ORIGINAL ARTICLE

Evaluation of Parametric and Semi-parametric Models in Survival Analysis of Patients with Gastric Cancer

Somayeh Ghorbani Gholiabad[1],
Jamshid Yazdani Charati[2],
Ghasem Jan Babaie[3]

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

(Received June 1, 2014 ; Accepted November 15, 2014)

Abstract

Background and purpose: One of the most common methods used to estimate the effects of explanatory variables on survival time, is Cox semi parametric model. However, under certain circumstances, accelerated failure time parametric models are superior to the Cox model. The purpose of this study was to assess the efficiency of parametric and semi-parametric models in survival analysis of patients with gastric cancer.

Materials and methods: In this retrospective study, we analyzed 249 medical records of patients attending Tooba clinic affiliated to Mazandaran University of Medical Sciences. We obtained information on the final status of patients viaphone calls.Parametric methods including Weibull, log-logistic and log-normal and semi-parametric Cox model was fitted on the data to identifythe factors reducing survival time

Results: The results showed that patients with primary progress of disease, surgery as a treatment and patients without metastasis had higher survival rate than patientsin otherstages of disease and treatment ($P<0.05$). According to the value of Akaike Information Criterion (AIC) in univariate and multivariate analyses, lognormal model had best fitness in these data. However, parametric regression model had fitted better than Cox semiparametric regression.

Conclusion: In this study lognormal model had highest fitness in our data. However, there were no significant differences between values of AIC of these models.According to the results, applying parametric model is suggested instead of semi parametric model if there is enough information about survival time and trend of variation.

Keywords: Survival analysis, parametric model, Akaike Information Criterion, gastric cancer

J Mazandaran Univ Med Sci 2014; 24(119): 11-18 (Persian).

پژوهشی

مجله دانشگاه علوم پزشکی مازندران
دوره بیست و چهارم شماره ۱۱۹ آذر سال ۱۳۹۳ (۱۸-۱۱)

ارزیابی مدل های پارامتریک و نیمه پارامتریک در تحلیل بقای بیماران مبتلا به سرطان معده

سمیه قربانی قلی‌آباد[۱]
جمشید یزدانی چراتی[۲]
قاسم جان بابایی[۳]

چکیده

سابقه و هدف: یکی از رایج‌ترین روش‌ها برای تجزیه و تحلیل اثر متغیرهای توضیحی برروی زمان بقاء، مدل نیمه پارامتریک کاکس می‌باشد، با این وجود، تحت شرایط خاص، مدل‌های پارامتریک زمان شکست شتابیده بر مدل کاکس برتری دارند. هدف از مطالعه حاضر ارزیابی کارایی مدل‌های پارامتریک و نیمه پارامتریک در تحلیل بقای بیماران مبتلا به سرطان معده است.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه گذشته‌نگر با مراجعه به پرونده بیماران مبتلا به سرطان معده که در کلینیک فوق تخصصی طوبی شهر ساری وابسته به دانشگاه علوم پزشکی مازندران تحت مداوا قرار گرفته بودند، اطلاعات ۲۴۹ بیمار در چک لیست‌هایی جمع آوری شد و با تماس تلفنی از وضعیت نهایی آن‌ها اطلاع حاصل شد. به منظور شناسایی عوامل موثر کاهنده بقاء، روش‌های پارامتریک شامل وایبل، لگ‌لجستیک و لگ‌نرمال و مدل نیمه پارامتریک کاکس را به داده‌ها برازش داده و از معیار آکائیکه برای شناسایی کاراترین مدل استفاده شد.

یافته‌ها: نتایج حاصل از تجزیه و تحلیل داده‌ها نشان داد که بیماران درمرحله ابتدایی پیشرفت بیماری، بیمارانی که تحت جراحی قرار گرفتند و بیمارانی که هنوز دچار متاستاز نشده بودند، به طور معنی‌داری میزان بقا بالاتری دارند ($p<۰/۰۵$) و برطبق معیار آکائیکه، در تحلیل تک و چند متغیری مدل لگ‌نرمال بهترین برازش را بر روی داده‌ها داشته و کاراترین مدل‌بندی می‌باشد و مدل‌های پارامتریک بر کاکس برتری دارند.

استنتاج: مدل لگ‌نرمال به عنوان کاراترین مدل‌بندی چند متغیری در این مطالعه انتخاب شد هر چند که اختلاف موجود در بین مدل‌های پارامتریک لگ‌نرمال و لگ‌لجستیک و وایبل بسیار ناچیز می‌باشد و با توجه به ملاک آکائیکه با مدل کاکس بسیار اختلاف دارند. پیشنهاد می‌شود در شرایطی که از توزیع زمان بقا اطلاعاتی دردست است یا روند بین داده‌ای زمان بقا، حاکی از توزیع خاصی بین آن‌ها است از روش‌های پارامتریک استفاده شود.

واژه های کلیدی: تحلیل بقا، مدل های پارامتریک، معیار آکائیک، سرطان معده

مقدمه

زمانی که می‌خواهیم وقوع حادثه‌ای را در یک جامعه مطالعه نماییم و زمان تا وقوع آن حادثه برای ما مهم است از آنالیز بقا استفاده می‌نماییم. این زمان را زمان بقا یا زمان شکست می‌نامیم. زمان‌های بقا داده‌هایی

این مقاله حاصل طرح تحقیقاتی شماره ۳۲۵- ۹۱ است که توسط معاونت تحقیقات و فناوری دانشگاه علوم پزشکی مازندران تامین شده است.

مولف مسئول: جمشید یزدانی چراتی- ساری: کیلومتر۱۸ جاده خزر آباد، مجتمع دانشگاهی پیامبر اعظم، دانشکده بهداشت E-mail:Jamshid_1380@yahoo.com
۱. دانشجوی کارشناسی ارشد آمار زیستی، کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران
۲. استادیار، گروه آمارزیستی، مرکز تحقیقات علوم بهداشتی، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران
۳. دانشیار، گروه داخلی (خون و انکولوژی)، مرکز تحقیقات سلولی مولکولی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران
تاریخ دریافت : ۱۳۹۳/۳/۱۱ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات : ۱۳۹۳/۳/۱۹ تاریخ تصویب : ۱۳۹۳/۸/۲۴

هستند که زمان تا وقوع یک واقعه خاص مانند: شکست، مرگ، پاسخ، عود یا پیشرفت یک بیماری معلوم را اندازه می‌گیرند. این متغیرها، متغیرهایی تصادفی هستند و مانند هر متغیر تصادفی دیگر، توزیعی را به خود اختصاص می‌دهند(۱). در هنگام تحلیل داده‌های بقا، دو هدف عمده مطرح است. یکی مدل‌بندی برای پیدا کردن ترکیب مناسبی از متغیرهای کمکی که طول بقای اعضای مورد مطالعه را تحت تاثیر قرار می‌دهند و هدف بعدی پیدا کردن برآوردهای مطمئن برای تابع مخاطره در زیرگروه‌های مورد بررسی می‌باشد. به طور معمول دو راه کار اساسی در تحلیل داده‌های آماری، روش‌های نیمه پارامتری و پارامتری هستند و هنگامی که در تحلیل بقا با این دیدگاه به بررسی مسئله می‌پردازیم، با توجه به هر کدام از اهداف فوق یکی از راه کارهای ذکر شده از اهمیت بیش‌تری برخوردار خواهد بود(۲). مدل‌بندی‌های متفاوتی برای آنالیز بقا وجود دارد. مدل‌های پارامتریک، که بر روی تبعیت زمان‌های شکست از خانواده خاصی از توزیع‌ها پایه‌گذاری شده است و مدل‌های نیمه پارامتریک، که هیچ فرض خاصی برروی توزیع زمان شکست ندارد اما در عوض فرض می‌کند که مخاطرات متناسب هستند. یکی از مدل‌های آماری بسیار مهم در تحلیل بقا در تحقیقات پزشکی مدل مخاطرات متناسب کاکس (Cox) است(۳). یک دلیل کلیدی کاربرد گسترده مدل کاکس این است که توزیع خاصی را بر روی متغیر زمان بقا فرض نمی‌کند. توزیع‌های بسیاری مانند: وایبل (Weibull)، نمایی (Exponential) و لگ‌نرمال (Log-Normal) می‌توانند به عنوان مدل‌هایی از زمان بقا استفاده شوند که به این مدل‌های پارامتریک مدل‌های زمان شکست شتابیده (Accelerated Failure-Time) نیز گفته می‌شود. در شرایطی که ما مطمئن هستیم مدل انتخابی زمان بقا صحیح است ترجیح می‌دهیم از یک مدل پارامتریک استفاده نماییم(۴). به جهت فرضیات کم‌تر در روش‌های نیمه پارامتری نسبت به روش‌های پارامتری، محققین علوم پزشکی اغلب به استفاده از این روش‌ها راغب‌ترند، ولی پیشنهاداتی شده که تحت شرایط خاصی، مدل‌های پارامتری تخمین کاراتری از مدل کاکس دارند(۵). یکی از شرایط بسیار مهم و اساسی به کارگیری مدل کاکس این است که فرض متناسب بودن خطرات برای آن‌ها صادق باشد. یعنی نسبت خطر برای یک نفر در زمان مشخصی چون t به خطر برای فرد دیگر در همان زمان، مقدار ثابتی داشته باشد(۶). در صورت برقراری این فرض، تفسیر مدل به دست آمده ساده‌تر از مدل‌های پارامتری خواهد بود. اما چنانچه پیش‌فرض‌های مدل‌های پارامتری برقرار باشند، تجزیه و تحلیل قوی‌تری نسبت به روش‌های نیمه پارامتری کاکس دارند. قائل شدن برخی مفروضات و انتخاب یک توزیع احتمال فرضی برای زمان‌های بقا، استنباط آماری را دقیق نموده، انحراف معیار برآوردها را نسبت به زمانی که چنین مفروضاتی وجود نداشته باشند را کوچک‌تر خواهد کرد(۷). در روش‌های پارامتری معمولاً از روش حداکثر درست‌نمائی برای برآورد پارامترهای مجهول استفاده می‌شود که این تکنیک و تفاسیر آن برای پژوهشگران آشناتر می‌باشد. سرطان معده چهارمین سرطان شایع در جهان و دومین علت شایع مرگ ناشی از سرطان، بعد از سرطان ریه می‌باشد (۷۳۸۰۰۰ مورد، ۹/۷ درصد)(۸). هر ساله در ایران، بیش از ۵۰۰۰۰ مورد جدید سرطان گزارش می‌شود(۹)، و نواحی شمالی و شمال غربی ایران جز مناطق پرخطر برای این بیماری به شمار می‌آیند(۱۰). لذا این مطالعه با هدف ارزیابی کارایی مدل‌های پارامتریک و نیمه پارامتریک در تحلیل بقای بیماران مبتلا به سرطان معده طراحی شد.

مواد و روش‌ها

اطلاعات این مطالعه کوهورت تاریخی، از پرونده ۲۴۹ بیمار مبتلا به سرطان معده که از ابتدای آبان ماه سال ۱۳۸۶ تا پایان مهرماه سال ۱۳۹۱ جهت مداوا به کلینیک فوق تخصصی طوبی شهر ساری وابسته به

دانشگاه علوم پزشکی مازندران مراجعه کرده بازخوانی شد و در چک لیستی محقق ساخته شامل متغیرهای: جنسیت، سن بیمار در زمان تشخیص بیماری، محل سکونت، سابقه خانوادگی ابتلا به سرطان، سابقه خانوادگی ابتلا به بیماری‌های دستگاه گوارش، مکان تومور، وضعیت متاستاز تومور، اندازه تومور، مرحله پیشرفت بیماری، درجه تمایز یافتگی تومور، نوع درمان انجام شده برای بیمار (عمل جراحی- سایر) و وضعیت نهایی بیمار (مرده- زنده) گردآوری شده است. بقاء یا فوت بیماران به عنوان زمان شکست از طریق تماس تلفنی پیگیری شد و زمان بقا آن ها با تفریق تاریخ تشخیص بیماری از طریق آندوسکوپی از تاریخ فوت بیمار به دلیل بیماری یا سانسور شدن برحسب ماه محاسبه گردید. موارد سانسور شده- که در این مطالعه تمام موارد سانسور از راست می‌باشند- به افرادی اطلاق شده است که تا پایان مطالعه زنده بوده‌اند یا امکان تماس با آن‌ها نبوده و یا کسانی که به هر علتی غیر از سرطان معده فوت نموده‌اند. مدل مخاطرات متناسب کاکس به صورت $h(t;X) = h_0(t)e^{\beta' x(t)}$ تعریف می‌شود که $h_0(t)$ مخاطره پایه وقتی X حضور ندارد می‌باشد، $X(t)$ یک بردار از مقادیر متغیرهای توضیحی است که ممکن است به زمان نیز وابسته باشند و $\beta' = (\beta_1, \beta_2, \ldots, \beta_p)$ یک بردار از پارامترهای رگرسیونی نامعلوم می‌باشد. مدل کاکس را مدل مخاطرات متناسب می‌نامند زیرا نسبت مخاطره‌ها برای دو دسته یا دو گروه از متغیرهای توضیحی X_1 و X_2 به متغیر زمان (t) بستگی ندارد(۳).

$$\frac{h_i(t)}{h_j(t)} = exp\{\beta_1(x_{i1} - x_{j1}) + \cdots + \beta_n(x_{in} - x_{jn})\}$$

در این مطالعه برای مقایسه کارایی مدل‌های پارامتریک و نیمه پارامتریک از ملاک آکائیکه (Akaike Information Criterion=AIC) استفاده شده است. AIC معیاری است که به‌وسیله آکائیکه (۱۹۷۴) پیشنهاد شد و هدف از آن اندازه‌گیری نیکویی برازش مدل برآورد است(۱۱). AIC معیاری است که میزان تعامل بین پیچیدگی مدل و برازش مناسب مدل را اندازه‌گیری می‌کند و اندازه آن هر چه قدر کم‌تر باشد بهتر است. فرمول محاسبه آماری معیار AIC به صورت ذیل می‌باشد:

$$AIC = -2 * \log(\text{likelihood}) + 2(P + K)$$

که در این رابطه P، تعداد پارامترها و K ضریبی ثابت و وابسته به نوع مدل می‌باشد که برای مدل نمایی برابر ۱ و برای مدل وایبل، لگ‌لجستیک و لگ‌نرمال برابر ۲ است(۲).

آنالیز چند متغیری با استفاده از هر دو روش مدل‌های پارامتری وایبل، لگ‌لجستیک و لگ‌نرمال و مدل نیمه پارامتری کاکس انجام گرفت. به منظور تجزیه و تحلیل داده‌ها، از نرم افزار STATA ویرایش ۱۰ استفاده شد و سطح معنی‌داری ۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

یافته ها

۲۴۹ بیمار به این مطالعه وارد شدند که از این تعداد ۱۷۲ نفر(۶۹ درصد) مرد و ۷۷ نفر (۳۱ درصد) زن بودند و از مجموع کل بیماران ۱۸۳ نفر (۷۴درصد) به علت سرطان معده در طی مدت پیگیری در این مطالعه فوت نمودند و ۲۶ درصد از بیماران در پایان دوره هم‌چنان زنده و یا به دلایل دیگر سانسور شده بودند. ۵۳ درصد از افراد در روستا سکونت داشتند. میانگین سن بیماران در زمان تشخیص ۱۳/۳ ± ۶۴/۵ است. ۸۲ درصد از افراد، در درجه تمایزیافتگی خوب و متوسط تومور و ۷۵ درصد از آن‌ها در مراحل پیشرفته بیماری به پزشک مراجعه نموده و بیماری آن‌ها تشخیص داده شده است. ۶۶ درصد از بیماران در مراحل درمان تحت عمل جراحی قرار گرفته‌اند. ۱۱۴ نفر از بیماران دچار متاستاز تومور به اندام‌های دیگر شده که از این تعداد در ۷۰ بیمار (۶۱ درصد) متاستاز به کبد رسیده بود. میانگین بقای کل ۱/۴±۲۳/۵ ماه و میانه بقای کل ۱/۰±۱۴ ماه است (جدول شماره ۱).

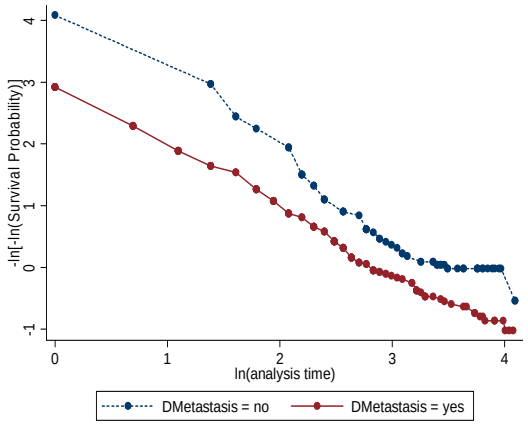
جدول شماره ۱: ویژگی‌های دموگرافیک و پاتولوژیک بیماران مبتلا به سرطان معده

متغیر (n)	زیرگروه	فراوانی (درصد)
سابقه خانوادگی ابتلا به سرطان (۲۴۶)	دارد	(۴۰/۷)۱۰۰
	ندارد	(۵۹/۳)۱۴۶
سابقه خانوادگی ابتلا به بیماری های دستگاه گوارش (۲۴۷)	دارد	(۲۲/۷)۵۶
	ندارد	(۷۷/۳)۱۹۱
مکان تومور (۱۶۵)	کاردیا	(۲۱/۸)۳۶
	آنتروم	(۲۴/۲)۴۰
	سایر	(۵۳/۹)۸۹
درجه تمایز یافتگی تومور (۱۴۱)	خوب	(۲۳/۴)۳۳
	متوسط	(۵۸/۲)۸۲
	ضعیف	(۱۸/۴)۲۶
مرحله پیشرفت بیماری (۱۹۹)	مرحله ابتدایی	(۲۴/۶)۴۹
	مرحله پیشرفته	(۷۵/۴)۱۵۰
متاستاز تومور (۱۷۴)	دارد	(۶۵/۵)۱۱۴
	ندارد	(۳۴/۵)۶۰
نوع درمان (۲۴۹)	جراحی	(۶۵/۵)۱۶۳
	سایر	(۳۴/۵)۸۶

متغیرهای سن بیمار در زمان تشخیص بیماری (p=۰/۰۰)، درجه تمایز یافتگی تومور (p=۰/۰۳)، وضعیت متاستاز تومور (p=۰/۰۰)، مرحله پیشرفت بیماری (p=۰/۰۰)، نوع درمان انجام شده برای بیمار (p=۰/۰۰) و محل زندگی (p=۰/۰۱) بوسیله آزمون لگاریتم رتبه‌ای (Log-Rank) به عنوان فاکتورهای تشخیصی موثر بر بقا بیماران شناسایی شدند. سپس تمام فاکتورهای تشخیصی موثر و معنی‌دار به مدل چند متغیری وارد شدند. که در نهایت تنها سه متغیر وضعیت متاستاز تومور، مرحله پیشرفت بیماری و نوع درمان انجام شده برای بیمار در مدل نهایی باقی ماندند. براساس آزمون‌های آماری و تقریب‌های گرافیکی فرضیه خطرات متناسب برای هر سه متغیر باقیمانده در مدل برقرار بود که نمودار شماره ۱ فرض تناسب خطرات برای متغیر وضعیت متاستاز تومور را به تصویر کشیده است. هم‌چنین نمودار تبدیل‌های تابع احتمال بقا در مقابل لگاریتم زمان بقا، بیانگر برازش خوب توزیع‌های پارامتری لگ‌نرمال و لگ‌لجستیک بر داده‌های مطالعه است که نمودار شماره ۲ برای توزیع لگ لجستیک نشان داده شده است، که برازش این توزیع‌های پارامتریک بر داده‌ها و بررسی نمودار مانده‌های آن‌ها این امر را تایید می‌نماید و بیانگر برازش مناسب مدل‌های لگ‌نرمال، لگ‌لجستیک و وایبل به داده‌ها است. جداول شماره ۲ و ۳ نتایج حاصل از مدل‌های چند متغیری و تک متغیری را نشان می‌دهد.

براساس ملاک آکائیکه، هم در آنالیز تک متغیری و هم در آنالیز چند متغیری مدل لگ‌نرمال از سایر مدل‌ها، کاراتر به نظر می‌رسد. در آنالیز چند متغیری اگرچه میزان مخاطره در مدل کاکس تقریبا مشابه نتایج حاصل از مدل‌های پارامتریک است اما با توجه به معیار آکائیکه، مدل لگ‌نرمال نتیجه بهتری دارد و کاراترین مدل است. در آنالیز تک متغیری در مدل مربوط به تحلیل مرحله پیشرفت بیماری و وضعیت متاستاز براساس ملاک آکائیکه مدل لگ‌نرمال و لگ‌لجستیک با یکدیگر برابرند ولی بر اساس میزان مخاطره مدل لگ‌لجستیک مدل بهتری نسبت به مدل لگ‌نرمال است.

اگرچه متغیر وضعیت متاستاز تومور به عنوان یک فاکتور موثر بر بقا بیماران، بوسیله آزمون لگاریتم رتبه‌ای شناسایی شد و ارتباط تنگاتنگی با بقای بیماران داشت اما در هیچیک از مدل‌ها، در آنالیز چند متغیری اثر معنی‌داری را نشان نداد و نتایج حاصل از متغیر نوع درمان انجام شده برای بیمار و مرحله پیشرفت بیماری در همه مدل‌ها معنی‌دار بود و نشان داد بیمارانی که تحت درمان جراحی قرار گرفته‌اند و در مراحل ابتدایی پیشرفت بیماری مراجعه نموده‌اند از شانس بقا بالاتری برخوردارند.



نمودارشماره ۱: آزمون فرض متناسب بودن مخاطره برای متغیر وضعیت متاستاز تومور

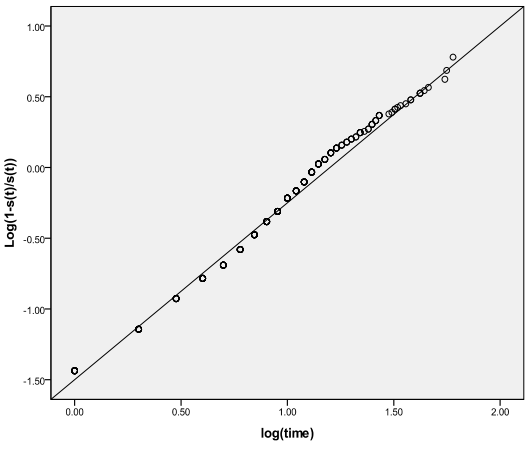
جدول شماره ۲: نتایج نیکویی برازش مدل مخاطرات متناسب کاکس و مدل‌های پارامتریک در آنالیز چند متغیری

متغیر		مدل کاکس	مدل وایبل	مدل لگ‌نرمال	مدل لگ‌لجستیک
		HR** (CI* 95%)	RR (CI 95%)	RR (CI 95%)	RR (CI 95%)
پمتاستاز	ندارد	۱	۱	۱	۱
	دارد	۱/۴۱(۰/۹۰-۲/۲۰)	۱/۴۲(۰/۹۱-۲/۲۲)	۱/۳۳(۰/۹۴-۱/۸۸)	۱/۱۶(۰/۹۴-۱/۴۳)
مرحله پیشرفت بیماری	مرحله ابتدایی	۱	۱	۱	۱
	مرحله پیشرفته	۲/۰۱(۱/۱۲-۳/۶۱)	۲/۳۵(۱/۳۲-۴/۲۰)	۱/۷۱(۱/۱۳-۲/۵۸)	۱/۳۶(۱/۰۶-۱/۷۶)
نوع درمان	جراحی	۱***	۱***	۱***	۱***
	سایر	۲/۹۵(۱/۹۸-۴/۴۱)	۳/۲۷(۲/۱۹-۴/۸۸)	۲/۷۱(۱/۹۵-۳/۷۷)	۱/۷۴(۱/۴۳-۲/۱۲)
	AIC ****	۹۴۷	۳۸۱	۳۷۱	۳۷۷

* فاصله اطمینان **نسبت مخاطرات ***معنی‌دار در سطح ۰/۰۵ **** معیار آکائیکه

جدول شماره ۳: نتایج نیکویی برازش مدل مخاطرات متناسب کاکس و مدل های پارامتریک در آنالیز تک متغیری

متغیر	مدل کاکس	AIC	مدل وایبل	AIC	مدل لگ نرمال	AIC	مدل لگ‌لجستیک	AIC
	HR (CI 95%)		RR (CI 95%)		RR (CI 95%)		RR (CI 95%)	
متاستاز								
ندارد	۱	۱۲۰۵	۱	۵۰۱	۱	۴۹۲	۱	۴۹۲
دارد	۱/۹۳(۱/۳۲-۲/۸۱)		۱/۹۸(۱/۳۶-۲/۸۸)		۲/۱۷(۱/۴۳-۳/۲۸)		۱/۴۹(۱/۱۸-۱/۸۸)	
مرحله پیشرفت بیماری								
مرحله ابتدایی	۱	۱۳۵۰	۱	۵۴۷	۱	۵۳۲	۱	۵۳۳
مرحله پیشرفته	۳/۵۸(۲/۲۲-۵/۷۵)		۴/۰۸(۲/۵۳-۶/۵۶)		۴/۳۷(۲/۸۱-۶/۸۰)		۲/۲۴(۱/۷۴-۲/۸۶)	
نوع درمان								
جراحی	۱	۱۷۳۴	۱	۶۶۷	۱	۶۴۳	۱	۶۴۹
سایر	۳/۳۵(۲/۴۷-۴/۵۴)		۳/۷۸(۲/۷۸-۵/۱۳)		۳/۵۰(۲/۶۴-۴/۶۵)		۱/۹۹(۱/۶۹-۲/۳۶)	



نمودارشماره ۲: نمودار Log(1-s(t)/s(t)) درمقابل لگاریتم زمان بقا جهت بررسی نیکویی توزیع لگ لجستیک

بحث

امروزه به دلیل استفاده روز افزون از تحلیل بقا در مطالعات پزشکی نیاز به مدل‌های کارا و با انعطاف بیش‌تر برای داده‌های بقا بیش از پیش احساس می‌شود. در برخی تحقیقات پزشکی با هدف بررسی توزیع بقای بیماران سرطانی از رگرسیون کاکس استفاده می‌شود، حال آن‌که مدل‌های پارامتری مانند وایبل، نمایی و لگ‌نرمال در برخی شرایط می‌توانند جایگزینی مناسب باشند(۱۴،۵-۱۲). الزامی نبودن یک توزیع احتمالی برای زمان‌های بقا، یکی از مزایای مدل مخاطره متناسب کاکس می‌باشد ولی، یک پیش فرض مهم و اساسی در این مدل وجود دارد و آن فرض متناسب بودن خطر برای تمامی متغیرهای مستقل موجود در مدل نهایی می‌باشد(۳،۲). در این مطالعه فرض متناسب بودن خطرات با استفاده از هر دو روش نیکویی برازش و نمودار باقیمانده‌های شئونفلد، بررسی شد که نشان داد برای هر سه متغیر موجود در مدل برقرار است. همچنین مناسب‌ترین شرایط جهت برازش مدل‌های پارامتری هنگامی است که موارد سانسور شده از ۴۰ درصد بیش‌تر نباشد(۱۵)، که در این مطالعه موارد سانسور شده کم‌تر از این مقدار

بود. مطالعات متعددی در زمینه داده‌های بقا انجام شده است که در هریک ابعاد مختلفی از کارایی و دقت مدل‌های پارامتری و نیمه‌پارامتری و مقایسه بین آن‌ها بررسی شده است(۱۷،۱۶). در مطالعه حاضر مدل‌های پارامتریک برازش بهتری نسبت به مدل مخاطرات متناسب کاکس بر داده‌ها داشتند و از این میان مدل لگ‌نرمال بهترین برازش را در میان توزیع‌های پارامتریک بر داده‌ها داشت. Hrbe و همکاران در مطالعه‌ای به بررسی برازش مدل‌های پارامتری و نیمه‌پارامتری در سرطان معده پرداخته‌اند و به این نتیجه رسیده‌اند که مدل پارامتری لگ‌نرمال بهترین برازش را داشته است، هم‌چنین اشاره شده که فرض تناسب خطرات جهت به کارگیری مدل کاکس در این بررسی برقرار نبوده است(۱۸). در مطالعه دیگری، پورحسینقلی و همکاران با بکارگیری مدل‌های شتابدار زمان شکست در مقایسه با مدل کاکس، بر برازش بهتر مدل‌های نمایی و لگ‌نرمال در برآورد عوامل پیش آگهی کننده بقا در سرطان معده تاکید کرده‌اند(۱۶) که مدل پیشنهادی و برازش داده شده در مطالعات Hrbe و پورحسینقلی با مدل برازش داده شده در این مطالعه برابر است و به این نتیجه رسیدند که لگ‌نرمال کاراترین مدل بوده است. هم‌چنین در مطالعه پورحسینقلی مانند مطالعه حاضر متغیر وضعیت متاستاز تومور به عنوان یک فاکتور موثر بر بقا بیماران در مدل نهایی باقی ماند.

می‌توان گفت اگرچه رگرسیون کاکس کاربردی‌ترین مدل در تحلیل بقا است اما مدل‌های پارامتریک در برخی شرایط خاص مانند زمانی که از توزیع زمان بقا اطلاعاتی دردست است یا روند بین داده‌ای زمان بقا، حاکی از توزیع خاصی بین آن ها است یا زمانی که فرض متناسب بودن مخاطرات برقرار نیست و در مواردی که موارد سانسور شده نسبتا کم باشد، می‌توانند مناسب‌تر باشند و نتایج منطقی و قابل قبولی را ارائه دهند. در مدل‌های زمان شکست شتابیده، خطر نسبی دارای تفسیری مشابه نسبت بخت در رگرسیون کاکس است، هم‌چنین در مدل‌های پارامتریک از روش درست‌نمایی ماکزیمم برای برآورد پارامترهای مجهول استفاده می‌شود و این تکنیک و تفسیر آن برای پژوهشگران آسان‌تر است.

سپاسگزاری

در پایان از همکاری صمیمانه کارکنان مرکز تحقیقات سرطان کلینیک تخصصی طوبی و خانواده محترم بیمارانی که ما را در جمع‌آوری اطلاعات این مقاله یاری رساندند، تشکر و قدردانی به عمل می‌آید.

References

1. Lee E, Wang J. Statistical Methods for Survival Data Analysis. 3th ed. New York: John Wiley& Sons Inc; 2003.
2. Klein J, Moeschberger M. Survival Analysis: Techniques for censored and truncated data. 2th ed. New York: Springer; 1997.
3. Cox DR, Oakes D. Analysis of survival data. London: CRC Press; 1984.
4. Kleinbaum D. Survival analysis: A Self-Learning Text. New York: Springer; 1996.
5. Oakes D. Comparison of models for survival data. Stat Med 1983; 2(2): 305-311.
6. Hougaard Ph. Analysis of multivariate survival data. New York: Springer; 2000.
7. Saneie H, Noori K. Analysis of survival data. Tehran: Andishmand; 2001.
8. Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. Int J Cancer 2010; 127(12): 2893-2917.
9. Baghestani Ar, Hajizadeh E, Fatemi SR. Application of Bayes method in determining of the risk factors on the survival rate of

gastric cancer patients. Koomesh 2010; 11(2): 129-132 (Persian).
10. Kolahdoozan S, Sadjadi A, Radmard AR, Khademi H. Five common cancers in Iran. Arch Iran Med 2010; 13(2): 143-146.
11. Akaike H .A new look at the statistical model identification. IEEE Trans Automatic Control 1974; 19(6): 716-723.
12. Ngandu NH. An empirical comparison of statistical tests for assessing the proportional Hazards Assumptionof cox's Model. Stat Med 1997; 16(6): 611-626.
13. Yazdani-Charati J, Janbabaei G, Etemadinejad S, Sadeghi S, Haghighi F. Survival of patients with stomach adenocarcinoma in North of Iran. Gastroenterol Hepatol Bed Bench 2014; 7(4): 211-217.
14. Alizadeh A, Mohammadpour R, Barzegar M. Comparing Cox Model and Parametric Models in Estimating the Survival Rate of Patients with Prostate Cancer on Radiation Therapy. J Mazandaran Univ Med Sci 2013; 23(100): 21-29.
15. Nardi A, Schemper M. Comparing Cox and parametric models in clinical studies. Stat Med 2003; 22(23): 3597-3610.
16. Pourhoseingholi MA, Hajizadeh E, Moghimi Dehkordi B, Safaee A, Abadi A, Zali MR. Comparing Cox regression and parametric models for survival of patients with gastric carcinoma. Asian Pac J Cancer Prev 2007; 8(3): 412-416.
17. Moghimi-Dehkordi B, Safaee A, Pourhoseingholi MA, Fatemi R, Tabeie Z, Zali MR. Statistical comparison of survival models for analysis of cancer data. Asian Pac J Cancer Prev 2008; 9(3): 417-420.
18. Orbe J, Ferreira E, Nunez-Anton V. Comparing proportional hazards and accelerated failure time models for survival analysis. Stat Med 2002; 21(22): 493-510.