)4 | | مجرد | *وضعیت تاهل* |
| (7/93%)133 | (9/89%)152 | | متاهل |  |
| (5/3%)5 | (7/7%)13 | | غیره |  |
| (0/19%)27 | (6/29%)50 | | بله | *سابقه خانوادگی سرطان* |
| (0/81%)115 | (4/70%)119 | | خیر |  |
| (1/21%)30 | (7/10%)18 | | بله | *سابقه مصرف دخانیات* |
| (9/78%)112 | (3/89%)151 | | خیر |  |
| (4/13%)19 | (8/11%)20 | | بله | *سابقه مصرف مواد مخدر* |
| (6/86%)123 | (2/88%)149 | | خیر |  |
| (5/46%)66 | (1/49%)83 | | بله | *فوت به علت سرطان* |
| (5/53%)76 | (9/50%)86 | | خیر |  |
| \* فراوانی (درصد) | | | | |

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| جدول 3: نتایج بر اساس مدل شفایافته غیرآمیخته به تفکیک سرطان کولون و رکتوم | | | | |
|  | | | | سرطان کولون |
| پی- مقدار | خطای استاندارد | برآورد |  | *متغیرها* |
| 020/0 | 008/0 | 018/0 |  | *سن* |
|  | سطح مرجع |  | I-II | *مرحله بیماری* |
| 001/0> | 263/0 | 209/1 | III-IV |  |
|  | سطح مرجع |  | بله | *سابقه مصرف مخدر* |
| 020/0 | 278/0 | 649/0- | خیر |  |
|  |  |  |  | سرطان رکتوم |
| 001/0 | 010/0 | 035/0 |  | *سن* |
| 893/0 | 345/0 | 046/0 | کمتر از 5/18 | *شاخص توده بدنی* |
|  | سطح مرجع |  | بین 5/18 تا 25 |  |
| 020/0 | 410/0 | 954/0- | بین 25 تا 30 |  |
| 308/0 | 458/0 | 467/0- | بالای 30 |  |
|  | سطح مرجع |  | جراحی | *نوع اولین درمان* |
| 033/0 | 262/0 | 559/0 | شیمی درمانی |  |
|  | سطح مرجع |  | I-II | *مرحله بیماری* |
| 0001/0 | 305/0 | 148/1 | III-IV |  |
|  | سطح مرجع |  | فارس | *قومیت* |
| 003/0 | 331/0 | 973/0 | غیر فارس |  |



نمودار1- برآورد بقای کپلان-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, ÉcolePolytechnique 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, Esmaeily 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**

1st Reihaneh Sadeghi1, 2nd Habibollah Esmaily 2, 3rd Saeedeh Hajebi Khaniki 3, 4rd Soodabe Shahid Sales4, 5nd \*Vahid Ghavami5

1 School of Health, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran.

2 School of Health, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran.

3 School of Health, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran.

4 Cancer Research Center, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran

5 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