

Identifying the Optimal Parametric Survival Model with Minimal Estimation Error to Determine Factors Influencing Survival in Colon Cancer Patients

Elahe Rahimi¹,
Jamshid Yazdani Charati²,
Mohammad Eslami Juybari³,
Iradj Maleki⁴,
Raza ali Mohammadpour Tahamtan²,
Murteza Sanjarnipour⁵

¹ MSc in Biostatistics, Faculty of Health, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

² Professor, Department of Biostatistics, Health Sciences Research Center, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

³ Assistant Professor, Department of Internal Medicine, Imam Khomeini Hospital, Sari, Cancer Research Center, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

⁴ Professor, Department of Internal Medicine, Imam Khomeini Hospital, Sari, Gastroenterology and Liver Research Center, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

⁵ Associate Professor, Department of Mathematics and Applications, Faculty of Mathematics and Computer Science, University of Sistan and Baluchistan, Zahedan, Iran

(Received August 13, 2024; Accepted June 29, 2025)

Abstract

Background and purpose: Colon cancer accounts for approximately 10% of all cancer cases. Identifying the most appropriate model for data analysis can significantly improve the accuracy of survival estimates. Therefore, this study aimed to identify the best parametric survival model with the least error for estimating survival in patients with colon cancer.

Materials and methods: In this historical cohort study, data from 761 patients with colon cancer in Mazandaran Province, referred between 2012 and 2017 and followed up until 2019, were reviewed. The Kaplan-Meier method was used to estimate patient survival. The Brier score index was employed to identify the model with the lowest estimation error. Data analysis was conducted using R software version 3.6.1, with a significance level set at 0.05.

Results: The patients studied ranged in age from 17 to 91 years. The mean age was 60.14 ± 8.35 years, and 79.4% of patients were over 50 years old. Among the patients, 55.6% (423 patients) were males with a mean age of (61.14 ± 9.57) years and 44.4% (338 patients) were females with a mean age of (59.5 ± 13.96) years. The median and mean life expectancy of the patients were determined to be 60 and 53.71 ± 2.07 months, respectively. The three-, five-, and seven-year survival rates were 70%, 49%, and 37%, respectively. In this study, the Weibull parametric model was identified as the best model with the highest accuracy and the lowest error in predicting survival and identifying the most important related factors.

Conclusion: In this study, the optimal model was the Weibull model, given that the failure rate increased uniformly over time, resulting in a better fit and lower error compared to the other models studied. Therefore, choosing the Weibull model can be useful for analyzing data with this distribution.

Keywords: survival analysis, survival parametric model, Aka ike index, Brier score, Cox -Snell residual, colon cancer

J Mazandaran Univ Med Sci 2025; 35 (246): 72-82 (Persian).

Corresponding Author: Jamshid Yazdani Charati - Health Sciences Research Center, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran. (E-mail: Jamshid.charati@gmail.com)

شناسایی مناسب ترین مدل پارامتریک بقا با کم ترین خطای بر آورد و بکارگیری آن در تعیین عوامل مرتبط با بقای بیماران مبتلا به سرطان روده بزرگ

الهه رحیمی^۱
جمشید یزدانی چراتی^۲
محمد اسلامی جویباری^۳
ایرج ملکی^۴
رضاعلی محمدپور تهمتن^۵
مرتضی سنجرانی پور^۶

چکیده

سابقه و هدف: سرطان کولون، ده درصد تمامی موارد سرطان را در برمی گیرد. از طرفی شناسایی مدل مناسب برای تحلیل داده‌ها می‌تواند برای برآورد دقیق نتایج بسیار اثربخش باشد. بنابراین این مطالعه با هدف شناسایی بهترین مدل پارامتری بقا با کم ترین خطا برای برآورد بقای بیماران مبتلا به سرطان کولون، انجام پذیرفت.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه کوهورت تاریخی، اطلاعات ۷۶۱ بیمار مبتلا به سرطان کولون در استان مازندران طی سال‌های ۱۳۹۱-۱۳۹۶ مراجعه و تا سال ۱۳۹۸ پیگیری شدند، مورد بررسی قرار گرفت. برای برآورد بقای بیماران مبتلا به سرطان کولون، از روش کاپلان مایر استفاده شد. برای شناسایی بهترین مدل و از شاخص نمره بریر (Brier score index) برای مدل با کم ترین خطای برآورد استفاده شد. تجزیه و تحلیل داده‌ها با استفاده از نرم افزار R 3.6.1 انجام شد و سطح معنی داری ۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

یافته‌ها: بیماران مورد مطالعه، در طیف سنی ۱۷ تا ۹۱ سال قرار داشتند. میانگین سنی افراد $60/14 \pm 87/35$ سال بود و ۷۹/۴ درصد بیماران بیش از ۵۰ سال سن داشتند. از میان بیماران، ۵۵/۶ درصد (۴۲۳ نفر) مرد با میانگین سنی $61/14 \pm 9/57$ سال و ۴۴/۴ درصد (۳۳۸ نفر) زن با میانگین سنی $59/5 \pm 13/96$ سال بودند. میانه و میانگین طول عمر بیماران به ترتیب ۶۰ و $53/71 \pm 2/07$ ماه تعیین شد. میزان‌های بقا سه، پنج و هفت ساله به ترتیب ۷۰، ۴۹ و ۳۷ درصد بود. در این مطالعه، مدل پارامتری وایبل با بالاترین دقت و کم ترین خطا در پیش‌بینی بقا و شناسایی مهم ترین عوامل مرتبط، بهترین مدل شناخته شد.

استنتاج: در این تحقیق مدل بهینه با توجه به این که نرخ شکست در طول زمان به صورت افزایشی یکنوا بوده است، بنابراین مدل وایبل برازش بهتر و خطای کم تری نسبت به سایر مدل های مورد مطالعه داشته است. بنابراین برای تحلیل داده‌هایی با این توزیع، انتخاب مدل وایبل می‌تواند مفید باشد.

واژه های کلیدی: تحلیل بقا، مدل پارامتری بقا، شاخص آکائیک، نمره بریر، باقی مانده کاکس اسنل، سرطان کولون

Email: Jamshid.charati@gmail.com

مؤلف مسئول: جمشید یزدانی چراتی-ساری: دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

۱. کارشناس ارشد آمارزیستی، گروه آمارزیستی و اپیدمیولوژی، مرکز تحقیقات علوم بهداشتی، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

۲. استاد، گروه آمارزیستی و اپیدمیولوژی، مرکز تحقیقات علوم بهداشتی، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

۳. استادیار، گروه داخلی، بیمارستان امام خمینی ساری، مرکز تحقیقات سرطان، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

۴. استاد، گروه داخلی، بیمارستان امام خمینی ساری، مرکز تحقیقات گوارش و کبد، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

۵. استاد، گروه آمارزیستی و اپیدمیولوژی، مرکز تحقیقات علوم بهداشتی، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

۶. دانشیار، گروه ریاضی و کاربردها، دانشکده ریاضی و علوم کامپیوتر، دانشگاه سیستان و بلوچستان، زاهدان، ایران

تاریخ دریافت: ۱۴۰۳/۵/۲۳ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات: ۱۴۰۳/۶/۶ تاریخ تصویب: ۱۴۰۴/۴/۸

مقدمه

سرطان کولورکتال، سومین سرطان شایع و کشنده در جهان است و دومین علت اصلی مرگ ناشی از سرطان با بیش از ۹۳۵۰۰۰ مرگ در سال ۲۰۲۰ می باشد. میزان بروز سرطان کولورکتال در کشورهای توسعه یافته حدود چهار برابر بیش تر از کشورهای در حال توسعه است (۱). این سرطان دومین سرطان شایع در زنان و سومین سرطان شایع در مردان است (۱، ۲). تنوع و گستردگی شیوع سرطان در سال های گذشته منجر به ایجاد روش های متنوع درمانی شده است؛ اما با وجود تلاش های فراوان در زمینه پیشگیری و درمان این بیماری همچنان یک عامل مرگ و میر در جهان است (۳). اگرچه تشخیص به موقع ممکن است پیش آگهی را بهبود بخشد، اما میزان بقای کلی سرطان کولون هنوز پایین است زیرا سرطان کولون در مراحل اولیه بدون علامت است و اغلب در مراحل میانی و یا اواخر بیماری تشخیص داده می شود و میزان بقای پنج ساله سرطان کولون تقریباً ۵۰ تا ۶۰ درصد است (۴، ۵). این بیماری معمولاً با تومور خوش خیم آغاز می شود که به مرور زمان به سرطان تبدیل می شوند؛ بنابراین غربالگری می تواند در کاهش مرگ و میر ناشی از سرطان کولون موثر باشد (۶). پیش بینی زمان بقا برای تصمیم گیری پزشکی و مطلع ساختن بیمار، از اهمیت ویژه ای برخوردار است، از آنجایی که هدف نهایی تمامی مدل سازی های آماری کمک به تصمیم گیری پزشکی است، بسیاری از روش های آماری می توانند برای پیش بینی به کار روند (۷). به دلیل اختلاف قابل توجه بین پیش بینی زمان بقای پزشکی و زمان بقای واقعی بیمار، بررسی بقای بیمار و شناسایی عوامل پیشگویی کننده آن با استفاده از روش های دقیق آماری ضروری به نظر می رسد (۸). در تحلیل بقا، مدل های رگرسیونی مختلفی برای پیش بینی می تواند به کار رود، اما مدل رگرسیونی کاکس به دلیل داشتن فرضیات کم تر نسبت به روش های پارامتری ترجیح داده می شود (۹). مدل های پارامتری در صورت

برقراری پیش فرض های مدل می توانند برآوردهای دقیق تری نسبت به مدل کاکس ارائه دهند. رایج ترین این مدل ها شامل وایبل، نمایی، لگک نرمال و لگک لجستیک است که به داده ها برازش داده شد. این چهار مدل از رایج ترین مدل های رگرسیونی تحلیل داده های بقاء است. سه مدل اول از خانواده مدل های شتابدار بقاء (Accelerated failure time (AFT)) و چهارمی از خانواده شانس متناسب (proportional odds (PO)) است. در این چهار مدل تابع خطر وایبل دارای شکل اکیدا صعودی و یا اکیدا نزولی است و تابع خطر نمایی مقداری ثابت است، در حالی که دو تابع خطر در توزیع های لگک نرمال و لگک لجستیک تک مد و گاهی صعودی و گاهی نزولی است و تفاوت این دو در این است کشیدگی به سمت مقادیر انتهایی در توزیع لگک نرمال بیش تر است (۱۰، ۱۱). با این حال، مدل های پارامتری می توانند بر مدل کاکس برتری داشته باشند (۱۲). پیش بینی زمان بقای بیماران اهمیت زیادی دارد و یکی از مسائل مهم در پیش بینی، تخمین خطای پیش بینی است (۹). بنابراین، باید از مدل هایی برای تحلیل داده ها استفاده کرد که خطای کم تری داشته باشند. هنگامی که مدل های آماری برای پیش بینی به کار می روند برای تعیین دقت پیش بینی از توابع فقدان استفاده می شود (۱۳). با تعیین میزان بقای بیماران مبتلا به سرطان، می توان به بهبود خدمات درمانی و ارزیابی دقیق تر تاثیر روش های درمانی جدید کمک کرد. با توجه به حساسیت بالای تحلیل داده های پزشکی، به ویژه در مورد سرطان ها که از مهم ترین مشکلات بهداشتی جهانی محسوب می شوند و هزینه های اقتصادی زیادی را به جامعه تحمیل می کنند، لزوم انجام این پژوهش ضروری به نظر می رسد. این مطالعه با هدف شناسایی عوامل مرتبط بر بقای بیماران مبتلا به سرطان کولون، با استفاده از مدل های پارامتری و انتخاب بهترین مدل انجام شد.

مواد و روش‌ها

در این مطالعه هم گروهی گذشته‌نگر، اطلاعات ۷۶۱ نفر از بیماران مبتلا به سرطان کولون ثبت شده در مرکز تحقیقات سرطان دانشگاه علوم پزشکی مازندران بین سال‌های ۱۳۹۱ تا ۱۳۹۶، و تا فروردین ۱۳۹۸ پیگیری شد، مورد بررسی قرار گرفت. معیار ورود به مطالعه داشتن گواهی تشخیص ابتلاء به سرطان کولون در بین سال‌های مورد مطالعه، کامل بودن پرونده ثبتی و همین‌طور در دسترس بودن ارتباط تلفنی جهت پیگیری و معیار خروج هم موافق نبودن به پاسخ دهی به سوالات، بوده است. ابزار جمع‌آوری اطلاعات مربوط به بیماران چک لیست بود که روایی آن توسط مشاور پزشکی تحقیق تایید شد. چک لیست با بررسی پرونده‌های بیماران و تماس تلفنی تکمیل شد. بیمارانی که با توجه به مدارک بیمارستانی دارای بدخیمی متاستاتیک به کولون یا تومورهای خوش خیم کولون بودند، از مطالعه حذف شدند. در این مطالعه، زمان بقا از زمان تشخیص سرطان کولون تا زمان وقوع رخداد یا پایان زمان پیگیری در نظر گرفته شد. تمامی بیمارانی که تا پایان مطالعه زنده بودند و افرادی که پس از زمان معینی به هر دلیلی از مطالعه خارج شده بودند به عنوان سانسور راست مدل در نظر گرفته شدند.

در این مطالعه اطلاعات مربوط به ویژگی‌های دموگرافیک شامل سن در زمان تشخیص، جنسیت، شاخص توده بدنی، محل سکونت، سابقه بیماری قلبی، سابقه دیابت، سابقه خانوادگی سرطان، سابقه مصرف الکل و سابقه مصرف دخانیات، علائم بالینی بیمار در زمان تشخیص، بوده است و متغیرهای کلینکی، پاتولوژیکی و درمانی شامل محل اولیه تومور، اندازه تومور، نوع مورفولوژی تومور، میزان تمایز تومور، درگیری غدد لنفاوی، نسبت درگیری غدد لنفاوی، مرحله تومور، متاستاز به سایر ارگان‌ها، عود موضعی، درمان و نوع جراحی عواملی، بود که در این تحقیق اثرشان بر بقای بیماران مبتلا به سرطان کولون مورد بررسی قرار گرفت. بقای بیماران با استفاده از روش کاپلان مایر

برآورد شد و برای تجزیه و تحلیل داده‌ها مدل‌های پارامتری شامل وایبل، نمایی، لگک نرمال و لگک لجستیک به داده‌ها برازش داده شد. این چهار مدل از رایج‌ترین مدل‌های رگرسیونی تحلیل داده‌های بقا است سه مدل اول از خانواده مدل‌های شتابدار بقا (Accelerated failure time (AFT) و چهارمی از خانواده شانس متناسب (proportional odds (PO) است. در این چهار مدل تابع خطر وایبل دارای شکل اکیدا صعودی و یا اکیدا نزولی است و تابع خطر نمایی مقداری ثابت است در حالی که دو تابع خطر در توزیع‌های لگک نرمال و لگک لجستیک تک مد و گاهی صعودی و گاهی نزولی است و تفاوت این دو در این است کشیدگی به سمت مقادیر انتهایی در توزیع لگک نرمال بیش‌تر است (۱۰، ۱۱). متغیرهای معنی‌دار کم‌تر از ۰/۲۵ در تحلیل تک متغیره وارد مدل چند متغیره شدند و با استفاده از روش پیش‌رو و ورود متغیرها به ترتیب با کم‌ترین سطح معنی‌داری مدل چند متغیره به داده‌ها برازش گردید (۱۶-۱۴).

برای ارزیابی مدل‌های پارامتری، از معیار اطلاع آکائیک، برای بررسی کارایی که تعامل بین پیچیدگی و برازش مناسب مدل را اندازه‌گیری می‌کند، استفاده شد. هرچه مقدار آکائیک کم‌تر باشد کارایی و برازش مدل بهتر است. هم‌چنین از نمودار باقی‌مانده کاکس-اسنل و شاخص نمره بریر برای بررسی مناسب بودن و عملکرد پیش‌بینی مدل‌های برازش داده شده یعنی خطای کم‌تر برای پیش‌بینی استفاده شد. شاخص نمره بریر میانگین مربعات خطای پیش‌بینی بوده و کیفیت پیش‌بینی یک مدل احتمالی را نشان می‌دهد. این شاخص مقادیر بین صفر و یک را شامل می‌شود و هر چه نمره بریر کوچک‌تر باشد پیش‌بینی دقیق‌تر است. مناسب‌ترین مدل برای تعیین عوامل مرتبط با بقای بیماران انتخاب شد. تجزیه و تحلیل داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار R 3.6.1 انجام شد و سطح معنی‌داری ۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

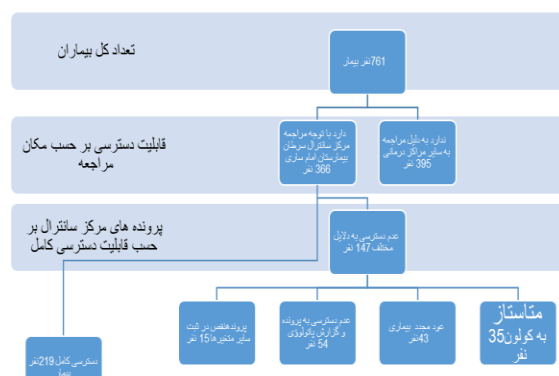
میانگین سنی افراد $60/87 \pm 14/35$ سال بود و $79/4$ درصد بیماران بیش تر از 50 سال و $13/1$ درصد بیماران کم تر از 45 سال سن داشتند. از نظر محل سکونت $70/7$ درصد شهرنشین و $29/3$ درصد از افراد روستایی بودند. براساس گزارش پاتولوژی مورفولوژی سرطان در 654 نفر ($85/9$ درصد) از بیماران با میانگین سنی $61/40 \pm 14/11$ آدنوکارسیوم و موسینوس آدنوکارسیوم در 41 نفر ($5/4$ درصد) از بیماران با میانگین سنی $52/95 \pm 15/74$ مشاهده شد. با توجه به محل آناتومیک، بیش ترین ضایعه تومور در ناحیه سیگموئید ($35/2$ درصد) و بعد از آن کولون صعودی ($17/5$ درصد) بود. میانگین شاخص توده بدنی مردان $24/76$ و زنان $25/68$ کیلوگرم بر متر مربع بود و $39/7$ درصد دارای شاخص توده بدنی نرمال ($25-30$) بودند. میزان تمایز تومور در 125 مورد (57 درصد) تمایز متوسط و در 77 مورد (35 درصد) تمایز خوب و در 17 مورد (8 درصد) تمایز ضعیف بود. 19 درصد از بیماران در زمان تشخیص متاستاز داشتند و 15 درصد بیماران بعد عمل دچار متاستاز شدند. در زمان تشخیص سرطان کولون بیش تر از یک سوم بیماران (36 درصد) در مرحله B و فقط 14 درصد در مرحله A تشخیص داده شده بودند (جدول شماره ۱).

مدت زمان پیگیری بیماران بین 1 تا 84 ماه و میانگین دوره پیگیری $42/25$ ماه بود. میانه و میانگین طول عمر بیماران، به ترتیب 60 و $53/71 \pm 2/07$ ماه تعیین شد. میزان بقا (فاصله اطمینان 95 درصد) یک، سه، پنج و هفت ساله در برآورد بقا کاپلان مایر به ترتیب 88 درصد ($0/93 - 0/84$)، 70 درصد ($0/77$) - 64 درصد ($0/64$)، 49 درصد ($0/57 - 0/42$)، 37 درصد ($0/47$) - 29 درصد ($0/29$) به دست آمد (نمودار شماره ۱). میزان بقا پنج ساله روی مرحله بیماری 83 درصد برای مرحله A، 67 درصد در مرحله B، 44 درصد در مرحله C و 6 درصد در مرحله D، محاسبه شد.

پروتکل مطالعه مطابق با اعلامیه هلسینکی بود و توسط کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی مازندران (کد تایید: IR.MAZUMS.REC.1397.1589) تایید شد. با توجه به پیگیری تلفنی از شرکت کنندگان قبل از دریافت اطلاعات در مورد اهداف تحقیق مطلع شدند و یک فرم رضایت آگاهانه از آزمودنی ها اخذ شد.

یافته ها

از 761 بیمار، تعداد 327 نفر (43 درصد) در طول دوره مطالعه فوت کردند و تعداد 434 نفر (57 درصد) سنسور از راست بودند. از 761 بیمار مبتلا به سرطان کولون $55/6$ درصد (423 نفر) بیماران مرد با میانگین سنی ($61/9 \pm 14/57$) سال و $44/4$ درصد (338 نفر) بیماران زن با میانگین سنی ($59/5 \pm 13/96$) سال بودند. با توجه به شکل شماره ۱، از 761 بیمار مبتلا به سرطان کولون 542 بیمار به دلیل مراجعه به سایر مراکز درمانی، عدم دسترسی به گزارش پاتولوژی یا دارای بدخیمی متاستاتیک به کولون بودند که از مطالعه خارج شدند و تحلیل بقا براساس 219 بیمار مبتلا به سرطان کولون مراجعه کننده به بیمارستان امام خمینی ساری انجام شد و تا فروردین 1398 مورد پیگیری قرار گرفتند.



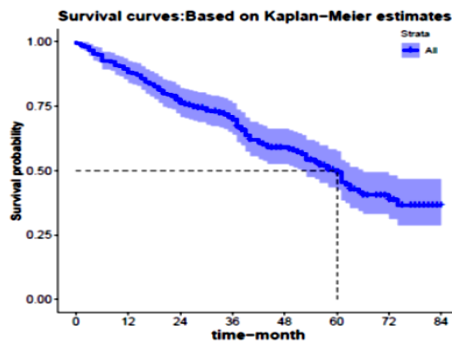
تصویر شماره ۱: فلوجارت چگونگی بازبینی پرونده های بیماران مبتلا به سرطان کولون مورد مطالعه در استان مازندران

بیماران مورد مطالعه (219 نفر) در زمان تشخیص سرطان، در طیف سنی 17 تا 91 سال قرار داشتند

جدول شماره ۱: توزیع فراوانی ویژگی های بیماران مبتلا به سرطان کولون

متغیر	زیر گروه ها	کل بیماران (درصد)
سن در زمان تشخیص	Mean ± SD	۶۰/۱۴±۸۷/۳۵
	مرد	(۵۵/۶)۴۲۳
جنسیت	زن	(۴۴/۴)۳۳۸
	شهری	(۷۰/۷)۵۳۸
محل سکونت	روستایی	(۲۹/۳)۲۲۳
	کم تر از ۲۵	(۴۹/۷)۱۰۹
شاخص توده بدنی*	۲۵-۳۰	(۳۹/۷)۱۰۷
	بیش تر از ۳۰	(۱۰/۶)۲۳
سابقه بیماری قلبی*	Mean ± SD	۲۵/۱۶±۴/۰۷
	دارد	(۲۹)۶۴
سابقه بیماری دیابت*	ندارد	(۷۱)۱۵۵
	دارد	(۲۲)۴۹
سابقه خانوادگی سرطان*	ندارد	(۷۸)۱۷۰
	دارد	(۳۱)۶۷
سابقه مصرف الکل*	ندارد	(۶۹)۱۵۲
	هیچ وقت	(۹۳)۲۰۳
سابقه مصرف دخانیات*	مصرف قبلی یا فعلی	(۷)۱۶
	هیچ وقت	(۷۳)۱۶۰
نوع مورفولوژی تومور	مصرف قبلی یا فعلی	(۲۷)۵۹
	آدنوکارسینوم	(۸۵/۹)۶۵۴
میزان تمایز تومور*	موسینوس آدنوکارسینوم	(۵/۴)۴۱
	سایر	(۸/۷)۶۶
میزان تمایز تومور*	میزان تمایز خوب	(۳۵)۸۷
	میزان تمایز متوسط	(۵۷)۱۲۵
	میزان تمایز ضعیف	(۸)۱۷
مرحله تومور*	A	(۱۴)۳۱
	B	(۳۶)۸۸
	C	(۳۱)۶۹
	D	(۱۹)۴۱
عود موضعی*	دارد	(۳۳)۸۲
	ندارد	(۶۷)۱۴۷
متاستاز به گره های لنفاوی*	N ₀	(۵۸)۱۲۷
	N ₁	(۲۶)۵۶
	N ₂	(۱۶)۳۶
متاستاز به سایر ارگان ها*	دارد	(۳۴)۸۳
	ندارد	(۶۶)۱۴۶

همه مدل های برازش شده و سابقه خانوادگی سرطان در مدل های لگ لگ نرمال و لگ لگستیک و سابقه مصرف دخانیات در مدل و ایبل معنی دار در سطح ۰/۲۵ بودند و در تحلیل چند متغیره مدل های بقا وارد شدند. مدل نهایی به روش پیش رو و ورود متغیرها به ترتیب کم ترین سطح معنی داری تشکیل گردید.



نمودار شماره ۱: نمودار بقا کاپلان مایر با فاصله اطمینان ۹۵ درصد در بیماران مبتلا به سرطان کولون

نتایج تحلیل چند متغیره مدل های پارامتری بقا نشان داد که متغیرهای سن در زمان تشخیص، علائم بالینی بیمار، میزان تمایز تومور تنها در مدل نمایی ($P > 0/05$)، مرحله تومور و متاستاز به سایر ارگان ها در همه مدل های برازش شده معنی دار بودند ($P < 0/05$). متغیر نوع عمل در مدل پارامتری لگ لگ نرمال و لگ لگستیک معنی دار بود ($P < 0/05$). متغیرهای سابقه خانوادگی سرطان و درگیری غدد لنفاوی در مدل های برازش شده از لحاظ آماری معنی دار نبودند ($P > 0/05$) (جدول شماره ۲).

بر اساس جدول شماره ۳، مدل و ایبل با توجه به این که دارای کم ترین شاخص آکائیک و کم ترین مقدار نمره بریر است، لذا در بین مدل های موجود دارای بالاترین دقت و کم ترین خطا در پیش بینی بقا و شناسایی مهم ترین عوامل موثر بر آن است. بر اساس نمودار باقی مانده کاکس-اسنل مدل پارامتری و ایبل در مقایسه با سایر مدل های پارامتری برازش بهتری داشت. نمودار شماره ۲، نمودار باقیمانده های کاکس اسنل برای مدل پارامتری و ایبل همراه با خط ۴۵ درجه نشان می دهد.

در تحلیل تک متغیره مدل های پارامتری بقا متغیرهای سن در زمان تشخیص (در مدل لگ لگ نرمال)، میزان تمایز تومور، درگیری غدد لنفاوی، نسبت درگیری غدد لنفاوی، مرحله تومور، متاستاز به سایر ارگان ها معنی دار در سطح ۰/۰۵ بودند، متغیرهای سن در زمان تشخیص، علائم بالینی بیمار در زمان تشخیص، شاخص توده بدنی، محل اولیه تومور و نوع جراحی در

جدول شماره ۲: عوامل مرتبط حاصل از برازش مدل های پارامتری در بقای بیماران مبتلا به سرطان کولون در استان مازندران

منغیر	وایبل (Weibull) HR(SE) P-VALUE	نمایی (Exponential) HR(SE) P-VALUE	لگ نرمال (Log-normal) ETR(SE) P-VALUE	لگ لجستیک (Log-logistic) ETR(SE) P-VALUE
سن در زمان تشخیص	۱/۰۲(۰/۰۰۶) ۰/۰۰۷	۱/۰۲(۰/۰۰۷) ۰/۰۰۹	۰/۸۸(۰/۰۰۷) ۰/۰۰۳	۰/۸۹(۰/۰۰۵) ۰/۰۰۱
سابقه خانوادگی سرطان (ندارد)	-	-	۰/۷۱(۰/۰۲۲) ۰/۱۲	۰/۷۳(۰/۰۱۹) ۰/۱
سابقه خانوادگی سرطان (دارد)+	۰/۸۴(۰/۰۵۰) ۰/۵۵	۰/۷۲(۰/۰۵۰) ۰/۵۱	۱/۴۹(۰/۰۴۱) ۰/۳۳	۱/۳۰(۰/۰۴۱) ۰/۴۸
علامت بالینی بیمار (آنتی)	۱/۲۵(۰/۰۱۹) ۰/۴۲	۱/۳۳(۰/۰۲۹) ۰/۴۷	۰/۸۵(۰/۰۲۸) ۰/۵۶	۰/۸۷(۰/۰۲۸) ۰/۵۶
علامت بالینی بیمار (تغییر در اجابت مزاج)	۱/۷۲(۰/۰۱۵) ۰/۰۲۳	۱/۶۶(۰/۰۲۵) ۰/۰۱۴	۰/۵۶(۰/۰۲۴) ۰/۰۱	۰/۶۰(۰/۰۲۴) ۰/۰۱۲
علامت بالینی بیمار (درد شکم)	۱/۰۶(۰/۰۴۰) ۰/۰۸۷	۱/۰۵(۰/۰۴۰) ۰/۰۹	۰/۸۰(۰/۰۳۶) ۰/۵۳	۰/۸۱(۰/۰۳۶) ۰/۵۵
علامت بالینی بیمار (موارد دیگر)	۱/۲۶(۰/۰۳۳) ۰/۳۱	۱/۲۶(۰/۰۳۳) ۰/۳۱	۰/۸۶(۰/۰۲۱) ۰/۴۹	۰/۸۴(۰/۰۱۸) ۰/۳۶
علامت بالینی بیمار (کولورژی)+ میزان تمایز تومور (خوب)+	۲/۰۶(۰/۰۳۷) ۰/۰۵	۱/۸۲(۰/۰۳۵) ۰/۰۹	۰/۴۹(۰/۰۳۶) ۰/۰۵	۰/۵۲(۰/۰۳۱) ۰/۰۴
میزان تمایز تومور (متوسط)	۰/۶۰(۰/۰۳۱) ۰/۱۰	۰/۶۳(۰/۰۳۱) ۰/۱۴	-	۱/۴۸(۰/۰۲۸) ۰/۱۶
میزان تمایز تومور (ضعیف)	۰/۶۷(۰/۰۳۲) ۰/۱۲	۰/۷۰(۰/۰۳۲) ۰/۱۷	-	۱/۳۵(۰/۰۲۹) ۰/۳۰
درگیری غدد لنفاوی (N0)+	۱/۲۵(۰/۰۴۴) ۰/۶۰	۱/۲۳(۰/۰۴۴) ۰/۶۴	۱/۰۳(۰/۰۳۴) ۰/۹۲	۱/۰۶(۰/۰۳۲) ۰/۸۵
درگیری غدد لنفاوی (N1)	۳/۶۹(۰/۰۵۰) ۰/۰۱	۳/۳۱(۰/۰۴۹) ۰/۰۲	۰/۴۸(۰/۰۳۴) ۰/۰۳	۰/۴۱(۰/۰۴۰) ۰/۰۲
درگیری غدد لنفاوی (N2)	۲/۵۲(۰/۰۵۱) ۰/۰۷	۲/۳۷(۰/۰۵۱) ۰/۰۹	۰/۶۰(۰/۰۴۳) ۰/۲۴	۰/۵۷(۰/۰۴۲) ۰/۱۸
مرحله تومور (A)+	۴/۳۹(۰/۰۲۷) ۰/۰۰۱	۳/۷۹(۰/۰۲۶) ۰/۰۰۱	۰/۳۵(۰/۰۲۸) ۰/۰۰۱	۰/۲۴(۰/۰۲۴) ۰/۰۰۱
مرحله تومور (B)	۱/۶۷(۰/۰۳۶) ۰/۱۶	۱/۶۰(۰/۰۳۶) ۰/۲	۰/۵۰(۰/۰۳۳) ۰/۰۴	۰/۵۸(۰/۰۲۹) ۰/۰۵
مرحله تومور (C)	۱/۵۸(۰/۰۳۸) ۰/۲۴	۱/۵۴(۰/۰۳۸) ۰/۲۶	۰/۴۵(۰/۰۳۶) ۰/۰۲	۰/۵۴(۰/۰۳۳) ۰/۰۵
مرحله تومور (D)	۱/۲۵(۰/۰۴۷) ۰/۶۳	۱/۲۵(۰/۰۴۶) ۰/۵۱	۰/۵۳(۰/۰۴۴) ۰/۱۵	۰/۶۴(۰/۰۴۱) ۰/۲۸
متاستاز به سایر ارگان ها (دارد)	۰/۶۸(۱/۰۱) ۰/۷۳	۰/۷۲(۱/۰۱) ۰/۷۷	۱/۴۴(۱/۰۰۶) ۰/۷۳	۱/۲۱(۰/۰۸۴) ۰/۸۲
متاستاز به سایر ارگان ها (ندارد)+	۱/۶۷(۰/۰۳۶) ۰/۱۶	۱/۶۰(۰/۰۳۶) ۰/۲	۰/۵۰(۰/۰۳۳) ۰/۰۴	۰/۵۸(۰/۰۲۹) ۰/۰۵
نوع عمل (کولکتومی)	۱/۵۸(۰/۰۳۸) ۰/۲۴	۱/۵۴(۰/۰۳۸) ۰/۲۶	۰/۴۵(۰/۰۳۶) ۰/۰۲	۰/۵۴(۰/۰۳۳) ۰/۰۵
نوع عمل (پارشیال رزکسیون)	۱/۲۵(۰/۰۴۷) ۰/۶۳	۱/۲۵(۰/۰۴۶) ۰/۵۱	۰/۵۳(۰/۰۴۴) ۰/۱۵	۰/۶۴(۰/۰۴۱) ۰/۲۸
نوع عمل (همی کولکتومی چپ)	۰/۶۸(۱/۰۱) ۰/۷۳	۰/۷۲(۱/۰۱) ۰/۷۷	۱/۴۴(۱/۰۰۶) ۰/۷۳	۱/۲۱(۰/۰۸۴) ۰/۸۲
نوع عمل (سبب کولکتومی)	۱/۶۷(۰/۰۳۶) ۰/۱۶	۱/۶۰(۰/۰۳۶) ۰/۲	۰/۵۰(۰/۰۳۳) ۰/۰۴	۰/۵۸(۰/۰۲۹) ۰/۰۵
نوع عمل (پارشیال کولکتومی)	۱/۲۵(۰/۰۴۷) ۰/۶۳	۱/۲۵(۰/۰۴۶) ۰/۵۱	۰/۵۳(۰/۰۴۴) ۰/۱۵	۰/۶۴(۰/۰۴۱) ۰/۲۸
نوع عمل (همی کولکتومی راست)+	۰/۶۸(۱/۰۱) ۰/۷۳	۰/۷۲(۱/۰۱) ۰/۷۷	۱/۴۴(۱/۰۰۶) ۰/۷۳	۱/۲۱(۰/۰۸۴) ۰/۸۲

*: از نظر آماری معنی دار بوده اند

بحث

کولورکتال پس از جراحی ۳۲ درصد گزارش کردند که میزان بقای کمتری داشتند (۱۸).

جدول شماره ۳: مقایسه برازش مدل های پارامتری بقا در تعیین عوامل مرتبط بر میزان بقا سرطان کولون در استان مازندران

مدل	وایبل	لگ لجستیک	نمایی	لگ نرمال
شاخص بربر	۰/۱۳۶	۰/۱۳۶	۰/۱۳۸	۰/۱۴۰
آکائیک	۱۱۱۷/۲۱	۱۱۳۲/۶۹	۱۱۲۹/۵۰	۱۱۴۰/۶۴

نتایج این مطالعه نشان داد که میزان بقا ۳، ۵ و ۷ ساله بیماران مبتلا به سرطان کولون ۷۰، ۴۹، ۳۷ درصد برآورد گردید. پناهی و همکاران میزان بقای ۵ ساله سرطان کولون در ایران ۵۳ درصد و میزان بقای ۵ ساله سرطان کولورکتال پس از جراحی ۶۴ درصد گزارش کردند (۱۷). روشنی و همکاران میزان بقا ۵ ساله سرطان

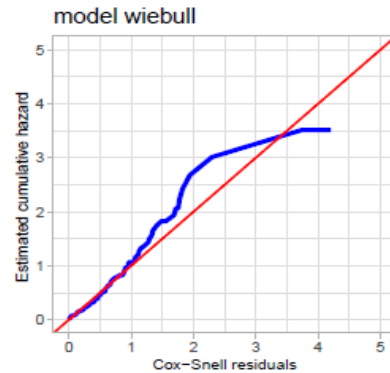
سرطان کولون افزایش می یابد در سایر مطالعات که در زمینه بقای سرطان کولورکتال انجام شده است متغیر سن روی زمان بقا تاثیر می گذارد (۲۲، ۲۳). اما در بعضی از مطالعات این متغیر معنی دار نشده است (۲۴، ۲۵). چون این بیماری معمولا در سنین بالا شناسایی می شود، لذا تاثیر معنی دار متغیر سن بر بقا دور از انتظار نیست.

علائم بالینی اولیه بیمار در زمان تشخیص به عنوان متغیر موثر بر بقا شناخته شد و بیماران با علائم اولیه درد شکم دارای مخاطره ۱/۷۵ برابر افرادی بودند که دارای علائم بالینی رکتوراژی بودند که می تواند به علت مراجعه و پیگیری بیش تر بیماران، در زمان مشاهده علائم رکتوراژی و تشخیص زودتر بیماری باشد.

در ارزیابی فاکتورهای پاتولوژیک خطر مرگ ناشی از سرطان کولون، افرادی که در زمان تشخیص تومورشان از نظر تمایز یافتگی سلولی در وضعیت ضعیف قرار داشتند ۲/۱۶ برابر افرادی بود که تومورشان در وضعیت خوب قرار داشت که می تواند به دلیل این باشد که تومورها با تمایز ضعیف تمایل بیش تری به متاستاز به اندام های دیگر دارند که باعث کاهش میزان بقا در بیماران می شود (۲۶، ۲۷). مخاطره افرادی که در زمان تشخیص در مرحله C بیماری قرار داشتند ۳/۹۰ برابر افرادی است که در مرحله ابتدایی بیماری قرار داشتند. تاثیر میزان تمایز تومور، مرحله بیماری با بقا بیماران در مطالعات مختلف تایید شده است (۲۴، ۲۸، ۲۹).

افرادی که متاستاز به سایر ارگان ها داشتند ۴/۸۴ برابر افراد بدون متاستاز در خطر مرگ ناشی از سرطان کولون بودند در مطالعات دیگر هم این ارتباط وجود داشت. از جمله در مطالعه Sou و همکاران، Lee و همکاران متاستاز به سایر ارگان ها به عنوان عامل موثر بر بقای بیماران شناخته شده است (۳۰، ۳۱).

در حالت تک متغیره ارتباط معنی داری میان متغیر درگیری غدد لنفاوی تومور با بقای بیماران مشاهده شد و نشان داد با افزایش لنف نودهای درگیر میزان بقا کاهش می یابد، اما در حالت چند متغیره این ارتباط



نمودار شماره ۲: نمودار باقیمانده های کاکس اسنل در برازش مدل پارامتری وایبل به عنوان مدل بهینه در تعیین عوامل مرتبط بر میزان بقا سرطان کولون در استان مازندران

در مطالعه سیستماتیک مروری و متا آنالیز در بیماران مبتلا به سرطان کولورکتال در ایران میزان بقای ۵ ساله سرطان کولون ۶۰ درصد گزارش شده است (۵). در کشورهای آسیایی مانند مالزی و چین میزان بقا ۵ ساله در سرطان کولون تقریبا ۴۴ درصد گزارش شده است (۱۹، ۲۰). در مطالعه مبتنی بر جمعیت در ایالت متحده در سال ۲۰۱۵-۲۰۰۷ میزان بقا پنج ساله ۶۰/۰۲ درصد برآورد کرده اند (۲۱). در مطالعه حاضر نیمی از بیماران در مراحل پیشرفته بیماری تشخیص داده شده بودند که می تواند ناشی از مراجعه دیرتر بیماران، عدم تشخیص به موقع و گسترش بیش تر بیماری باشد که امکان زیادی برای درمان و بهبودی بیماران وجود ندارد و باعث کاهش شانس زنده ماندن بیماران می شود.

این مطالعه به منظور شناسایی عوامل مرتبط بر بقای بیماران سرطان کولون و مقایسه مدل های پارامتری انجام گرفته است. بنابراین برای شناسایی بهترین مدل از معیار اطلاع آکائیک، شاخص نمره بریسر و نمودار باقیمانده های کاکس اسنل استفاده گردید. در هر سه روش مدل پارامتری وایبل مدل مناسب تری برای داده های این مطالعه بودند.

مهم ترین عوامل موثر بر میزان بقا بیماران براساس بهترین مدل برازش شده، هر چه سن تشخیص بیماری بالاتر باشد، احتمال بقای افراد کم تر است و خطر مرگ

مطالعه کوهورت آینده‌نگر با ثبت تعداد متغیرهای دقیق‌تر استفاده گردد.

سرطان کولون در صورت تشخیص زود هنگام و درمان بر اساس بهترین روش‌ها، نرخ بهبودی بالایی دارد. با توجه به عواملی که بر میزان بقای بیماران مبتلا به سرطان کولون در این مطالعه نقش داشتند. می‌توان نتیجه گرفت که تشخیص به موقع می‌تواند از پیشرفت بیماری جلوگیری کرده و از عواملی هم چون متاستاز بیماری که باعث کاهش بقای بیماران می‌شود، پیشگیری نماید. با توجه به بقای پایین سرطان کولون و تشخیص دیر هنگام بیماری در بیماران مورد بررسی در این مطالعه نیاز به تشخیص هرچه سریع‌تر بیماری با استفاده از روش‌های غربالگری برای افراد در معرض خطر و افراد مسن، آگاهی از علائم اولیه سرطان کولون و اهمیت مشاوره پزشکی در صورت نگرانی به این ترتیب، بیماران مبتلا به سرطان کولون در مراحل ابتدایی تشخیص داده شده و درمان می‌شوند. در این تحقیق مدل بهینه با توجه به این که نرخ شکست در طول زمان به صورت افزایشی یکوا بوده بنابراین مدل وایبل برازش بهتر و خطای کم‌تری نسبت به سایر مدل‌های مورد مطالعه داشته است. بنابراین برای تحلیل داده‌هایی با این توزیع، انتخاب مدل وایبل می‌تواند مفید باشد.

وجود نداشت. عدم معنی‌داری این متغیر در حالت چند متغیره می‌تواند به دلیل ارتباط این متغیر با سایر متغیرها باشد، در صورت درگیری غدد لنفاوی احتمال متاستاز به ارگان‌های دیگر افزایش می‌یابد (۲۸). هم‌چنین مرحله تومور تابعی از درگیری غدد لنفاوی می‌باشد که در صورت معنی‌داری هر یک از آن‌ها در مدل ممکن است نیاز به حضور متغیر درگیری غدد لنفاوی نباشد و این متغیر به عنوان متغیر معنی‌دار در حالت چند متغیره تشخیص داده نشود، اما در سایر مطالعات این ارتباط وجود داشت (۳۲).

متغیر نوع عمل جراحی در مدل لگ نرمال و لگ لجستیک بر شانس زنده ماندن بیماران سرطان کولون تاثیرگذار بود و بیماران با نوع عمل همی کولکتومی راست دارای بقای بیش‌تری نسبت به بیماران با عمل کولکتومی و پارشیال کولکتومی و پارشیال رزکسیون بودند، اما انتخاب نوع عمل جراحی مناسب بستگی به محل تومور، میزان درگیری تومور و تجربه و قضاوت جراح دارد که نیازمند مطالعات بیش‌تر می‌باشد.

محدودیت مطالعه حاضر، ناقص بودن پرونده بیماران و مراجعه افراد به سایر مراکز درمانی بود که باعث گردید امکان بررسی جامع‌تر با وجود متغیرهای بیش‌تر و کامل‌تر فراهم نشود، لذا پیشنهاد می‌شود

References

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2021; 71(3): 209-249 PMID: 33538338.
2. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2018;68(6):394-424 PMID: 30207593.
3. Dorai T, Aggarwal BB. Role of chemopreventive agents in cancer therapy. *Cancer Lett* 2004;215(2):129-140 PMID: 15488631.
4. Malla RR. Microbiome conundrum in colon cancer: development, progression, and therapeutics. *Crit Rev Oncog* 2020; 25(2): 129-139 PMID: 33389862.
5. Maajani K, Khodadost M, Fattahi A, Shahrestanaki E, Pirouzi A, Khalili F, et al. Survival rate of colorectal cancer in Iran: a systematic review and meta-analysis. *Asian*

- Pac J Cancer Prev 2019;20(1):13-21 PMID: 30677864.
6. Long AG, Lundsmith ET, Hamilton KE. Inflammation and colorectal cancer. *Curr Colorectal Cancer Rep* 2017; 13(4): 341-351 PMID: 29129972 .
 7. Gerds TA, Cai T, Schumacher M. The performance of risk prediction models. *Biom J* 2008;50(4):457-479 PMID: 18663757.
 8. Henderson R, Keiding N. Individual survival time prediction using statistical models. *J Med Ethics* 2005; 31(12):703-706 PMID: 16319233.
 9. Mogensen UB, Ishwaran H, Gerds TA. Evaluating random forests for survival analysis using prediction error curves. *J Stat Softw* 2012;50(11):1-23 PMID: 25317082.
 10. Efron B. The efficiency of Cox's likelihood function for censored data. *Journal of the American Statistical Association* 1977; 72(359):557-565.
 11. Oakes D. The asymptotic information in censored survival data. *Biometrika* 1977; 64(3):441-448.
 12. Kalbfleisch JD, Prentice RL. *The statistical analysis of failure time data.* 2nded, Hoboken, New Jersey: John Wiley & Sons 1980.
 13. Lawless JF, Yuan Y. Estimation of prediction error for survival models. *Stat Med* 2010; 29(2):262-274 PMID: 19882678.
 14. Hosmer D, Lemeshow S, May S. *Model development. Applied Survival Analysis: Regression Modeling of Time-to-Event Data.* 2nd ed, Hoboken, New Jersey: John Wiley & Sons 2008:132-68.
 15. Kleinbaum DG, Klein M. *Survival Analysis: A self-learning text,* 2nd ed, New York; Springer-Verlag. 2005.
 16. Klein J, Moeschberger ML. *Survival Analysis: Techniques for Censored and Truncated Data.* Springer; 1997.
 17. Panahi MH, Panahi H, Mahdavi Hezaveh A, Mansournia MA, Bidhendi Yarandi R. Survival rate of colon and rectum cancer in Iran: a systematic review and meta-analysis. *Neoplasma* 2019; 66(6): 988-994 PMID: 31607130.
 18. Roshani D, Moradi G, Rasouli MA. Survival Analysis of Patients with Colorectal Cancer Undergoing Combined Treatment: A Retrospective Cohort Study. *J Res Health Sci* 2023; 23(1):e00572 PMID: 37571943.
 19. Ghazali AK, Musa KI, Naing NN, Mahmood Z. Prognostic factors in patients with colorectal cancer at Hospital Universiti Sains Malaysia. *Asian J Surg* 2010; 33 (3):127-133 PMID: 2116341.
 20. Xiang Y, Jin F, Gao Y. *Cancer survival in Shanghai, China, 1992-1995.* 2011.
 21. Ulanja MB, Rishi M, Beutler BD, Sharma M, Patterson DR, Gullapalli N, et al. "Colon cancer sidedness, presentation, and survival at different stages. *J Oncol* 2019; 2019: 4315032 PMID: 30915121.
 22. Baghestani AR, Moamar S, Pourhoseingholi MA, Khadem Maboudi AA. Application of the competing risk model to identify factors influencing survival time in colorectal cancer. *Razi Journal of Medical Sciences* 2017; 23(151):1-9. (persian).
 23. Møller H, Sandin F, Robinson D, Bray F, Klint Å, Linklater KM, et al. Colorectal cancer survival in socioeconomic groups in England: variation is mainly in the short term after diagnosis. *Eur J Cancer* 2012; 48(1):46-53 PMID: 21676610.
 24. 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): 1083-1092. (persian).
25. Agyemang-Yeboah F, Yorke J, Obirikorang C, Nsenbah Batu E, Acheampong E, Amankwaa Frimpong E, et al. Colorectal cancer survival rates in Ghana: a retrospective hospital-based study. *PloS One* 2018; 13(12): e0209307
26. Wang JP, Yang ZL, Wang L, Dong WG, Huang YH, Qin JZ, et al. Multi-variate regression analysis of clinicopathological characteristics and prognosis of colorectal cancer. *Zhonghua Zhong Liu za Zhi* 2003; 25(1):59-61 PMID: 12678990.
27. Gallego MG, Acenero MF, Ortega JS, Aljama A. Vascular enumeration as a prognosticator for colorectal carcinoma. *Eur J Cancer* 2000; 36(1): 55-60 PMID: 10741295.
28. Nasiri Sh, Soroush A, Karamnezhad M, Mehrkhani F, Mosafa S, Hedayat A. Prognostic factors in the survival rate of colorectal cancer patients after surgery. *Iranian Journal of Surgery* 2010; 18(1): 50-60. (persian).
29. Hassan M, Suan M, Soelar SA, Mohammed NS, Ismail I, Ahmad F. Survival analysis and Prognostic factors for colorectal cancer patients in Malaysia. *Asian Pac J Cancer Prev* 2016; 17(7): 3575-3581 PMID: 27510011.
30. Xu F, Di M, Dong J, Wang F, Jin Y, Zhu Y, et al. Influence of clinical and pathomorphological parameters on prognosis in colon carcinoma and rectal carcinoma. *Zhejiang Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban* 2006; 35(3): 303-310 PMID: 16764034.
31. Park SY, Lee HS, Choe G, Chung JH, Kim WH. Clinicopathological characteristics, microsatellite instability, and expression of mucin core proteins and p53 in colorectal mucinous adenocarcinomas in relation to location. *Virchows Arch* 2006; 449(1):40-47 PMID: 16645863.
32. Li C, Cao S, Sun x, Lu C, Guo M. Prognostic modeling of overall survival and analysis of KM survival curves in patients with primary colon cancer: A SEER-based study. *Medicine* 2023; 102(23): e33902 PMID: 37335675.