

## ***Comparing Cox Model and Parametric Models in Estimating the Survival Rate of Patients with Prostate Cancer on Radiation Therapy***

Ahad Alizadeh<sup>1</sup>,  
Reza Ali Mohammadpour<sup>2</sup>,  
Mohammad Reza Barzegar<sup>3</sup>

<sup>1</sup> MSc Student in Biostatistics, Faculty of Health, Student Research committee, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran.

<sup>2</sup> Department of Biostatistics, Faculty of Health, Health Sciences Research Center, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

<sup>3</sup> Resident in Radiation Oncology, Cancer Institute of Tehran University, Tehran University of Medical Sciences, Teheran, Iran.

(Received December 15, 2012 ; Accepted May 4, 2013)

### ***Abstract***

**Background and purpose:** Prostate cancer is the second most common malignant cancer in men and radiotherapy is one of the treatments for this disease. The aim of this study was to determine the effect of demographic, clinical and pathology factors in survival rate of patients on radiotherapy and comparing different survival models to determine an efficient model.

**Materials and methods:** In a historical cohort study 422 patients with prostate cancer were included. The subjects were chosen among those undergone radiotherapy and were followed up during 2007-2012 in the Cancer Institute of Tehran University. Effects of various factors on the survival rate of radiation treatment were determined using Cox model and three parametric models including log-normal, log-logistic and Weibull. We used AIC criteria and also standardized variability of regression coefficient. To analyze the data the Survival was applied in R version 2.14.1.

**Results:** Patients who received higher total dose of radiation and those undergone hormone therapy simultaneously, indicated higher survival rate (both  $p \leq 0.001$ ). Univariate and multivariate models based on AIC criteria were more efficient than the Cox model for log-normal, log-logistic and Weibull, respectively. The findings were confirmed by the standardized variability.

**Conclusion:** Parametric models in univariate and multivariate models showed higher efficiency compared with Cox model.

**Keywords:** Cox model, parametric models, AIC criteria, prostate cancer, radiation therapy

# مقایسه مدل کاکس و مدل های پارامتری در برآورد بقاء درمان مبتلایان سرطان پروستات تحت رادیوتراپی

احد علیزاده<sup>۱</sup>  
رضاعلی محمدپور<sup>۲</sup>  
محمدرضا برزگر<sup>۳</sup>

## چکیده

**سابقه و هدف:** سرطان پروستات دومین سرطان بدخیم شایع در مردان می باشد. رادیوتراپی یکی از روش های درمان مطرح برای این بیماری است. هدف این مطالعه، مقایسه مدل های مختلف برای تعیین مدلی معتبر و کارا می باشد که اثر فاکتورهای دموگرافی، پاتولوژی و بالینی بر بقاء درمان رادیوتراپی را تعیین کند.

**مواد و روش ها:** این مطالعه به صورت کوهورت تاریخی و شامل اطلاعات ۴۲۲ بیمار مبتلا به سرطان پروستات می باشد که در بیمارستان انستیتو کانسر تهران در بین سال های ۱۳۸۶ تا ۱۳۹۱ تحت رادیوتراپی قرار گرفته و در طول زمان پیگیری شده اند. برای تعیین اثر فاکتورهای مختلف بر زمان بقاء درمان رادیوتراپی، مدل کاکس و سه مدل پارامتری شامل لگ نرمال، لگ لجستیک و وایبل مقایسه شد. ابزار مقایسه علاوه بر معیار AIC میزان تغییرات پارامترهای برآورد شده می باشد. نرم افزار مورد استفاده برنامه Survival از نرم افزار R version 2.14.1 می باشد.

**یافته ها:** بیماران که مجموع دوزهای پرتو بالاتری دریافت کرده اند و همچنین بیمارانی که همزمان هورمون تراپی شده اند میزان بقاء بیش تری دارند ( $p \leq 0.001$ ). در حالت تک متغیره و چند متغیره بر اساس معیار AIC مدل های لگ نرمال، لگ لجستیک و وایبل به ترتیب کارایی بالاتری نسبت به مدل کاکس داشتند. این نتیجه بر اساس میزان تغییرات برآورده شده پارامترها نیز تأیید شد.

**استنتاج:** مدل پارامتری در حالت های تک متغیره و چند متغیره کارایی بالاتری نسبت به مدل کاکس داشتند و در بین مدل های بررسی شده مدل لگ نرمال برازش بهتر و نتایج قابل اعتمادتر در تعیین عوامل موثر بر بقاء درمان رادیوتراپی داشت.

**واژه های کلیدی:** مدل کاکس، مدل پارامتری بقاء، معیار آکائیک، سرطان پروستات، رادیوتراپی

## مقدمه

معروف است و در میان همه سرطان ها، میزان بروز آن توأم با افزایش سن از سرعت بیش تری برخوردار است (۳،۲). احتمال پیشرفت بالینی آن در طول عمر یک مرد ۱ به ۶ می باشد (۴). میزان شیوع و مرگ و میر این بیماری در

پروستات غده کوچکی در زیر مثانه بوده و قسمت بالای مجرای ادراری را در بر می گیرد. سرطان پروستات شایع ترین سرطان بدخیم پس از سرطان پوست در مردان می باشد (۱). این بیماری به سرطان مردان مسن

E-mail: mohammadpour2002@yahoo.com

**مؤلف مسئول:** رضاعلی محمدپور - ساری: کیلومتر ۱۸ جاده خزرآباد، مجتمع دانشگاهی پیامبر اعظم، دانشکده بهداشت

۱. دانشجوی کارشناسی ارشد آمار زیستی، دانشکده بهداشت، کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

۲. گروه آمار زیستی، دانشکده بهداشت، مرکز تحقیقات علوم بهداشتی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

۳. گروه رادیوتراپی انکولوژی، بیمارستان انستیتو کانسر، مجتمع بیمارستان امام خمینی تهران، تهران، ایران

تاریخ دریافت: ۱۳۹۱/۹/۲۵ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات: ۱۳۹۱/۱۱/۸ تاریخ تصویب: ۱۳۹۲/۲/۱۴

نقاط مختلف دنیا متفاوت بوده و ۷۵ درصد موارد بروز آن در سنین بالای ۶۵ سال رخ می‌دهد (۵). علت دقیق بیماری مشخص نمی‌باشد اما فاکتورهای ژنتیکی و محیطی در ایجاد آن دخیل هستند (۵). این بیماران به دو روش رادیوتراپی و پروستاتکتومی تحت درمان قرار می‌گیرند. پس از درمان لازم است بیماران در طول زمان تحت پیگیری قرار گیرند تا به محض تشخیص عود مجدد بیماری یا متاستاز، درمان‌های جایگزین اعمال شود. یکی از مسائل مهم در پزشکی به کارگیری روش‌های درمانی جدید و ارزیابی عملکرد این روش‌ها در ازای شرایط مختلف بیماری می‌باشد در این میان کارآ و معتبر بودن ابزار ارزیابی از اهمیت بالای برخوردار است. تحلیل‌های بقاء یکی از ابزارهای کارآمد در ارزیابی عملکرد روش‌های درمانی مختلف می‌باشد.

هدف اصلی مطالعات بقاء تعیین اثر فاکتورهای مهم بیماری در مدت زمان وقوع یک پیشامد پزشکی مانند عود بیماری، مرگ بیمار و غیره می‌باشد. مدل‌سازی در این نوع مطالعات ابزاری است که به دنبال پاسخ‌گویی به سوالات مذکور می‌باشد. با پیشرفت علم روش‌های مختلف مدل‌سازی برای بررسی این نوع داده‌ها فراهم شده است که هر یک در زمینه‌های مختلف کارایی‌های متفاوتی دارند. مدل‌های متناسب کاکس به عنوان یک مدل برای داده‌های بقاء به دلایل مختلف از جمله پشتیبانی اکثر نرم‌افزارهای آماری و داشتن فرض‌های کم‌تر، محبوبیت ویژه‌ای در بین محققین دارد. این مدل کاربردی‌ترین ابزار مدل‌سازی در مطالعات بقاء می‌باشد (۶، ۷). مدل‌های دیگری که در آن‌ها، متغیر زمان بقاء دارای یک توزیع احتمال مشخص مانند نمایی، وایبل، لگ لجستیک، و غیره می‌باشد، وجود دارد. این مدل‌ها به دلیل مشخص بودن توزیع زمان بقاء به مدل‌های پارامتری معروف هستند. این مدل‌ها دارای فرض‌های بیش‌تری نسبت به مدل‌های متناسب کاکس می‌باشند. مطالعات مختلفی بر روی مجموعه داده‌های بالینی متفاوت برای بررسی کارایی انواع مدل‌ها

انجام شده است. افرون و آکس نشان دادند مدل‌های پارامتری تحت شرایط مشخصی برآورد پارامترهای کاراتری نسبت به مدل‌های متناسب کاکس فراهم می‌کنند (۸، ۹). ناردی و همکاران نیکویی برآزش مدل‌های متناسب کاکس و مدل‌های پارامتری را بررسی کردند در این مطالعه مدل پارامتری وایبل از سایر مدل‌ها بهتر بود (۷). پورحسینقلی و همکاران نیز نتایج مشابهی را برای مدل‌هایی در آنالیز چند متغیره و مدل لگ نرمال در حالت تک متغیره به دست آوردند (۱۰). یزدانی و همکاران به مقایسه مدل‌های پارامتری در برآورد بقاء مبتلایان به سرطان معده پرداخته‌اند در این مطالعه مدل وایبل از کارایی بالاتری نسبت به مدل‌های دیگر برخوردار بود (۱۱). در مطالعه قدیمی و همکاران مدل لگ لجستیک (با شکنندگی و بدون آن) از سایر مدل‌ها بهتر بود (۱۲). بر اساس مطالعات ذکر شده مدل‌های مختلف بر روی مجموعه داده‌های بالینی متفاوت کارایی یکسانی ندارند از این رو تحلیل مجموعه داده‌های مختلف مستلزم کنکاش در میان مدل‌های مختلف برای یافتن کارآترین مدل می‌باشد. هدف از این مطالعه بررسی بقاء درمان رادیوتراپی به ازای فاکتورهای مختلف دموگرافی، پاتولوژیک و بالینی در مبتلایان به سرطان پروستات و همچنین مقایسه مدل‌های متناسب کاکس و سه مدل پارامتری لگ نرمال، وایبل و لگ لجستیک از مدل‌های زمان شکست شتابیده (Acceleration Failure Time Models) به منظور تعیین کارآترین مدل می‌باشد (۱۳).

## مواد و روش‌ها

این مطالعه به صورت کوهورت تاریخی و شامل اطلاعات ۴۲۲ بیمار مبتلا به سرطان پروستات می‌باشد که در بیمارستان انستیتو کانسر تهران در بین سال‌های ۱۳۸۶ تا ۱۳۹۱ تحت رادیوتراپی قرار گرفته و به طور مرتب پیگیری شده‌اند. اطلاعات مورد نیاز از پرونده بیماران با رعایت ملاحظات اخلاقی و تأیید کمیته

اخلاق در پژوهش انجام گرفته است و در گزارشات اطلاعات فردی محرمانه بوده و ارائه نشد. معیار خروج بیماران از مطالعه شامل کامل نبودن دوره درمان رادیوتراپی و گمشدگی اطلاعات در پروفایل بیماری بود به همین دلیل ۱۰۸ بیمار (۲۵ درصد) به دلیل نداشتن این معیارها از مطالعه خارج شدند. پیشامد (Event) تعریف شده برای این مطالعه وقوع مجدد بیماری در بافت پروستات یا متاستاز به سایر اعضای بدن پس از اعمال درمان رادیوتراپی می باشد بنابراین مدت زمانی که بیماران پس از درمان دچار عود و یا متاستاز نمی شوند را زمان بقاء درمان رادیوتراپی در نظر گرفته شد. مشخصات دموگرافی، پاتالوژیک و بالینی مورد بررسی شامل سن، مرحله بیماری، مقدار آنتی ژن اختصاصی قبل از شروع درمان (iPSA: initial PSA)، نمره گلیسون (در چهار طبقه به صورت مقادیر کم تر از نمره پنج، مقادیر برابر شش، مقادیر برابر هفت و مقادیر بیش تر از هشت)، هورمون درمانی، مجموع دوز پرتو دریافتی (Total Radiation Dose) (در سه طبقه کم تر از ۵۰ Gy، بین ۵۱ تا ۶۹ و بیش تر از ۷۰ Gy) می باشد. متغیر مقدار آنتی ژن اختصاصی قبل از شروع درمان (iPSA) به دلیل چولگی (Skewed) شدید تحت تبدیل  $\ln(iPSA+0.1)$  وارد مدل شد.

مدل رگرسیونی کاکس یک مدل نیمه پارامتری می باشد که در سال ۱۹۷۲ توسط کاکس ارائه شد (۶) این مدل به دلیل این که هیچ فرضی در مورد مخاطره پایه در نظر نمی گیرد و نتایج شبیه مدل های پارامتری به دست می دهد محبوب و کاربرد زیادی دارد شکل ماتریسی مدل کاکس به صورت زیر است:

$$h(t; X) = h_0(t) \exp(X' \beta)$$

در مدل فوق  $h_0(t)$  تابع مخاطره پایه و ماتریس X شامل متغیرهای توضیحی می باشد. مدل کاکس کاربردی ترین مدل برای داده های سنسور راست است. فرض اساسی این مدل ثابت بودن نسبت مخاطره گروه های مختلف در طول زمان می باشد (Proportional Hazard: PH) (۱۴).

این فرض به صورت های مختلف مانند بررسی نموداری و آزمون ترنتو (Therneau's test) قابل بررسی است (۱۵). مدل های پارامتری بر خلاف مدل خطرات متناسب کاکس دارای مخاطره پایه مشخص و فرضیات بیش تری است. هر سه مدل پارامتری مورد بررسی از مدل های زمان شکست شتابیده می باشند (۱۳). در مدل های زمان شکست شتابیده خطر نسبی (Relative Risk: RR) تفسیری مشابه نسبت بخت (Hazard Ratio: HR) در مدل خطرات متناسب کاکس دارد از این رو می توان برآورد اثر متغیرهای توضیحی توسط مدل های مختلف را مقایسه کرد. در این مطالعه مدل خطرات متناسب کاکس و سه مدل پارامتری وایبل، لگ لجستیک و لگ نرمال در حالت های تک متغیره و چند متغیره مقایسه شده است. معیارهای به کار رفته برای مقایسه کارایی مدل ها شامل میزان تغییرات استاندارد شده (Standardized Variability: SV) و معیار آکائیک (Akaike Information Criterion: AIC) می باشد. با توجه به این که مقیاس پارامترهای مدل خطرات متناسب کاکس و مدل های پارامتری متفاوت می باشد هیچ یک از برآوردهای ضرایب متغیرهای توضیحی و واریانس آنها معیار مناسبی برای مقایسه مدل ها نمی باشد به همین دلیل میزان تغییرات استاندارد شده که به صورت  $SV = \sqrt{\text{var}(\hat{\beta})} / |\hat{\beta}|$  تعریف می شود مورد استفاده قرار گرفت (۷). معیار AIC در سال ۱۹۷۴ توسط آکائیکه جهت بررسی نیکویی برازش مدل ها ارائه گردید و به صورت زیر تعریف می شود:

$$AIC = -2 \log(\text{likelihood}) + 2(a + c)$$

در معیار فوق a تعداد پارامترهای مدل (برای مدل کاکس برابر صفر و برای هر کدام از سه مدل پارامتری مورد بررسی برابر عدد دو می باشد) و c تعداد پارامترهای متغیرهای توضیحی مدل می باشد (۱۶). مدلی که معیار آکائیک آن کوچک تر است برازش بهتری به داده ها دارد و کارایی آن بیش تر است (۱۳). نرم افزار مورد استفاده در این مطالعه نرم افزار R version 2.14.1 می باشد (۱۷).

## یافته‌ها

برای ۳۱۴ بیمار باقی مانده در مطالعه میانگین سنی برابر ۷۰ سال (۶۹/۵۸-۷۱/۱۵) CI: ۹۵ درصد و بیشترین زمان پی گیری بیماران به مدت ۶/۴ سال می باشد. در بررسی توزیع مرحله بیماری (Tstage)، ۲۰/۱ درصد بیماران در مرحله I، ۵۲/۲ درصد در مرحله II، ۷ درصد در مرحله III و ۲۰/۷ درصد در مرحله IV بودند. میانه نمره گلیسون به ازای تمامی بیماران برابر ۷ می باشد. ۱۳/۱ درصد افراد نمره گلیسون کم تر از پنج، ۲۰/۷ درصد نمره گلیسون شش، ۳۹/۸ درصد نمره گلیسون هفت و ۲۶/۴ درصد نمره گلیسون بالای هشت داشتند. بررسی مقدار آنتی ژن اختصاصی پروستات قبل از شروع درمان نشان می دهد کم ترین مقدار PSA در خون برابر ۰/۰۸، بیشترین مقدار آن برابر ۹۹۰ و میانه آن برابر ۱۶ نانو گرم بر میلی لیتر است. مجموع پرتو دریافتی دارای میانگین ۶۱ Gy (۶۰/۱۱-۶۳/۴۸) CI: ۹۵ درصد می باشد. در طول دوره پیگیری ۲۵/۵ درصد از بیماران پس از درمان مجددا دچار عود بیماری و یا متاستاز شده اند. میزان سنسور راست برابر ۷۵/۳ درصد می باشد. متوسط بقاء درمان برای بیماران برابر ۳/۸ سال (۳/۳۲-۴/۲۷) CI: ۹۵ درصد و احتمال بقاء سه ساله درمان برابر ۶۰ درصد می باشد که به روش ناپارامتری کاپلان مایر (Kaplan-Meier) به دست آمده است. متوسط بقاء درمان بیمارانی که تحت هورمون درمانی قرار نگرفته اند برابر ۱/۸۵ سال (۱/۲۶-۲/۴۴) CI: ۹۵ درصد) با احتمال بقاء سه ساله ۳۱ درصد و متوسط بقاء بیمارانی که هم زمان با رادیو تراپی تحت هورمون درمانی قرار گرفته اند ۴/۱ سال (۳/۵۵-۴/۵۶) CI: ۹۵ درصد) با احتمال بقا سه ساله ۶۲ درصد می باشد. آزمون Log Rank نشان می دهد احتمال بقا بیماران که هورمون درمانی دریافت کرده اند با بیمارانی که این درمان ها را دریافت نکرده اند اختلاف معنی داری دارد ( $p \leq 0.001$ ). بیمارانی که مجموع دوز پرتو آن ها کم تر از ۵۰ Gy می باشد دارای متوسط بقا ۱/۲ سال (۰/۶۹-۱/۶۵) CI: ۹۵

درصد)، بیمارانی که مجموع دوز پرتو بین ۵۱ تا ۶۹ داشته اند متوسط بقا ۳ سال (۲/۲-۳/۹) CI: ۹۵ درصد) و بیماران با مجموع دوز پرتو بیش از ۷۰ Gy متوسط بقاء ۵/۲ سال (۴/۴۹-۵/۸۵) CI: ۹۵ درصد) داشته اند. مقایسه احتمال بقاء این سه گروه نشان دهنده اختلاف معنی داری می باشد ( $p \leq 0.001$ ). بررسی بقا بیماران در دهه های سنی مختلف نشان می دهد بیماران در سنین شصت تا هفتاد سال نسبت به دهه های دیگر متوسط بقا بالاتری (۴/۱ سال) دارند هر چند این اختلاف از نظر آماری معنی دار نبود ( $p \geq 0.1$ ). در جدول شماره ۱ متوسط و میانه بقاء برای متغیرهای توضیحی مرحله بیماری، نمره گلیسون و مقدار آنتی ژن اختصاصی قبل از درمان ذکر شده است. فرض خطرات متناسب به صورت نموداری و همچنین آزمون ترنو بررسی شد که به ازای همه متغیرهای توضیحی این فرض برقرار بود ( $p \geq 0.1$ ) همچنین نیکویی برازش مدل ها با استفاده از تحلیل باقی مانده ها بررسی شد. در جدول شماره ۲ نتایج مربوط به مقایسه مدل رگرسیونی کاکس و سه مدل پارامتری در حالت چند متغیره ذکر شده است، مقایسه مقادیر مربوط به معیار AIC این مدل ها نشان دهنده این است که در بین مدل های پارامتری، مدل لگ نرمال با اختلاف کمی برازش بهتری نسبت به

جدول شماره ۱: برآورد شاخص های بقا درمان به روش ناپارامتری کاپلان مایر

فاکتور	متوسط بقا (سال)	فاصله اطمینان		خطای استاندارد
		کران بالا	کران پایین (سال)	
مرحله بیماری**				
مرحله I	۴/۳	۴/۸۳	۳/۹۱	-
مرحله II	۵	۵/۶۹	۴/۴	-
مرحله III	۲/۴	۲/۸۲	۲/۱۷	۲/۷
مرحله IV	۰/۷۸	۱/۱	۰/۴۶	۰/۳۱
نمره گلیسون*				
کم تر از پنج	۴	۴/۶۷	۳/۳۵	-
شش	۲/۹	۳/۴۱	۲/۴۵	۳/۴
هفت	۴/۳	۵/۰۲	۳/۷۷	۵/۸
بیش تر از هشت	۲/۵	۳/۲۲	۱/۹۴	۲/۳
**iPSA(ng/ml)				
کم تر از چهار	۳/۵	۴/۶	۲/۴۴	-
بین چهار تا ده	۳/۹	۴/۱۸	۳/۶۱	۴/۲
بیش تر از ده	۳/۴	۳/۹۴	۲/۸۶	۳/۲

معنی داری با استفاده از آزمون Log Rank: \*در سطح ۰/۰۱، \*\*در سطح ۰/۰۰۱

مدل‌های مختلف را با برآورد تابع بقاء ناپارامتری کاپلان مایر مقایسه کرده است، در این نمودار همه مدل‌های برازش شده در فاصله اطمینان ۹۵ درصد قرار دارند. مقایسه مدل خطرات متناسب کاکس و مدل‌های پارامتری در حالت تک متغیره همانند تحلیل چند متغیره نشان می‌دهد مدل‌های پارامتری معیار AIC کم‌تری نسبت به مدل خطرات متناسب کاکس دارند (جدول شماره ۳).

مدل وایبل در تحلیل تک متغیره به ازای برخی متغیره‌های توضیحی برازش‌های بهتری نسبت به دو مدل پارامتری دیگر دارد. میزان تغییرات پارامترهای مدل کاکس و مدل‌های پارامتری شبیه هم می‌باشد. اثر آنتی‌ژن اختصاصی پروستات بر خلاف حالت چند متغیره

مدل لگ لجستیک دارد، مدل وایبل از کارای کم‌تری نسبت به مدل‌های لگ نرمال و لگ لجستیک برخوردار است. میزان تغییرات پارامترها در دو مدل لگ نرمال و لگ لجستیک در اکثر موارد کوچک‌تر از مدل کاکس می‌باشد هر چند در برخی متغیره‌های توضیحی غیر معنی‌دار میزان تغییرات در این دو مدل بسیار بیش‌تر از مدل کاکس می‌باشد.

مقایسه نتایج مربوط به اثر متغیره‌های توضیحی نشان دهنده شباهت نتایج مدل‌ها به یکدیگر است. متغیره توضیحی سن بر خلاف دو مدل کاکس و وایبل، در مدل‌های لگ نرمال و لگ لجستیک در سطح خطای ده درصد معنی‌دار می‌باشد. نمودار شماره ۱ توابع بقاء

جدول شماره ۲: مقایسه نیکویی برازش مدل خطرات متناسب کاکس و مدل‌های پارامتری لگ نرمال، لگ وایبل و لگ لجستیک در تحلیل چند متغیره

فاکتور	مدل کاکس		مدل لگ نرمال		مدل وایبل		مدل لگ لجستیک	
	AIC	SV(HR)	AIC	SV(RR)	AIC	SV(RR)	AIC	SV(RR)
مرحله بیماری	۱/۷۵(۱/۰۳)	II	۱/۸۵(۰/۷۹)	۱/۷۵(۱/۱۱)	۱/۶(۱/۰۵)	۱/۶(۱/۰۵)	۱/۶(۱/۰۵)	۱/۶(۱/۰۵)
مرحله III	۲/۲۷(۰/۹)	III	۱/۸۶(۱/۱۶)	۲/۱۱(۱/۰۸)	۱/۶۷(۱/۳۴)	۱/۶۷(۱/۳۴)	۱/۶۷(۱/۳۴)	
مرحله IV	۱۶/۳۶(***، ۰/۲۱)	IV	۲۴/۷۵(***، ۰/۱۶)	۱۹/۲۸(***، ۰/۲۲)	۱۷/۱(***، ۰/۱۸)	۱۷/۱(***، ۰/۱۸)	۱۷/۱(***، ۰/۱۸)	
سن (سال)	۱/۰۱(۱/۴۹)		۱/۰۳(۰/۵۴)	۱/۰۱(۱/۴۲)	۱/۰۳(۰/۵۶)	۱/۰۳(۰/۵۶)	۱/۰۳(۰/۵۶)	
Ln(iPSA+0.1)	۱/۰۳(۳/۲۳)		۱/۰۱(۹/۱)	۱/۰۴(۲/۳۴)	۰/۹۹(۱۵/۷۲)	۰/۹۹(۱۵/۷۲)	۰/۹۹(۱۵/۷۲)	
نمره گلیسون	۰/۹۵(۱۰)	شش	۰/۸۱(۲/۵۶)	۰/۹۶(۱۶/۴۳)	۰/۹۲(۶/۷۹)	۰/۹۲(۶/۷۹)	۰/۹۲(۶/۷۹)	
	۰/۷۸(۲)	هفت	۱/۲۸(۱/۹۴)	۰/۷۵(۲/۲۹)	۱/۲۴(۲/۲)	۱/۲۴(۲/۲)	۱/۲۴(۲/۲)	
	۱/۱(۵)	بیش‌تر از هشت	۰/۹۹(۶۴/۵۵)	۱/۱۲(۴/۳۲)	۱/۲(۲/۷۱)	۱/۲(۲/۷۱)	۱/۲(۲/۷۱)	
هورمون درمانی	۰/۳۶(***، ۰/۲۸)		۰/۳۴(***، ۰/۳)	۰/۳۳(***، ۰/۶)	۰/۳۶(***، ۰/۳۱)	۰/۳۶(***، ۰/۳۱)	۰/۳۶(***، ۰/۳۱)	
مجموع دوز پرتو (Gy)	۰/۸۹(۳/۲۷)	بین ۵۱ تا ۶۹	۰/۶۵(۰/۹۷)	۰/۹۱(۴/۵۱)	۰/۶۳(۰/۹۱)	۰/۶۳(۰/۹۱)	۰/۶۳(۰/۹۱)	
	۰/۲۸(***، ۰/۲۹)	بیش‌تر از ۷۰	۰/۲۱(***، ۰/۲۵)	۰/۲۵(***، ۰/۳۱)	۰/۲۱(***، ۰/۲۵)	۰/۲۱(***، ۰/۲۵)	۰/۲۱(***، ۰/۲۵)	

مرحله بیماری I، نمره گلیسون کم‌تر از پنج، بیماران بدون هورمون درمانی و مجموع دوز پرتو کم‌تر از ۵۰Gy به عنوان طبقات رفرنس می‌باشند. سطح معنی‌داری: \* ۰/۰۱، \*\* ۰/۰۵، \*\*\* ۰/۰۰۱.

جدول شماره ۳: مقایسه نیکویی برازش مدل خطرات متناسب کاکس و مدل‌های پارامتری لگ نرمال، لگ وایبل و لگ لجستیک در تحلیل تک متغیره

فاکتور	مدل کاکس		مدل لگ نرمال		مدل وایبل		مدل لگ لجستیک	
	AIC	SV(HR)	AIC	SV(RR)	AIC	SV(RR)	AIC	SV(RR)
مرحله بیماری	۱/۹۴(۰/۸۴)	II	۲/۱۶(۰/۶۴)	۲/۱۵(۰/۸۸)	۱/۹۴(۰/۸۷)	۱/۹۴(۰/۸۷)	۱/۹۴(۰/۸۷)	
مرحله III	۳/۸۴(۰/۵۳)	III	۲/۸۷(۰/۶۷)	۴/۴۵(۰/۵۷)	۳/۰۴(۰/۶)	۳/۰۴(۰/۶)	۳/۰۴(۰/۶)	
مرحله IV	۳۳(***، ۰/۱۵)	IV	۷۸(***، ۰/۱۱)	۶۶(***، ۰/۱۶)	۵۸(***، ۰/۱۳)	۵۸(***، ۰/۱۳)	۵۸(***، ۰/۱۳)	
سن (سال)	۰/۹۹(۳/۶۵)		۱(۱/۷۸)	۰/۹۹(۳/۶۸)	۰/۹۹(۷/۱۷)	۰/۹۹(۷/۱۷)	۰/۹۹(۷/۱۷)	
Ln(iPSA+0.1)	۱/۴۱(***، ۰/۲۶)		۱/۴۵(***، ۰/۳۴)	۱/۶۵(***، ۰/۲۶)	۱/۵۸(***، ۰/۲۸)	۱/۵۸(***، ۰/۲۸)	۱/۵۸(***، ۰/۲۸)	
نمره گلیسون	۱/۵(۱/۲)	شش	۱/۶۲(۱/۵۱)	۱/۸(۱/۱۸)	۱/۷۴(۱/۲۷)	۱/۷۴(۱/۲۷)	۱/۷۴(۱/۲۷)	
	۱/۲۱(۲/۳۹)	هفت	۱/۶(۱/۴۲)	۱/۳۹(۱/۹۶)	۱/۳۶(۲/۰۸)	۱/۳۶(۲/۰۸)	۱/۳۶(۲/۰۸)	
	۲/۶۹(***، ۰/۴۵)	بیش‌تر از هشت	۴/۱۷(***، ۰/۴۸)	۴/۱(***، ۰/۴۶)	۴/۱۴(***، ۰/۴۶)	۴/۱۴(***، ۰/۴۶)	۴/۱۴(***، ۰/۴۶)	
هورمون درمانی	۰/۳۸(***، ۰/۲۸)		۰/۳(***، ۰/۳۷)	۰/۲۷(***، ۰/۲۷)	۰/۲۷(***، ۰/۲۹)	۰/۲۷(***، ۰/۲۹)	۰/۲۷(***، ۰/۲۹)	
مجموع دوز پرتو (Gy)	۰/۲۸(***، ۰/۲۳)	بین ۵۱ تا ۶۹	۰/۱۳(***، ۰/۲۱)	۰/۱۷(***، ۰/۲۲)	۰/۱۳(***، ۰/۲)	۰/۱۳(***، ۰/۲)	۰/۱۳(***، ۰/۲)	
	۰/۰۶(***، ۰/۱۱)	بیش‌تر از ۷۰	۰/۰۲(***، ۰/۱)	۰/۰۲(***، ۰/۱۳)	۰/۰۲(***، ۰/۱۱)	۰/۰۲(***، ۰/۱۱)	۰/۰۲(***، ۰/۱۱)	

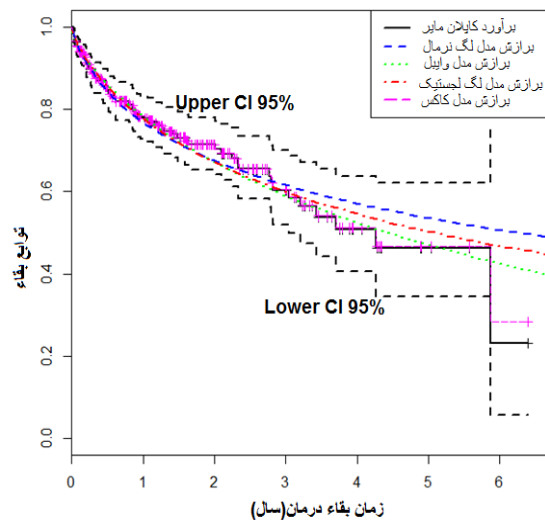
مرحله بیماری (I)، نمره گلیسون کم‌تر از پنج، بیماران بدون هورمون درمانی و مجموع دوز پرتو کم‌تر از ۵۰Gy به عنوان طبقات رفرنس می‌باشند. سطح معنی‌داری: \* ۰/۰۱، \*\* ۰/۰۵، \*\*\* ۰/۰۰۱.

## بحث

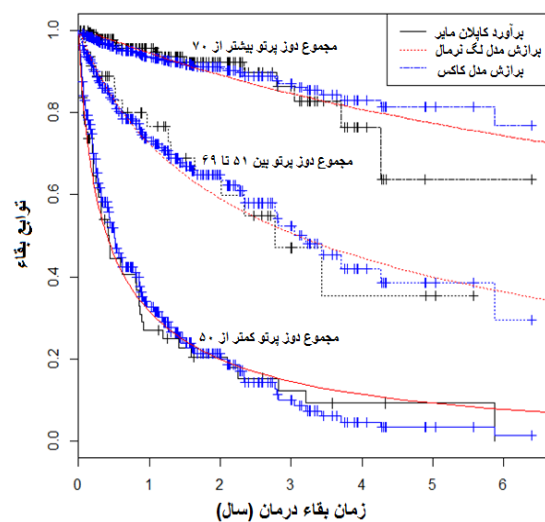
مدل خطرات متناسب کاکس محبوب‌ترین و کاربردی‌ترین ابزار مدل‌سازی در مطالعات بقاء می‌باشد (۷). با این وجود مدل‌های پارامتریک مزیت‌های بیش‌تری نسبت به این مدل دارند (۱۸، ۱۹). مطالعات مختلف نشان می‌دهد پارامترهای برآورد شده توسط مدل‌های پارامتری کارایی بالاتری نسبت به مدل خطرات متناسب کاکس دارد (۸، ۹). فرض اصلی مدل خطرات متناسب ثابت بودن نسبت مخاطره در گروه‌های مختلف در طول زمان می‌باشد (۱۴). بر اساس مطالعه سیستماتیک که توسط آلتمن و همکاران منتشر شد از بین تعداد ۴۳ مقاله مورد بررسی تنها دو مقاله (۵ درصد) فرض مدل خطرات متناسب کاکس را بررسی کرده‌اند (۲۰). برقرار نبودن این فرض نتایج حاصل از مدل خطرات متناسب کاکس را مخدوش می‌کند و نیازمند آن است که از روش‌های جایگزین پارامتری استفاده شود. در این مطالعه فرض خطرات متناسب به شکل نموداری و همچنین با استفاده از آزمون همبستگی بین باقی‌مانده‌های اسونفیلد (Schoenfeld Residuals) و زمان بقاء مرتب شده بررسی شد که به ازای تمامی فاکتورها این فرض رد نشد. در مدل‌های پارامتری با استفاده از تحلیل باقی‌مانده‌ها، نیکویی برازش مدل‌ها تأیید شد. هدف اصلی این مطالعه مقایسه مدل خطرات متناسب کاکس و مدل‌های پارامتری تحت مفروضات مدل کاکس و مدل‌های پارامتری می‌باشد.

این مقایسه نشان می‌دهد در تحلیل چند متغیره به ترتیب هر سه مدل لگ نرمال، لگ لجستیک و وایبل نسبت به مدل خطرات متناسب کاکس کارایی و برازش بهتری دارند نتایج حاصل از مقایسه میزان تغییرات پارامترهای برآورد شده علاوه بر معیار AIC این نتیجه را تأیید می‌کند. ناردی و همکاران نیکویی برازش مدل خطرات متناسب کاکس و مدل‌های پارامتری را بر روی چهار مطالعه بالینی بر اساس باقی‌مانده‌های مارتینگل

در مدل‌های تک متغیره معنی دار هست ( $p \leq 0.001$ ). نمودار شماره ۲ به عنوان یک مثال از حالت تک متغیره، مدل‌های لگ نرمال و کاکس برازش شده برای متغیر توضیحی مجموع دوز پرتو را با تابع بقاء کاپلان مایر مقایسه می‌کند این نمودار به وضوح نشان می‌دهد بیمارانی که مجموع دوز پرتو بالاتری دریافت کردند به طور معنی‌داری کم‌تر دچار عود مجدد بیماری یا متاستاز شده‌اند.



نمودار شماره ۱: مقایسه توابع بقاء مدل‌های لگ نرمال، وایبل، لگ لجستیک و کاکس با تابع بقاء ناپارامتری کاپلان مایر (نقاط به صورت + نشان دهنده افراد سنسور شده می‌باشد).



نمودار شماره ۲: مقایسه منحنی‌های برازش شده دو مدل کاکس و لگ نرمال بر حسب متغیر توضیحی مجموع دوز پرتو (نقاط به صورت + نشان دهنده افراد سنسور شده می‌باشد).

لجستیک (با شکنندگی و بدون آن) از سایر مدل‌ها بهتر بود (۱۲). HRbe و همکاران در یک مطالعه شیشه سازی، مدل خطرات متناسب کاکس و مدل زمان شکست شتابیده را با استفاده از روش پیشنهاد شده استوت (Stute) مقایسه کرده‌اند (۲۴، ۲۵). نتایج نشان داد چه در وضعیتی که فرض خطرات متناسب برقرار نیست و چه در وضعیتی که این فرض برقرار است مدل‌های لگ لجستیک، لگ نرمال و مدل استوت از مدل خطرات متناسب کاکس کارآترند. مهم‌ترین محدودیت این مطالعه بالا بودن میزان سنسور به دلیل بقاء طولانی مدت این نوع درمان می‌باشد با این وجود مدل‌های پارامتریک نتایج قابل قبولی را فراهم کرده‌اند این مسئله مشابه مطالعه پورحسینقلی و همکاران می‌باشد که علی‌رغم بالا بودن درصد سنسور مدل‌های پارامتری برازش خوبی روی داده‌ها داشتند (۱۰).

در پایان می‌توان به این نتیجه رسید که در حالت چند متغیره بین مدل‌های پارامتری مورد بررسی، به ترتیب مدل‌های لگ نرمال، لگ لجستیک و وایبل در برآورد بقاء درمان مبتلایان به سرطان پروستات که تحت رادیوتراپی قرار گرفته‌اند کارآیی بیش‌تری نسبت به مدل نیمه پارامتری کاکس داشتند. همچنین در حالت تک متغیره نیز سه مدل پارامتری نتایج نزدیک به هم و کارآتری نسبت به مدل کاکس ارائه کردند.

### سپاسگزاری

از تمامی کسانی که ما را در تهیه و تدوین این مقاله یاری کردند به خصوص سرکار خانم شجاعی که با صبر و حوصله بسیار ما را در جمع‌آوری اطلاعات بیماران کمک کردند کمال تشکر و سپاس را داریم. این مقاله حاصل طرح مصوب معاونت تحقیقات دانشگاه علوم پزشکی مازندران و بخشی از پایان‌نامه دوره کارشناسی ارشد آقای احد علیزاده می‌باشد.

(Martingale Residuals)، باقی‌مانده‌های موزون اسونفیلد و باقی‌مانده‌های انحراف از نرمال (-Normal) Deviate Residuals بررسی کردند در این مطالعه مدل وایبل بر اساس معیار میزان تغییرات پارامتر برآورد شده، از سایر مدل‌ها بهتر بود (۱۵، ۲۳-۲۱). در برخی موارد به ازای متغیرها غیر معنی‌دار میزان تغییرات پارامترهای برآورد شده در مدل‌های پارامتری افزایش زیادی نسبت به مدل کاکس دارد این مسأله به دلیل این می‌باشد که در مدل‌های مذکور برآورد پارامترهای ضرایب در همسایگی صفر قرار دارد، آکس در مقاله خود اشاره می‌کند، در مدل‌های پارامتری با برازش خوب اگر ضرایب پارامترهای برآورد شده از مقدار صفر دور باشند کارایی بالاتری نسبت به مدل کاکس خواهند داشت (۹). بر اساس نتایج جدول شماره ۳ مدل‌سازی در حالت تک متغیر بر پایه مدل‌های پارامتری نیز کارآیی بالای نسبت به مدل نیمه پارامتری کاکس دارد به همین دلیل خطرهای نسبی (RR) برآورد شده توسط مدل‌های پارامتری بیش‌تر از نسبت خطرهای (HR) برآورد شده توسط مدل خطرات متناسب کاکس قابل اعتماد است به عنوان نمونه بر اساس مدل لگ نرمال (جدول شماره ۲) مخاطره عود یا متاستاز برای بیمارانی که در مرحله IV بیماری هستند ۲۴/۷۵ برابر بیش‌تر از بیمارانی در مرحله I می‌باشد. مدل وایبل به ازای برخی متغیرهای توضیحی کارآتر از دو مدل پارامتری دیگر است. پورحسینقلی و همکاران نیز نتایج مشابهی را برای مدل نمایی در آنالیز چند متغیره و مدل لگ نرمال در حالت تک متغیره برای مبتلایان به سرطان معده به دست آوردند (۱۰). یزدانی و همکاران به مقایسه مدل‌های پارامتری بر روی مبتلایان به سرطان معده با استفاده از معیار AIC پرداختند، در این مطالعه مدل وایبل نسبت به مدل‌های گاما و نمایی توسعه یافته از کارآیی بالاتری برخوردار بود (۱۱).

همچنین در مطالعه قدیمی و همکاران مدل لگ



## References

1. AlapontAlacreu JM, Navarro Rosales S, Budía Alba A, España Furió F, Morera Martínez F, Jiménez Cruz JF. PSA and hK2 in the diagnosis of prostate cancer. *Actas Urol Esp* 2008; 32(6): 575-588.
2. Presti JC, Jr, Kane CJ, Shinohara K, Carrol PR. Neoplasms of the prostate gland. In: Smith's General Urology. Tanagho EA, McAninch JW, (eds). 17<sup>th</sup> ed. New York: McGraw-Hill Companies, Inc; 2008. p. 348-376.
3. Tanagho E, McAninch J. Smith's General Urology (LANGE Clinical Science). 15<sup>th</sup> ed. New York: McGraw-Hill; 2000.
4. Godley PA, Schell MJ. Adjusted odds ratios under nondifferential misclassification: application to prostate cancer. *J Clin Epidemiol* 1999; 52(2): 129-136.
5. Simforoosh N, Nouralizadeh A. Iranian text book of Urology. Tehran: Behineh; 2007. p. 744-750.
6. Cox DR. Regression models and life-tables. (with discussion). *J Roy Stat Soc B* 1972; 34(2): 187-220.
7. Nardi A, Schemper M. Comparing Cox and parametric models in clinical studies. *Stat Med* 2003; 22(23): 3597-3610.
8. Efron B. The efficiency of Cox's likelihood function for censored data. *J Am Statis Association* 1977; 72(359): 557-565.
9. Oakes D. The asymptotic information in censored survival data. *Biometrika* 1977; 64(3): 441-448.
10. Pourhoseingholi M, Hajizadeh E, Abadi A, Safaee A, Moghimi DB, Zali M. Comparing Cox Regression and Parametric Models for Survival Analysis of Patients with Gastriccarcinoma. *Asian Pacific J Cancer Prev* 2007; 8(3): 412-416.
11. Yazdani J, Sadeghi S, Janbabaie Q, Haghghi F. Applying Survival Analysis to Estimate Survival Time in Gastric Cancer Patients. *J Mazand Univ Med Sci* 2011; 21(85): 28-36 (Persian).
12. Ghadimi M, Mahmoodi M, Mohammad K, Hosseini M, Rasouli M. Affecting Factors on survival of patients with gastric cancer using frailty model. *Payesh* 2011; 10(4): 515-524.
13. Kleinbaum DG, Klein M. Survival analysis: A self- learning text. 3<sup>th</sup> ed. New York: Springer; 2012.
14. Klein J, Moeschberger M. Survival Analysis: Techniques for Censored and Truncated Data. 2<sup>nd</sup> ed. New York: Springer; 2005.
15. Grambsch P, Therneau T. Proportional hazards tests and diagnostics based on weighted residuals. *Biometrika* 1994; 81(3): 515-526.
16. Akaike H. A new look at the statistical model identification. *IEEE Transactions on Automatic Control* 1974; 19(6): 716-723.
17. The R Foundation for Statistical Computing. 2002; Available from: <http://www.r-project.org/>. Accessed July 20, 2012.
18. Kalbfleisch J, Prentice RL. The Statistical Analysis of Failure Time Data. 2<sup>nd</sup> ed. New York: Wiley; 2002.
19. Lawless JF. Parametric models in survival Analysis. New York: Wiley; 1998.
20. Altman DG, De Stavola BL, Love SB, Stepniowska KA. Review of survival analyses published in cancer journals. *Br J Cancer* 1995;72(2): 511-518.
21. Grambsch PM, Therneau TM, Fleming TR. Diagnostic plots to reveal functional form for

- covariates in multiplicative intensity models. *Biometrics* 1995; 51(4): 1469-1482.
22. Schoenfeld D. Partial residuals for the proportional hazards regression model. *Biometrika* 1982; 69(1): 239-241.
23. Nardi A, Schemper M. New residuals for Cox regression and their application to outlier screening. *Biometrics*. 1999; 55(2): 523-529.
24. Stute W. Consistent estimation under random censorship when covariables are present. *Journal of Multivariate Analysis* 1993; 45(1): 89-103.
25. ORbe J, Ferreira E, Nunez-Anton V. Comparing proportional hazards and accelerated failure time models for survival analysis. *Stat Med* 2002; 21(22): 3493-3510.