ORIGINAL ARTICLE

Risk Factors Influencing the Survival of Pediatric Acute Leukemia Using Competing Risk Model

Seyed Nooredin Mousavinasab[1],
Jamshid Yazdani Cherati[1],
Hossein Karami[2],
Shahrbanoo Khaksar[3]

[1] Associate Professor, Department of Biostatistics, Health Sciences Research Center, Faculty of Health, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran
[2] Assistant Professor, Department of Pediatrics, Faculty of Medicine, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran
[3] MSc Student in Biostatistics, Student Research Committee, Faculty of Health, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

(Received November 15, 2014 ; Accepted February 4, 2015)

Abstract

Background and purpose: Acute leukemia is a malignancy with a rapidly progressive course of the lymphoid or myeloid cells. A prognostic factor for its survival and treatment is of particular importance in medical research. Therefore, this study aimed at applying competing risk model to compare clinical and pathologic factors in pediatric acute leukemia.

Materials and methods: A historical cohort analysis was performed on survival data of 97 children with acute leukemia collected from Pediatric Oncology Department in Booali Sina Hospital in Sari from 2006 to 2014. We recorded data including age at diagnosis, type of leukemia, sex, white blood cell count, and platelet count. Statistical analysis using competing risk model, Cox regression model and STATS software were performed.

Results: The median follow-up period was 14.83 mounts during which 27 patients (27.83%) (17 ALL cases and 10 AML cases) passed away. In competing risk model significant relationship was found between type of leukemia, hemoglobin count and white blood cell count with survival time.

Conclusion: In order to identify the prognostic risk factors on the survival of patients with acute leukemia, in presence of competing risks, using the competing risk regression model was found more efficient compared to cox regression model.

Keywords: Competing risk, survival time, acute leukemia

J Mazandaran Univ Med Sci 2015; 25(121): 31-38 (Persian).

پژوهشی

مجله دانشگاه علوم پزشکی مازندران
دوره بیست و چهارم شماره ۱۲۱ بهمن سال ۱۳۹۳ (۳۸-۳۱)

بررسی عوامل خطر بر زمان بقای لوسمی حاد کودکان با استفاده از مدل ریسک رقابتی

سید نورالدین موسوی نسب[1]
جمشید یزدانی چراتی[1]
حسین کرمی[2]
شهربانو خاکسار[3]

چکیده

سابقه و هدف: لوسمی‌های حاد، بدخیمی‌هایی با سیر پیش رونده سریع هستند که پیش‌سازهای آن‌ها سلول‌های لنفوئیدی و یا میلوئیدی است. مطالعه عوامل پیش‌آگهی دهنده بر بقا و درمان این بیماری از اهمیت ویژه‌ای در تحقیقات پزشکی برخوردار می‌باشد لذا این مطالعه با هدف به کارگیری رگرسیون ریسک رقابتی جهت مقایسه برخی عوامل بالینی و پاتولوژیکی در لوسمی حاد کودکان انجام شده است.

مواد و روش‌ها: مطالعه حاضر از نوع کوهورت تاریخی تحلیل داده‌های بقا بوده است که در آن اطلاعات ۹۷ کودک مبتلا به لوسمی حاد از بخش آنکولوژی کودکان بیمارستان بوعلی سینا ساری طی سال‌های ۸۵ تا ۹۲، شامل متغیرهای سن در زمان تشخیص، نوع لوسمی، جنس، تعداد گلبول‌های سفید، شمارش پلاکت، میزان هموگلوبین و وضعیت بیمار (زنده/ فوت شده) جمع‌آوری گردید. آنالیز آماری مطالعه با استفاده از مدل رگرسیون ریسک رقابتی و نرم‌افزار STATA نسخه ۱۲ با سطح معنی‌داری ۰/۰۵ صورت گرفت.

یافته‌ها: میانه دوره پی گیری برای بیماران مبتلا به لوسمی حاد ۱۴/۸۳ ماه بود که طی این مدت ۲۷ مورد (۲۷/۸۳ درصد) از بیماران (۱۷ مورد ALL و ۱۰ مورد AML) فوت نمودند. بر اساس مدل رگرسیون ریسک رقابتی متغیرهای نوع لوسمی، تعداد گلبول سفید و هموگلوبین بر زمان بقا بیماران لوسمی حادتاثیر گذار بودند.

استنتاج: در حضور ریسک های رقیب به کارگیری مدل رگرسیون ریسک رقابتی نسبت به مدل رگرسیون کاکس کارایی بیش تری در شناسایی عوامل خطر بر پیش آگهی زمان بقای بیماران مبتلا به لوسمی حاد داشت.

واژه های کلیدی: ریسک رقابتی، زمان بقا، لوسمی حاد

مقدمه

در حال حاضر یکی از دلایل عمده مرگ و میر در بین کودکان، سرطان می‌باشدکه از جمله مهم‌ترین تهدید سیستم نظام سلامت جامعه کودکان را تشکیل می‌دهد و درصد قابل توجهی از منابع و امکانات بهداشتی و درمانی را به خود اختصاص داده است(۱). به‌طوری که این بیماری در بین کودکان زیر ۱۵ سال، به عنوان دومین علت مرگ و میر محسوب می‌شود. یکی از بدخیمی‌های دستگاه خون ساز بدن لوسمی حاد می‌باشد

این مقاله حاصل طرح تحقیقاتی شماره ۱۰۶۵ است که توسط معاونت تحقیقات و فناوری دانشگاه علوم پزشکی مازندران تامین شده است.

مولف مسئول: شهربانو خاکسار- ساری- کیلومتر ۱۸ جاده خزرآباد- دانشکده بهداشت ساری E-mail: sh_Khaksar91@yahoo.com

۱. دانشیار، گروه آمار زیستی، مرکز تحقیقات علوم بهداشتی، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران
۲. استادیار، گروه اطفال، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران
۴. دانشجوی آمار زیستی، کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

تاریخ دریافت : ۱۳۹۳/۸/۲۴ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات : ۱۳۹۳/۱۰/۲۸ تاریخ تصویب: ۱۳۹۳/۱۱/۱۵

که شایع‌ترین نوع بدخیمی در دوران کودکی است. تعریف لوسمی، تکثیر بی‌رویه سلول‌های نابالغ در بافت مغز استخوانی می‌باشد و لوسمی حاد بر اساس منشاء سلولی به دو گروه لوسمی حاد لنفوبلاستیک و لوسمی حاد میلوبلاستیک تقسیم‌بندی می‌شود(۳،۲).

معرفی مدل‌های آماری که دقت بیش‌تری در پیش‌بینی بقای این دسته از بیماران دارند، می‌تواند در شناسایی عوامل موثر بر زمان بقا بیماران و کاهش هزینه‌های بهداشت و درمان مفید و مؤثر واقع شود. در بسیاری از مجموعه داده‌هایی که از آنالیز بقا استفاده می‌کنیم فرض بر این است که تنها یک پیشامد مورد علاقه وجود دارد و برای هر فرد تنها یک زمان شکست و یک علت شکست (نوع پیشامد) وجود دارد(۴). در برخی از موقعیت‌ها، ممکن است هریک از آزمودنی‌ها به دلیل یکی از k (k>2) علت، پیشامد مورد نظر را تجربه نمایندکه این وضعیت ریسک رقابتی نامیده می‌شود(۵). برای مثال، اگر علاقمند به تحلیل داده‌های زمان تا وقوع مرگ در اثر بیماری قلبی باشیم، برای برخی افراد تحت مطالعه ممکن است مرگ به دلایل دیگری غیر از بیماری قلبی رخ دهد. این دلایل مختلف شکست، ریسک رقابتی نامیده می‌شوند. بنابراین در داده‌های ریسک رقابتی حداقل دو علت شکست وجود دارد که برای رخ دادن با هم رقابت می‌کنند. زمانی که فرد پیشامدی غیر از پیشامد مورد نظر را تجربه کند، احتمال پیشامد مورد نظر تغییر می‌کند بنابراین لازم است ریسک رقابتی انجام شود(۶).

زمان بقای واقعی ممکن است بیش‌تر از مدت زمان مطالعه باشد و بنابراین نتوان آن را کامل اندازه‌گیری کرد. این اطلاعات ناقص، اطلاعات سانسورشده نامیده می‌شود. بنابراین کامل نبودن اطلاعات باعث می‌شود که استفاده از روش‌های معمولی آماری در مورد زمان بقا کارآیی زیادی نداشته باشد. انتخاب روش مناسب برای مدل‌سازی وتحلیل داده‌های بهداشت و سلامت، مبتنی بر نوع داده‌های موجود، بسیار مهم و در مواردی بسیار حساس است(۷). آنالیز ساده بقا در واقع ریسک ها را به صورت سانسور در نظر می‌گیرد. وضعیت ریسک رقابتی شبیه سانسور شدن نمی‌باشد زیرا در حالت سانسورشدگی، احتمال رخ دادن پیشامد مورد نظر در آینده وجود خواهد داشت در حالی که در ریسک رقابتی رخ دادن یک پیشامد، از رخ دادن بقیه پیشامد ها جلوگیری می‌کند(۷). در تجزیه و تحلیل ریسک‌های رقیب در تحلیل بقا نیاز به فرض مهمی می‌باشد و آن این است که با وجود عوامل پیش‌آگهی، سانسور از پیشامد موردنظر مستقل است(۶،۵). تشتیزی و همکاران درمطالعه خود مدل رگرسیون کاکس را برای پیش‌بینی بقای بیماران لوسمی حاد به کار بردند و نشان دادند که با برازش مدل کاکس، فاکتورهای سن و شمارش پلاکت و محل سکونت بر زمان بقای بیماران لوسمی حاد تاثیرگذار بودند(۸). هم‌چنین در مطالعه ابدی و همکاران برای بیماران مبتلا به سرطان سینه(۶) و در مطالعه Forstva برای بیماران مبتلا به لوسمی مزمن میلوئیدی(۹)، مدل رگرسیون ریسک رقابتی مدلی کارا نسبت به مدل‌های استاندارد بقا از جمله مدل کاکس بود. با توجه به این که برآورد بروز لوسمی در مناطق مختلف جغرافیایی کشور متفاوت است(۱۰)، مطالعه حاضر بر اساس مدل رگرسیون ریسک رقابتی برای مدل‌سازی عوامل تاثیر گذار بر زمان بقای بیماران لوسمی حاد در شمال کشور در شهرستان ساری انجام شد.

مواد و روش‌ها

این مطالعه کوهورت تاریخی تحلیل داده های بقا می‌باشد. به منظور به کارگیری مدل رگرسیون ریسک رقابتی در پیش‌بینی عوامل تاثیرگذار بر زمان بقای بیماران لوسمی حاد، اطلاعات تعداد ۹۷ بیمار به صورت سرشماری که طی سال‌های ۱۳۸۵ تا ۱۳۹۲ با تشخیص قطعی لوسمی حاد در بیمارستان بوعلی‌سینا ساری بستری شده بودند، به وسیله یک چک لیست محقق ساخته از پرونده‌های کودکان در بخش و آخرین وضعیت آن‌ها با

تماس تلفنی جمع‌آوری شد. متغیرهای مورد بررسی شامل سن، جنس، محل سکونت، گروه خونی، نوع درمان، نوع لوسمی، تعداد گلبول‌های سفید (WBC)، میزان هموگلوبین، تعداد شمارش پلاکت، تاریخ تشخیص سرطان، وضعیت نهایی(زنده یا فوت شده)، بیماری زمینه‌ای، سابقه فامیلی بیماریاز اطلاعات بیماران جمع‌آوری شدند. معیار ورود مطالعه تشخیص این بیماری بر اساس نتایج آزمایشگاهی و نمونه گیری از مغز استخوان و عکس برداری بود. پی گیری بقا یا فوت بیماران تا تاریخ ۹۳/۶/۳۱ به عنوان زمان شکست (Failure Time) از طریق مراجعه به پرونده و تماس تلفنی صورت گرفت و زمان بقای بیماران با تفریق تاریخ تشخیص بیماری از تاریخ فوت یا سانسور شده بر حسب ماه محاسبه شد. در بررسی حاضر، افراد زنده در پایان مطالعه و افراد گمشده در پی گیری، سانسور راست در نظر گرفته شدند. متغیرهای کمکی مستقل در این مطالعه شامل سن، جنس، میزان هموگلوبین، تعداد گلبول‌های سفید، شمارش پلاکت به کار برده شد. مدل رگرسیون ریسک رقابتی برای عوامل موثر بر زمان بقای بیماران لوسمی برازش داده شد و برای کارایی مدل نتایج آن ا با مدل رگرسیون کاکس براساس طول فواصل اطمینان و معیار آکائیک مقایسه گردید. کلیه علل مرگ بیماران مبتلا به لوسمی حاد در دو دسته مرگ بر اثرلوسمی حاد پیشامد مورد نظر و مرگ ناشی از سایر علل را به عنوان ریسک رقابتی در نظر گرفته شد. آنالیز داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار STATA نسخه ۱۲ انجام گرفت و سطح معنی‌داری ۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

تحلیل روش آماری

مدل رگرسیون ریسک رقابتی: روشی نیمه پارامتری بر اساس مدل PH مخاطرات متناسب است. در مطالعات زیست پزشکی مسئله مهم مطالعه اثر کووریت روی تابع بروز تجمعی یا Cumulative incidence function (CIF) (Risk Factors) شکست خاص می‌باشد. Fain & Gary، مدل رگرسیون ریسک رقابتی را که با ایده الگوی متناسب بودن مخاطره‌های PH و با انجام تبدیل روی CIF برای داده های ریسک رقابتی پیشنهاد نمودند(۷). این مدل پیشامد ریسک رقیب را در نظر میگیرد و امکان بررسی مستقیم برآوردها را فراهم میکند و تابع توزیع کلی، احتمال رخ داد هر پیشامد از هر نوع را تا قبل از زمان t اندازه می گیرد و مدل آن به صورت زیر می‌باشد:

$$h^*(t|X) = \frac{dCIF_{1K}(t)/dt}{1-CIF_{1K}(t)} = h_0^*(t)\exp(X_i^t\beta)$$

در این مدل هر تعداد علت به جز علت مورد نظر داشته باشیم، به عنوان یک علل جداگانه در نظر گرفته می شوند و سانسور نمی‌شوند(۱۱،۷).

مدل رگرسیون کاکس: عمده‌ترین مدل رگرسیونی در آنالیز بقا است. یک روش آماری نیمه‌پارامتریک است که قادر به تعیین عوامل خطر(Risk Factors) و نیز میزان خطر نسبی هر یک از این عوامل می‌باشد. خطر وقوع مرگ یا رسیدن به واقعه مورد نظر در مطالعه در زمان t می‌تواند تابع چندین متغیر (x_1 تا x_n) باشد به طوری که این خطر برابر است با:

$$h(t) = h_0(t) \times exp(b_1x_1 + b_2x_2 + \cdots + b_nx_n)$$

$$h_0(t)$$

عبارت است از خطر پایه یا اولیه (یعنی مقدار مخاطره زمانی که تمامی مقادیر متغیرهای مستقل صفر باشند) و $h(t)$ عبارت است از میزان مخاطره یا خطر مرگ در زمان t.

یافته ها

ازتعداد ۹۷کودک مبتلا به لوسمی حاد این در مطالعه، تعداد ۸۴ نفر(۸۶/۶ درصد) مبتلا به لوسمی لنفوبلاستیک حاد (Acute Lymphoblastic Leukemia=ALL)، ۱۳ نفر (۱۳/۶ درصد) مبتلا به لوسمی میلوبلاستیک حاد (Acute Myeloid Leukemia= AML)، ۵۵ نفر (۵۶/۷ درصد) مذکر و بیش‌ترین فراوانی مربوط به گروه سنی ۵ تا ۹ سال با ۴۴/۳ درصد بود. هم‌چنین نتایج اولیه CBC و فاکتورهای خونی بیماران در جدول شماره ۱ نشان داده

شده است. میانگین سن بیماران AML ۳/۷۸ ± ۶/۵۳ سال و بیماران گروه ALL ۳/۳۱ ± ۵/۷۱ سال به دست آمد. در پایان پی‌گیری مشخص شد که به ترتیب تعداد ۱۲نفر (۱۲/۴درصد) مرگ بر اثر لوسمی و تعداد ۱۵ نفر (۱۵/۵درصد) مرگ بر اثر سایر علل را تجربه نمودند و تعداد ۷۰ نفر (۷۰/۲ درصد) تا پایان مطالعه زنده مانند (وضعیت سانسور). میانگین مدت زمان بقا برای ۹۷ بیمار۱۷/۱۷±۲۰/۲۰ماه با میانه۱۴/۸۳ ماه بود(کم‌ترین مدت زمان بقا ۰/۰۶ ماه و بیش‌ترین آن ۷۹/۰۷ ماه). هم‌چنین میانگین مدت زمان بقا برای گروه AML ۱۱/۹۶±۱۰/۵۷ ماه با میانه ۴/۹۳ ماه ومیانگین مدت زمان بقا برای گروه ALL ۱۷/۴۲±۲۱/۶۹ ماه با میانه ۱۹/۱۸ ماه بود.

جدول شماره۱: توزیع فراوانی بیماران و نتایج اولین CBC (شمارش کامل سلول های خونی) بیماران مبتلا به لوسمی حاد

مورد آزمایش	زیر گروه ها	تعداد (درصد)
جنس	مونث	۴۲ (۴۳/۳)
	مذکر	۵۵ (۵۶/۷)
سن	۰-۴	۳۶ (۳۷/۱)
	۵-۹	۴۳ (۴۳/۳)
	۱۰-۱۴	۱۸ (۱۸/۶)
تعدادگلبول سفید (WBC)	<۱۰۰۰۰	۴۸ (۴۹/۵)
	۱۰۰۰۰ -۳۰۰۰۰	۱۸ (۱۸/۶)
	۳۰۰۰۰ -۵۰۰۰۰	۱۰ (۱۰/۳)
	>۵۰۰۰۰	۲۱ (۲۱/۶)
پلاکت (PLT)	≤۵۰۰۰۰	۵۴ (۴۴/۳)
	>۵۰۰۰۰	۴۳ (۵۵/۷)
هموگلوبین (HGB)	<۴/۹	۱۲ (۱۲/۴)
	۵ -۹/۹	۶۸ (۶۸)
	>۱۰	۱۹ (۱۹/۶)

نتایج آنالیز مدل رگرسیون ریسک رقابتی

نتایج جدول شماره ۲ نشان می دهد که متغیرهای نوع لوسمی، WBC و هموگلوبین بر زمان بقای بیماران لوسمی حاد تاثیرگذاربودند. به طوری که در آنالیز چند متغیره رگرسیون ریسک رقابتی نسبت مخاطره شمارش WBC ۲/۳۰، نسبت مخاطره نوع لوسمی ۵/۶۵ و نسبت مخاطره میزان هموگلوبین، ۴/۴۲ برآورد شد.

نتایج آنالیز مدل رگرسیون کاکس

نتایج جدول شماره ۳ نشان می‌دهد که متغیرهای سن، نوع لوسمی، WBC و هموگلوبین به طوری در آنالیز چند متغیره بر زمان بقای بیماران لوسمی حاد تاثیرگذاربودند. به طوری که در آنالیز چند متغیره رگرسیون ریسک رقابتی نسبت مخاطره شمارش WBC ۲ /۷۷ ، نسبت مخاطره نوع لوسمی ۱۴/۳۵ و نسبت مخاطره سن۳/۸۶ برآورد شد.

جدول شماره ۲: عوامل موثر بر زمان بقا بیماران لوسمی حاد با استفاده از مدل رگرسیون ریسک رقابتی

متغیر	زیر گروه ها	نسبت مخاطره	خطای استاندارد	فاصله اطمینان ۹۵ برای مخاطره	سطح معنی داری
جنس	مونث	۱/۴۴	۱/۰۱	۰/۳۶– ۵/۶۷	۰/۵۹
	مذکر				
	۰-۴				
سن	۵-۹	۲/۳۸	۱/۰۶	۰/۹۹– ۵/۷۲	۰/۰۵۲
	۱۰-۱۴				
پلاکت	>۵۰۰۰۰	۴/۵۱	۴/۰۱	۰/۷۸– ۲۵/۷۸	۰/۰۹
	<۵۰۰۰۰				
نوع لوسمی	ALL	۵/۶۵	۳/۱۳	۱/۹– ۱۶/۷۷	۰/۰۰۲
	AML				
WBC	<۱۰۰۰۰	۲/۳۰	۰/۸۳	۱/۱۳– ۴/۶۶	۰/۰۲
	۱۰۰۰۰-۳۰۰۰۰				
	۳۰۰۰۰-۵۰۰۰۰				
	>۵۰۰۰۰				
	> ۱۰				
هموگلوبین	۵-۹/۹	۴/۴۲	۲/۹۱	۱/۲۱- ۱۶/۱۲	۰/۰۲۴
	<۴/۹				
معیار آکائیک		۷۴/۴۲			

جدول شماره ۳: عوامل موثر بر زمان بقا بیماران لوسمی حاد با استفاده از مدل رگرسیون کاکس

متغیر	زیر گروه ها	نسبت مخاطره	خطای استاندارد	حدود اطمینان ۹۵ درصد برای نسبت مخاطره	سطح معنی داری
جنس	مونث	۲/۱۳	۱/۵۵	۰/۵۱– ۸/۹۱	۰/۲۹
	مذکر				
سن	۰-۴	۳/۸۶	۲/۲۷	۱/۲۲– ۱۲/۲۱	۰/۰۲
	۵-۹				
	۱۰-۱۴				
پلاکت	>۵۰۰۰۰	۱/۶۴	۱/۱۵	۰/۴۱– ۶/۵۳	۰/۴۸
	<۵۰۰۰۰				
نوع لوسمی	ALL	۱۴/۵۳	۱۰/۸۹	۳/۳۴– ۶۳/۱۹	<۰/۰۰۱
	AML				
WBC	<۱۰۰۰۰	۲/۸۳	۰/۹۱	۱/۵– ۵/۳۴	۰/۰۰۱
	۱۰۰۰۰-۳۰۰۰۰				
	۳۰۰۰۰-۵۰۰۰۰				
	>۵۰۰۰۰				
	> ۱۰				
هموگلوبین	۵-۹/۹	۳/۱۶	۲/۳۷	۰/۷۳– ۱۳/۶۹	۰/۱۲
	<۴/۹				
معیار آکائیک		۸۶/۸۴			

بحث

آزمون کردن ارتباط بین یک متغیر کمکی و پیشامد مورد علاقه در حضور ریسک رقابتی، یک جنبه ایده آل آنالیز بقا می‌باشد. با توجه به این که لوسمی یکی از شایع‌ترین علل مرگ در کودکان می‌باشد و باعث کاهش میزان بقا در کودکان می‌گردد، مطالعه عوامل موثر بر پیش‌آگهی زمان بقا برای درمان این بیماران از اهمیت ویژه‌ای برخوردار می‌باشد. بر اساس یافته‌های مطالعه حاضر در مدل رگرسیون ریسک رقابتی فاکتورهای WBC، نوع لوسمی و هموگلوبین بر زمان بقای بیماران لوسمی و در مدل رگرسیون کاکس فاکتورهای سن، WBC ونوع لوسمی بر زمان بقای بیماران لوسمی تاثیر گذار بودند. معیار آکائیک برای مدل رگرسیون رقابتی ۷۴/۴۲ و برای مدل کاکس۸۶/۸۴ برآورد شد. هم‌چنین طول فواصل اطمینان در مدل رگرسیون ریسک رقابتی نسبت به طول فاصله اطمینان در مدل کاکس کوتاه‌تر بود. با توجه به کوچک بودن معیار آکائیک و کوتاه‌تر بودن طول فواصل اطمینان، مدل رگرسیون ریسک رقابتی برازش مناسب‌تری به داده‌ها دارد چون کوتاه‌تر بودن طول فواصل اطمینان نشان دهنده دقت در برآوردها می‌باشد. ابدی و همکاران که به بررسی به کارگیری مدل‌های رگرسیون ریسک رقابتی و مدل کاکس طبقه بندی شده بر تحلیل عوامل مخاطره دربیماران سرطان سینه پرداختند، نشان دادند که مدل کاکس با نادیده گرفتن ریسک‌های رقیب، برآوردها و نتایج متفاوتی نسبت به مدل رگرسیون ریسک رقابتی ارائه می‌کند و مدل مخاطرات متناسب زیرتوزیع (رگرسیون ریسک رقابتی) در تحلیل داده‌های ریسک رقابتی، مناسب‌تر از مدل کاکس می‌باشد(۶). در مطالعه حاضر هم مدل رگرسیون ریسک رقابتی مناسب‌تر از مدل کاکس بود.

در مطالعه هاشمی و همکاران بر اساس مدل کاکس فاکتور WBC بر زمان بقای بیماران لوسمی حاد تاثیرگذار بود که با مطالعه حاضر هم‌خوانی دارد(۸). حسینی تشنیزی و همکاران که مدل مخاطرات متناسب کاکس و وایبل را بر روی بیماران لوسمی حاد مقایسه نمودند، در هر دو مدل فاکتور WBC وسن به عنوان متغیرهای پیشگو و مستقل بر زمان بقای بیماران نشان دادند و براساس معیار آکائیک به این نتیجه رسیدند که مدل نیمه پارامتری مخاطرات متناسب کاکس برازش بهتری را بر روی زمان بقای بیماران لوسمی حاد داشت که با نتایج مطالعه حاضر هم‌خوانی دارد(۱۲). بهرامی و همکاران که به بررسی عوامل موثر بر بقای بیماران فوت شده لوسمی حاد و برآورد میانگین زمان بقا با الگوریتم EM و روش شبیه سازی مونت کارلو پرداختند ، نشان دادند که می‌توان مدت زمان بقای بیماران را بر اساس روز پیش‌آگهی کرد و در مورد درمان آن‌ها تصمیم گرفت و این در صورتی امکان‌پذیر است که بتوان ارتباط‌های آماری مناسبی بین متغیرهای موثر بر زمان بقای بیماران برقرار کرد(۱۳). در این مطالعه بین سلول‌های نابالغ و هموگلوبین با زمان بقا ارتباط وجود داشت که بر اساس یافته‌های مطالعه حاضر در مدل رگرسیون ریسک رقابتی، فاکتورهای WBC و هموگلوبین بر زمان بقای بیماران لوسمی حاد تاثیر گذار بودند. در نتیجه با به کارگیری مدل‌های پیشگویی رگرسیونی مناسب می‌توان این ارتباط‌ها را دقیق‌تر کشف و پیش‌بینی نمود.

در مطالعه حسینی تشنیزی و همکاران که مدل رگرسیون کاکس را برای پیش‌بینی بقای بیماران لوسمی حاد به کار بردند، ارتباط معنی‌داری بین سن و تعداد شمارش پلاکت و محل سکونت وجود داشت(۱۴). بر اساس یافته‌های این مطالعه در مدل ریسک رقابتی شمارش WBC تاثیر معنی‌داری بر زمان بقای بیماران لوسمی داشت.

Dores و همکاران که برای میزان بقا بروز سرطان خون حاد در کودکان و بزرگسالان در ایالات متحده طی سال‌های ۲۰۰۱تا۲۰۰۷ مطالعه‌ای انجام دادند، نشان دادند که طبقه‌بندی بر اساس گروه سنی به توسعه روش‌های درمانی بر میزان بقا در سرطان خون کمک

می‌کند. در این مطالعه بررسی عوامل خطر براساس بروز در زیر گروه‌های سنی بر میزان بقا صورت گرفت و مشخص گردید مخاطره زیرگروه‌های سنی بقای متفاوتی دارند و توجه به گروه‌های سنی می‌تواند از عوامل پیش‌آگهی دهنده بر بقای این بیماران باشد(۱۵). بر اساس یافته‌های حاصل از مطالعه حاضر و تقسیم‌بندی سه گروه سنی، نسبت مخاطره در مدل ریسک رقابتی با افزایش سن در زیر گروه‌ها ۲/۳۸برابر بیش‌تر می‌شود. در مطالعه Hyun وهمکاران که از روش‌های ریسک‌های رقابتی برای آنالیز مرحله نهایی بیماری کلیوی و مرگ در میان مبتلایان به دیابت استفاده شد، مدل رگرسیون ریسک رقابتی و رگرسیون کاکس علت- ویژه برای دو خطر رقیب (مرحله نهایی بیماری کلیوی یا مرگ بدون مرحله نهایی بیماری کلیوی) جهت اندازه‌گیری اثرات متوسط متغیرهای کمکی به کار برده شد و نشان داده شدکه استفاده از ریسک‌های رقابتی نتایج متفاوتی از توجه به هردو پیشامد رقیب و مورد علاقه را به دست می‌دهد و استفاده از مدل رگرسیون ریسک رقابتی در صورتی که ریسک مورد نظر جزئی باشد، مناسب نمی‌باشد و تمرکز اصلی تفسیر در یک یا چند علل و نادیده گرفتن سایر علل همیشه مرتبط است با خطر چشم‌پوشی کردن از ویژگی‌های مهم که ممکن است تفسیر ما را تحت تاثیر قرار دهد(۱۶). Furstova و همکاران آنالیز آماری ریسک های رقابتی را برروی بیماران لوسمی میلوئیدی مزمن انجام دادند که بر اساس طبقه‌بندی برروی متغیرهای کمکی مربوط به درمان از دو آنالیز استاندارد بقا و آنالیز ریسک رقابتی استفاده نمودند و مدل های میزان بروز تجمعی (Fain&Gary) مدل کاکس را با تابع خطر علت ویژه استفاده و با هم مقایسه نمودند و نشان دادند که طبقه‌بندی فاکتورهای کمکی تاثیر قابل توجهی بر درمان و بقای این بیماران دارد(۹). در بیماران مبتلا به لوسمی حاد مخاطره‌ای که وجود دارد این است که سلول‌های خونی نمی‌توانند به خوبی با عفونت مبارزه کنند که یکی از دلایل مرگ در این بیماران محسوب می‌شود و باعث از دست رفتن میزان بقای بیماران می‌شود. با طبقه‌بندی بر اساس متغیرهای کمکی موثر در آنالیز ریسک‌های رقابتی در کودکان مبتلا به لوسمی حاد می‌توان مهم‌ترین عامل‌های تعیین‌کننده پیش‌آگهی در بیماران با انتخاب درمانی مناسب با ریسک را شناسایی نمود.

در پایان می‌توان نتیجه‌گیری کرد که مدل رگرسیون ریسک رقابتی با در نظر گرفتن ریسک های رقیب، برازش مناسبت‌تری نسبت به مدل آنالیز استاندارد بقای رگرسیون کاکس دارد چون معیار آکائیک و طول فواصل اطمینان کم تری ا نسبت به مدل کاکس داشت که نشان‌دهنده دقت و کم‌ترین خطا در برآورد عوامل مؤثر بر زمان بقای بیماران لوسمی حاد می‌باشد.

سپاسگزاری

این مقاله به صورت طرح تحقیقاتی و نتیجه بخشی از پایان نامه کارشناسی ارشد آمار زیستی می‌باشد. در این جا لازم می‌دانیم از همکاران بخش بایگانی و بخش آنکولوژی بیمارستان بوعلی سینا ساری که اطلاعات مورد نیاز این تحقیق را فراهم نمودند، تشکر و قدردانی نماییم.

References

1. Hassanzade J, Mohammadi R, Rajaeefard AR. Risk factors in childhood lymphoblastic leukemia in Shiraz-Iran (2009): an epidemilogical study. J Gorgan Uni Med Sci 2013; 14(4): 119-124 (Persian).
2. Pintilie M. An Introduction to Competing Risks Analysis. Rev Esp Cardiol 2011; 64(7): 599-605.
3. Asghari-Jafarabadi M, Mohammadi SM, Hajizadeh E, Fatemi SR. An evaluation of 5-year survival of metastatic colon and rectal

cancer patients using cumulative incidence models. Koomesh 2013; 14(2): 207-214 (Persian).

4. Kleinbaum DG, Klein M. Survival analysis: Survival Analysis: A Self-learning Text. New York: Springer; 1996.
5. Pintilie M. Competing risks: a practical perspective. New York: John Wiley & Sons; 2006.
6. Abadi AR, Dehghani-Arani M, Yavari P, Alavi-Majd H, Bajik K. Application of the competing risk models for the analysis of risk factors in patients with breast cancer. Feyz 2013; 16(6): 546-552 (Persian).
7. Cooke RM, Oswald MN. Competing risk and the Cox proportional hazard Model. J stat Plan Infer 2006; 136(5): 1621-1637.
8. Hashemi A, Manochehri-Naieni MA, Eslami Z, Bahrami-Ahmadi A, Kheirandish M, Rafieyan M. Evaluation of Prognostic and Predictive Factors in Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia Patients Admitted to Shahid Sadoughi Hospital. J Shaheed Sadoughi Univ Med Sci 2008; 16(5): 14-19 (Persian).
9. Furstova J, Valenta Z. Statistical analysis of competing risks: overall survival in a group of chronic myeloid leukemia patients. EJBI 2011; 7(1): 2-10.
10. Almasi-Hashiani A, Zareifar S, Hashemi-Teir A. Survival rate among children with Acute Lymphoblastic Leukemia based on their relapse status in Shiraz Shahid Faghihi hospital during 2004-9. Feyz 2012; 16(3): 248-253 (Persian).
11. Fine JP, Gray RJ. A proportional hazards model for the Subdistribution of competing risks in survival analysis. J Am Stat Assoc 1999; 94(446): 496-509.
12. Hoseini Teshnizi S, Zare S, Tazhibi M. The evaluation of Cox and Weibull proportional applications to identify factors influencing survival time in acute leukemia. Medical Journal of Hormozgan University 2012; 15(4): 269-278 (Persian).
13. Bahrami M, Moshkani MR, Alam Samimi M. Effective Factors on Survival Time of the leukemic Patients and Estimating the Mean of Survival Time by Expectation and Maximization Algorithm and Monte Carlo Markov Chains Simulation Method. J Isfahan Med Sch 2007; 25(84): 49-57 (Persian).
14. Hoseini Teshnizi S, Tazhibi M, Tavasoli-Farahi M. Comparison of Cox regression and Artificial Neural Network models in prediction of survival in Acute Leukemia patients. Sci J Iran Blood Transfus Organ 2013; 10(2): 154-162 (Persian).
15. Dores GM, Devesa SS, Curis RE, Linet MS, Morton LM. Acute leukemia incidence and patient survival among children and adults in the United States, 2001-2007. Blood 2012; 119(1): 34-43.
16. Hyun J Lim, Xu Zhang, Roland Dyck, Nathaniel Osgood. Methods of competing risks analysis of end-stage renal disease and mortality among people with diabetes. BMC Medical Research Ethodology 2010; 97: 1-10.