

مدل وایبل با اثرات شکنندگی در تحلیل بقای مبتلایان به سرطان کولورکتال

امل ساکی مالچی^۱، ابراهیم حاجی‌زاده^۱، کامبیز احمدی^۲
^۱ گروه آمار زیستی، دانشگاه تربیت مدرس
^۲ گروه آمار زیستی، دانشگاه علوم پزشکی اهواز

تاریخ دریافت: ۱۳۹۱/۱/۳۰ تاریخ آخرین بازنگری: ۱۳۹۱/۵/۲۱

چکیده: مدل‌های تحلیل بقا معمولاً براساس فرض همگن بودن جامعه مورد مطالعه قرار می‌گیرند. این در حالی است که به دلیل اثرات تصادفی فردی غیرقابل مشاهده، چنین فرضی اغلب واقع‌گرایانه نیست. در واقع عدم در نظر گرفتن اثرات فردی در تحلیل بقا منجر به نتایج غیرواقعی می‌شود. لذا در این حالت مدل‌های آمیخته با اثرات تصادفی پیشنهاد می‌شوند که در تحلیل بقا به مدل‌های شکنندگی مشهور هستند. در این مقاله توزیع خانواده واریانس توانی به عنوان خانواده کلی و توزیع‌های گاما و وارون گوسی به عنوان دو حالت خاص برای اثرات شکنندگی تصادفی معرفی و ارزیابی می‌شوند. سپس با استفاده از مدل‌های شکنندگی پارامتری خطرات متناسب با توزیع وایبل برای مخاطره پایه و توزیع گاما و وارون گوسی برای اثرات شکنندگی، داده‌های مربوط به بقای مبتلایان به سرطان کولورکتال تحلیل شده‌اند.

واژه‌های کلیدی: تحلیل بقا، اثرات فردی، مدل‌های شکنندگی، توزیع وایبل، توزیع خانواده واریانس توانی.

آدرس الکترونیک مسئول مقاله: ابراهیم حاجی‌زاده، hajizadeh@modares.ac.ir
کد موضوع بندی ریاضی (۲۰۰۰): ۶۲N۰۱

مدل‌های معمول و اصلی تحلیل بقا بر اساس فرض همگن بودن جامعه مورد بررسی استوار هستند، به عبارت دیگر فرض استقلال و هم‌توزیع بودن زمان بقای افراد جامعه بر اساس متغیرهای مورد پژوهش مد نظر است. حال آنکه در بسیاری از مطالعات بیولوژیکی، بالینی و اپیدمیولوژی جامعه مورد نظر ناهمگن است و مشاهداتی وجود دارند که در آن‌ها افراد به صورت جدی با یکدیگر تفاوت دارند. ارزیابی ناهمگنی بسیار مشکل و در عین حال از اهمیت زیادی برخوردار است. گاهی ناهمگنی منجر به نتایج غیرمنتظره از جمله نامتناسب و کاهش بودن توابع مخاطره می‌شود، که به دلیل در نظر نگرفتن عوامل غیرقابل مشاهده ایجاد کننده ناهمگنی در جامعه مورد بررسی است. معمولاً این عوامل، اثرات فردی هستند که بوسیله متغیرهای کمکی معلوم قابل اندازه‌گیری نیستند. برای حل این مشکل در تحلیل بقا، مدل‌های اثرات تصادفی تحت عنوان مدل‌های شکنندگی^۱ در دهه‌های اخیر توسط هاسمر و لمشو (۱۹۹۹)، هوگارد (۲۰۰۰) و مچبرگر (۲۰۰۳) رواج یافته‌اند. بنابراین مدل‌های اثر تصادفی یا شکنندگی در مطالعات آماری برای در نظر گرفتن ویژگی‌های فردی اندازه‌گیری نشده مانند عوامل ژنتیکی و محیطی که منجر به ناهمگنی جامعه می‌شوند، بکار می‌روند. از آنجا که نرخ مخاطره نمی‌تواند مقادیر منفی اختیار کند، متغیر اثر تصادفی (شکنندگی) که به عنوان اثر عوامل ناشناخته در مدل مخاطره مطرح می‌شود، باید دارای توزیعی با تکیه گاه مثبت باشد (هاسمر و لمشو، ۱۹۹۹). کلاین و مچبرگر (۲۰۰۳) ایده اساسی مدل‌های شکنندگی را به این صورت شرح داده‌اند، که افراد با شکنندگی بالا زودتر از افرادی با شکنندگی کمتر دچار وقوع حادثه (مرگ) می‌شوند. بنابراین نرخ وقوع در ابتدای مطالعه افزایش یافته و بعد از رسیدن به ماکسیمم مقدار خود، روند کاهشی می‌یابد. به عبارتی تابع نرخ مخاطره جامعه تک مدی خواهد شد. بنابراین برآورد نرخ مخاطره بدون در نظر گرفتن اثرات شکنندگی منجر به آریبی برآورد توابع مخاطره می‌شود.

اصطلاح شکنندگی برای اولین بار توسط وایبل و همکاران (۱۹۷۹) برای بیان تفاوت بین افراد در معرض خطر در داده‌های مرگ و میر معرفی شد. لنکستر (۱۹۷۹) نیز زمان بیکاری را با استفاده از اثر تصادفی مورد بررسی قرار داده و مدل خطرات متناسب آمیخته^۲ را در مطالعات اقتصادی رایج کرد. توزیع خانواده واریانس توانی^۳ اولین بار توسط هوگارد (۱۹۸۶)

^۱ Frailty model

^۲ Mixed proportional hazard (MPH)

^۳ Power variance function distribution

برای ارائه راه حل مسئله ناهمگنی پیشنهاد شد. سپس مدل‌های شکنندگی در مطالعات سن در زمان مرگ توسط زلترمن (۱۹۹۲)، برای دوره بیکاری توسط مک آل (۱۹۹۴)، بارداری خانم‌ها توسط آلن (۱۹۸۷) و مهاجرت توسط لیندستورم (۱۹۹۶) مورد استفاده قرار گرفتند.

۲ مدل‌های شکنندگی

در یک چارچوب تابع مخاطره ضربی، متغیر تصادفی به صورت ضربی در تابع مخاطره پایه نمایان می‌شود. متغیر اثر تصادفی غیرمنفی Z یک اثر غیر قابل مشاهده و دارای تابع چگالی احتمال $f(z)$ با میانگین ۱ و واریانس σ^2 است. این پیش فرض به عنوان شرط استاندارد اثر شکنندگی نیز نامیده می‌شود. پارامتر σ^2 به عنوان اندازه ناهمگنی افراد جامعه در خطر پایه‌شان تفسیر می‌شود. تحت مدل‌های شکنندگی، توابع بقا و مخاطره به دو صورت مدل‌های شرطی و مدل‌های غیرشرطی (کناری) قابل تحلیل و تفسیر هستند.

۱.۲ توابع بقا و مخاطره شرطی

در مدل‌های شکنندگی فرض می‌شود که زمان‌های بقا به شرط اثر تصادفی مستقل هستند و توابع بقا و مخاطره شرطی به صورت زیر بیان می‌شوند:

$$h_i(t) = h(t|z_i) = z_i h_0(t) \exp(-X\beta)$$

$$S_i(t) = S(t|z_i) = \exp\left\{-\int_0^t h(s|z_i) ds\right\} = (S(t))^{z_i}$$

۲.۲ توابع بقا و مخاطره حاشیه‌ای

با انتگرال‌گیری از توابع بقا و مخاطره شرطی روی اثرات تصادفی، توابع کناری و غیرشرطی به دست می‌آیند که بیانگر توابع بقا و نرخ مخاطره جامعه هستند. معمولاً توابع انتگرال حاصل برای توابع کناری پیچیده هستند و به آسانی قابل ساده شدن نیستند. بنابراین برای سهولت محاسبات از تبدیلات لاپلاس استفاده می‌شود.

$$S(t) = E\{S(t|Z)\} = E\{e^{-ZH_0(t)}\} = L(H_0(t)) \quad (1)$$

$$h(t) = -h_0(t) \frac{\frac{d}{dt} [L(H_0(t))]}{L(H_0(t))} \quad (2)$$

چون $\frac{L(H_o(t))}{L(H_o(t))}$ بر حسب t کاهشی است، نرخ مخاطره جامعه نسبت به نرخ مخاطره فردی تابعی نزولی خواهد بود. زیرا افراد با شکنندگی بالا در ابتدای مطالعه حادثه مورد نظر را تجربه می‌کنند و افرادی که در مطالعه باقی می‌مانند بالطبع افرادی با شکنندگی پایین با نرخ مخاطره‌ی کمتر هستند. بنابراین نرخ مخاطره جامعه برخلاف نرخ مخاطره فردی که در اغلب اوقات تابعی صعودی است، تابعی تک مدی خواهد بود.

۳ مدل شکنندگی توزیع واریانس توانی

یک خانواده تعمیم یافته توزیع‌های شکنندگی که شامل توزیع‌های گاما و وارون گاوسی است، خانواده‌ی توزیع‌های واریانس توانی است. این توزیع دارای دو یا سه پارامتر $\lambda > 0, \mu > 0, \lambda \leq 1$ است. تابع چگالی احتمال آن به صورت (وینوگراف، ۲۰۰۴)

$$f(z) = e^{-\lambda(1-\gamma)\left(\frac{z}{\mu} - \frac{1}{\gamma}\right)} \times \frac{1}{\pi} \sum_{\kappa=1}^{\infty} (-1)^{\kappa+1} \frac{(\lambda(1-\gamma))^{\kappa(1-\gamma)} \mu^{\kappa\gamma} \Gamma(\kappa\gamma + 1)}{\gamma^{\kappa} \kappa!} z^{-\kappa\gamma-1} \sin(\kappa\gamma\pi)$$

است، که تحت شرط استاندارد $1 = E(Z) = \mu$ و $\sigma^2 = Var(Z) = \frac{\mu^2}{\lambda} = \frac{1}{\lambda}$ تبدیل لاپلاس آن به صورت

$$L(u) = \exp\left\{\frac{1-\gamma}{\gamma\sigma^2} \left(1 - \left(1 + \frac{\sigma^2 u}{1-\gamma}\right)^\gamma\right)\right\} \quad (3)$$

است. با استفاده از (۱)، (۲) و (۳)، توابع بقا و مخاطره غیرشرطی مدل شکنندگی خانواده توزیع توانی به صورت

$$S(t) = \exp\left\{\frac{1-\gamma}{\gamma\sigma^2} \left(1 - \left(1 + \frac{\sigma^2 H_o(t)}{1-\gamma}\right)^\gamma\right)\right\}$$

$$h(t) = h_o(t) \left(1 + \frac{\sigma^2}{1-\gamma} H_o(t)\right)^{\gamma-1}$$

حاصل می‌شوند. به ازای $\gamma = 0$ مدل شکنندگی گاما با توزیع شکنندگی $\Gamma\left(\frac{1}{\sigma^2}, \frac{1}{\sigma^2}\right)$ به دست می‌آید. همچنین به ازای $\gamma = 0.5$ توزیع شکنندگی وارون گاوسی حاصل می‌شود. این دو توزیع، مدل‌های ویژه شکنندگی در تحلیل داده‌های بقا را به خود اختصاص داده‌اند.

۱.۳ مدل شکنندگی گاما پارامتری

توزیع انعطاف‌پذیر گاما به دلیل محاسباتی و تحلیلی به‌طور وسیعی در توزیع‌های آمیخته کاربرد دارد. تمامی استدلال‌هایی که برای مناسب بودن توزیع گاما وجود دارد، بر پایه جنبه محاسباتی و ریاضی آن است. بر اساس فرض استاندارد توزیع‌های شکنندگی که دارای امید ریاضی یک هستند، توزیع گاما به صورت

$$f(z) = \frac{\sigma^{-\frac{1}{\gamma}}}{\Gamma(\sigma^{-\frac{1}{\gamma}})} z^{\frac{1}{\sigma^{\frac{1}{\gamma}}}-1} \exp\left(-\frac{z}{\sigma^{\frac{1}{\gamma}}}\right)$$

است. در صورتی که توزیع وایبل برای مخاطره پایه در نظر گرفته شود، توابع بقا و مخاطره غیرشرطی با استفاده از (۱) و (۲) به صورت

$$S(t) = (1 + \sigma^{\frac{1}{\gamma}} (\lambda t^{\gamma}))^{-\frac{1}{\sigma^{\frac{1}{\gamma}}}}$$

$$h(t) = \frac{\lambda \gamma t^{\gamma-1}}{1 + \sigma^{\frac{1}{\gamma}} (\lambda t^{\gamma})}$$

حاصل می‌شود.

۲.۳ مدل شکنندگی وارون گاوسی پارامتری

توزیع شکنندگی وارون گاوسی همانند توزیع گاما دارای فرم بسته‌ای برای توابع بقا و مخاطره غیرشرطی است. به همین دلیل این توزیع نیز برای بسیاری از محققان جالب و پرکاربرد است. تابع چگالی احتمال این توزیع بدون در نظر گرفتن محدودیت پارامترها بر پایه فرض اصلی شکنندگی به صورت

$$f(z) = \frac{\sqrt{\lambda}}{\sqrt{2\pi} z^{\frac{3}{2}}} \exp\left\{-\frac{\lambda}{2\mu^2 z} (z - \mu)^2\right\} \quad \mu > 0, \lambda > 0$$

است و بر اساس فرض شکنندگی $\mu = 1$ و $\sigma^{\frac{1}{\gamma}} = \frac{1}{\lambda}$ اگر تابع مخاطره پایه دارای توزیع وایبل باشد، توابع غیرشرطی عبارتند از

$$S(t) = \exp\left\{\frac{1}{\sigma^{\frac{1}{\gamma}}}(1 - \sqrt{1 + 2\sigma^{\frac{1}{\gamma}}(\lambda t^{\gamma})})\right\}$$

$$h(t) = \lambda \gamma t^{\gamma-1} (1 + 2\sigma^{\frac{1}{\gamma}}(\lambda t^{\gamma}))^{-1/2}$$

۴ برآورد پارامترها

اگر T_i زمان بقای فرد i ام و C_i زمان سانسور شدن باشند، آنگاه متغیرهای تصادفی قابل مشاهده عبارتند از $y_i = \min(T_i, C_i)$ و $\delta_i = I(T_i \leq C_i)$ ، که در آن $I(\cdot)$ تابع نشانگر وقوع حادثه مورد نظر است.

مدل‌های شکنندگی مخاطرات متناسب پارامتری جزء مدل‌های تعمیم‌یافته غیرخطی هستند، که روش درست‌نمایی سلسله مراتبی یکی از روش‌های درست‌نمایی جامع برای این مدل‌ها است که به روش درست‌نمایی h معروف است (نلدر و لی، ۱۹۹۶)، به فرم

$$h = \sum_{i=1}^n (\log f(y_i | z_i; \beta, \theta) + \log f(z_i; \theta)) = \sum_{i=1}^n (\ell_1 + \ell_2)$$

است، که در آن

$$\ell_1 = \{(h(y_i | z_i))\}^{\delta_i} \exp\{-H(y_i | z_i)\}$$

$f(t | z; \beta, \theta)$ تابع چگالی شرطی t به شرط اثر تصادفی z ، $f(z; \theta)$ تابع چگالی اثر تصادفی، β اثرات ثابت، θ پارامتر پراکندگی و θ پارامتر اثر تصادفی است.

بر حسب نوع استنباط (استنباط برای اثرات تصادفی یا اثرات ثابت) می‌توان تابع درست‌نمایی را به دو صورت مقید و کناری تطبیق داد. تابع درست‌نمایی مقید با حذف اثرات ثابت β به عنوان اثرات مزاحم به دست می‌آید در حالی که تابع درست‌نمایی کناری با انتگرال‌گیری بر روی اثر تصادفی به عنوان پارامتر مزاحم، به صورت

$$L = \log \int \exp(h) dz$$

حاصل می‌شود. بنابراین

$$L(\beta, \theta) = \prod_{i=1}^n \int f(y_i | z_i) f(z_i, \theta) dz_i$$

$$L(\beta, \theta) = \int \prod_{i=1}^n (z_i h_0(y_i) e^{\beta X_i})^{\delta_i} \exp(-z_i H_0(y_i) e^{\beta X_i}) f(z_i, \theta) dz_i$$

این تابع درست‌نمایی معمولاً دارای فرم بسته نیست، بنابراین به طور معمول از روش‌های عددی استفاده می‌شود. روش مربع گاوس هرمیت یکی از روش‌های متداول عددی است که در نرم‌افزار SAS از آن استفاده می‌شود. این روش عددی حل انتگرال دارای یک محدودیت

است، که تنها برای اثرات تصادفی با توزیع نرمال قابل محاسبه است. در این روش برای اثرات تصادفی غیرنرمال از تبدیل انتگرالی احتمال استفاده می‌شود.

در این روش فرض می‌شود $a_i \sim N(0, 1)$ و $u_i = \Phi(a_i)$ ، که در آن Φ تابع توزیع تجمعی نرمال و u_i دارای توزیع $U(0, 1)$ است. با توجه به این قاعده $F(z_i)$ هم دارای توزیع $U(0, 1)$ است، بنابراین $z_i = F^{-1}(\Phi(a_i))$ همان اثر تصادفی غیرنرمال خواهد بود. در نتیجه

$$L(\beta, \theta) = \prod_{i=1}^n \int f(y_i | F^{-1}(\Phi(a_i))) \Phi(a_i) da_i$$

به این ترتیب انتگرال حاصل قابل محاسبه با روش مربع گاوس هریمیت است.

۵ تحلیل داده‌های بقای مبتلایان به سرطان کولورکتال

در سال‌های اخیر مطالعات همه گیرشناسی بیانگر سرعت رو به رشد نرخ ابتلا به سرطان کولورکتال در ایران هستند. بنابراین به عنوان یک مسئله مهم در بهداشت عمومی و تحقیقات سرطان کشور مطرح است. در این مطالعه ۷۳۹ بیمار مبتلا به سرطان کولورکتال ثبت شده در مرکز تحقیقات گوارش و کبد دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، به کمک مدل‌های مورد بحث، مورد تحلیل قرار گرفتند. مدت زمان بقای بیماران از زمان تشخیص بیماری آن‌ها تا اول مهر ماه ۱۳۸۶ بر حسب ماه تعیین گردید، که در این زمان افراد یا پیشامد مرگ را تجربه نموده و یا زنده مانده‌اند (سانسور راست). از این تعداد بیمار ۵۲۶ نفر (۷۱/۲٪) مرد و ۲۱۳ (۲۸/۸٪) زن بودند. سن تشخیص بیماری بین ۲۰-۸۸ سال با میانگین \pm انحراف معیار، ۱۲/۸۵ \pm ۵۹/۷ می‌باشد. زمان بقای بیماران از زمان تشخیص بیماری تا زمان وقوع پیشامد (مرگ) یا سانسور شدن (پایان مطالعه) بر حسب ماه در نظر گرفته شده است. میانگین بقا \pm انحراف معیار به ترتیب برابر ۳/۴ \pm ۴۲/۴۶ است و احتمال بقای ۵ ساله بیماران برابر ۶۳/۳٪ است. پارامترهای اندازه‌گیری شده برای افراد به ترتیب وضعیت تهاجم یافت ناحیه‌ای^۴، که بر حسب بافت‌های مجاور تعریف می‌شود، به عنوان مثال T4 دورترین بافت به بافت سرطانی تعریف می‌شود. غدد لنفاوی مثبت^۵، که بر حسب تعداد غدد درگیر بیان می‌شود، وضعیت متاستاز^۶،

^۴ Pathologic Primary Tumor

^۵ Pathologic Regional Lymph Nodes

^۶ Pathologic Distant Metastasis

جدول ۱: نتایج حاصل از سه مدل مخاطره وایبل و مدل‌های با اثرات شکنندگی گاما و وارون گاوسی

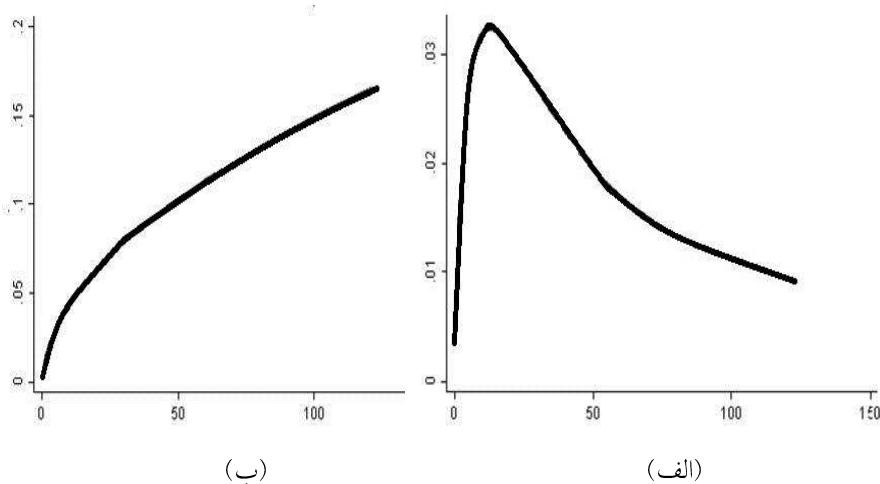
وضعیت	وایبل			مدل مخاطره		
	برآورد خطای نسبت معیار خطر	متناسب با اثر شکنندگی گاما	متناسب با اثر وارون گاوسی	برآورد خطای نسبت معیار خطر	متناسب با اثر شکنندگی گاما	متناسب با اثر وارون گاوسی
تهاجم بافت ناحیه‌ای ^۱						
T4	۰/۶۷	۱۹/۰	۱/۹۶	۰/۷۵	۰/۲۹	۰/۸۱
T3	۰/۳۲	۰/۲۳	۰/۱۷	۰/۳۴	۰/۳۴	۰/۳۷
T2	۰/۴۳	۰/۳۵	۰/۶۴	۰/۷۵	۰/۴۷	۰/۴۶
متاستاز غدد لنفاوی ^۲						
۳ غدد درگیر	۰/۳۳	۰/۲۸	۰/۷۲	۰/۱۵	۰/۴۱	۰/۳۸
۲ غده درگیر	۰/۱۹	۰/۱۸	۰/۸۳	۰/۱۸	۰/۲۸	۰/۲۶
۱ غده درگیر	۰/۱۶	۰/۲۲	۱/۱۷	۰/۱۲	۰/۳۲	۰/۱۵
وضعیت متاستاز ^۳	۰/۴۲	۰/۱۵	۱/۵۳	۰/۷۳	۰/۲۶	۰/۶۳
شاخص توده بدن ^۴						
BMI < ۲۰	۰/۶۰	۰/۵۹	۰/۵۵	۰/۹۵	۰/۷۵	۰/۸۸
۲۵ < BMI ≤ ۳۰	۰/۳۹	۰/۳۱	۰/۶۸	۰/۵۴	۰/۳۹	۰/۵۳
۱۸/۵ < BMI ≤ ۲۵	۰/۰۲	۰/۱۳	۰/۹۸	۰/۰۴	۰/۱۹	۰/۰۴
سابقه فامیلی ^۵	۰/۱۹	۰/۱۴	۰/۸۳	۰/۲۱	۰/۲۱	۰/۲۳
اولین پروتکل درمانی ^۵	۰/۴۰	۰/۱۵	۱/۴	۰/۵۴	۰/۲۴	۰/۴۹
نوع هیستوپاتولوژی ^۶						
سایر هیستوپاتولوژی	۰/۱۶	۰/۱۷	۱/۱۸	۰/۲۰	۰/۲۵	۰/۱۹
نگین انگشتی	۰/۵۷	۰/۲۸	۰/۵۶	۰/۶۹	۰/۳۸	۰/۷۱
سن زمان تشخیص	۰/۰۲	۰/۰۱	۱/۰۲	۰/۰۳	۰/۰۷	۰/۰۲
پارامتر شکل (p)	۱/۱۲	۰/۰۵	-	۱/۵۴	۰/۱۳	۱/۴۶
لگاریتم پارامتر شکل	۰/۱۱	۰/۰۴۶	-	۰/۴۳	۰/۰۸۷	۰/۹۳
واریانس اثر شکنندگی	-	-	-	۱/۲۷	۰/۳۹	۲/۰۷
درست‌نمایی نسبی	۹۳/۵	-	-	۹۳/۰۴	-	۹۳/۰۸
ملاک آکائیک	۵۷۳۱۳۳۵	۹۸۱۱۳۱۸	۲۱۳۲۳			

شاخص توده بدن^۴، سابقه فامیلی، پروتکل درمانی (جراحی یا شیمی درمانی) مورد استفاده، بافت توده و سن تشخیص بیماری است. در تحلیل داده‌ها T1 در وضعیت تنها ناحیه‌ای، عدم درگیری در غدد لنفاوی، عدم وجود متاستاز، شاخص توده بدن کمتر از ۱۸/۵، جراحی و آدنوکارسینوما در هیستوپاتولوژی به عنوان رده‌های مرجع هستند. داده‌های مطرح با مدل وایبل، مدل وایبل با توزیع شکنندگی گاما و مدل وایبل با توزیع شکنندگی وارون گاوسی ارزیابی شدند و نتایج در جدول ۱ ارائه شده‌اند.

بر اساس یافته‌های حاصل از سه مدل برای بیماران مبتلا به سرطان کولورکتال، وضعیت تنها ناحیه‌ای، وضعیت متاستاز، اولین پروتکل درمانی و سن در زمان تشخیص با احتمال بقا رابطه معنی دار دارند ($p < ۰/۰۵$). خطر مرگ برای افرادی که دارای وضعیت

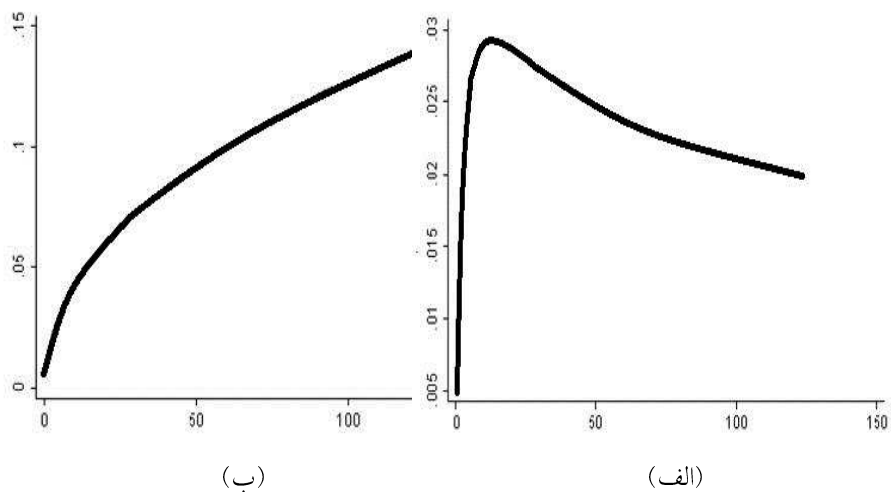
^۴ Body Mass Index

تهاجم به بافت‌های دورتر هستند، ۲ برابر افرادی است که وضعیت تهاجم در نزدیکترین بافت ناحیه‌ای است. همچنین افرادی که متاستاز به ارگان‌های دیگر دارند، دارای خطر مرگ تقریباً ۱/۵ تا ۲ برابری نسبت به افراد دیگر هستند. اولین پروتکل درمانی به عنوان یک عامل موثر در بقای افراد، بیانگر بالاتر بودن احتمال بقا برای افرادی است که اولین پروتکل درمانی آن‌ها جراحی بوده است. همچنین هر چه سن تشخیص بیماری بالاتر باشد، احتمال بقای افراد کمتر است.



شکل ۱: تابع مخاطره (الف) کناری، (ب) شرطی مدل وایبل با توزیع شکنندگی گاما

براساس واریانس توزیع‌های شکنندگی، نتایج حاصل بیانگر وجود پراکنندگی معنی‌دار بین افراد مورد بررسی هستند. زیرا آزمون واریانس در توزیع شکنندگی ($H_0: \sigma^2 = 0$) معنی‌دار شده است ($p < 0/001$). پارامتر شکل توزیع وایبل در سه مدل بزرگتر از ۱ است که نشان دهنده صعودی بودن نرخ مخاطره فردی (شکل‌های ۱.۱ و ۲.۱) و تک مدی بودن نرخ مخاطره جامعه (شکل‌های ۱.۲ و ۲.۲) است. براساس معیار آکائیک مدل وایبل با توزیع شکنندگی گاما برازش بهتری را برای داده‌ها نشان می‌دهد ($AIC = 1318/98$). همچنین مدل با شکنندگی وارون گاوسی نیز مقدار آکائیک کمتری ($AIC = 1323/2$) نسبت به مدل وایبل بدون اثر شکنندگی ($AIC = 1335/57$) دارد، که بیانگر این است که لحاظ کردن ناهمگنی بین افراد، منجر به بهبود مدل می‌شود.



شکل ۲: تابع مخاطره (الف) کناری، (ب) شرطی مدل وایبل با توزیع شکنندگی وارون گاوسی

۶ بحث و نتیجه گیری

در این مطالعه برای تحلیل داده‌های سرطان کولورکتال از مدل‌های شکنندگی برای تعدیل ناهمگنی استفاده شده است. نتایج حاصل از مقایسه مدل‌های با توزیع شکنندگی و بدون توزیع شکنندگی در برازش داده‌های افراد مبتلا به سرطان کولورکتال نشان‌دهنده این است که با وجود استفاده از متغیرهای کمکی معلوم، هنوز هم بین افراد ناهمگنی وجود دارد. دلیل ناهمگنی بین افراد نیز ناشی از متغیرهای فردی، ژنتیکی و محیطی است که اثر مهمی در بروز سرطان دارد. همچنین متغیری مانند کیفیت زندگی افراد نیز می‌تواند نقش مهمی در بقای افراد مبتلا به سرطان داشته باشد. بنابراین وجود این متغیرهای اندازه‌گیری نشده می‌تواند منشأ اساسی ناهمگنی باشد. موضوع اینکه سرطان تا چه حد به دیواره روده، غدد لنفاوی یا اندام‌های دیگر سرایت کرده باشد، از مهمترین پیش‌آگهی‌های بیماری هستند که مطالعات مختلفی در این راستا وجود دارند که این موضوع را تایید می‌کنند، از بین آن‌ها می‌توان به مطالعات شایانفر و همکاران (۲۰۰۹) و مقیمی و همکاران (۲۰۰۸) اشاره کرد. مدل‌های برازش شده در این مطالعه نیز معنی‌دار بودن دو متغیر سرایت به دیواره روده (بافت ناحیه‌ای) و متاستاز به اندام‌های دیگر را نشان می‌دهند.

سن در زمان تشخیص بیماری نیز متغیری است که در مطالعه مولایی و همکاران (۲۰۱۰) به معنادار بودن تاثیر آن در زمان بقا اشاره شده است. اما مطالعاتی نیز وجود دارند که به عدم تاثیر سن زمان تشخیص در بقای بیماران اشاره دارند (صفایی و همکاران، ۲۰۰۹). البته شاید این نتایج متناقض به دلیل نقاط برش مختلف سن در مطالعات مختلف یا به دلیل ناحیه درگیر سرطان (کولون یا رکتال) باشد. در آخوند و همکاران (۱۳۹۰) و اصغری و همکاران (۱۳۸۹) که نواحی درگیر به طور مجزا ارزیابی شده‌اند، سن زمان تشخیص بیماری یکی از عوامل پیش‌آگهی در سرطان کولون شناسایی شده است. پروتکل‌های درمانی نیز برای محققان بالینی بسیار حائز اهمیت هستند و در این مطالعه نیز رابطه معنی داری را با زمان بقای بیماران نشان می‌دهد.

بررسی مدل‌ها نشان می‌دهد که متغیرهای معنی‌دار در سه مدل مشابه هستند، اما اثرات آن‌ها در مدل وایبل بدون اثرات شکنندگی، کمتر از دو مدل دیگر با اثرات شکنندگی هستند. این امر ممکن است ناشی از آریبی نتایج باشد که به دلیل عدم تعدیل ناهمگنی در تحلیل داده‌ها رخ می‌دهد. با مقایسه دو مدل شکنندگی گاما و وارون گاوسی می‌توان بیان کرد که مدل گاما بر اساس معیار آکائیک مدل بهتری برای داده‌های مورد تحلیل است.

بر اساس سون و چانگ (۲۰۰۶ و ۲۰۰۷) یکی از مزیت‌های مهم مدل‌های شکنندگی لحاظ کردن ناهمگنی ناشی از عدم اندازه‌گیری متغیرهای مهم فردی و محیطی است، که منجر به کاهش آریبی برآوردها می‌شود. در سال‌های اخیر با توجه به رشد روزافزون سرعت محاسبات با استفاده از نرم‌افزارهای آماری پیشرفته، بحث وابسته به زمان بودن اثرات شکنندگی، با در نظر گرفتن تغییر شرایط بالینی افراد در طی مطالعه، مورد توجه قرار گرفته است. برای بررسی جزئیات بیشتر این مدل‌ها به ماندا و میر (۲۰۰۵) و پرپرگلو و هاولینجن (۲۰۰۶) مراجعه شود.

تقدیر و تشکر

نویسندگان مقاله کمال تشکر و قدردانی را از داوران محترم مجله که با پیشنهادهای ارزنده خود باعث بهبود مقاله شدند، دارند.

مراجع

- آخوند، م.، کاظم‌نژاد، الف.، حاجی‌زاده، الف.، فاطمی، ر. و قنبری‌مطلق، ع. (۱۳۹۰)، عوامل موثر بر بقای بیماران مبتلا به سرطان کولورکتال با استفاده از توابع مفصل، مجله اپیدمیولوژی ایران، ۶، ۴۹-۴۰.
- اصغری جعفرآبادی، م.، حاجی‌زاده، الف.، کاظم‌نژاد، الف. و فاطمی، ر. (۱۳۸۹)، مقایسه اثر عوامل خطر شاخص توده بدنی، مرحله پاتولوژیک و عوامل وراثتی بر بقا بین سرطان‌های کولون و رکتال: مدل شکنندگی مخاطره‌های رقیب، مجله اپیدمیولوژی ایران، ۵، ۴۹-۳۵.
- Aalen, O. (1987), Two Examples of Modeling Heterogeneity in Survival Analysis, *Scandinavian Journal of Statistics*, 14, 19-25.
- Akhoond, M., Kazemnejad, A., Hajizadeh, E., Fatemi, R. and Motlagh, A. (2011), Investigation of Influential Factors Affecting Survival Rate of Patients with Colorectal Cancer using Copula Function, *Iranian Journal of Epidemiology*, 6, 40-49.
- Asghari, M., Hajizadeh, E., Kazemnejad, A. and Fatemi, R. (2010), Comparison the Role of BMI, Pathologic Stage and Hereditary Related Factors on Survival between Colon and Rectal Cancers: Frailty Competing Risks Model, *Iranian Journal of Epidemiology*, 6, 35-49.
- Cui, J., Forbes, A., Kirby, A., Marschner, I., Simes, J., West, M. and Tonkin, A. (2008), Parametric Conditional Frailty Models for Recurrent Cardiovascular Events in the Lipid Study, *Clinical Trials*, 5, 565-574.
- Economou, P. and Caroni, C. (2005), Graphical Tests for the Assumption of Gamma and Inverse Gaussian Frailty Distributions, *Lifetime Data Analysis*, 11, 565-582.
- Hanagal, D. (2009), Modeling Heterogeneity for Bivariate Survival Data by Power Variance Function Distribution, *Journal of Reliability and Statistical Studies*, 2, 14-27.

- Hosmer, D. W. and Lemeshow, S. (1999), *Applied Survival Analysis*, John Wiley, New York.
- Hougaard, P. (1986), Survival Models for Heterogeneous Population Derived from Stable Distributions, *Biometrika*, **73**, 387-396.
- Hougaard, P. (2000), *Analysis of Multivariate Survival Data*, New York, Springer.
- Kheiri, S., Kimber, A. and Meshkani, M. (2007), Bayesian analysis of an inverse Gaussian Correlated Frailty Model, *Computational Statistics & Data Analysis*, **51**, 5317-5326.
- Klein, J. P. and Moeschberger, M. L. (2003), *Survival Analysis Technique for Censored and Truncated Data*, Springer, New York.
- Lancaster, T. (1979), Econometric Methods for the Duration of Unemployment, *Econometrica*, **47**, 939-956.
- Lindstrom, D. P. (1996), Economic Opportunity in Mexico and Return Migration from the United State, *Demography*, **33**, 49-60.
- Manda, S.O. and Meyer, R. (2005), Bayesian Inference for Recurrent Events Data Using Time Dependent Frailty, *Statistics in Medicine*, **24**, 1263-1274.
- McCall, B. P. (1994), Testing the proportional hazards assumption in the presence of unmeasured heterogeneity, *Journal of Applied Econometrics*, **9**, 321-334.
- Moghimi, B., Safaee, A. and Zali, M. (2008), Prognostic Factors in 1138 Iranian Colorectal Cancer Patients, *International Journal Colorectal Disease*, **23**, 683-688.
- Molaei, M., Mansoori, B. K., Ghiasi, S., Khatami, F. and Attarian, H. (2010), Colorectal Cancer in Iran: Immunohistochemical Profiles of Four Mismatch Repair Proteins, *International Journal Colorectal Disease*, **25**, 63-69.

- Perperoglou, A., Van Houwelingen H. C. and Henderson, R. (2006), A Relaxation of the Gamma Frailty (Burr) Model, *Statistics in Medicine*, **25**, 4253-4266.
- Safaei, A., Moghimi, B., Fatemi, R., Ghiasi, S. and Zali, M. (2009), Pathology and Prognosis of Colorectal Cancer, *Iranian Journal of Cancer Prevention*, **2**, 137-141.
- Shayanfar, N. and Shahzadi, S. Z. (2009), Immunohistochemical Assessment of Neuroendocrine Differentiation in Colorectal Carcinomas and Its Relation with Age, Sex and Grade Plus Stage, *Iranian Journal of Pathology*, **4**, 167-171.
- Sohn, S. Y., Chang, I. S. and Moon, T. H. (2007), Random Effects Weibull Regression Model for Occupational Lifetime, *European Journal of Operational Research*, **179**, 124-131.
- Sohn, S. Y., Yoon, K. B. and Chang, I. S. (2006), Random Effects Model for the Reliability Management of Modules of a Fighter Aircraft, *Reliability Engineering and System Safety*, **91**, 433-437.
- Vaupel, J. W., Manton, K. G. and Stallard, E. (1979), The Impact of Heterogeneity in Individual Frailty on the Dynamics of Mortality, *Demography*, **16**, 439-454.
- Vinogradov, V. (2004), On the Power Variance Family of Probability Distribution, *Communications in Statistics Theory and Methods*, **33**, 1007-1029.
- Zelterman, D. (1992). A Statistical Distribution with an Unbounded Hazard Function and its Application to a Theory from Demography, *Biometrics*, **48**, 807-818.
- Zhu, C. Q. (1998), Statistical Methods for Weibull Based Random Effects Models, The University of Surrey Citation, Thesis.