

# خودآموز تحلیل بقا

ویرایش سوم

تألیف:

دیوید جی. کلین بام

میشل کلین

ترجمه و تلخیص:

علی رضا سلطانیان

حبیب الله اسماعیلی

شادی قاسمی - نازنین فکری

نیلوفر جوانروح - محبوبه اخلاقی

رقيه پارسایی - الهام شعراف عیدگاهی

خودآموز تحلیل بقا

ویرایش سوم



ترجمه و تلخیص: علی رضا سلطانیان، حبیب الله اسماعیلی، شادی قاسمی، نازنین فکری، نیلوفر جوانروح، محبوبه اخلاقی، رقيه پارسایی، الهام شعراف

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ



دانشگاه علوم پزشکی مشهد

انتشارات دانشگاه علوم پزشکی مشهد، شماره ۴۱۰

# خودآموز تحلیل بقا

ویرایش سوم

تألیف:

دیوید جی. کلین بام

میشل کلین

ترجمه و تلخیص:

علی رضا سلطانیان

حیب الله اسماعیلی

شادی قاسمی - نازنین فکری

نیلوفر جوانروح - محبوبه اخلاقی

رقیه پارسایی - الهام شعرباف

سرشناسه : کلاین باوم، دیوید جی، ۱۹۴۱ - م.

Kleinbaum, David G.

عنوان و نام پدیدآور : خودآموز تحلیل بقا/ تالیف دیوید جی. کلینباوم، میشل کلین ؛ ترجمه و تلخیص علی رضا سلطانیان... [و دیگران] .  
مشخصات نشر : مشهد: دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی مشهد، انتشارات، ۱۳۹۶.  
مشخصات ظاهری : ۲۹۶ ص. : مصور، جدول، نمودار .  
فروست : انتشارات دانشگاه علوم پزشکی مشهد؛ ۴۱۰.  
شابک : 978-600-369-097-4

وضعیت فهرست نویسی : فیپا

یادداشت : عنوان اصلی : Survival analysis : a self-learning text, 3rd ed, c2012 .

یادداشت : ترجمه و تلخیص علی رضا سلطانیان، حبیب الله اسماعیلی، شادی قاسمی، نازنین فکری، نیلوفر جوانروح، محبوبه اخلاقی، رقیه پارسایی، الهام شعرفاف .  
موضوع : تحلیل بقا (زیست‌سنجی)

موضوع (Biometry) Survival analysis

شناسه افزوده : کلاین، میچل

شناسه افزوده Klein, Mitchel

شناسه افزوده : سلطانیان، علی رضا، ۱۳۵۱ - ، مترجم

شناسه افزوده : دانشگاه علوم پزشکی مشهد

رده بندی کنگره : ۳۸۵۳R / ت ۱۳۹۶ ک

رده بندی دیویی : ۶۱۰/۷۲۷

شماره کتابشناسی ملی : ۴۷۸۷۸۲۷



انتشارات دانشگاه علوم پزشکی مشهد، شماره ۴۱۰

## خودآموز تحلیل بقا

### ویرایش سوم

تألیف:

دیوید جی. کلین باوم

میشل کلین

ترجمه و تلخیص:

علی رضا سلطانیان

حبیب الله اسماعیلی

شادی قاسمی - نازنین فکری

نیلوفر جوانروح - محبوبه اخلاقی

رقیه پارسایی - الهام شعرفاف

وزیری، ۲۹۶ صفحه، ۳۲۰ نسخه، چاپ اول، تابستان ۹۵

امور فنی و چاپ: موسسه چاپ و انتشارات دانشگاه فردوسی مشهد

حق چاپ محفوظ ایست.

[evidence.ir](http://evidence.ir)

[t.me/irevidence](https://t.me/irevidence)

## بسمه تعالی

انتشارات دانشگاه علوم پزشکی مشهد - به عنوان یک نهاد علمی - فرهنگی، چاپ و نشر، کتابهای مورد استفاده استادان و دانشجویان رشته‌های علوم پزشکی را از وظایف اساسی خود می‌داند و بر آن است تا با انتشار متون مربوط به علوم پزشکی، هم بر اعتبار و اعتلای آنها بیفزاید و هم موجبات دل‌گرمی و شوق و نشاط امر تحقیق را در پی‌جویی‌های علمی فراهم آورد. به یقین چاپ و نشر آثار معتبر علمی، امکان دستیابی اهل تحقیق را به منابع مختلف و گوناگون علمی مورد نیاز به بهترین صورتی میسر و ممکن خواهد ساخت و راه را برای تحقیقات بعدی هموار خواهد کرد.

باید گفته شود که گستردگی فعالیتهای مربوط به نشر، در قلمرو ناشران خصوصی، نه تنها از مسؤولیت مراکز معتبر دانشگاهی، به کوشش در این زمینه‌ها با تکیه بر جنبه‌های علمی و فرهنگی موضوع نمی‌کاهد، بلکه به دلایل گوناگون، از جمله لزوم بررسی‌های دقیق کارشناسی، ویرایش‌های علمی و فنی، و نیز توجه حداکثر به توان مالی مخاطبان آثار، به‌ویژه دانشجویان، ایجاب می‌کند که دانشگاه‌های دولتی دامنه خدمات خود را با تکیه بر جنبه‌های کیفی، و گاه صرف‌نظر از بازده اقتصادی گسترش دهند.

مسئولان انتشارات دانشگاه علوم پزشکی مشهد، با اشتیاق و اخلاص تمام می‌خواهند تا جدیدترین آثار مربوط به دانش‌های پزشکی را به بهترین شیوه فراهم آورند و بکوشند تا آثار منتشر شده با کیفیت مطلوب عرضه گردد. در عین حال انتشارات دانشگاه علوم پزشکی مترصد دریافت نظرها و انتقادهای به‌جا و سازنده اهل نظر می‌باشد تا از این طریق بتواند بر کمال آثار منتشره خویش بیفزاید.

معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی مشهد با استعانت از الطاف خداوندی امیدوار است که نشر این اثر همانند دیگر آثار انتشارات دانشگاه علوم پزشکی مشهد با نظارت همه‌جانبه این معاونت، و با تکیه بر ابتکار و کوشش اعضا و کارشناسان دانش‌آموخته خویش و نیز ایجاد ارتباط محکم و پایدار با جامعه پزشکی و دانشجویان پژوهشگر، در جهت ارتقای کیفی و تنوع موضوعات مورد نیاز دانش‌پژوهان رشته‌های علوم پزشکی گام‌های مؤثر بردارد تا مورد استفاده دانشجویان و مقبول طبع صاحب‌نظران و دانشگاهیان نکته‌بین قرار بگیرد.

انتشارات دانشگاه علوم پزشکی مشهد



## فهرست مطالب

۷	پیش‌گفتار مترجمان .....
۹	فصل اول: معرفی تحلیل بقا .....
۳۵	فصل دوم: منحنی‌های بقای کاپلان مایر (KM) و آزمون لگ رتبه‌ای .....
۵۳	فصل سوم: مدل خطر نسبی کاکس و خصوصیات آن .....
۷۹	فصل چهارم: ارزیابی فرضیه خطر نسبی .....
۱۰۱	فصل پنجم: روش کاکس طبقه‌بندی شده .....
۱۲۳	فصل ششم: تعمیم مدل خطرهای نسبی کاکس .....
۱۵۳	فصل هفتم: مدل‌های بقای پارامتری .....
۱۹۷	فصل هشتم: تحلیل بقای پیشامدهای برگشت پذیر .....
۲۳۷	فصل نهم: تحلیل بقای ریسک‌های رقابتی .....
۲۷۹	فصل دهم: مباحثی از طراحی آزمایشات تصادفی .....





## پیش‌گفتار مترجمان

با گسترش علم و پیشرفت انواع روش‌های تحلیل داده‌ها، روش‌های تحلیل داده‌های بقا نیز رو به پیشرفت هستند و کاربرد این علم در داده‌های پزشکی رو به فزونی است.

درک و تشخیص روش صحیح تحلیل انواع داده‌های بقا، همواره از دغدغه‌های پژوهشگران بوده است. در همین راستا کتاب حاضر می‌تواند بینشی از انواع داده‌های بقا و نیز روش‌های تحلیل مناسب آنها معرفی نماید و خواننده‌ی گرامی به واسطه‌ی آن می‌تواند نیازهای مفهومی خود را در این زمینه به میزان نسبتاً خوبی مرتفع نماید.

هدف کتاب پیش رو این است که مفاهیم بقا و روش‌های تحلیل این داده‌ها تا حد امکان ساده و قابل درک بیان شوند. در اصل این پروژه با هدف نوشتن یک کتاب خودآموز آغاز شده است، ولی در این ۱۶ سالی که از اولین چاپ کتاب اصلی گذشته است به عنوان یک کتاب مفید و کارآمد در کلاس‌های درس توسط اساتید از آن استفاده شده است.

مطالب کتاب حاضر در ۱۰ فصل بیان شده‌اند. فصل اول به معرفی تحلیل بقا و مفاهیم مربوط به سانسورها می‌پردازد. فصل دوم منحنی بقای کاپلان مایر و آزمون‌های لگ رتبه‌ای را معرفی می‌کند. فصل سوم در مورد مدل خطرات متناسب کاکس و ویژگی‌های این مدل و فرضیات آن صحبت می‌کند. فصل چهارم ارزیابی خطرات متناسب کاکس را توضیح می‌دهد. فصل پنجم راجع به مدل کاکس طبقه‌بندی شده است و فصل ششم مدل خطرات متناسب کاکس را برای متغیرهای مستقل وابسته به زمان تعمیم می‌دهد. فصل هفتم مدل‌های بقای پارامتری یعنی مدل‌هایی که توزیع متغیر پاسخ در آن معلوم است را معرفی کرده و در انتهای فصل از مدل‌های شکست شتابنده صحبت به میان خواهد آمد. فصل هشتم به تحلیل داده‌های حوادث بازگشتی می‌پردازد. فصل نهم راجع به تحلیل بقای ریسک‌های رقابتی است و فصل دهم نیز به محاسبه‌ی حجم نمونه در کارآزمایی‌های بالینی با در نظر گرفتن زمان بقا می‌پردازد.

مخاطبان اصلی این کتاب دانشجویان کارشناسی، کارشناسی ارشد و دکتری می‌باشند. اما این کتاب برای سایر محققان و پزشکان علاقه‌مند به تحلیل داده‌های بقا نیز مفید و کارآمد خواهد بود.

در ترجمه مطالب سعی شده است بدون اینکه به کلیت مطلب خللی وارد شود، مفاهیم آماری بطور ساده‌تری بیان و در پاره‌ای از موارد خلاصه و برخی مطالب همچون خلاصه هر فصل و برخی شکل‌ها و تمرین‌ها حذف گردیده است. مترجمان از خوانندگان استدعا دارند چنانچه اشکالاتی در متن ترجمه شده مشاهده نمودند ما را مطلع نمایند<sup>۱</sup> تا در چاپ بعدی مورد بازنگری قرار گیرد.

**مترجمان**

تابستان ۱۳۹۶

---

1. EsmailyH@mums.ac.ir



# معرفی تحلیل بقا

## مقدمه‌ای بر تحلیل بقا

### مقدمه

در این کتاب قصد داریم تحلیل بقا را، به عنوان یک شیوه تحلیل برای نوع خاصی از داده‌های اپیدمیولوژی و سایر موضوعات، معرفی کنیم. به طور کلی تحلیل بقا مجموعه‌ای از روش‌های آماری برای تحلیل داده‌هایی است که متغیر پیامد در آنها زمان تا رخداد یک پیشامد خاص است. منظور از زمان در تحلیل بقا می‌تواند تعداد سال‌ها، ماه‌ها، هفته‌ها یا روزها از شروع پیگیری یک فرد تا رخداد پیشامد مورد نظر برای وی باشد. همچنین می‌توان زمان را سن یک فرد در هنگام رخداد پیشامد در نظر گرفت.

پیشامد در تحلیل بقا ممکن است مرگ، وقوع بیماری، عود بیماری پس از بهبودی، باز یافتن توانایی و بهبودی (مثلاً بازگشت به کار)، یا هر تجربه مورد نظر دیگری که ممکن است برای فرد رخ دهد، باشد. اگرچه در تحلیل‌های بقا این امکان وجود دارد که بیش از یک پیشامد در نظر گرفته شود (مثلاً مرگ در اثر بیماری‌های مختلف) اما ما در فصل‌های ابتدایی این کتاب فرض می‌کنیم تنها یک پیشامد مشخص مورد توجه محقق است.

در تحلیل‌های بقا معمولاً متغیر زمان را زمان بقا می‌نامیم زیرا این متغیر تعیین‌کننده مدت زمانی است که یک فرد در طول دوره پیگیری «بقا یافته» است. همچنین چون معمولاً در این نوع تحلیل‌ها، پیشامدهای مورد نظر مرگ، وقوع بیماری یا سایر تجربه‌های فردی است، پیشامد مورد نظر را شکست می‌نامیم. در حالی که زمان بقا ممکن است زمان تا برگشت به کار پس از یک عمل جراحی

باشد، که در این صورت شکست یک پیشامد مثبت خواهد بود.

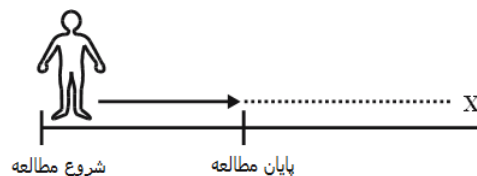
در زیر دو مثال از داده‌های تحلیل بقا را ذکر کرده‌ایم:

۱. اولین مثال مطالعه‌ای است که در آن بیماران سرطان خون برای چند هفته تحت پیگیری قرار گرفته‌اند تا بررسی شود که این بیماران چه مدتی در حالت بهبودی باقی می‌مانند؟ در این مثال پیشامد مورد نظر (شکست)، خارج شدن از حالت بهبودی و پیامد، مدت زمانی است (به هفته) که طول می‌کشد تا یک فرد از حالت بهبودی خارج شود.
۲. پیگیری افراد سالم در طول چندین سال و به صورت یک مطالعه همگروهی برای دیدن اینکه چه کسی به بیماری قلبی مبتلا می‌شود. در این مثال پیشامد مورد نظر، ابتلا به بیماری قلبی و پیامد، مدت زمانی است (به سال) که طول می‌کشد تا یک فرد به بیماری قلبی مبتلا شود.

#### داده‌های سانسور شده

بسیاری از تحلیل‌های بقا با یک مشکل اساسی به نام سانسور مواجه هستند. سانسور زمانی رخ می‌دهد که ما بخشی از اطلاعات مربوط به زمان بقای فردی را در اختیار داریم اما زمان بقای دقیق او را نمی‌دانیم.

برای مثال، داده‌های پیگیری بیماران سرطان خون را در نظر بگیرید. پیشامد مورد نظر در این مطالعه، خارج شدن از حالت بهبودی است، که آن را با X نشان می‌دهیم. اگر برای یک بیمار مشخص، مطالعه در حالی به پایان برسد که فرد هنوز در حالت بهبودی باشد (پیشامد برای وی رخ نداده) در این صورت زمان بقای این بیمار به عنوان سانسور در نظر گرفته می‌شود.

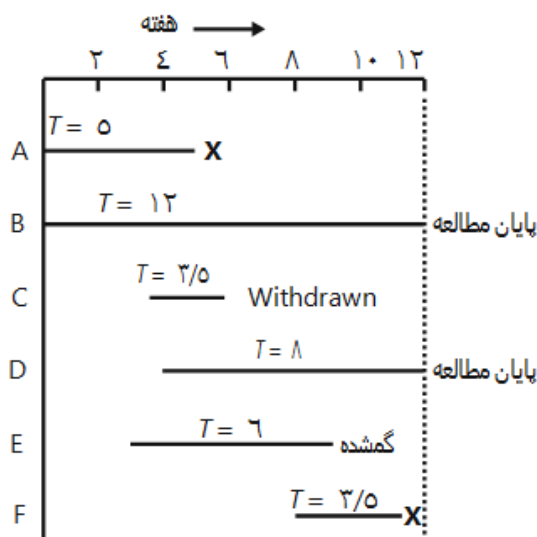


تنها اطلاعاتی که ما از زمان بقای این بیمار داریم این است که زمان بقای فرد از مدت زمانی که فرد مورد پیگیری قرار گرفته بیشتر می‌باشد. بنابراین اگر وی بعد از پایان مطالعه از حالت بهبودی خارج شود، هیچ اطلاعاتی از زمان باقی دقیق او نخواهیم داشت.

بطور کلی سه دلیل برای اینکه سانسور رخ دهد وجود دارد:

۱. یک فرد قبل از پایان مطالعه، پیشامد را تجربه نکرده باشد.
۲. یک فرد در طول مدت مطالعه گمشده یا از دست رفته باشد.
۳. یک فرد به دلیل مرگ (اگر مرگ حادثه اصلی نباشد) یا دلایل دیگر از مطالعه خارج شده باشد.

سه حالت بالا به صورت گرافیکی در روبه‌رو نشان داده شده‌اند. در این گراف X نشان‌دهنده فردی است که پیشامد را در طول دوره پیگیری تجربه کرده است. برای مثال فرد A تا هفته پنجم که پیشامد



برای آن رخ داده مورد پیگیری قرار گرفته است. این فرد سانسور نشده و زمان بقا وی پنج هفته ثبت می‌شود. فرد B نیز از شروع مطالعه تا پایان مطالعه (که ۱۲ هفته است) مورد پیگیری قرار گرفته بدون آنکه پیشامدی در این مدت برای وی رخ داده باشد، در این حالت چون ما تنها می‌توانیم بگوییم زمان بقای وی بیشتر از ۱۲ هفته است، زمان بقای آن سانسور شده می‌باشد. فرد C بین دومین و سومین هفته وارد مطالعه شده و تا هفته ششم که از مطالعه خارج می‌شود، مورد پیگیری قرار گرفته است. زمان بقای این فرد هم بعد از ۳/۵ هفته سانسور شده است. فرد F در هفته هشتم وارد مطالعه شده و تا هفته ۱۱/۵ که پیشامد برای آن رخ داده، مورد پیگیری قرار گرفته است. برای این فرد نیز سانسور نداریم و زمان بقای آن ۳/۵ هفته ثبت می‌شود.

به طور خلاصه داریم که:

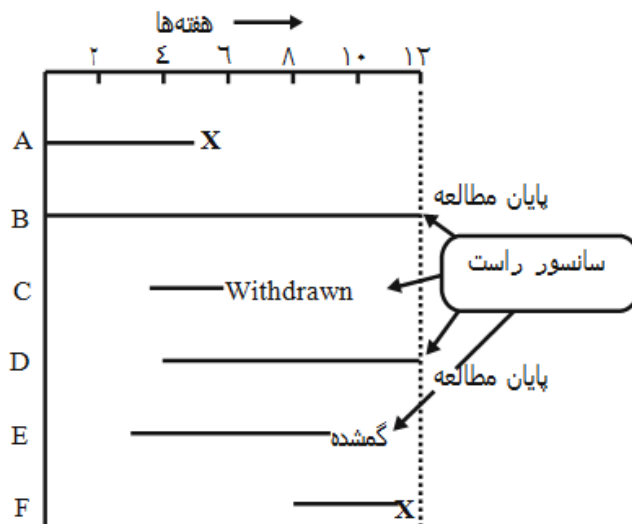
از ۶ نفر ۲ نفر پیشامد را تجربه کرده‌اند (A و F) و ۴ نفر هم سانسور شده‌اند (E,B,C,D)

در اینجا جدول زمان بقا، برای هر ۶ نفر گراف صفحه قبل، آورده شده است. برای هر فرد (زمان بقای متناظر با وی، که زمان تا رخداد پیشامد یا زمان تا سانسور شدن است، آورده شده و در ستون بعدی سانسور شدن یا نشدن هر فرد نشان داده شده است (۱ نشان‌دهنده شکست و صفر نشان‌دهنده سانسور می‌باشد).

برای مثال زمان بقای فرد C،  $3/5$  است که سانسور شدن وی را با صفر نشان داده‌ایم. فرد F دارای زمان بقای  $3/5$  است و با یک سانسور نشدن و رخداد پیشامد را برای وی نشان داده‌ایم.

افراد	زمان بقا	(۱) شکست (۰) سانسور
A	۵	۱
B	۱۲	۰
C	$3/5$	۰
D	۸	۰
E	۶	۰
F	$3/5$	۱

در مثال صفحه قبل تنها اطلاعاتی که از زمان بقای چهار فرد سانسور شده داریم، این است که زمان بقای واقعی آنها از طول دوره پیگیری بیشتر است و زمان بقا در سمت راست دوره پیگیری ناقص شده است. در این حالت داده‌ها را سانسور شده از راست می‌گوییم. اگرچه داده‌ها می‌توانند از چپ نیز سانسور شوند اما بیشتر داده‌های بقا، سانسور شده از راست هستند.



سانسورهای چپ زمانی رخ می‌دهند که زمان بقای واقعی شخص، کمتر یا مساوی زمان بقا مشاهده شده آن باشد. برای مثال، اگر یک فرد را تا ابتلا به HIV مثبت پیگیری کنیم، این امکان وجود دارد که شکست را زمانی ثبت کنیم، که اولین تست برای ویروس HIV مثبت شود. در حالی که ممکن است زمان دقیق مواجهه فرد با ویروس HIV را ندانیم. بنابراین به درستی نمی‌توانیم بگوئیم که شکست چه زمانی رخ داده است. از آنجا که زمان بقای واقعی (مدت زمان تا رخداد مواجهه) نسبت به پایان زمان پیگیری (مثبت شدن تست فرد) کوتاه‌تر می‌باشد، زمان بقای این فرد را سانسور شده از چپ می‌نامیم.

### اصطلاحات و نمادها

در این بخش به معرفی بعضی اصطلاحات و نمادهای ریاضی که در تحلیل داده‌های بقا بکار برده می‌شوند، می‌پردازیم.

$T$ : نشان‌دهنده‌ی متغیر تصادفی زمان بقا، برای یک فرد می‌باشد و از آنجا که  $T$  نشان‌دهنده‌ی زمان است تمام اعداد غیرمنفی را می‌پذیرد.

$t$ : از آن برای نشان دادن مقدار مشخصی از متغیر تصادفی  $T$  استفاده می‌کنیم.

برای مثال اگر بخواهیم به این سؤال پاسخ دهیم که آیا زمان زنده ماندن یک فرد بعد از معالجه سرطان بیشتر از ۵ سال است یا نه،  $t$  را برابر ۵ قرار داده و بررسی می‌کنیم که آیا  $T$  بزرگتر از ۵



هست یا خیر؟

$d$ : یک متغیر ۲ حالتی است و از آن برای نشان دادن وضعیت رخ داد پیشامد (شکست) و یا سانسور شدن فرد استفاده می‌کنیم.

$d=1$  برای زمانی است که در طول مطالعه، پیشامد مورد نظر برای فرد رخ داده  $d=0$  برای حالتی است که به یکی از دلایل گفته شده، زمان بقا برای فرد سانسور شده باشد. دو عبارت کمی که در تمام تحلیل‌های بقا مورد توجه قرار می‌گیرند، تابع بقا و تابع خطر هستند که به ترتیب با  $S(t)$  و  $h(t)$  نشان داده می‌شوند.

$S(t)$ : تابع بقا یا  $S(t)$  بیان‌کننده این احتمال است که بقای فرد از مقدار مشخص  $t$  بیشتر شود. به عبارت دیگر  $S(t)$  احتمال اینکه متغیر تصادفی  $T$  بزرگتر از زمان مشخص شده  $t$  باشد، را نشان می‌دهد.

$$S(t) = P(T > t)$$

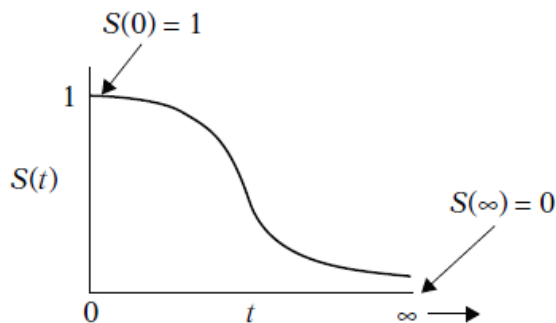
$t$	$S(t)$
1	$S(1) = P(T > 1)$
2	$S(2) = P(T > 2)$
3	$S(3) = P(T > 3)$
.	.
.	.
.	.

به صورت تئوری، از آنجا که دامنه  $t$  از صفر تا بی‌نهایت تغییر می‌کند، تابع  $S(t)$  می‌تواند به صورت یک منحنی هموار<sup>۱</sup> باشد.

با توجه به گراف سمت راست، زمانی که  $t$  بر روی محور  $X$ ها تعریف شده باشد، همه توابع بقا دارای خصوصیات مشترک زیر خواهند بود:

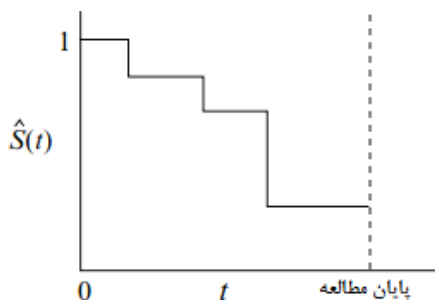
---

1. Smooth curve



۱. غیر افزایشی هستند و با بزرگ شدن  $t$  نزول می کنند.
۲. زمانی که  $t=0$  است،  $S(t)=S(0)=1$  که این حالت در شروع مطالعه رخ می دهد.
۳. در حالت تئوری زمانی که  $t = \infty$  است،  $S(t)=S(\infty)=0$ ، که این حالت زمانی رخ می دهد که طول دوره مطالعه بدون حد افزایش یابد و در نهایت هیچ فردی که پیشامد را تجربه نکرده، باقی نمانده باشد. در این صورت منحنی بقا سرانجام به صفر می رسد.

ویژگی بالا تنها در حالت تئوری برقرار می باشند. در عمل، زمانی که از داده های واقعی استفاده می کنیم اغلب گراف های توابع بقا مشابه گراف توابع پله ای هستند.



علاوه بر این، چون دوره مطالعه هرگز بدون حد افزایش پیدا نمی کند و ممکن است خطرهای رقابتی برای شکست وجود داشته باشند، این امکان وجود دارد که همه افراد حاضر در مطالعه پیشامد مورد نظر را تجربه نکنند. بنابراین در عمل، هرگز تابع بقا مساوی صفر نخواهد شد. تابع بقای برآورد شده را با  $\hat{S}$  نشان می دهیم.

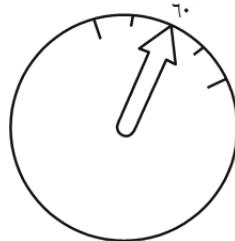
$h(t)$ : تابع خطر را با  $h(t)$  نشان می دهیم که فرمول آن به صورت زیر است:

$$h(t) = \lim_{\Delta t \rightarrow 0} \frac{p(t \leq T < t + \Delta t | T \geq t)}{\Delta t}$$

در رابطه بالا  $\Delta t$  نشان دهنده فاصله یا بازه کوچکی از زمان می باشد.

تابع خطر  $h(t)$  تعیین کننده پتانسیل آنی برای رخداد پیشامد در هر واحد از زمان با فرض بقا یافتن فرد تا زمان  $t$  است. نکته قابل توجه این است که برخلاف تابع بقا که بر روی نداشتن شکست تمرکز می کند، تابع خطر بر داشتن شکست (که رخداد پیشامد است) متمرکز می شود. بنابراین به صورت مفهومی تابع خطر اطلاعاتی در جهت عکس تابع بقا تولید می کند.

برای درک بهتر مفهوم پتانسیل آنی به مفهوم شتاب دقت کنید. اگر شما در حال رانندگی با ماشین خود باشید و ببینید که سرعت سنج شما ۶۰ mph را نشان می دهد معنی آن چه خواهد بود؟



این عدد به این معنا است که اگر در یک ساعت آینده، شما به رانندگی در این مسیر در حالتی ادامه دهید که سرعت سنج شما به طور ثابت عدد ۶۰ را نشان دهد، شما ۶۰ مایل را در طول یک ساعت آینده طی خواهید کرد. این عدد پتانسیل را نشان می دهد و زمانی که شما به سرعت سنج نگاه می کنید، متوجه خواهید شد که چند مایل را در یک ساعت آینده سفر خواهید کرد. اما از آنجا که ممکن است در طول مدت یک ساعت شما سرعت خود را کاهش یا افزایش دهید، یا در مکانی توقف داشته باشید، حتی با وجود اینکه سرعت سنج شما عدد ۶۰ را نشان می دهد، در طول مدت یک ساعت ۶۰ مایل را طی نخواهید کرد.

سرعت سنج تنها به شما می گوید که شما با چه سرعتی در لحظه ای مشخص در حال حرکت هستید. به عبارت دیگر این وسیله پتانسیل آنی (لحظه ای) یا سرعت شما را نشان می دهد.

یک تابع خطر  $h(t)$  نیز پتانسیل آنی رخداد یک پیشامد (مانند مرگ یا بیماری) در زمان  $t$  و با فرض بقا تا زمان  $t$  را نشان می دهد.

زمانی که به فرمول تابع خطر نگاه می کنیم متوجه می شویم که صورت کسر در قسمت راست تساوی یک احتمال شرطی است. این احتمال شرطی بیان کننده احتمال این است که زمان بقای

یک فرد (T) در فاصله زمانی t تا t + Δt و به شرط اینکه زمان بقا برای آن بزرگتر یا مساوی t باشد، به پایان برسد. با توجه به صورت کسر تابع خطر، گاهی اوقات این تابع را نرخ شکست شرطی<sup>۱</sup> نیز می‌نامند.

$$P(t \leq T < t + \Delta t | T \geq t) = P([t, t + \Delta t])$$

این سؤال مطرح می‌شود که چرا تابع خطر یک نرخ است نه احتمال؟ در فرمول محاسباتی تابع خطر Δt نشان‌دهنده یک بازه زمانی کوچک است. با تقسیم صورت کسر (که یک احتمال شرطی است) به Δt، احتمال را در هر لحظه از زمان خواهیم داشت، در حالی که این مقدار نمی‌تواند یک احتمال باشد بلکه یک نرخ است. در حالت کلی دامنه این نسبت مانند احتمال‌ها، بین صفر و یک نیست. بلکه دامنه آن از صفر تا بی‌نهایت بوده و وابسته به این که معیار اندازه‌گیری زمان در آن، روزها، هفته‌ها، ماه‌ها، سال‌ها یا غیره باشد، مقدار آن متفاوت خواهد بود.

$$P = P(t \leq T < t + \Delta t | T \geq t)$$

برای مثال اگر احتمالی که در اینجا با P نشان داده‌ایم برابر  $\frac{1}{3}$  باشد و بازه زمانی نصف یک روز در نظر گرفته شود خطر به دست آمده برابر است با  $\frac{1}{3}$  تقسیم بر  $\frac{1}{4}$  که مساوی با  $0.67$  در هر روز خواهد شد. اما برای همین احتمال  $\frac{1}{3}$ ، اگر بازه زمانی هفته در نظر گرفته شود،  $\frac{1}{3}$  روز برابر با  $\frac{1}{14}$  هفته خواهد شد و در این صورت احتمال تقسیم بر بازه زمانی، مساوی  $\frac{1}{3}$  تقسیم بر  $\frac{1}{14} = 4/67$  در هر هفته می‌شود. نکته قابل توجه این است که عبارت P تقسیم بر Δt پدر سمت راست تساوی، یک احتمال را تولید نمی‌کند. این فرمول مقادیر متفاوتی (وابسته به واحد زمان مورد استفاده) را تولید می‌کند که حتی ممکن است این مقادیر بزرگتر از یک باشند.

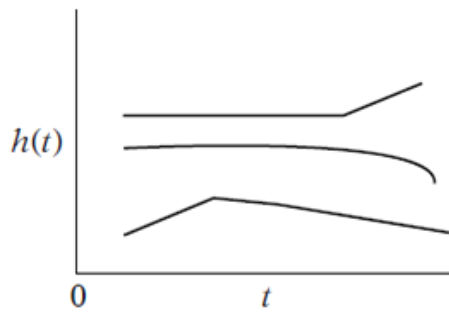
$$\frac{p(t \leq T < t + \Delta t | T \geq t)}{\Delta t}$$

P	Δt	نرخ = P/Δt
$\frac{1}{3}$	$\frac{1}{2}$ روز	$\frac{1/3}{1/2} = 0.67$ روز

1. conditional failure rate

$\frac{1}{3}$	هفته $\frac{1}{14}$	هفته $\frac{1/3}{1/14} = 4.67$
---------------	---------------------	--------------------------------

زمانی که از  $\frac{p(t \leq T < t + \Delta t | T \geq t)}{\Delta t}$  ( $\Delta t \rightarrow 0$ ) حد می‌گیریم در واقع احتمال لحظه‌ای شکست در هر واحد از زمان را محاسبه می‌کنیم. به عبارت دیگر نرخ شکست شرطی یا تابع خطر  $h(t)$  پتانسیل لحظه‌ای (آنی) داشتن شکست در زمان  $t$ ، به شرط بقا یافتن تا زمان  $t$  را تعیین می‌کند. مشابه تابع بقا، تابع خطر را هم می‌توان به صورت گرافیکی رسم کرد. این تابع در دامنه  $t$  مقادیر مختلفی را می‌گیرد. برخلاف تابع بقا، گراف تابع خطر می‌تواند از هر نقطه‌ای شروع شده و صعود یا نزول کند.



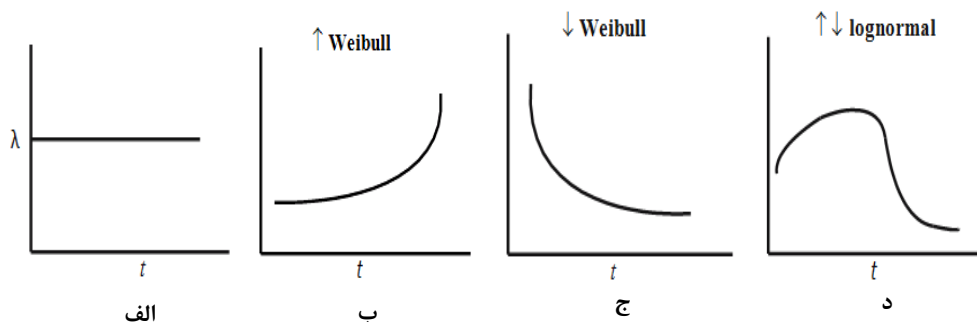
در حالت کلی برای یک مقدار مشخص  $t$  تابع خطر  $h(t)$  دارای خصوصیات زیر است:

۱. همیشه غیرمنفی است.

۲. حد بالا ندارد.

هر دو ویژگی بالا با استفاده از فرمول  $h(t)$  و با توجه به این نکته که هر دو مقدار صورت و مخرج فرمول  $h(t)$  مقادیر غیر منفی هستند و  $\Delta t$  می‌تواند مقادیر صفر تا بی‌نهایت را داشته باشد، قابل اثبات‌اند.

انواع مختلف تابع خطر را در زیر می‌بینید.



گراف "الف" نشان‌دهنده یک تابع خطر ثابت برای کل دوره مطالعه است. در این گراف در تمام زمان‌های  $t$ ،  $h(t)$  یک مقدار ثابتی است. زمانی که تابع خطر در طول مطالعه دارای مقدار ثابتی باشد، می‌گوئیم مدل بقا نمایی است. این عبارت با استفاده از رابطه بین تابع بقا و تابع خطر به دست می‌آید که در ادامه این فصل رابطه‌ی بین آنها را بیان خواهیم کرد.

گراف "ب" تابع خطری را نشان می‌دهد که مقدار آن در طول زمان افزایش می‌یابد. یکی از مدل‌هایی که تابع خطر آن به صورت "ب" است، مدل افزایشی وایبل است. مانند گراف تابع خطر برای بیماران سرطان خون زمانی که هیچ پاسخی به درمان نمی‌دهند و پیشامد مورد نظر مرگ است. در این مثال هر چقدر زمان بقا برای یک بیمار افزایش یابد، امید به بهبودی برای وی کمتر می‌شود (به درمان پاسخ نمی‌دهند)، بنابراین پتانسیل بیمار برای مرگ در اثر بیماری افزایش خواهد یافت.

در گراف "ج" مقدار تابع خطر در طول زمان کاهش می‌یابد. یکی از مدل‌هایی که گراف‌ی به این شکل دارد، مدل وایبل کاهشی است. مانند این گراف را می‌توان برای زمان بقای بیماران، پس از عمل جراحی، انتظار داشت (زمانی که پیشامد مورد نظر ما مرگ باشد). چون پتانسیل مرگ بعد از جراحی، با افزایش زمان، کاهش می‌یابد.

و آخرین گراف یعنی گراف "د" تابع خطری را نشان می‌دهد که در ابتدا افزایش و سپس کاهش می‌یابد. شکل این تابع مانند تابع خطر مدل بقای لگ - نرمال است. چنین گرافی را برای بقای بیماران سل انتظار داریم که پتانسیل آن‌ها برای مرگ، در ابتدای بیماری افزایش و سپس کاهش می‌یابد.

در تحلیل داده‌های بقا، از بین دو تابع بقا و تابع خطر، معمولاً تابع بقا بیشتر مورد توجه قرار می‌گیرد. به هر حال تابع خطر هم به دلایل زیر مورد توجه است:

۱. تابع خطر اندازه‌ای از پتانسیل لحظه‌ای است، در حالی که منحنی بقا یک معیار تجمعی

در طول زمان است.

۲. از تابع خطر می توان برای تعیین نوع مدل، مانند مدل نمایی، وایبل و لگک - نرمال استفاده کرد.
۳. تابع خطر وسیله ای است برای مدل بندی داده های بقا (مدل های بقا معمولاً به صورت عبارتی از تابع خطر نوشته می شوند).

### رابطه بین $S(t)$ و $h(t)$

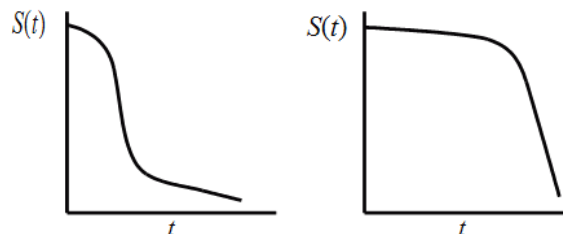
اگر  $S(t)$  مشخص باشد، می توان  $h(t)$  متناظر با آن را به دست آورد و برعکس. در حالت کلی می توان رابطه ی بین  $S(t)$  و  $h(t)$  را به صورت زیر بیان کرد.

$$S(t) = \exp\left[-\int_0^t h(u)du\right] \quad h(t) = -\left[\frac{dS(t)/dt}{S(t)}\right]$$

### اهداف اصلی در تحلیل بقا

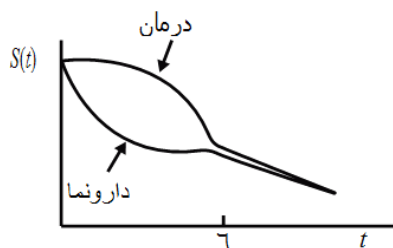
اهداف اصلی در تحلیل بقا به صورت زیر است:

۱. برآورد و تفسیر توابع بقا و خطر با استفاده از داده های بقا
  ۲. مقایسه توابع بقا یا خطر
  ۳. تعیین رابطه بین متغیرهای تشریحی با زمان بقا
- برای مثال به منحنی های توابع بقای زیر توجه کنید. این توابع دارای تفسیرهای کاملاً متفاوتی هستند.



در گراف سمت چپ احتمالات بقا در ابتدای پیگیری به سرعت کاهش می یابد. اما پس از گذشت زمان این منحنی هموارتر می شود. در گراف سمت راست در ابتدای مطالعه احتمالات بقا به کندی کاهش می یابند. اما با گذشت زمان کاهش احتمالات بقا با شیب تندتری رخ می دهد. در مورد هدف دوم فرض کنید که ما می خواهیم تابع بقای گروه درمان و گروه دارونما را زمانی که هر دو گراف تابع بقای آنها بر روی یک گراف رسم شده اند، با یکدیگر مقایسه کنیم. با توجه به شکل زیر متوجه می شویم که در ابتدای مطالعه، گروه درمان نسبت به گروه دارونما

دارای زمان بقا بیشتر بوده است. اما با گذشت زمان تفاوت بین زمان بقای دو گروه کاهش یافته و دو منحنی به یکدیگر نزدیکتر شده‌اند. یعنی تا قبل از هفته ششم پیگیری، درمان در افزایش زمان بقا مؤثر بوده است.



### اصول طرح‌بندی داده‌ها برای کامپیوتر

ما در این فصل دو نوع طرح‌بندی داده‌ها را نشان می‌دهیم. حالت اول مربوط به طرح‌بندی داده‌ها برای کامپیوتر است در حالی که طرح‌بندی دوم به ما کمک می‌کند تا متوجه شویم تحلیل بقا چگونه انجام می‌شود.

ابتدا با طرح‌بندی داده‌ها برای کامپیوتر شروع می‌کنیم. فرض کنید که مجموعه داده‌های ما شامل  $n$  فرد است.

جدول طرح‌بندی شده‌ی مربوط به این  $n$  نفر را در زیر مشاهده می‌کنید. ستون اول این جدول برای نشان دادن شماره هر فرد است، که از ۱ شروع شده و با  $n$  پایان می‌پذیرد.

ستون دوم نشان‌دهنده زمان بقا برای هر فرد است که آن را با  $t_i$  نشان می‌دهیم ( $t_i$  زمان بقا برای فرد  $i$ ام است).

ستون سوم، اطلاعات مربوط به وضعیت سانسور شدن افراد را با استفاده از یک متغیر دو حالتی ( $d$ ) نشان می‌دهد. به طوری که اگر  $d_i = 0$  باشد فرد  $i$ ام سانسور شده است و اگر  $d_i = 1$  باشد، پیشامد برای فرد  $i$ ام رخ داده است.



افراد	$t$	$d$	$X_1$	$X_2$	$\dots$	$X_p$
1	$t_1$	$\delta_1$	$X_{11}$	$X_{12}$	$\dots$	$X_{1p}$
2	$t_2$	$\delta_2$	$X_{21}$	$X_{22}$	$\dots$	$X_{2p}$
$\vdots$						$\vdots$
$\vdots$						$\vdots$
$\vdots$						$\vdots$
5	$t_5 = 3$	حادثه رخ داده				
$\vdots$						$\vdots$
$\vdots$						$\vdots$
$\vdots$						$\vdots$
8	$t_8 = 3$	سانسور شده				
$\vdots$						$\vdots$
$\vdots$						$\vdots$
$\vdots$						$\vdots$
$n$	$t_n$	$d_n$	$X_{n1}$	$X_{n2}$	$\dots$	$X_{np}$

اگر تمام  $d_i$ ها را با هم جمع کنیم تعداد کل شکست‌ها را خواهیم داشت. این مجموع کمتر یا مساوی  $n$  خواهد بود.

$$\sum_{i=1}^n d_i = \text{تعداد شکست‌ها}$$

سایر ستون‌های جدول اطلاعات مربوط به متغیرهای تشریحی را که برای هر فرد به دست آمده‌اند نشان می‌دهند.

برای مثال به طرح‌بندی مجموعه داده‌های زیر که مربوط به بیماران سرطان خون است، توجه کنید: گروه اول شامل ۲۱ بیمار است که درمان خاصی را دریافت کرده‌اند و گروه دوم ۲۱ بیمار دیگر هستند که دارونما دریافت کرده‌اند.

گروه اول (گروه درمان) $n=21$	گروه دوم (گروه دارونما) $n=21$
۶،۶،۶،۷،۱۰،۱۳،۱۶	۴،۳،۲،۲،۱،۱
۶،۲۳،۲۲+۹+۱۰+۱۱+	۴،۵،۵،۸،۸
۱۷+۱۹+۲۰+۲۵+۳۲+	۸،۸،۱۱،۱۱،۱۲،۱۲
۳۲+۳۴+۳۵+	۱۵،۱۷،۲۲،۲۳

## فصل اول: معرفی تحلیل بقا ۲۳

علامت جمع (+) در کنار اعداد نشان‌دهنده سانسور شدن آن فرد پس از زمان ثبت شده است. مقادیری که برای هر گروه نوشته شده‌اند، مدت زمانی (به هفته) است که بیمار در حالت بهبودی قرار دارد یا زمانی که بعد از آن فرد سانسور شده است. در این داده‌ها خارج شدن از حالت بهبودی را شکست در نظر می‌گیریم.

	تعداد شکست‌ها	تعداد سانسور شده‌ها	مجموع
گروه ۱	۹	۱۲	۲۱
گروه ۲	۲۱	۰	۲۱

جدول (۱-۱) و (۲-۱) نشان‌دهنده وارد کردن داده‌ها به صورتی هستند، که قابل تجزیه و تحلیل به وسیله نرم‌افزارها باشند.

مثلاً در این داده‌ها به اطلاعات فرد سوم دقت کنید. برای این فرد در هفته ۱۶ پیشامد رخ داده است. این فرد در گروه اول یعنی گروه درمان قرار دارد ( $x_3 = 1$ )

جدول (۱-۱)

افراد #	$t$ (هفته ها)	$\delta$ حادثه رخ داده یا (بماتسور شده)	$X$ (گروه ها)
1	6	1	1
2	6	1	1
③	6	1	1
4	7	1	1
5	10	1	1
6	13	1	1
7	16	1	1
8	22	1	1
9	23	1	1
گروه ۱	10	0	1
11	9	0	1
12	10	0	1
13	11	0	1
⑭	17	0	1
15	19	0	1
16	20	0	1
17	25	0	1
18	32	0	1
19	32	0	1
20	34	0	1
21	35	0	1

جدول (۲-۱)

افراد (#)	$t$ (یا سانسور شده هفته ها)	$\delta$ (حادثه رخ داده) (یا سانسور شده)	$X$ (گروه ها)	
22	1	1	0	
23	1	1	0	
24	2	1	0	
25	2	1	0	
26	3	1	0	
27	4	1	0	
28	4	1	0	
29	5	1	0	
گروه ۲	30	5	1	0
31	8	1	0	
(32)	8	1	0	
33	8	1	0	
34	8	1	0	
35	11	1	0	
36	11	1	0	
37	12	1	0	
38	12	1	0	
39	15	1	0	
40	17	1	0	
41	22	1	0	
42	23	1	0	

### طرح بندی داده های اولیه برای درک بهتر تحلیل

نوع دیگری از طرح بندی داده ها، که در جدول (۳-۱) آورده شده است، به ما کمک می کند تا متوجه شویم تحلیل بقا چگونه انجام می شود؟ در حالت کلی منحنی های بقا چگونه رسم می شوند؟

اولین ستون از این جدول مشخص کننده زمان های شکست است که آن ها را با  $t$  نشان می دهیم و در داخل پرانتز اندیس مربوط به هر کدام را نوشته ایم. این اندیس ها نشان دهنده ترتیب زمان های

شکست هستند برای اینکه با زمان‌های بقای جداول قبلی اشتباه نشوند داخل پرانتز نوشته شده است. ترتیب زمان‌های شکست را از روی زمان‌های بقا به دست می‌آوریم.

جدول (۳-۱)

افراد تحت ریسک $R(t_{(j)})$	تعداد سانسورها در بازه ی $[t_{(j)}, t_{(j+1)})$ $(q_j)$	تعداد شکست‌ها $(m_j)$	زمان‌های شکست ترتیبی $(t_{(j)})$
$R(t_{(0)})$	$q_0$	$m_0 = 0$	$t_{(0)} = 0$
$R(t_{(1)})$	$q_1$	$m_1$	$t_{(1)}$
$R(t_{(2)})$	$q_2$	$m_2$	$t_{(2)}$
•	•	•	•
•	•	•	•
•	•	•	•
$R(t_{(k)})$	$q_k$	$m_k$	$t_{(k)}$

به عنوان اولین قدم باید همه زمان‌های سانسور شده را از لیست زمان بقاهای مرتب نشده حذف کنیم. با این کار ما تنها زمان‌هایی را خواهیم داشت که در آن‌ها شکست رخ داده است. سپس زمان‌های باقی‌مانده را از کوچکترین تا بزرگترین مرتب می‌کنیم. توجه داشته باشید که گره‌ها (زمان‌هایی که در آن‌ها چندین شکست رخ داده است) را تنها یک بار در نظر می‌گیریم. در جدول (۳-۱)،  $k$  نشان‌دهنده تعداد زمان‌های متفاوتی است که در آن‌ها شکست رخ داده است.

مجدداً به داده‌های مربوط به بهبودی بیماران سرطان خون توجه کنید. در صفحات قبل دیدیم که از ۲۱ نفر گروه اول تنها ۹ نفر شکست داشته‌اند که زمان بقا برای ۳ نفر از آن‌ها یکسان است. بنابراین برای این گروه  $k=7$  خواهد بود. اولین زمان شکست مرتب شده برای این گروه را با  $t_{(1)}$  نشان داده‌ایم که برابر ۶ می‌باشد.

برای گروه دوم  $k=12$  است و همانطور که می‌بینید اولین زمان شکست برای هر گروه را با  $t_{(0)} = 0$  نشان داده‌ایم. دلیل این مقدار دهی را با توضیح ستون سوم متوجه خواهید شد.

ستون دوم ( $m_j$ ) تعداد افرادی را نشان می‌دهد که در زمان  $t_{(j)}$  برای آنها شکست رخ داده است.

جدول (۴-۱)

گروه ۱: داده‌های بهبودی			
$(n = 21, 9 \text{ failures}, k = 7)$			
$t_{(j)}$	$m_j$	$q_j$	$R(t_{(j)})$
$t_{(0)} = 0$	0	0	21 persons survive $\geq 0$ wks
$t_{(1)} = 6$	3	1	21 persons survive $\geq 6$ wks
$t_{(2)} = 7$	1	1	17 persons survive $\geq 7$ wks
$t_{(3)} = 10$	1	2	15 persons survive $\geq 10$ wks
$t_{(4)} = 13$	1	0	12 persons survive $\geq 13$ wks
$t_{(5)} = 16$	1	3	11 persons survive $\geq 16$ wks
$t_{(6)} = 22$	1	0	7 persons survive $\geq 22$ wks
$t_{(7)} = 23$	1	5	6 persons survive $\geq 23$ wks
Totals	9	12	

جدول (۵-۱)

گروه ۲: داده های بهبودی  
( $n = 21, 21 \text{ failures}, k = 12$ )

$t_{(j)}$	$m_j$	$q_j$	$R(t_{(j)})$
$t_{(0)} = 0$	0	0	21 persons survive $\geq 0$ wks
$t_{(1)} = 1$	2	0	21 persons survive $\geq 1$ wk
$t_{(2)} = 2$	2	0	19 persons survive $\geq 2$ wks
$t_{(3)} = 3$	1	0	17 persons survive $\geq 3$ wks
$t_{(4)} = 4$	2	0	16 persons survive $\geq 4$ wks
$t_{(5)} = 5$	2	0	14 persons survive $\geq 5$ wks
$t_{(6)} = 8$	4	0	12 persons survive $\geq 8$ wks
$t_{(7)} = 11$	2	0	8 persons survive $\geq 11$ wks
$t_{(8)} = 12$	2	0	6 persons survive $\geq 12$ wks
$t_{(9)} = 15$	1	0	4 persons survive $\geq 15$ wks
$t_{(10)} = 17$	1	0	3 persons survive $\geq 17$ wks
$t_{(11)} = 22$	1	0	2 persons survive $\geq 22$ wks
$t_{(12)} = 23$	1	0	1 person survive $\geq 23$ wks
Totals	21	0	

اگر در زمان  $t_{(j)}$  گروه ای وجود نداشته باشد  $m_j = 1$  است. مجموع همه  $m_j$ ها تعداد کل شکست ها را در یک گروه نشان می دهد. مجموع  $m_j$ ها برای گروه اول برابر ۹ و برای گروه دوم ۲۱ است. در جداول بالا ستون سوم ( $q_j$ ) تعداد افرادی که در فاصله زمانی  $t_{(j)}$  تا  $t_{(j+1)}$  سانسور شده اند را نشان می دهد.

در مثال داده های بهبودی تنها پنج سطر دارای مقدار  $q_j$  مخالف صفر هستند. مجموع  $q_j$ ها در هر یک از گروه ها، تعداد سانسور شده های آن گروه را نشان می دهد. اگر در یک گروه تعداد کل  $m_j$ ها و تعداد کل  $q_j$ ها را با یکدیگر جمع کنیم، تعداد کل افراد آن گروه به دست می آید. مثلاً در گروه اول داریم:

$$\sum q_j + \sum m_j = n$$

آخرین ستون جداول (۴-۱) و (۵-۱) مجموعه ای خطر را نشان می دهد. مجموعه در معرض خطر  $R(t_{(j)})$  یک مقدار عددی یا فراوانی نیست بلکه یک مجموعه از افراد است. مجموعه در معرض خطر

$R(t_{(j)})$  گروهی از افراد هستند که حداقل تا زمان  $t_{(j)}$  بقا یافته‌اند.

برای مثال به سطر اول جدول (۶-۱) که شروع مطالعه را نشان می‌دهد، دقت کنید. این جدول مربوط به داده‌های گروه ۱ است. همه افراد حاضر در این گروه زمان بقایی بزرگتر یا مساوی صفر دارند.

جدول (۶-۱)

گروه ۱: داده‌های بهبودی			
$t_{(j)}$	$m_j$	$q_j$	$R(t_{(j)})$
$t_{(0)} = 0$	0	0	21 persons survive $\geq 0$ wks
$t_{(1)} = 6$	3	1	21 persons survive $\geq 6$ wks
$t_{(2)} = 7$	1	1	17 persons survive $\geq 7$ wks
$t_{(3)} = 10$	1	2	15 persons survive $\geq 10$ wks
$t_{(4)} = 13$	1	0	12 persons survive $\geq 13$ wks
$t_{(5)} = 16$	1	3	11 persons survive $\geq 16$ wks
$t_{(6)} = 22$	1	0	7 persons survive $\geq 22$ wks
$t_{(7)} = 23$	1	5	6 persons survive $\geq 23$ wks
Totals	9	12	

در هفته ششم، اگر چه ۳ نفر از ۲۱ نفر با رخداد پیشامد از مجموعه‌ی افراد تحت مطالعه خارج می‌شوند، اما چون مدت بقای آن‌ها تا هفته ششم بوده است، در این زمان هنوز در مجموعه‌ی خطر قرار دارند.

با توجه به تعریف مجموعه‌ی در معرض خطر می‌توانیم از اطلاعات افرادی که سانسور شده‌اند نیز استفاده کنیم.

### مقادیر توصیفی در یک تحلیل بقا

به داده‌های مثال بهبودی در جدول زیر دقت کنید. در این جدول زمان بقای مربوط به هر گروه آورده شده است.

ابتدا بدون آنکه مقادیر سانسور شده را در نظر بگیریم، میانگین زمان بقا در هر یک از گروه‌ها محاسبه می‌کنیم. مقدار به دست آمده را با  $\bar{T}$  نشان می‌دهیم. برای محاسبه  $\bar{T}$  فرض می‌کنیم هیچ



فردی سانسور نشده است. در این صورت زمان‌های سانسور را زمان شکست در نظر می‌گیریم. بنابراین تمام زمان‌ها را با یکدیگر جمع و بر تعداد کل تقسیم می‌کنیم.

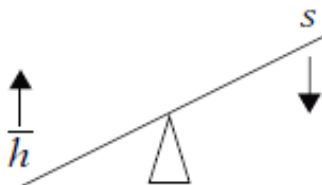
گروه ۱، تیمار ) $n = 21$	گروه ۲، دارونما ) $n = 21$
6, 6, 6, 7, 10, 13, 16, 22, 23, 6+, 9+, 10+, 11+, 17+, 19+, 20+, 25+, 32+, 32+, 34+, 35+	1, 1, 2, 2, 3, 4, 4, 5, 5, 8, 8, 8, 8, 11, 11, 12, 12, 15, 17, 22, 23
$\bar{T}_1$ (ignoring '+'s) = 17.1	$\bar{T}_2 = 8.6$
$\bar{h}_1 = \frac{9}{359} = .025$	$\bar{h}_2 = \frac{21}{182} = .115$

مقادیر ۱۷/۱ و ۸/۵ نشان‌دهنده این موضوع هستند که، میانگین زمان بقا، برای مواردی که پیشامد را تجربه کرده‌اند، در گروه درمان بیشتر از گروه دارونما است. یک معیار توصیفی دیگر که می‌توان برای هر گروه ارائه داد، میانگین نرخ خطر<sup>۱</sup> است که با  $\bar{h}$  نشان داده می‌شود.

$$\bar{h} = \frac{\text{تعداد شکست‌ها}}{\sum_{i=1}^n t_i}$$

$\bar{h}$  برای گروه اول ۰/۰۲۵ و برای گروه دوم ۰/۱۱۵ به دست آمده است. بنابراین قبلاً گفتیم که نرخ خطر، برخلاف احتمال بقا، نشان‌دهنده پتانسیل شکست است. بنابراین بزرگ بودن میانگین نرخ خطر در یک گروه نشان‌دهنده کوچک‌تر بودن احتمال بقا در آن گروه می‌باشد.

1. average hazard rate



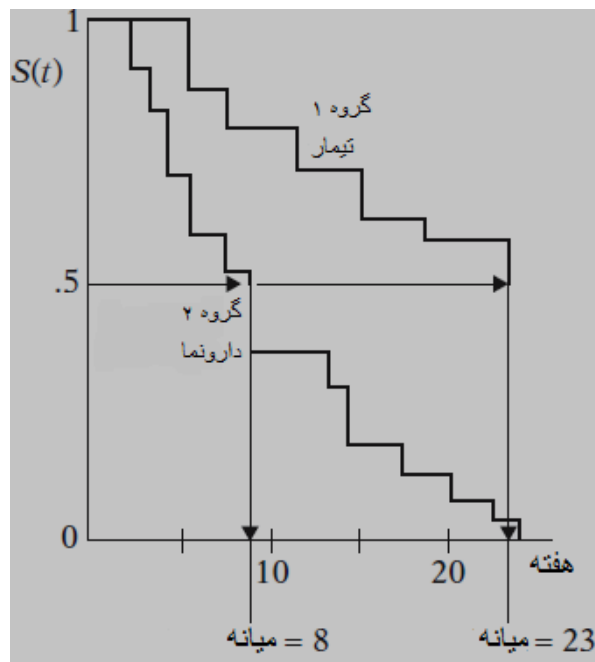
معیارهای توصیفی  $\bar{T}$  و  $\bar{h}$  تنها یک مقایسه کلی بین دو گروه را امکان پذیر می سازند و نمی توان از آن ها برای مقایسه دو گروه در زمان های مشخصی از پیگیری استفاده نمود. برای این کار می توان از منحنی های بقا استفاده کرد. در صفحه بعد منحنی های بقای برآورد شده برای دو گروه درمان و دارونما رسم شده اند.

روشی که برای رسم این نمودارها استفاده شده است، روش کاپلان مایر<sup>۱</sup> نامیده می شود. در فصل دوم توضیحات بیشتری درباره این منحنی ها خواهیم داد.

گراف بالا نشان می دهد که در طول دوره پیگیری منحنی های بقای برآورد شده برای گروه درمان بالاتر از منحنی های بقا برای گروه دارونما قرار دارند. این تفاوت در منحنی های بقا نشان دهنده این مطلب هستند که، در کل دوره پیگیری، روش درمانی، مؤثرتر از دارونما عمل کرده است.

---

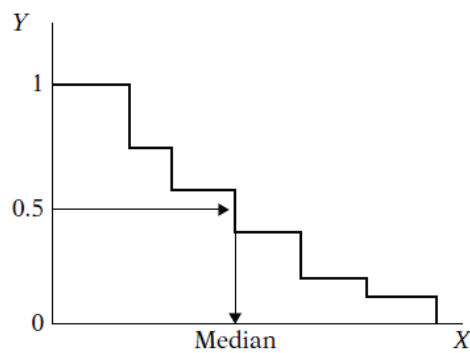
1. Kaplan-Meier



شکل (۱-۱)

با توجه به گراف‌های بالا در ابتدای دوره پیگیری منحنی‌های بقا در دو گروه به یکدیگر نزدیک بوده‌اند و با گذشت زمان از یکدیگر فاصله گرفته‌اند. که ممکن است دلیل آن افزایش تأثیر درمان با گذشت زمان باشد.

یکی دیگر از معیارهای توصیفی، استفاده از میانۀ زمان بقا است. برای مثال میانۀ زمان بقا برای گروه درمان ۲۳ هفته و برای گروه دارونما ۸ هفته است که نتایج قبلی را نیز تأیید می‌کند.



شکل (۲-۱)

مثال:

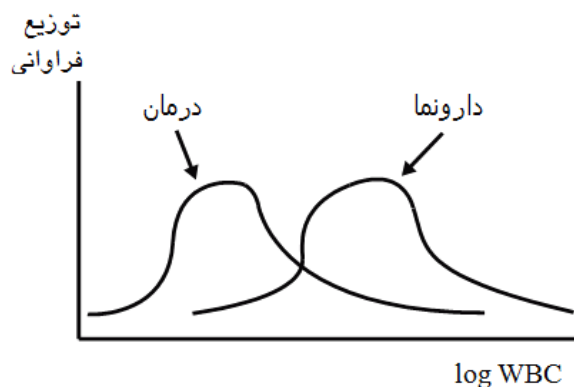
در این بخش با استفاده از داده‌های مثال بهبودی که مربوط به اطلاعات ۴۲ بیمار سرطان خون در دو گروه درمان و دارونما است، بعضی از مفاهیم گفته شده در این فصل را بیشتر توضیح می‌دهیم. جدول (۷-۱) حاوی اطلاعات مربوط به زمان بقا و تعداد سلول‌های سفید خون (WBC) هر یک از بیماران است.

WBC متغیری است که از نظر بالینی انتظار می‌رود بر روی مدت زمان بقای بیماران سرطان خون تأثیرگذار باشد (برای این داده‌ها از لگاریتم WBC به جای خود WBC استفاده کرده‌ایم). برای آن که بتوان اثر درمان را در هر یک از گروه‌ها به درستی مورد بررسی قرار داد، باید به اثرات مخدوش‌گری متغیرهای دیگر نیز توجه داشته باشیم. اگر چه در این فصل هدف ما شرح کامل مخدوش‌گرها نیست اما لازم است که در اینجا توضیح مختصری درباره آن‌ها بدهیم.

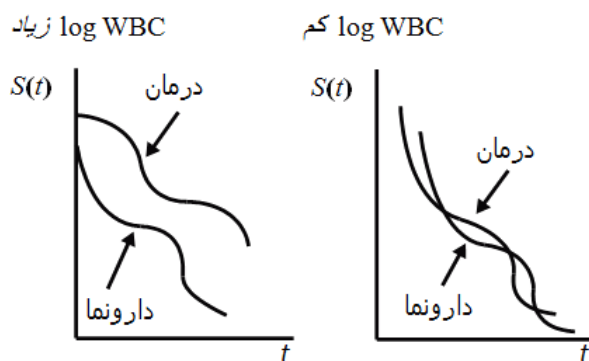
جدول (۷-۱)

گروه ۱		گروه ۲	
$t$ ( هفته ها )	log WBC	$t$ ( هفته ها )	log WBC
6	2.31	1	2.80
6	4.06	1	5.00
6	3.28	2	4.91
7	4.43	2	4.48
10	2.96	3	4.01
13	2.88	4	4.36
16	3.60	4	2.42
22	2.32	5	3.49
23	2.57	5	3.97
6+	3.20	8	3.52
9+	2.80	8	3.05
10+	2.70	8	2.32
11+	2.60	8	3.26
17+	2.16	11	3.49
19+	2.05	11	2.12
20+	2.01	12	1.50
25+	1.78	12	3.06
32+	2.20	15	2.30
32+	2.53	17	2.95
34+	1.47	22	2.73
35+	1.45	23	1.97

فرض کنید در گروه درمان همه افراد مقدار log WBC کوچکی داشته باشند (مثلاً با میانگین ۱/۸). در حالی که در گروه دارونما همه افراد مقدار log WBC خیلی بزرگی داشته باشند (مثلاً با میانگین ۴/۱). در این صورت ممکن است به دلیل تأثیری که مقدار log WBC بر روی زمان بقا دارد، نتیجه مقایسه دو گروه از نظر تأثیر درمان بر روی زمان بقا گمراه کننده باشد. اطلاعاتی که درباره log WBC گروه‌ها وجود دارد، ممکن است این پیشنهاد را به وجود آورد که زمان بقای بیشتر در گروه درمان به دلیل مقادیر log WBC آنها است و نه به علت تأثیر درمان.



نکته دیگری که می‌توان به آن توجه کرد بررسی اثر برهم کنش<sup>۱</sup> log WBC است. منظور ما از اثر برهم کنش log WBC این است که اثر درمان بر روی افراد، وابسته به سطوح log WBC متفاوت باشد. برای مثال فرض کنید برای افراد با log WBC بالا، احتمالات بقا در گروه درمان بیشتر از احتمالات بقا در گروه دارونما است.



حال اگر مقدار log WBC برای همه افراد، مقدار کمی باشد، تفاوت چندانی بین اثر درمان در دو گروه دیده نمی‌شود و احتمالات بقا در دو گروه به یکدیگر نزدیک خواهند شد. در این صورت می‌گوییم که log WBC با زمان بقا اثر برهم کنش دارد. بنابراین برای مقایسه زمان بقا در گروه‌های درمان و دارونما ابتدا باید متغیرهای مخدوش‌گر و برهم کنش را شناسایی و اثر آن‌ها را تعدیل کنیم. فرض کنید به داده‌های بهبودی متغیر log WBC را اضافه کرده و سعی می‌کنیم اثر مخدوشگری

1. Interaction

یا برهم کنشی این متغیر را با استفاده از روش‌های مختلف تعدیل کنیم.

روش‌هایی که برای این کار می‌توان مورد استفاده قرار داد به شرح زیر است:

۱. رسم منحنی‌های طبقه‌بندی شده‌ی بقا براساس رده‌های مختلف  $\log WBC$
۲. استفاده از روش‌های مدل‌بندی ریاضی داده‌ها، مانند خطرهای نسبی یا سایر مدل‌های بقا روش‌های بالا را در فصل‌های بعدی به طور کامل شرح خواهیم داد.

### مدل‌های ریاضی در تحلیل بقا

برای آنکه بتوانیم روابط موجود بین متغیر مواجهه (E) و متغیر پاسخ یا متغیر پیامد (D) را، پس از کنترل کردن اثر احتمالی مخدوشگرها و برهم‌کنش‌ها ( $C_1, C_2, \dots, C_p$ ) توصیف نمائیم، باید از مدل‌های ریاضی برای داده‌های بقا استفاده کنیم.

مدل‌هایی که برای داده‌های بقا استفاده می‌شود مشابه مدل‌های رگرسیون خطی و رگرسیون لجستیک است. تفاوتی موجود بین مدل‌های تحلیل بقا و مدل‌های رگرسیون خطی و لجستیک، مربوط به نوع متغیر پاسخ در این مدل‌ها و وجود سانسورها می‌شود.

در مدل‌های رگرسیون خطی متغیر پاسخ یک متغیر پیوسته و در رگرسیون لجستیک متغیر پاسخ یک متغیر گسسته است که هیچ کدام از آن‌ها قابلیت در نظر گرفتن اطلاعات مربوط به سانسور شده‌ها را ندارند.

در مدل‌های رگرسیون خطی معیار اندازه‌ی اثر یک متغیر، ضریب رگرسیون  $\beta$  و در رگرسیون لجستیک این معیار  $e^\beta$  است.

به طوری که در مدل‌های تحلیل بقا معیار اندازه‌ی اثر، نسبت خطر نامیده می‌شود و برابر  $e^\beta$  است (یعنی عبارت نمایی به توان یک یا چند ضریب رگرسیونی).

نسبت خطر را با HR نشان می‌دهند و تفسیری مشابه نسبت بخت‌ها (OR) دارد. به طوری که مثلاً:

۱. اگر  $HR=1$  باشد هیچ رابطه‌ای بین مواجهه و زمان بقا وجود ندارد.
۲. اگر  $HR=10$  باشد به این معنی است که خطر برای مواجهه داشته‌ها ۱۰ برابر مواجهه نداشته‌ها است.

۳. اگر  $HR = \frac{1}{10}$  باشد خطر مواجهه داشته‌ها  $\frac{1}{10}$  خطر مواجهه نداشته‌ها است.

توضیحات بیشتر درباره مدل‌های تحلیل بقا و نسبت خطر در فصل‌های آینده داده می‌شود.







## منحنی‌های بقای کاپلان مایر (KM) و آزمون لگ رتبه‌ای<sup>۱</sup>

این فصل را با یک مثال شروع می‌کنیم و نحوه‌ی محاسبه‌ی برآوردهای بقا و منحنی‌های کاپلان مایر (KM) را با استفاده از این مثال توضیح خواهیم داد. سپس حالت کلی آن‌ها را بیان می‌کنیم.

### مثال:

مثالی که در اینجا آورده شده مربوط به مطالعه‌ای است که در آن زمان بهبودی (به هفته) برای دو گروه از بیماران سرطان خون بررسی شده است. در هر گروه ۲۱ بیمار حضور دارند. گروه ۱، گروه درمان (treatment) و گروه ۲ دارونما (placebo) است. هدف اصلی از انجام این مطالعه مقایسه بقای به دست آمده در دو گروه می‌باشد. اطلاعات مربوط به زمان بقای این بیماران در زیر آورده شده است.

جدول (۱-۲)

گروه ۱ (n = 21) بیمار	گروه ۲ (n = 21) دارونما
6, 6, 6, 7, 10,	1, 1, 2, 2, 3,
13, 16, 22, 23,	4, 4, 5, 5,
6+, 9+, 10+, 11+,	8, 8, 8, 8,
17+, 19+, 20+,	11, 11, 12, 12,
25+, 32+, 32+,	15, 17, 22, 23
34+, 35+,	

1. Log-rank

توجه: علامت + نشان‌دهنده سانسور است

همانطور که ملاحظه می‌کنید از ۲۱ بیمار گروه اول، ۹ نفر در طول دوره مطالعه شکست داشته‌اند و ۱۲ نفر سانسور شده‌اند. در حالی که همه ۲۱ نفر بیمار گروه دوم در طول دوره پیگیری از حالت بهبودی خارج شده‌اند.

در فصل اول برای توصیف این داده‌ها از آماره‌های توصیفی مانند میانگین زمان بقا و میانگین نرخ خطر استفاده کردیم. اگرچه با استفاده از این آماره‌ها می‌توان یک مقایسه کلی درباره دو درمان انجام داد اما امکان مقایسه دو گروه در زمان‌های مختلف پیگیری وجود ندارد.

جدول مربوط به زمان شکست‌های مرتب شده‌ی داده‌های بهبودی در جداول (۲-۲) و (۳-۲) برای هر دو گروه آورده شده است. با استفاده از اطلاعات موجود در این جداول منحنی‌های بقای کاپلان مایر را رسم می‌کنیم.

این جداول با زمان بقای صفر شروع شده‌اند در حالی که برای هیچ فردی در این زمان پیشامدی رخ نداده است. اما از آنجا که ممکن است فردی قبل از اولین زمان شکست، سانسور شود، اولین زمان بقا را صفر در نظر گرفته‌ایم.

جدول (۲-۲)

تیمار : گروه ۱			
$t_{(j)}$	$n_j$	$m_j$	$q_j$
0	21	0	0
6	21	3	1
7	17	1	1
10	15	1	2
13	12	1	0
16	11	1	3
22	7	1	0
23	6	1	5
>23	—	—	—

جدول (۲-۳)

دارونما : گروه ۲			
$t_{(j)}$	$n_j$	$m_j$	$q_j$
0	21	0	0
1	21	2	0
2	19	2	0
3	17	1	0
4	16	2	0
5	14	2	0
8	12	4	0
11	8	2	0
12	6	2	0
15	4	1	0
17	3	1	0
22	2	1	0
23	1	1	0

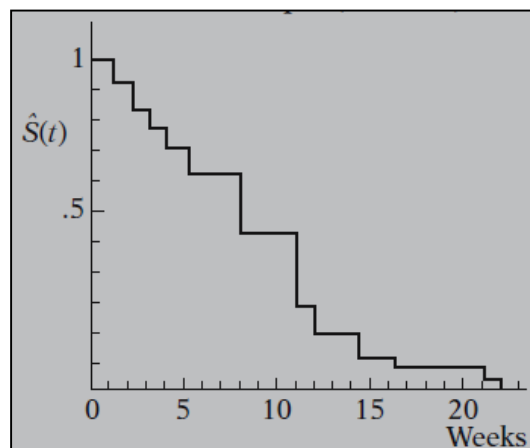
$n_j$  نشان‌دهنده تعداد افراد در معرض خطر در شروع هر بازه‌ی زمانی است که آن را مجموعه‌ی در معرض خطر می‌نامیم. مجموعه‌ی در معرض خطر، تعداد افرادی است که حداقل تا زمان  $t_{(j)}$  بقا یافته‌اند. به عبارت دیگر  $n_j$  تعداد افرادی است که قابلیت شکست در زمان  $t_{(j)}$  را دارند.

محاسبه KM برای گروه دوم (دارونما)، که در آن هیچ سانسوری نداریم، بسیار ساده است. در جدول (۴-۲) برآوردهای احتمال بقا برای هر زمان شکست محاسبه شده است. این برآوردها احتمال‌های بقای کاپلان مایر نامیده می‌شود.

جدول (۴-۲)

دارونما : گروه ۲				
$t_{(j)}$	$n_j$	$m_j$	$q_j$	$\hat{S}(t_{(j)})$
0	21	0	0	1
1	21	2	0	19/21 = .90
2	19	2	0	17/21 = .81
3	17	1	0	16/21 = .76
4	16	2	0	14/21 = .67
5	14	2	0	12/21 = .57
8	12	4	0	8/21 = .38
11	8	2	0	6/21 = .29
12	6	2	0	4/21 = .19
15	4	1	0	3/21 = .14
17	3	1	0	2/21 = .10
22	2	1	0	1/21 = .05
23	1	1	0	0/21 = .00

در زیر گراف مربوط به منحنی کاپلان مایر برای گروه دارونما رسم شده است.



شکل (۴-۱)

گراف‌های کاپلان مایر مربوط به مثال‌های کاربردی (مانند آنچه در بالا مشاهده می‌کنید) مانند منحنی یک تابع پله‌ای هستند که با یک خط افقی شروع می‌شوند. این خط افقی احتمال بقای

یک را در شروع پیگیری نشان می‌دهد. سپس منحنی یک پله تا احتمال بقای بعدی پایین می‌آید و به دنبال آن پله‌ها از یک زمان شکست به زمان شکست مرتب شده بعدی حرکت می‌کنند. در زیر چگونگی محاسبه احتمالات بقا برای داده‌های گروه دارونما توضیح داده شده است. یادآوری می‌کنیم که احتمال آنکه زمان بقای یک فرد مورد مطالعه از زمان مشخصی بیشتر شود را احتمال بقا می‌نامند.

$$S(t) = P_r(T > t)$$

اکنون می‌خواهیم احتمالات بقا را برای گروه دارونما به دست آوریم. اولین احتمال بقا در زمان صفر است که برای تمام مجموعه داده‌های بقا این مقدار برابر یک خواهد بود. زمان شکست بعدی هفته‌ی اول است که احتمال بقا برای آن  $\frac{19}{21}$  یا  $\frac{9}{21}$  می‌باشد. چون ۲ نفر در اولین هفته شکست داشته‌اند، بنابراین ۱۹ نفر از ۲۱ نفر بیشتر از یک هفته بقا یافته‌اند و پیگیری آن‌ها بعد از این زمان همچنان ادامه خواهد داشت. برای سایر زمان شکست‌های مرتب شده نیز احتمالات بقا به طور مشابه محاسبه می‌شود.

در حالت کلی برای افراد این گروه احتمالات زمان بقا در زمان  $t_{(j)}$  به صورت زیر محاسبه می‌شوند.

$$\hat{S}(t_{(j)}) = \frac{\text{تعداد افرادی که بعد از زمان } t_{(j)} \text{ بقا داشته‌اند}}{21}$$

اگر در گروه دارونما سانسور وجود داشته باشد دیگر نمی‌توانیم برای به دست آوردن احتمالات بقا از فرمول بالا استفاده کنیم و احتیاج به یک فرمول جایگزین خواهیم داشت. این فرمول جایگزین را روش کاپلان مایر می‌نامند و می‌توان از آن برای محاسبه منحنی بقای داده‌هایی که سانسور دارند و حتی برای داده‌هایی که سانسور ندارند، استفاده کرد. برای مثال با استفاده از روش کاپلان مایر (KM) احتمال بقا در پنجمین زمان شکست مرتب شده (هفته چهارم) به صورت زیر محاسبه می‌شود:

$$\hat{S}(4) = 1 \times \frac{19}{21} \times \frac{17}{19} \times \frac{16}{17} \times \frac{14}{16} = \frac{14}{21} = 0.67$$

این فرمول شامل حاصلضرب عبارات شرطی است. هر عبارت بکار رفته در این حاصلضرب شامل احتمال این است که زمان شکست از  $t_{(j)}$  بیشتر شود به شرط آنکه فرد حداقل تا زمان  $t_{(j)}$  بقا یافته باشد. بنابراین در فرمول KM برای هفته چهارم، عبارت  $\frac{19}{21}$  احتمال بقا یافتن بیشتر از اولین زمان شکست مرتب شده است به شرط آنکه فرد حداقل تا اولین زمان شکست مرتب شده‌ی بعدی، بقا یافته باشد. عددی که در هر زمان شکست مرتب شده در مخرج کسر آورده شده

مجموعه‌ی در معرض خطر در آن زمان می‌باشد. عبارت‌های ضربی در فرمول KM برای بقای بیشتر از چهار هفته، در چهارمین هفته با کسر  $\frac{14}{16}$  پایان می‌پذیرند. در حالت کلی هر فرمول احتمال KM در زمان  $t_{(j)}$  به عبارت ضربی تا بقا  $t_{(j)}$  محدود می‌شود به همین دلیل اغلب، فرمول KM را به عنوان یک فرمول حد حاصلضربی<sup>۱</sup> می‌شناسیم. اکنون می‌خواهیم احتمالات بقای KM را برای گروه درمان، که دارای داده‌های سانسور شده است، محاسبه کنیم. اولین برآورد بقا برای این گروه مانند هر مجموعه داده‌ی دیگری برابر است با  $\hat{S}(0) = 1$  سایر برآوردهای بقا به وسیله ضرب کردن برآورد بقای زمان شکست قبلی در یک کسر به دست می‌آید.

برای مثال کسر  $\frac{18}{21}$  برای محاسبه بقای بیشتر از ۶ هفته است و خواهیم داشت: ۲۱ نفر تا هفته ۶ بقا داشته‌اند، در حالی که برای ۳ نفر از آن‌ها در هفته ۶ شکست رخ داده است. چون تعداد افرادی که تا هفته هفتم بقا داشته‌اند ۱۷ نفر بوده و تنها یک نفر در این زمان شکست داشته است، مقدار این کسر در هفته‌ی هفتم  $\frac{16}{17}$  می‌شود. سایر کسرها هم به روش مشابهی محاسبه می‌شود.

جدول (۲-۵)

---

1. Product limit formula

تیمار : گروه ۱				
$t_{(j)}$	$n_j$	$m_j$	$q_j$	$\hat{S}(t_{(j)})$
0	21	0	0	①
6	21	3	1	$1 \times \left(\frac{18}{21}\right) = .8571$
7	17	1	1	$.8571 \times \left(\frac{16}{17}\right) = .8067$
10	15	1	2	$.8067 \times \frac{14}{15} = .7529$
13	12	1	0	$.7529 \times \frac{11}{12} = .6902$
16	11	1	3	$.6902 \times \frac{10}{11} = .6275$
22	7	1	0	$.6275 \times \frac{6}{7} = .5378$
23	6	1	5	$.5378 \times \frac{5}{6} = .4482$

برای زمان شکست مشخص  $t_{(j)}$  می‌توانیم این کسر را به صورت یک احتمال شرطی بیان کنیم. بقای بیشتر از  $t_{(j)}$  به شرط در دسترس بودن فرد در زمان  $t_{(j)}$  (یعنی حضور در مجموعه خطر در زمان  $t_{(j)}$ ) این دقیقاً همان فرمولی است که برای گروه دوم بکار بردیم.

$$t_{(j)} \text{ کسر در احتمال بقای زمان } = pr(T > t_{(j)} | T \geq t_{(j)})$$

به این نکته توجه داشته باشید که یک فرد به دو دلیل ممکن است در زمان  $t_{(j)}$  در دسترس نباشد.

۱. قبل از زمان  $t_{(j)}$  برای آن شکست رخ داده باشد.

۲. قبل از زمان  $t_{(j)}$  سانسور شده باشد.

بنابراین در گروه دوم که داده سانسور شده داریم از اطلاعات آن‌ها در محاسبه مخرج کسر

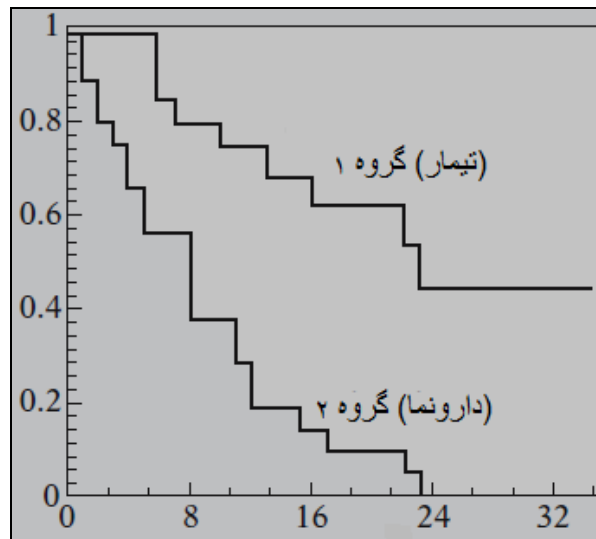
مربوط به فرمول بقای KM استفاده می‌کنیم.

در زیر، منحنی‌های KM را برای گروه‌های درمان و دارونما مشاهده می‌کنید.

منحنی KM برای گروه درمان در تمام مدت پیگیری بالاتر از منحنی KM برای گروه دارونما

قرار دارد و نتیجه می‌گیریم که گروه درمان نسبت به گروه دارونما دارای بقای بهبودی بهتری هستند.





با افزایش تعداد هفته‌ها دو منحنی از هم دورتر می‌شوند. به عبارت دیگر اثر سودمندی درمان نسبت به دارونما باعث می‌شود افرادی که در گروه درمان قرار دارند مدت زمان بیشتری را در وضعیت بهبودی باقی بمانند.

منحنی‌های KM را می‌توان با نرم‌افزارهای مختلفی از جمله STATA, SPSS, و SAS رسم کرد.

### خصوصیات منحنی‌های KM

در حالت کلی فرمول احتمالات بقای KM به صورت زیر است:

$$\hat{S}(t_{(j)}) = \hat{S}(t_{(j-1)}) \times \hat{P}_r(T > t_{(j)} | T \geq t_{(j)})$$

که در آن

$$\hat{S}(t_{(j-1)}) = \prod_{i=1}^{j-1} \hat{P}_r(T > t_{(i)} | T \geq t_{(i)})$$

این فرمول را می‌توان به صورت فرمول حد حاصلضربی زیر نوشت.

$$\hat{S}(t_{(j)}) = \prod_{i=1}^j \hat{P}_r[T > t_{(i)} | T \geq t_{(i)}]$$

$$= \hat{S}(t_{(j-1)}) \times \hat{P}_r(T > t_{(j)} | T \geq t_{(j)})$$

برای مثال در گروه درمان  $\hat{S}(10)$  را به صورت زیر محاسبه می‌کنیم:

$$\hat{S}(10) = 0.8067 \times \frac{14}{15} = \frac{18}{21} \times \frac{16}{17} \times \frac{14}{15} = 0.7529$$

فرمول KM دارای اثبات ریاضی ساده‌ای است که در زیر آن را بیان می‌کنیم.  
در قانون احتمالات داشتیم که:

$$p_r(A \cap B) = p_r(A) \times p_r(B|A)$$

حال اگر A را  $T \geq t_{(j)}$  و B را  $T > t_{(j)}$  تعریف کنیم خواهیم داشت:

$$p_r(A \cap B) = p_r(B) = S(t_{(j)})$$

$t_{(j)}$  اولین زمان شکست بعد از  $t_{(j-1)}$  است. بنابراین هیچ شکستی بعد از  $t_{(j-1)}$  و قبل از  $t_{(j)}$  رخ نمی‌دهد. در این صورت احتمال A با احتمال بقای بیشتر از  $(j-1)$  امین زمان شکست مرتب شده برابر می‌شود.

$$P_r(A) = P_r(T > t_{(j-1)}) = S(t_{(j-1)})$$

بنابراین خواهیم داشت که:

$$P_r(B|A) = P_r(T > t_{(j)} | T \geq t_{(j)})$$

$$P_r(A \cap B) = P_r(A) \times P_r(B|A)$$

$$S(t_{(j)}) = S(t_{(j-1)}) \times P_r(T > t_{(j)} | T \geq t_{(j)})$$

### آزمون لگ رتبه‌ای برای مقایسه دو گروه

برای بررسی هم ارز بودن منحنی‌های KM دو گروه یا بیشتر، از آزمون آماری لگ رتبه‌ای استفاده می‌کنیم.

در ابتدا آزمون لگ رتبه‌ای را برای مقایسه منحنی‌های KM دو گروه توضیح می‌دهیم.  
دو منحنی KM را از لحاظ آماری هم ارز و معادل گوئیم اگر نتایج آزمون آماری که دو منحنی را به طور کلی با هم مقایسه می‌کند، دلایل کافی مبنی بر اختلاف دو منحنی را نشان ندهد.  
آزمون لگ رتبه‌ای یک آزمون کای دو بزرگ نمونه‌ای است که معیار آزمون در آن آماره‌ای است که یک مقایسه کلی از منحنی‌های KM را فراهم می‌کند.

مانند بسیاری از آماره‌های دیگری که دارای توزیع کای دو هستند، آماره لگ رتبه‌ای نیز با استفاده از تعداد مشاهده شده و مورد انتظار در تمام رده‌های پیامد، ساخته می‌شود. رده‌های پیامد داده‌های بقا، زمان شکست‌های مرتب شده هستند. برای توضیح آزمون لگ رتبه‌ای داده‌های بهبودی در نظر بگیرید.

در جدول (۲-۶) برای هر زمان شکست  $t_{(j)}$  تعداد شکست‌ها  $(m_{(ij)})$  و تعداد افراد در معرض خطر  $(n_{(ij)})$  برای هر دو گروه آورده شده است.

i نشان‌دهنده گروهی است که بیمار به آن تعلق دارد. برای مثال در هفته چهارم، هیچ شکستی در گروه اول نداشته‌ایم در حالی که در گروه دوم، ۲ شکست رخ داده است. در همین زمان مجموعه در معرض خطر برای گروه اول ۲۱ نفر و برای گروه دوم ۱۶ نفر است.

جدول (۶-۲)

داده‌های بهبودی : $n = 42$			تعداد در مجموعه تحت ریسک	
$t_{(j)}$	تعداد شکست‌ها		$n_{1j}$	$n_{2j}$
	$m_{1j}$	$m_{2j}$		
1	0	2	21	21
2	0	2	21	19
3	0	1	21	17
④	0	2	21	16
5	0	2	21	14
6	3	0	21	12
7	1	0	17	12
8	0	4	16	12
⑩	1	0	15	8
11	0	2	13	8
12	0	2	12	6
13	1	0	12	4
15	0	1	11	4
16	1	0	11	3
17	0	1	10	3
22	1	1	7	2
23	1	1	6	1

استفاده از جدول (۶-۲) مقادیر مورد انتظار و مشاهده شده منهای مورد انتظار را برای هر گروه

و هر زمان شکست به دست می‌آوریم.

مقادیر مورد انتظار در  $t_{(j)}$  و برای گروه اول به صورت زیر محاسبه می‌شود.

$$e_{1j} = \left( \frac{n_{1j}}{n_{1j} + n_{2j}} \right) \times (m_{1j} + m_{2j})$$

بطور مشابه برای گروه دوم نیز داریم:

$$e_{2j} = \left( \frac{n_{2j}}{n_{1j} + n_{2j}} \right) \times (m_{1j} + m_{2j})$$

مقادیر مشاهده شده منهای مقادیر مورد انتظار در گروه‌ام برابر است با:

$$O_i - E_i = \sum_{j=1}^{17} (m_{ij} - e_{ij}) \quad i = 1, 2$$

برای مثال در داده‌های بهبودی  $O_1 - E_1 = -10.26$  و  $O_2 - E_2 = 10.26$  خواهند بود.

از آنجا که مقادیر  $O_1 - E_1$  و  $O_2 - E_2$  قرینه یکدیگر هستند، می‌توان آماره لگ رتبه‌ای را تنها براساس یکی از آن‌ها نوشت.

$$\log - \text{rank} \text{ آماره} = \frac{(O_2 - E_2)^2}{\text{var}(O_2 - E_2)}$$

زمانی که دو گروه را با هم مقایسه می‌کنیم فرمول واریانس  $O_i - E_i$  برای هر گروه یکسان خواهد شد. این واریانس به صورت زیر محاسبه می‌شود.

$$\text{var}(O_i - E_i) = \sum_j \frac{n_{1j} n_{2j} (m_{1j} + m_{2j}) (n_{1j} + n_{2j} - m_{1j} - m_{2j})}{(n_{1j} + n_{2j})^2 (n_{1j} + n_{2j} - 1)}$$

فرضیه صفر در آزمون لگ رتبه‌ای عدم تفاوت بین منحنی‌های بقای دو گروه است. تحت این فرضیه آماره لگ رتبه‌ای دارای توزیع تقریبی کای دو با یک درجه آزادی است و p-value این آزمون براساس جدول توزیع کای دو مشخص می‌شود.

آزمون لگ رتبه‌ای را می‌توان با استفاده از نرم‌افزارهای SAS, SPSS, Stata انجام داد. برای مثال بر روی داده‌های بهبودی آزمون لگ رتبه‌ای را انجام داده‌ایم که خروجی مربوط به این آزمون با استفاده از نرم‌افزار Stata به صورت زیر است.

داده های بهبودی : با استفاده از STATA

گروه	رویداد مشاهده شده	رویداد مورد انتظار
1	9	19.25
2	21	10.75
کل	30	30.00

Log-rank = chi2(2) = 16.79  
P-value = Pr > chi2 = 0.000

مقدار آماره آزمون و p-value در خروجی بالا پیشنهاد می‌دهد که تفاوت معناداری بین منحنی‌های KM دو گروه وجود ندارد. یک فرمول تقریبی برای آماره لگ رتبه‌ای به صورت زیر است که در صورت استفاده از آن دیگر نیازی به محاسبه واریانس  $O_i - E_i$  نیست.

$$\chi^2 \approx \sum_i \frac{\text{تعداد گروه‌ها} (O_i - E_i)^2}{E_i}$$

مثلاً در داده‌های بهبودی داریم:

$$\chi^2 = \frac{(-10.26)^2}{19.26} + \frac{(10.26)^2}{10.74} = 15.276$$

### آزمون لگ رتبه‌ای برای چندین گروه

می‌تون از آزمون لگ رتبه‌ای برای مقایسه منحنی‌های KM چندین گروه نیز استفاده کرد. در این صورت فرضیه آزمون به صورت زیر خواهد بود:

$H_0$ : منحنی‌های بقای همه گروه‌ها یکسان‌اند.

زمانی که بیش از دو گروه داریم محاسبه آماره لگ رتبه‌ای بسیار پیچیده خواهد شد و برای محاسبه‌ی آن باید واریانس و کوواریانس  $O_i - E_i$  را برای تمام گروه‌ها به دست آوریم.

زمانی که بیشتر از دو گروه داریم، آماره لگ رتبه‌ای داری توزیع تقریبی  $\chi^2$  با  $G - 1$  درجه آزادی خواهد بود (G تعداد گروه‌ها است). آماره آزمون لگ رتبه‌ای برای چندین گروه را می‌توان با استفاده از نرم‌افزارهای آماری محاسبه کرد. مقدار تقریبی آماره لگ رتبه‌ای به صورت زیر به دست می‌آید.

$$\chi^2 = \sum_i^G \frac{(O_i - E_i)^2}{E_i}$$

در اینجا مثالی را تشریح می‌کنیم که در آن از آماره‌ی لگ رتبه‌ای برای مقایسه چند گروه استفاده شده است.

مجموعه داده‌های vets.dat زمانهای بقای روزانه برای ۱۳۷ بیمار را شامل می‌شود و از یک مطالعه‌ی سرطان ریه<sup>۱</sup> گرفته شده است (فهرست کامل متغیرها در جدول (۷-۲) آمده است).

وضعیت شکست (یا عدم شکست) به وسیله متغیر status (ستون ۱۱) معرفی شده است.

جدول (۷-۲)

$j$	$t_{(j)}$	تعداد شکست‌ها		تعداد افراد تحت ریسک		تعداد مورد انتظار		مورد انتظار - مشاهده شده	
		$m_{1j}$	$m_{2j}$	$n_{1j}$	$n_{2j}$	$e_{1j}$	$e_{2j}$	$m_{1j} - e_{1j}$	$m_{2j} - e_{2j}$
1	1	0	2	21	21	$(21/42) \times 2$	$(21/42) \times 2$	-1.00	1.00
2	2	0	2	21	19	$(21/40) \times 2$	$(19/40) \times 2$	-1.05	1.05
3	3	0	1	21	17	$(21/38) \times 1$	$(17/38) \times 1$	-0.55	0.55
4	4	0	2	21	16	$(21/37) \times 2$	$(16/37) \times 2$	-1.14	1.14
5	5	0	2	21	14	$(21/35) \times 2$	$(14/35) \times 2$	-1.20	1.20
6	6	3	0	21	12	$(21/33) \times 3$	$(12/33) \times 3$	1.09	-1.09
7	7	1	0	17	12	$(17/29) \times 1$	$(12/29) \times 1$	0.41	-0.41
8	8	0	4	16	12	$(16/28) \times 4$	$(12/28) \times 4$	-2.29	2.29
9	10	1	0	15	8	$(15/23) \times 1$	$(8/23) \times 1$	0.35	-0.35
10	11	0	2	13	8	$(13/21) \times 2$	$(8/21) \times 2$	-1.24	1.24
11	12	0	2	12	6	$(12/18) \times 2$	$(6/18) \times 2$	-1.33	1.33
12	13	1	0	12	4	$(12/16) \times 1$	$(4/16) \times 1$	0.25	-0.25
13	15	0	1	11	4	$(11/15) \times 1$	$(4/15) \times 1$	-0.73	0.73
14	16	1	0	11	3	$(11/14) \times 1$	$(3/14) \times 1$	0.21	-0.21
15	17	0	1	10	3	$(10/13) \times 1$	$(3/13) \times 1$	-0.77	0.77
16	22	1	1	7	2	$(7/9) \times 2$	$(2/9) \times 2$	-0.56	0.56
17	23	1	1	6	1	$(6/7) \times 2$	$(1/7) \times 2$	-0.71	0.71
Totals		9	(21)			19.26	(10.74)	-10.26	(-10.26)

در جدول (۷-۲) بر روی متغیر وضعیت عملکرد (Performance Status) تمرکز می‌کنیم.

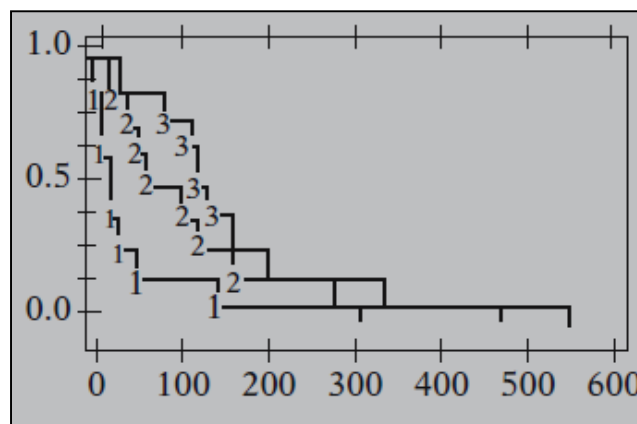
1. The Statistical Analysis of Survival Time Data, John Wiley, pp. 223-224, 1980

چون این متغیر یک متغیر پیوسته است، باید قبل از رسم منحنی‌های کاپلان مایر و انجام آزمون لگ رتبه‌ای آن را رده‌بندی کنیم.

اگر برای متغیر وضعیت عملکرد رده‌های ۰-۵۹، ۶۰-۷۴ و ۷۵-۱۰۰ را در نظر بگیریم، سه رده با اندازه‌های ۵۲، ۵۰ و ۳۵ خواهیم داشت.

تعداد	رده‌ها	گروه
۵۲	۰-۵۹	۱
۵۰	۶۰-۷۴	۲
۳۵	۷۵-۱۰۰	۳

نمودارهای کاپلان مایر برای هر یک از این سه گروه در شکل زیر آورده شده است. توجه کنید که این سه نمودار کاملاً با یکدیگر متفاوت هستند. آزمون معنی داری این تفاوت با به کارگیری آماره لگ رتبه‌ای صورت می‌گیرد.



می‌توانید خروجی مربوط به اطلاعات توصیفی نمودارهای KM به همراه نتایج آزمون لگ رتبه‌ای را در خروجی صفحه بعد مشاهده کنید، این نتایج با استفاده از نرم‌افزار Stata به دست آمده است.

گروه‌ها	رویدادهای مشاهده شده	رویدادهای مورد انتظار
1	50	26.30
2	47	55.17
3	31	46.53
کل	128	128.00

Log-rank =  $\chi^2(2) = 29.18$   
P-value =  $\Pr > \chi^2 = 0.0000$   
G = 3 groups;  $df = G - 1 = 2$

از آنجا که سه گروه را مورد مقایسه قرار دادیم،  $G=3$  خواهد بود و در نتیجه درجه آزادی آزمون لگ رتبه‌ای  $G-1$  خواهد بود. مقدار آماره‌ی لگ رتبه‌ای برابر  $29.18$  شده است که p-value متناظر با آن تا سه رقم اعشار برابر صفر خواهد بود. بنابراین از آزمون لگ رتبه‌ای می‌توان نتیجه گرفت که تفاوت معنادار بالایی میان این سه منحنی بقای مربوط به گروه‌های وضعیت عملکرد وجود دارد.

### جانشین‌هایی برای آزمون لگ رتبه‌ای

برای مقایسه منحنی‌های بقا می‌توان به جای آزمون لگ رتبه‌ای از آزمون‌های دوپاره فرمول آماره لگ رتبه‌ای را در نظر بگیرید.  $\text{Wilcoxon}$  و  $\text{Flemington-Harrington, peto, Tarone-ware}$  استفاده کرد.

$$o_i - E_i = \sum_j (m_{ij} - e_{ij})$$

که در آن  $i$  تعداد گروه‌ها و  $j$  زامین زمان شکست است.

$$\text{آماره لگ رتبه‌ای} = \frac{\left( \sum_j (m_{ij} - e_{ij})^2 \right)}{\text{var} \left( \sum_j (m_{ij} - e_{ij}) \right)}$$

فرمول بالا را می‌توان بازنویسی کرد که در این صورت داریم:



$$\frac{\left(\sum_j w(t_j)(m_{ij} - e_{ij})\right)^2}{\text{var}\left(\sum_j w(t_j)(m_{ij} - e_{ij})\right)}$$

$w(t_j)$  وزنی است که به ژامین زمان شکست داده‌ایم. در فرمول آماره لگ رتبه‌ای تمام  $w(t_j)$ ها برابر یک هستند در حالی که این وزن‌ها در آماره آزمون‌های دیگر مقادیر مختلفی را می‌گیرند. مقادیر  $w(t_j)$  برای آماره‌های مختلف در جدول زیر آورده شده است.

آماره آزمون	$w(t_j)$
Log rank	1
Wilcoxon	$n_j$
Tarone-ware	$\sqrt{n_j}$
Peto	$\tilde{s}(t_j)$
Flemington-Harrington	$\hat{s}(t_{(j-1)})^p \times [1 - \hat{s}(t_{(j-1)})]^q$

$\tilde{s}(t_j)$  برآورد بقای حاصل از ترکیب کل گروه‌ها برای ژامین زمان شکست مرتب شده است.  $\tilde{s}(t_j)$  شبیه برآورد بقای کاپلان مایر است اما دقیقاً با آن برابر نیست.

در آماره آزمون Flemington-Harrington از برآورهای بقای کاپلان مایر در زمان  $t_j$  در کل گروه‌ها استفاده شده است. در این آماره محقق می‌تواند براساس انتخاب  $p$  و  $q$  وزن بیشتری به زمان بقاهای کوچک‌تر یا بزرگ‌تر بدهد.

برای مثال اگر  $p=1$ ،  $q=0$  انتخاب شوند، خواهیم داشت:

$$w(t) = \hat{s}(t_{(j-1)})$$

در این صورت وزن بیشتری به زمان بقاهایی داده می‌شود که برای آن‌ها  $\hat{s}(t_j - 1)$  به یک نزدیکتر است (یعنی زمان بقاهای اولیه (کوچک‌تر)).

اما اگر  $p=0$  و  $q=1$  باشند در این صورت

$$w(t) = 1 - \hat{s}(t_{(j-1)})$$

بنابراین زمان بقاهای بزرگ‌تر وزن بیشتری خواهند گرفت. اگر  $p=0$  و  $q=0$  انتخاب شوند،  $w(t_j) = 1$  خواهند شد و آماره Flemington-Harrington به آماره لگ رتبه‌ای تبدیل می‌شود. در حالت کلی وزندهی‌های متفاوت باید نتایج یکسانی را تولید کنند و ما را به سوی تصمیم‌گیری

مشترکی برای رد یا پذیرش فرضیه صفر هدایت نمایند. انتخاب اینکه از کدام آماره آزمون استفاده کنیم وابسته به این است که معتقد هستیم کدام آماره توان بیشتری تولید می‌کند که این عقیده وابسته به نظر محقق درباره چگونگی رد کردن فرضیه صفر است.

### آزمون لگ رتبه‌ای طبقه‌بندی شده

نوع دیگری از آزمون لگ رتبه‌ای آزمون لگ رتبه‌ای طبقه‌بندی شده است. در این آزمون ابتدا مجموع O-E (مشاهدات منهای مورد انتظارها) را درون طبقه‌ی هر گروه محاسبه کرده و سپس آن‌ها را در بین طبقات با هم جمع می‌کنیم. برای مثال آزمون لگ رتبه‌ای را برای داده‌های بهبودی محاسبه کرده‌ایم. در صفحه بعد خروجی Stata که مربوط به آزمون لگ رتبه‌ای طبقه‌بندی شده برای اثر درمان (RX)، که توسط یک متغیر سه سطحی (logWBC) طبقه‌بندی شده است، را مشاهده می‌کنید. درون هر طبقه از logWBC مقادیر مورد انتظار برای گروه درمان ( $Rx=0$ ) و گروه دارونما ( $Rx=1$ ) محاسبه شده است. مقدار مورد انتظار کل پیشامدها برای گروه درمان، به وسیله جمع مقادیر مورد انتظار پیشامد در هر طبقه به دست می‌آید.

آزمون لگ رتبه ای طبقه بندی شده

->lwb3 = 1		
rx	رویدادهای مشاهده شده	رویدادهای مورد انتظار
0	0	2.91
1	4	1.09
کل	4	4.00
->lwb3 = 2		
rx	رویدادهای مشاهده شده	رویدادهای مورد انتظار
0	5	7.36
1	5	2.64
کل	10	10.00
->lwb3 = 3		
rx	رویدادهای مشاهده شده	رویدادهای مورد انتظار
0	4	6.11
1	12	9.89
کل	16	16.00
->کل		
rx	رویدادهای مشاهده شده	رویدادهای مورد انتظار (* )
0	9	16.38
1	21	13.62
کل	30	30.00

برای گروه درمان داریم:

$$2/91 + 7/36 + 6/11 = 16/23$$

به طور مشابه مقدار مورد انتظار کل برای گروه دارونما نیز به صورت زیر محاسبه می شود:

$$1/09 + 2/64 + 9/89 = 13/62$$

با توجه به ۹ مشاهده در گروه درمان و ۲۱ مشاهده در گروه دارونما، مقدار آماره کای دو با یک درجه آزادی ۱۰/۱۴ خواهد شد (برای ۲ سطح از درمان) و p-value متناظر با آن ۰/۰۰۱۴ به دست می آید.

این نتایج در حالی است که مقدار آماره لگ رتبه‌ای طبقه‌بندی نشده برای این مثال ۱۶/۷۹ با p-value کوچک‌تر از ۰/۰۰۱ به دست می‌آید.

تنها تفاوت روش طبقه‌بندی شده و طبقه‌بندی نشده در این است که در روش طبقه‌بندی نشده مجموع مقادیر مشاهده شده منهای مقادیر مورد انتظار پیشامدها برای هر زمان شکست و برای هر گروه به دست می‌آید. در حالی که در روش طبقه‌بندی شده مجموع مقدار مشاهده شده منهای مورد انتظار پیشامدها بر روی هر زمان شکست و برای هر گروه و درون هر طبقه محاسبه می‌شود.

$$\Rightarrow o_i - E_i = \sum_j (m_{ij} - e_{ij})$$

i = تعداد گروه‌ها

j = زامین زمان شکست

$$\Rightarrow o_i - E_i = \sum_s \sum_j (m_{ijs} - e_{ijs})$$

i = تعداد گروه‌ها

j = زامین زمان شکست

s = تعداد طبقات

روش طبقه‌بندی شده را می‌توان توسط هر یک از آزمون‌های Wilcoxon، Torone-ware و Pet، Fleming ton-Harrington که وزن‌دهی آنها با لگ رتبه‌ای متفاوت است، نیز انجام داد. لازم به ذکر است که یک محدودیت روش طبقه‌بندی شده، کاهش حجم نمونه درون هر طبقه می‌باشد.



## مدل خطر نسبی کاکس و خصوصیات آن

در این فصل ابتدا مدل خطر نسبی (PH)، کاکس<sup>۱</sup> را معرفی کرده و درباره برآورد ماکزیمم درستمایی پارامترهای این مدل و فرمول خطر نسبی آن صحبت خواهیم کرد. سپس مفهوم فرضیه PH و چگونگی رسم منحنی بقای تعدیل شده را توضیح خواهیم داد.

مثال: در ابتدای این فصل می‌خواهیم مدل PH کاکس را با استفاده از یک مثال توضیح دهیم. در این مثال از داده‌های مربوط به بیماران سرطان خون، که در فصل قبل نیز داشتیم، استفاده می‌کنیم (داده‌های بهبودی). با این تفاوت که در این فصل علاوه بر متغیر Rx که نشان‌دهنده وضعیت درمان بود، یک متغیر دیگر را نیز بررسی خواهیم کرد.

متغیر جدید لگاریتم تعداد گلوبول‌های سفید خون در این بیماران است که یک نشانه مشهور در بیماری سرطان خون می‌باشد و آن را با  $\log WBC$  نشان می‌دهیم.

در این مثال برای آنکه بقای دو گروه را با یکدیگر مقایسه کنیم لازم است ابتدا اثر مخدوشگری یا برهم‌کنشی  $\log WBC$  را تعدیل نماییم.

مجموعه‌ی داده‌های مربوط به این مثال را در جدول (۳-۱) مشاهده می‌کنید.

در اینجا دو متغیر تشریحی را به عنوان پیشگوه‌های زمان بقای T خواهیم داشت که T در تعداد هفته‌هایی است که طول می‌کشد تا یک فرد از حالت بهبودی خارج شود.

متغیر تشریحی اول که نشان‌دهنده وضعیت درمان بیمار است را با  $X_1$  و متغیر تشریحی دوم که  $\log WBC$  است با  $X_2$  نشان می‌دهیم.

متغیر  $X_1$  مواجهه‌ی مورد نظر است در حالی که  $X_2$  یک متغیر فرعی است که آوردن آن تنها

---

1. Cox proportional hazards (PH) model

به منظور تعدیل اثر برهم کنش یا مخدوشگری احتمالی آن است.

جدول (۱-۳)

گروه ۱ (n=21)		گروه ۲ (n=21)	
T (هفته‌ها)	log WBC	T (هفته‌ها)	log WBC
6	2.31	1	2.80
6	4.06	1	5.00
6	3.28	2	4.91
7	4.43	2	4.48
10	2.96	3	4.01
13	2.88	4	4.36
16	3.60	4	2.42
22	2.32	5	3.49
23	2.57	5	3.97
6+	3.20	8	3.52
9+	2.80	8	3.05
10+	2.70	8	2.32
11+	2.60	8	3.26
17+	2.16	11	3.49
19+	2.05	11	2.12
20+	2.01	12	1.50
25+	1.78	12	3.06
32+	2.20	15	2.30
32+	2.53	17	2.95
34+	1.47	22	2.73
35+	1.45	23	1.97

اگر بخواهیم اثر احتمالی برهم کنش log WBC را بر روی متغیر مواجهه بررسی نماییم، باید متغیر سومی (حاصلضرب  $X_1$  و  $X_2$ ) را تعریف کنیم.

خروجی مربوط به برارزش سه مدل کاکس متفاوت، بر روی این داده‌ها در زیر آورده شده است.

الف) مدل ۱:

	Coef.	Std. Err.	z	p >  z	Haz. Ratio	[95% Conf. Interval]	
Rx	1.509	0.410	3.68	0.000	4.523	2.027	10.094

No. of subjects = 42      Log likelihood = -86.380      Prob > chi2 = 0.0001

ب) مدل ۲:

	Coef.	Std. Err.	z	p >  z	Haz. Ratio [95% Conf. Interval]		
Rx	1.294	0.422	3.07	0.002	3.648	1.595	8.343
log WBC	1.604	0.329	4.87	0.000	4.975	2.609	9.486

No. of subjects = 42      Log likelihood = -72.280      Prob > chi2 = 0.0000

ج) مدل ۳:

	Coef.	Std. Err.	z	p >  z	Haz. Ratio [95% Conf. Interval]		
Rx	2.355	1.681	1.40	0.161	10.537	0.391	284.201
log WBC	1.803	0.447	4.04	0.000	6.067	2.528	14.561
Rx x log WBC	-0.342	0.520	-0.66	0.510	0.710	0.256	1.967

No. of subjects = 42      Log likelihood = -72.066      Prob > chi2 = 0.0000

با استفاده از خروجی‌های بالا، می‌خواهیم در حالی که اثر بالقوه مخدوش‌گری یا برهم‌کنشی متغیر log WBC را تعدیل نموده‌ایم، چگونگی ارزیابی اثر احتمالی وضعیت درمان بر روی زمان بهبودی را توضیح دهیم.

در زیر، ۵ ستون اول خروجی مربوط به هر یک از سه مدل را ملاحظه می‌کنیم.

الف) مدل ۱:

	Coef.	Std. Err.	p >  z	Haz. Ratio
Rx	1.509	0.410	0.000	4.523
No. of subjects = 42      Log likelihood = -86.380				

ب) مدل ۲:

	Coef.	Std. Err.	p >  z	Haz. Ratio
Rx	1.294	0.422	0.002	3.648
log WBC	1.604	0.329	0.000	4.975
No. of subjects = 42      Log likelihood = -72.280				

ج) مدل ۳:



	Coef.	Std. Err.	p >  z	Haz. Ratio
Rx	2.355	1.681	0.161	10.537
log WBC	1.803	0.447	0.000	6.067
Rx × log WBC	-0.342	0.520	0.510	0.710
No. of subjects = 42 Log likelihood = -72.066				

برای هر کدام از این خروجی‌ها در ستون اول متغیرهای مدل معرفی شده‌اند و ستون دوم شامل برآوردهای ضرایب رگرسیونی متناظر با هر متغیر مدل است. خطای استاندارد ضرایب رگرسیونی برآورد شده در ستون سوم و p-value مربوط به آزمون معنادار بودن هر ضریب رگرسیونی در ستون چهارم ثبت شده است. نسبت خطر برای هر متغیر در حالی محاسبه شده، که اثر سایر متغیرهای مدل تعدیل شده است.

اگر ستون مربوط به نسبت خطر را در نظر نگیریم، خروجی‌های مدل کاکس مانند خروجی‌های مدل رگرسیون خطی استاندارد است. بنابراین تحلیلی که درباره مدل کاکس انجام می‌دهیم مشابه تحلیل خروجی‌های یک مدل رگرسیون خطی خواهد بود.

سه خروجی صفحه قبل، سه مدل متفاوت را نشان می‌دهند. اگرچه هر سه مدل بر روی داده‌های یکسانی برازش داده شده‌اند و متغیر پیامد هر سه مدل یکسان است، اما متغیرهای مستقل آن‌ها متفاوت می‌باشد.

مدل ۱ تنها متغیر Rx را در نظر گرفته است و مدل دوم علاوه بر Rx شامل متغیر log WBC نیز می‌باشد. در حالی که مدل سوم علاوه بر دو متغیر ذکر شده شامل یک عبارت برهم‌کنش نیز می‌باشد که از حاصلضرب Rx در log WBC به دست آمده است.

به خروجی‌های مدل سوم، که در زیر آورده شده است، توجه کنید. برای برآورد کردن ضرایب این مدل مانند دو مدل دیگر، از روش‌های برآوردیابی ماکزیمم درست‌نمایی (ML) استفاده کرده‌ایم.

	Coef.	Std. Err.	p >  z	Haz. Ratio
Rx	2.355	1.681	0.161	10.537
log WBC	1.803	0.447	0.000	6.067
Rx × log WB	-0.342	0.520	0.510	0.710
No. of subjects= 42 Log likelihood=-72.066				

p-value آزمون معناداری عبارت برهم‌کنش ۰/۵۱ شده است. بنابراین می‌توانیم عبارت برهم‌کنش را از مدل حذف کرده و یکی از دو مدل دیگر را انتخاب کنیم.

p-valueهای محاسبه شده در هر یک از جداول با استفاده از آماره والد<sup>۱</sup> به دست آمده‌اند. اگر ضریب برآورد شده‌ی یک متغیر را بر خطای استاندارد آن تقسیم کنیم عددی که به دست می‌آید را آماره والد می‌نامیم. این آماره دارای توزیع تقریبی نرمال است و با Z نشان داده می‌شود. برای عبارت برهم کنش، این آماره به صورت زیر خواهد بود:

$$P = 0.510: \frac{-0.342}{-0.520} = -0.66 = Z \text{ Wald statistic}$$

آماره والد یکی از دو آماره آزمونی است که با استفاده از برآوردهای ML به دست می‌آیند. آماره دوم، آماره نسبت درستنمایی است که در آن از آماره لگاریتم درستنمایی استفاده و با LR نشان داده می‌شود. لگاریتم درستنمایی برای مدل ۳ به صورت زیر است:

$$LR = -2(-72.066) = 144.132$$

اکنون به خروجی مدل ۲ که شامل دو متغیر Rx و log WBC است توجه کنید. هدف ما از برازش این مدل توصیف اثر وضعیت درمان در حالی است که بر روی log WBC تعدیل انجام داده‌ایم. فرض کنید، به جای آماره والد می‌خواهیم از آماره نسبت درستنمایی برای آزمون معناداری عبارت برهم کنش استفاده کنیم.

	Coef.	Std. Err.	$p >  z $	Haz. Ratio
Rx	1.294	0.422	0.002	3.648
log WBC	1.604	0.329	0.000	4.975
No. of subjects= 42 [Log likelihood=-72.280]				

برای به دست آوردن آماره نسبت درستنمایی باید اختلاف بین آماره لگاریتم درستنمایی مدل کاهش یافته (مدل ۲ که شامل عبارت برهم کنش نیست) و آماره لگاریتم درستنمایی مدل کامل (مدل ۳ که شامل عبارت برهم کنش است) را محاسبه کنیم.

در حالت کلی آماره LR را می‌توان به صورت زیر نوشت:

$$LR = -2Ln L_R - (-2Ln L_F)$$

که در آن R نشان‌دهنده مدل ناقص و F نشان‌دهنده مدل کامل است.

برای این مثال آماره LR به صورت زیر محاسبه می‌شود:

1. Wald statistic

$$\text{LR} = -2\ln L_{\text{model 2}} - (-2\ln L_{\text{model 3}}) = (-2 \times -72.280) - (-2 \times -72.066) = 144.550 - 144.132 = 0.428$$

تحت فرض صفر، که وجود نداشتن اثر برهم کنش است، آماره LR دارای توزیع  $\chi^2$  با p درجه آزادی است. p تعداد پیشگوهایی است که در مدل ناقص باقی می‌مانند.

مقدار p-value برای این آزمون بین ۰/۴ و ۰/۵ به دست آمده که نشان‌دهنده معنادار نبودن عبارت برهم کنش است. اگر چه مقادیر p-value برای ۲ آماره والد و نسبت درست‌نمایی دقیقاً یکسان نشد اما نتایج به دست آمده از آنها مشابه بود.

در حالت کلی ممکن است آماره‌های والد و نسبت درست‌نمایی پاسخ‌های یکسانی نداشته باشند. آماردانان نشان دادند که از بین این ۲ آماره آزمون آماره LR دارای خصوصیات آماری بهتری است. بنابراین زمانی که در استفاده از این ۲ آماره شک داشته باشیم بهتر است از آماره LR استفاده کنیم.

اکنون می‌خواهیم بدانیم که چگونه اثر وضعیت درمان با استفاده از مدل دوم، که در آن log WBC تعدیل شده است، محاسبه می‌شود.

مجدداً خروجی مربوط به مدل ۲ را در زیر مشاهده می‌کنید:

جدول (۲-۳)

	Coef.	Std. Err.	p >  z	Haz. Ratio
Rx	1.294	0.422	0.002	3.648
log WBC	1.604	0.329	0.000	4.975

No. of subjects= 42 Log likelihood=-72.280

هدف ما از برازش این مدل سه هدف آماری مهم است:

۱. اینکه با توجه به تعدیل اثر log WBC، آزمون معناداری را برای متغیر وضعیت درمان

انجام دهیم.

۲. برآورد نقطه‌ای اثر وضعیت درمان را محاسبه کنیم.

۳. برای این اثر یک فاصله اطمینان به دست آوریم.

بدون آنکه فرمول‌های مدل کاکس را بدانیم می‌توانیم با استفاده از خروجی‌های داده شده

به سه هدف ذکر شده دست پیدا کنیم.

از p-value گزارش شده در جدول (۳-۲) که با استفاده از آماره والد محاسبه شده است برای انجام آزمون معناداری اثر درمان استفاده می‌کنیم. مقدار p-value برای Rx برابر ۰/۰۰۲ شده که نشان‌دهنده معناداری قوی اثر درمان است. برای انجام این کار می‌توانیم از آزمون نسبت درستنمایی نیز استفاده کنیم.

برآورد نقطه‌ای اثر درمان در ستون Rx، ۳/۶۴۸ گزارش شده که این مقدار نشان‌دهنده نسبت خطر برآورد شده ( $\widehat{HR}$ ) برای اثر درمان است.

در این مثال با توجه به تفسیر HR می‌توانیم بگوییم که خطر برای گروه دارونما ۳/۶ برابر خطر برای گروه درمان است. مقدار HR به صورت زیر محاسبه می‌شود.

$$\widehat{HR} = 3.648 = e^{1.294}$$

که در آن ۱/۲۹۴ ضریب برآورد شده برای متغیر درمان می‌باشد.

فاصله اطمینان برای اثر درمان نیز در جدول (۳-۲) گزارش شده است. این فاصله اطمینان برای نسبت خطر (HR) محاسبه شده و شامل برآورد نقطه‌ای آن نیز می‌باشد. پهن بودن این فاصله اطمینان نشان می‌دهد که برآورد نقطه‌ای محاسبه شده خیلی قابل اطمینان نیست. همانطور که از مقدار کوچک p-value (۰/۰۰۰۲) انتظار داشتیم این فاصله اطمینان شامل عدد ۱ نشده است.

	Coef.	Std. Err.	$p >  z $	Haz. Ratio	[95%Conf. Interval]
Rx	1.294	0.422	0.002	3.648	1.595 8.343
log WBC	1.604	0.329	0.000	4.975	2.609 9.486
No. of subjects= 42 Log likelihood=-72.280				Prob>chi2=0.0000	

فاصله اطمینان برای HR به این صورت محاسبه می‌شود که:

ابتدا فاصله اطمینان ۹۵٪ را برای ضریب رگرسیون متغیر Rx محاسبه کرده و پس از آن عبارت نمایی این فاصله را به دست می‌آوریم.  
بنابراین خواهیم داشت:

$$\hat{\beta}_1 \text{ برای } 95\% \text{ فاصله اطمینان} = \hat{\beta}_1 \pm 1.96s_{\hat{\beta}_1} = 1.294 \pm 1.96(0.422)$$

$$HR \text{ برای } 95\% \text{ فاصله اطمینان} = e^{\hat{\beta}_1}: \exp[\hat{\beta}_1 \pm 1.96s_{\hat{\beta}_1}] = e^{1.294 \pm 1.96(0.422)}$$

اکنون خروجی‌های مربوط به مدل ۱ و ۲ را در نظر بگیرید.

الف) مدل ۱:

	Coef.	Std. Err.	p >  z	Haz. Ratio
Rx	1.509	0.410	0.000	4.523
No. of subjects = 42 Log likelihood = -86.380				

ب) مدل ۲:

	Coef.	Std. Err.	p >  z	Haz. Ratio
Rx	1.294	0.422	0.002	3.648
log WBC	1.604	0.329	0.000	4.975
No. of subjects = 42 Log likelihood = -72.280				

به مدل ۱ که تنها شامل متغیر مواجهه است، مدل خام<sup>۱</sup> گفته می‌شود که از آن برای مقایسه با مدل ۲ استفاده می‌کنیم (مدل دوم اثر مخدوشگری متغیر log WBC را تعدیل کرده است). مقدار HR برای متغیر Rx در مدل اول ۴/۵۲۳ و در مدل دوم ۳/۶۴۵ گزارش شده است. بنابراین مدل خام برآورد نسبت خطری را نشان می‌دهد که نسبت به مقدار متناظر آن در مدل دوم بیشتر است. اگر برآوردهای HR برای متغیر مواجهه در مدل خام و مدل تعدیل شده تفاوت معناداری داشته باشند، نتیجه می‌گیریم که اثر مخدوشگر log WBC وجود دارد.

یادآوری می‌کنیم که اگر متغیر مخدوشگر در مطالعه وجود داشته باشد، برای به دست آوردن یک برآورد اثر قابل اطمینان باید اثر مخدوشگر را تعدیل و کنترل کنیم. در این صورت مدل ۲ را به مدل ۱ ترجیح خواهیم داد.

اما اگر به این نتیجه برسیم که مخدوشگر اثر مهم و معناداری در مدل ندارد، آنگاه برای انتخاب مدل مناسب‌تر به فواصل اطمینان HR به دست آمده از دو مدل که برای Rx محاسبه شده‌اند، توجه می‌کنیم. اگر فاصله اطمینان HR در مدل ۲ کوتاه‌تر از همین فاصله در مدل ۱ بود، باز هم مدل ۲ را ترجیح خواهیم داد.

بنابراین به این نتیجه می‌رسیم که از بین سه مدل بررسی شده، مدل ۲ بهترین مدل برای این مثال است. برآورد نسبت خطر برای اثر درمان با استفاده از مدل دوم ۳/۶۴۸ گزارش شده که از لحاظ آماری معنادار نیز می‌باشد و فاصله اطمینان ۹۵ درصدی برای آن به صورت زیر است:

---

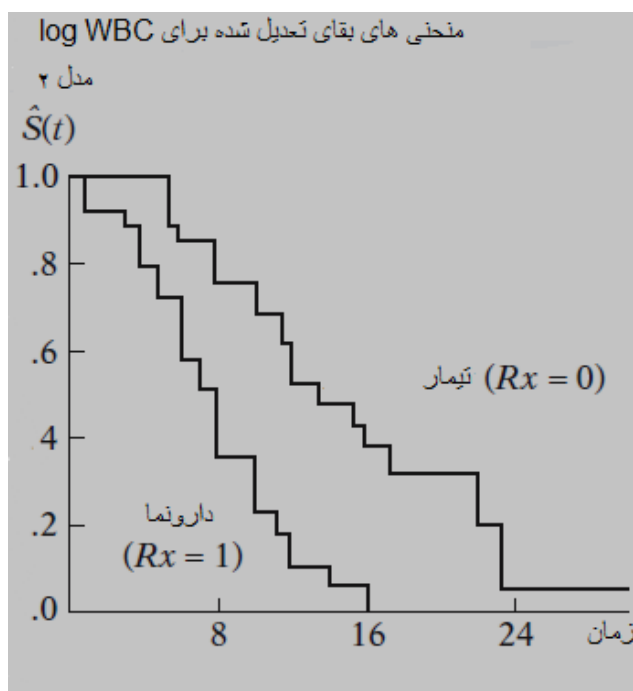
1. Crude

(۸/۳ و ۱/۶): فاصله اطمینان ۹۵ درصد برای HR

برازش این سه مدل مشابه مدل رگرسیون لجستیک بوده و تحلیلی که انجام می‌دهیم مشابه تحلیل رگرسیون خطی کلاسیک است.

با استفاده از خروجی‌های مدل دوم منحنی‌های بقا را به صورت نمودار (۱-۳) رسم می‌کنیم. منحنی‌های بقا اطلاعات بیشتری نسبت به برآورد و آزمون نسبت خطر در اختیار ما قرار می‌دهند. این منحنی‌ها، گروه‌های درمان را در طول دوره پیگیری با یکدیگر مقایسه می‌کنند. منحنی‌های بقای رسم شده برای این داده‌ها نشان می‌دهند که بعد از تعدیل  $\log WBC$  گروه درمان به طور ثابتی دارای احتمالات بقای بهتری نسبت به گروه دارونما است و فاصله بین منحنی‌های دو گروه با گذشت زمان بیشتر می‌شود.

به این نکته توجه داشته باشید که از لحاظ ریاضی منحنی‌های بقای تعدیل شده با منحنی‌های کاپلان مایر متفاوت‌اند. منحنی‌های کاپلان مایر بدون آنکه تعدیلی روی کووریت‌ها انجام دهند، رسم می‌شوند. با این وجود برای این داده‌ها، منحنی‌های KM رسم شده در فصل دوم مشابه منحنی‌های بقای تعدیل شده‌ای هستند که در نمودار (۱-۳) رسم شده‌اند.



نمودار (۱-۳)

### فرمول مدل PH کاکس

فرمول مدل PH کاکس به صورت زیر است:

$$h(t, X) = h_0(t) e^{\sum_{i=1}^p \beta_i X_i}$$

$$X = (X_1, X_2, \dots, X_p)$$

که در آن  $X$  مجموعه‌ی متغیرهای پیشگو است. با این مدل می‌توان خطر را برای یک فرد مشخص، که دارای مجموعه مقادیر پیشگوی  $X$  است، در زمان  $t$  محاسبه کرد.

فرمول مدل کاکس که خطر را در زمان  $t$  محاسبه می‌کند حاصلضرب دو کمیت است.  $h_0(t)$  که تابع خطر اولیه<sup>۱</sup> نامیده می‌شود و  $\exp(\sum_{i=1}^p \beta_i X_i)$  که در آن  $p$  تعداد متغیرهای پیشگو است. ویژگی مهم فرمول مدل PH کاکس این است که تابع خطر اولیه تابعی از  $t$  و مستقل از  $X$ ها است. این ویژگی را فرضیه خطر نسبی (PH) می‌نامیم. در مقابل  $\exp(\sum_{i=1}^p \beta_i X_i)$  تنها تابعی از  $X$ ها است. در این صورت  $X$ ها را متغیرهای مستقل از زمان<sup>۲</sup> می‌نامیم.

این امکان وجود دارد که  $X$ ها وابسته به  $t$  باشند که در این صورت آن‌ها را متغیرهای وابسته به زمان می‌نامیم. اگر  $X$ ها وابسته به زمان باشند باز هم می‌توان از مدل کاکس استفاده کرد اما دیگر فرضیه PH برای آن‌ها مناسب نخواهد بود و باید از مدل کاکسی استفاده کنیم که مدل کاکس تعمیم یافته<sup>۳</sup> نامیده می‌شود.

در فصل‌های بعد درباره متغیرهای وابسته به زمان بیشتر صحبت خواهیم کرد و در ادامه این فصل تمام  $X$ ها را مستقل از زمان در نظر می‌گیریم.

متغیر مستقل از زمان به متغیری گفته می‌شود که مقدار آن برای یک فرد با گذشت زمان تغییر نکند، مانند جنسیت.

یکی دیگر از ویژگی‌های مدل کاکس این است که اگر همه  $X$ ها برابر صفر باشند و از مدل حذف شوند، فرمول به تابع خطر اولیه کاهش می‌یابد. همین ویژگی فرمول کاکس باعث شده تا  $h_0(t)$  را تابع خطر اولیه بنامیم.

- 
1. baseline hazard
  2. time-independent
  3. Extended cox model

$$X_1 = X_2 = \dots = X_p = 0 \rightarrow h(t, \mathbf{X}) = h_0(t) e^{\sum_{i=1}^p \beta_i X_i} = h_0(t) e^0 = h_0(t)$$

بنابراین  $h_0(t)$  را می‌توان به عنوان یک شروع یا پایه تابع خطر قبل از در نظر گرفتن کووریت‌ها دانست.  $h_0(t)$  یک تابع نامشخص است و همین ویژگی باعث می‌شود تا مدل کاکس یک مدل نیمه پارامتری<sup>۱</sup> باشد.

می‌دانیم مدل پارامتری مدلی است که بجز مقادیر مجهول پارامترها اجزاء دیگر آن معلوم و مشخص باشد. برای مثال مدل خطر وایبل یک مدل پارامتری است که به صورت زیر می‌باشد.

$$h(t, \mathbf{X}) = \lambda p t^{p-1}$$

که در آن  $h_0(t) = p t^{p-1}$  و  $\lambda = \exp[\sum_{i=1}^p \beta_i X_i]$  می‌باشد.

یکی از دلایل پرکاربرد بودن مدل کاکس ویژگی نیمه پارامتری آن است که در بخش بعد درباره‌ی آن بیشتر توضیح خواهیم داد.

### چرا مدل کاکس عمومیت داشته و پرکاربرد است؟

همانطور که قبلاً اشاره کردیم خطر اولیه در مدل کاکس نامشخص است. با این حال می‌توان به وسیله آن برآوردهای خوبی برای ضرایب رگرسیون، نسبت خطر مورد نظر و منحنی‌های بقای تعدیل شده تولید کرد. همین ویژگی یک علت مهم برای محبوبیت مدل کاکس است. به عبارت دیگر مدل کاکس یک مدل نیرومند<sup>۲</sup> است. یعنی نتایج حاصل از برازش مدل کاکس به طور تقریبی بسیار نزدیک به نتایج حاصل از بکارگیری مدل‌های پارامتری است.

برای مثال اگر مدل پارامتری مناسب برای داده‌ها، مدل وایبل باشد و ما از مدل کاکس برای به دست آوردن برآوردها استفاده کنیم، نتایج به دست آمده مشابه نتایجی خواهد بود که در صورت برازش مدل وایبل به دست می‌آوریم.

اگر مطمئن باشیم که مدل پارامتری ما صحیح است ترجیح می‌دهیم برای تحلیل داده‌های بقا از مدل پارامتری استفاده کنیم. اگر چه راه‌های مختلفی برای ارزیابی نیکویی برازش مدل پارامتری وجود دارد اما هیچ‌گاه نمی‌توان مطمئن بود که مدل پارامتری انتخاب شده مناسب است. بنابراین زمانی که در انتخاب مدل پارامتری مناسب شک داریم برازش مدل کاکس بر روی داده‌ها می‌تواند نتایج مطمئنی را تولید کند و کاربر لازم نیست نگران انتخاب اشتباه مدل پارامتری باشد.

1. Semiparametric model

2. Robust



در مدل کاکس عبارت نمایی ما را مطمئن می‌سازد که مدل برازش شده همیشه برآورد خطر غیرمنفی را تولید می‌کند ( $0 \leq h(t, \mathbf{X}) < \infty$ ).

ویژگی دیگر مدل کاکس این است که با وجود نامشخص بودن  $h_0(t)$  امکان برآورد  $\beta$ ها وجود دارد. پس از برآورد  $\beta$ ها از آنها برای تعیین اثر متغیرهای پیشگوی مورد نظر استفاده می‌کنیم. همچنین می‌توان اندازه اثر که نسبت خطر (HR)<sup>۱</sup> نامیده می‌شود را بدون برآورد کردن تابع خطر اولیه محاسبه کرد. نکته قابل توجه این است که می‌توان  $h(t, \mathbf{X})$  و منحنی بقای متناظر آن یعنی  $S(t, \mathbf{X})$  را برای مدل کاکس برآورد کرد، بدون آنکه احتیاجی به برآورد کردن  $h_0(t)$  داشته باشیم. بنابراین با استفاده از مدل کاکس می‌توانیم با کمترین فرضیات، اطلاعات اولیه برای تحلیل بقا یعنی نسبت خطر و منحنی بقا را به دست آوریم.

آخرین نکته درباره خصوصیات مدل کاکس این است که هرگاه پیامد مورد نظر زمان بقا است و در داده‌ها سانسور وجود دارد، مدل کاکس بر مدل لجستیک برتری دارد. مدل کاکس نسبت به مدل لجستیک که تنها پیامد با مقادیر ۰ و ۱ را در برمی‌گیرد و زمان بقاها و سانسورها را در نظر نمی‌گیرد، از اطلاعات بیشتری استفاده می‌کند.

### برآوردهای ML در مدل PH کاکس

در یک مدل کاکس برآورد  $\beta$ ها را با استفاده از روش ماکزیمم درستنمایی (ML) محاسبه می‌کنیم و آنها را با  $\hat{\beta}_i$  نشان می‌دهیم. برای مثال برآوردهای ML حاصل از برازش مدل ۲ بر روی داده‌های بهبودی ۴۲ بیمار سرطان خون را در خروجی زیر مشاهده می‌کنید:

	Coef.	Std.Err.	p >  z	Haz. Ratio
Rx	1.294	0.422	0.002	3.648
log WBC	1.604	0.329	0.000	4.975

No. of subjects = 42      Log likelihood = -72.280

با توجه به خروجی بالا مدل برازش شده به صورت زیر می‌باشد:

$$\hat{h}(t, \mathbf{X}) = \hat{h}_0(t) e^{1.294Rx + 1.604 \log WBC}$$

مانند مدل رگرسیون لجستیک، برآوردهای ML پارامترهای مدل کاکس نیز با ماکزیمم کردن

1. Hazard ratio

تابع درستنمایی به دست می‌آیند. (تابع درستنمایی را معمولاً با  $L$  نشان می‌دهیم). تابع درستنمایی یک عبارت ریاضی است که احتمال توأم داده‌های مشاهده شده را نشان می‌دهد و تابعی از پارامترهای مجهول مدل ( $\beta$ )ها) است.  $L$  را گاهی اوقات با  $L(\beta)$  نیز نشان می‌دهند که در آن  $\beta$  نشان‌دهنده‌ی مجموعه پارامترهای مجهول مدل است.

از آنجا که در مدل کاکس، تابع درستنمایی تنها احتمالات مربوط به مواردی را در نظر می‌گیرد که در طول مطالعه شکست داشته‌اند و به احتمالات موارد سانسور شده توجهی ندارد، معمولاً فرمول تابع درستنمایی مدل کاکس، را به جای تابع درستنمایی (کامل)، تابع درستنمایی جزئی<sup>۱</sup> می‌نامند. درستنمایی جزئی را می‌توان به صورت حاصلضرب درستنمایی‌هایی نوشت که هر کدام از آنها مربوط به یکی از  $k$  زمان شکست هستند.

$$L = L_1 \times L_2 \times L_3 \times \dots \times L_k = \prod_{j=1}^k L_j$$

بنابراین در زامین زمان شکست  $L_j$  نشان‌دهنده‌ی درستنمایی شکست در زمان  $t_j$  به شرط داشتن بقا تا این زمان ( $t_j$ ) است.

مجموعه‌ی افراد در معرض خطر در زامین زمان شکست را مجموعه خطر یا مجموعه در معرض خطر<sup>۲</sup> می‌نامیم و آن را با  $R(t_j)$  نشان می‌دهیم. این مجموعه با افزایش زمان شکست‌ها تغییر کرده و اندازه‌ی آن کوچکتر می‌شود. بنابراین اگر چه درستنمایی جزئی تنها احتمالات مربوط به مواردی را در نظر می‌گیرد که شکست داشته‌اند، اما از اطلاعات زمان بقای افراد سانسور شده تا قبل از سانسور شدن آنها نیز استفاده می‌کند. یعنی برای محاسبه  $L_j$  فردی که بعد از زامین زمان شکست، سانسور شده در مجموعه‌ی خطر حضور دارد، بنابراین از اطلاعات آن در محاسبه  $L_j$  استفاده می‌شود، با وجود اینکه این فرد در ادامه پیگیری سانسور خواهد شد.

دو گام برای به دست آوردن برآوردهای ML وجود دارد. گام اول به دست آوردن  $L$  با استفاده از مدل و گام دوم ماکزیمم کردن لگاریتم این تابع با استفاده از حل روابط زیر است.

$$\frac{\partial \ln L}{\partial \beta_i} = 0 \quad \text{و} \quad i = 1, 2, \dots, p \quad (\text{تعداد پارامترها})$$

فرایند ماکزیمم سازی به وسیله گرفتن مشتق جزئی از  $\ln L$  نسبت به هر یک از پارامترهای مدل انجام می‌شود. مشتقات جزئی یک دستگاه معادلات به وجود می‌آورند که با استفاده از روش تکرار حل خواهد شد. ابتدا از یک مقدار اولیه برای شروع روش گام به گام استفاده می‌کنیم. سپس تا

1. Partial likelihood function

2. Risk set

هنگامی که معادله به طور کامل مشخص شود، به صورت تکراری مقدار اولیه را اصلاح می‌کنیم. پس از برآورد پارامترهای مدل علاقمند هستیم که استنباط‌های آماری‌ای را درباره نسبت خطر انجام دهیم.

### محاسبه نسبت خطر

در حالت کلی نسبت خطر (HR) برابر است با خطر برای یک فرد تقسیم بر خطر برای فرد دیگر. خطر برای دو فرد مقایسه‌شونده توسط بردار پیشگوها متمایز می‌شود.

$$\widehat{HR} = \frac{\widehat{h}(t, X^*)}{\widehat{h}(t, X)} \quad \text{و} \quad \begin{cases} X^* = (X_1^*, X_2^*, \dots, X_p^*) \\ X = (X_1, X_2, \dots, X_p) \end{cases}$$

نسبت خطر (HR) مانند نسبت بخت<sup>۱</sup> (OR) زمانی که بزرگتر از یک است راحت‌تر از زمانی که کوچکتر از یک است، تفسیر می‌شود. بنابراین برای محاسبه HR گروهی که دارای خطر بزرگتری است در صورت کسر قرار می‌گیرد و سعی می‌شود کدهای مربوط به متغیرهای پیشگوی  $X^*$  بزرگتر از  $X$  باشند.

برای مثال برای داده‌های بهبودی گروه دارونما کد  $X_1^* = 1$  و گروه درمان کد  $X_1 = 0$  را می‌گیرد.

اکنون فرمول مدل کاکس را در صورت و مخرج کسر بالا جایگزین می‌کنیم.

$$\widehat{HR} = \frac{\widehat{h}(t, X^*)}{\widehat{h}(t, X)} = \frac{\widehat{h}_0(t) e^{\sum_{i=1}^p \widehat{\beta}_i X_i^*}}{\widehat{h}_0(t) e^{\sum_{i=1}^p \widehat{\beta}_i X_i}}$$

در این صورت خواهیم داشت:

$$\widehat{HR} = \exp\left[\sum_{i=1}^p \widehat{\beta}_i (X_i^* - X_i)\right]$$

برای مثال فرض کنید فقط یک متغیر در مدل حضور دارد ( $p=1$ ) که این متغیر وضعیت مواجهه بیمار را نشان داده و تنها مقادیر (۰ و ۱) را می‌گیرد.

می‌خواهیم نسبت خطر دو فرد، که یکی از آنها مواجهه داشته و دیگری مواجهه نداشته است را به دست آوریم:

$$\begin{cases} X_1^* = 1 \rightarrow \text{مواجهه داشته} \\ X_1 = 0 \rightarrow \text{مواجهه نداشته} \end{cases} \rightarrow \widehat{HR} = \exp[\widehat{\beta}_1 (X_1^* - X_1)] = \exp[\widehat{\beta}_1 (1 - 0)] = e^{\widehat{\beta}_1}$$

1. Odds ratio

خروجی مربوط به مدل ۱:

	Coef.	Std. Err.	P >  z	Haz. Ratio
Rx	(1.509)	0.410	0.000	(4.523)

همانطور که در خروجی بالا می‌بینید برای این مثال  $\widehat{HR} = e^{1.509} = 4.523$  می‌باشند، اکنون به خروجی‌های مربوط به مدل دوم که در ابتدای همین فصل آورده شده بود دقت کنید. در این مدل دو متغیر Rx و log WBC حضور دارند. می‌خواهیم در حالی که متغیر log WBC را تعدیل کرده‌ایم، نسبت خطر را برای اثر متغیر Rx به دست آوریم.

خروجی مربوط به مدل ۲:

	Coef.	Std. Err.	p >  z	Haz. Ratio
Rx +	(1.294)	0.422	0.002	3.648
log WBC	(1.604)	0.329	0.000	4.975

بردارهای  $X^*$  و  $X$  به صورت زیر تعریف می‌شوند.

$$\begin{cases} X^* = (1, \log WBC) \\ X = (1, \log WBC) \end{cases}$$

در اینجا فرض می‌کنیم مقدار log WBC برای هر دو فرد یکسان و مقدار آن نامعلوم است.

در این مثال نسبت خطر برآورد شده به صورت زیر محاسبه می‌شود.

$$\begin{aligned} \widehat{HR} &= \exp[\hat{\beta}_1(X_1^* - X_1) + \hat{\beta}_2(X_2^* - X_2)] \\ &= \exp[1.294(1 - 0) + 1.604(\log WBC - \log WBC)] \\ &= \exp[1.294(1) + 1.604(0)] = e^{1.294} \end{aligned}$$

مثال بالا نشان‌دهنده این قانون کلی است که اگر متغیر مواجهه تنها مقادیر (۰ و ۱) را بگیرد و سایر متغیرهای مدل تعدیل شده باشند، نسبت خطر برای اثر متغیر مواجهه  $e^{\hat{\beta}_i}$  خواهد شد، که در آن  $\hat{\beta}_i$  ضریب برآورد شده‌ی متغیر مواجهه است. این قانون زمانی برقرار است که هیچ عبارت ضربی، شامل متغیر مواجهه، در مدل حضور نداشته باشد.

حال خروجی مربوط به مدل سوم را که در آن یک عبارت ضربی نیز داشتیم، در نظر بگیرید.

می‌خواهیم برای این مدل نسبت خطر اثر Rx تعدیل شده برای log WBC را محاسبه کنیم.

خروجی مربوط به مدل ۳:

	Coef.	Std. Err.	p >  z	Haz. Ratio
Rx	2.355	1.681	0.161	10.537
log WBC	1.803	0.447	0.000	6.067
Rx × log WBC	-0.342	0.520	0.510	0.710

در زیر  $X^*$  بردار پیشگوها برای فرد مواجهه داشته و  $X$  بردار پیشگوها برای فرد مواجهه نداشته است.

$$\begin{cases} X^* = (X_1^* = 1, X_2^* = \log WBC, X_3^* = 1 \times \log WBC) \\ X = (X_1 = 0, X_2 = \log WBC, X_3 = 0 \times \log WBC) \end{cases}$$

مانند مثال قبل مقدار log WBC برای هر دو فرد یکسان و نامعلوم است. برای این مثال  $\widehat{HR}$

به صورت زیر محاسبه می‌شود:

$$\begin{aligned} \widehat{HR} &= \exp \left[ \sum_{i=1}^3 \hat{\beta}_i (X_i^* - X_i) \right] \\ &= \exp [2.355(1 - 0) + 1.803(\log WBC - \log WBC) \\ &\quad + (-0.342)(1 \times \log WBC - 0 \times \log WBC)] \\ &= \exp [2.355 - 0.342 \log WBC] \end{aligned}$$

برای آنکه مقدار عددی نسبت خطر به دست آید باید مقدار log WBC را مشخص کنیم. برای

مثال اگر  $\log WBC=2$  آنگاه:

$$\widehat{HR} = \exp [2.355 - 0.342(2)] = e^{1.671} = 5.32$$

در حالی که اگر  $\log WBC=4$

$$\widehat{HR} = \exp [2.355 - 0.342(4)] = e^{0.987} = 2.68$$

بنابراین برای مقادیر مختلف log WBC مقدار  $\widehat{HR}$  تغییر خواهد کرد. مثال سوم یک قانون

دیگر درباره HR را بیان می کند. به این صورت که اگر در یک مدل کاکس عبارت ضربی ای شامل متغیر مواجهه و سایر Xها وجود داشته باشد و متغیر پیامد، تنها مقادیر (۱ و ۰) را بگیرد، نسبت خطر به صورت زیر محاسبه خواهد شد.

$$\widehat{HR} = \exp[\hat{\beta} + \sum \hat{\delta}_j W_j]$$

که در آن  $\hat{\beta}$  ضریب برآورد شده ی متغیر مواجهه و  $\delta$  ضریب برآورد شده ی عبارتی که شامل حاصلضرب متغیر مواجهه با سایر Xها است، می باشد. برای مثال بالا  $\hat{\beta}$  برآورد ضریب متغیر درمان (Rx) و  $W_1$  مقدار مشخص شده برای متغیر log WBC است. توجه داشته باشید که  $\widehat{HR}$  شامل ضرایب سایر عبارت های حاصلضربی که متغیر مواجهه در آن قرار ندارد، نمی شود.

### منحنی بقای تعدیل شده با استفاده از مدل PH کاکس

در فصل دوم مشاهده کردید که اگر هیچ مدل مشخصی برای برازش داده های بقا استفاده نشده باشد، می توانیم منحنی های بقا را با استفاده از روش کاپلان مایر رسم کنیم. منحنی کاپلان مایر که یک منحنی پله ای است، در زیر برای داده های بهبودی رسم شده است.



هنگامی که از مدل کاکس برای برازش داده های بقا استفاده می کنیم، می توانیم منحنی های بقا را طوری رسم کنیم که برای سایر متغیرهای تشریحی مدل (که به عنوان پیشگو بکار رفته اند) تعدیل شده باشد. این منحنی ها، که مانند منحنی های کاپلان مایر یک منحنی پله ای هستند، را

منحنی‌های بقای تعدیل شده<sup>۱</sup> می‌نامند. فرمول توابع خطر و بقای متناظر با آن‌ها برای مدل PH کاکس به صورت زیر است:

$$h(t, \mathbf{X}) = h_0(t) e^{\sum_{i=1}^p \beta_i X_i}$$

$$S(t, \mathbf{X}) = [S_0(t)] e^{\sum_{i=1}^p \beta_i X_i}$$

برآورد تابع بقا نیز به صورت زیر خواهد بود.

$$\hat{S}(t, \mathbf{X}) = [\hat{S}_0(t)] e^{\sum_{i=1}^p \hat{\beta}_i X_i}$$

برآوردهای  $\hat{S}_0(t)$  و  $\hat{\beta}_i$  با استفاده از برنامه‌های کامپیوتری قابل محاسبه هستند. اما قبل از محاسبات توسط کامپیوتر باید بردار  $\mathbf{X}$  توسط محقق مشخص شود.

برای مثال تابع خطر و تابع بقای متناظر با آن، برای مدل ۲ با قرار دادن مقادیر بردار پیشگوی  $\mathbf{X} = (Rx, \log WBC)$  به صورت زیر محاسبه می‌شود:

$$\hat{h}(t, \mathbf{X}) = \hat{h}_0(t) e^{1.294Rx + 1.604 \log WBC}$$

$$\hat{S}(t, \mathbf{X}) = [\hat{S}_0(t)]^{\exp(1.294Rx + 1.604 \log WBC)}$$

مثلاً اگر  $Rx=1$  و  $\log WBC=2.93$  باشد، منحنی بقای برآورد شده به صورت زیر خواهد بود.

$$\hat{S}(t, \mathbf{X}) = [\hat{S}_0(t)]^{\exp(1.294(1) + 1.604(2.93))} = [\hat{S}_0(t)]^{\exp(5.99)} = [\hat{S}_0(t)]^{400.9}$$

به این نکته توجه داشته باشید که  $2/93$  میانگین کل  $\log WBC$  برای ۴۲ بیمار است (قرار دادن این عدد به جای مقدار  $\log WBC$  در فرمول منحنی بقا باعث تعدیل اثر  $\log WBC$  خواهد شد).

حال اگر  $Rx=0$  و  $\log WBC=2.93$  باشند خواهیم داشت:

$$\hat{S}(t, \mathbf{X}) = [\hat{S}_0(t)]^{\exp(1.294(0) + 1.604(2.93))} = [\hat{S}_0(t)]^{\exp(4.70)} = [\hat{S}_0(t)]^{109.9}$$

هر یک از عباراتی که دور آنها خط کشیده شده است منحنی‌های بقای تعدیل شده‌ای را نشان می‌دهند که برای مقادیر مشخصی از  $\mathbf{X}$ ها تعدیل شده‌اند. در هر یک از آن‌ها می‌توان احتمال بقا را برای نقاط زمانی مختلف  $t$  به دست آورد. این دو عبارت به ما اجازه می‌دهند که منحنی‌های بقای دو گروه درمانی را در حالی با یکدیگر مقایسه کنیم که کووریت  $\log WBC$  تعدیل شده است. هر دو منحنی، احتمالات بقای برآورد شده را در طول زمان، توصیف می‌کنند و این در حالی است که در تمام زمان‌ها مقدار یکسانی را برای  $\log WBC$  در نظر گرفته‌ایم (در اینجا  $2/93$ ).

مقداری که برای یک متغیر تعدیل شده در منحنی‌های بقای تعدیل شده استفاده می‌کنیم یکی

1. adjusted survival curves

از شاخص‌های مرکزی آن مانند میانگین، میانه و ... است. بیشتر برنامه‌های کامپیوتری برای تعدیل یک متغیر در مدل کاکس به صورت پیش فرض از مقدار میانگین آن استفاده می‌کنند. در مثال بالا از ۲/۹۳ که میانگین log WBC است برای تعدیل این متغیر استفاده کردیم.

در حالت کلی اگر بخواهیم از منحنی‌های بقا برای مقایسه دو سطح از یک متغیر مواجهه، استفاده کنیم و در آن‌ها چندین کووریت را تعدیل کنیم از فرمول‌های زیر استفاده می‌کنیم:  
افراد مواجهه داشته:

$$\hat{S}(t, \mathbf{X}_1) = [\hat{S}_0(t)]^{\exp[\hat{\beta}_1(1) + \sum_{i \neq 1} \hat{\beta}_i \bar{X}_i]}$$

افراد مواجهه نداشته:

$$\hat{S}(t, \mathbf{X}_0) = [\hat{S}_0(t)]^{\exp[\hat{\beta}_1(0) + \sum_{i \neq 1} \hat{\beta}_i \bar{X}_i]}$$

که در آن‌ها  $X_1$  متغیر مواجهه است. زمانی که یک فرد مواجهه دارد  $X_1 = 1$  و زمانی که فرد مواجهه ندارد  $X_1 = 0$  است. همچنین اگر بخواهیم یک منحنی بقا که برای سایر متغیرهای مدل تعدیل شده است را رسم کنیم، از میانگین هر متغیر برای رسم منحنی بقا استفاده می‌کنیم. در این صورت خواهیم داشت:

$$\hat{S}(t, \bar{X}) = [\hat{S}_0(t)]^{\exp[\sum \hat{\beta}_i \bar{X}_i]}$$

فرمول بالا تنها یک منحنی بقای تعدیل شده را تولید می‌کند در حالی که منحنی‌های بقای متفاوتی برای هر گروه مواجهه وجود دارد.

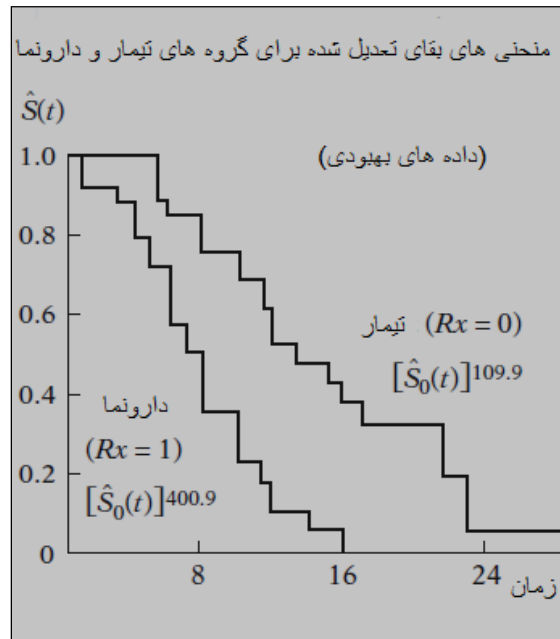
در مثال داده‌های بهبودی فرض کنید می‌خواهیم منحنی بقایی تولید کنیم که برای هر دو متغیر Rx و log WBC تعدیل شده باشد. به این منظور میانگین هر یک از دو متغیر بالا را در فرمول کاکس قرار می‌دهیم.

$$\begin{cases} \bar{Rx} = 0.50 \\ \log WBC = 2.93 \end{cases} \rightarrow \hat{S}(t, \bar{X}) = [\hat{S}_0(t)]^{\exp(\hat{\beta}_1 \bar{Rx} + \hat{\beta}_2 \log WBC)} \\ = [\hat{S}_0(t)]^{\exp(1.294(0.5) + 1.604(2.93))} = [\hat{S}_0(t)]^{\exp(5.35)} = [\hat{S}_0(t)]^{210.6}$$

استفاده از یک منحنی بقا برای زمانی که متغیر مواجهه دو حالتی است و می‌خواهیم دو گروه را با یکدیگر مقایسه کنیم، مناسب نمی‌باشد و باید در این حالت دو منحنی بقا رسم شود. با استفاده از فرمول منحنی بقا می‌توان احتمالات بقا برای هر مقدار مشخص از  $t$  را به دست آورد. در نرم‌افزارهای آماری از زمان‌های شکست برای رسم منحنی‌های بقا استفاده می‌شود. منحنی‌های بقای تعدیل شده که به وسیله برازش یک مدل کاکس به دست می‌آیند، معمولاً



به صورت یک تابع پله‌ای رسم می‌شوند. در زیر منحنی‌های بقای تعدیل شده را برای داده‌های بهبودی مشاهده می‌کنیم. در این منحنی‌ها برای تعدیل متغیر log WBC مقدار میانگین این متغیر را در فرمول کاکس قرار داده‌ایم.



نمودار (۳-۳)

### مفهوم فرضیه PH

فرضیه خطرات متناسب (PH) بر این اساس استوار است که خطر نسبی (HR) در طول زمان مقدار ثابتی دارد.

به عبارت دیگر این فرضیه زمانی برقرار است که خطر برای یک فرد متناسب با خطر برای فردی دیگر بوده و ثابت تناسب مستقل از زمان باشد.

$$\widehat{HR} = \frac{\hat{h}(t, X^*)}{\hat{h}(t, X)} = \frac{\hat{h}_0(t) \exp[\sum \hat{\beta}_i X_i^*]}{\hat{h}_0(t) \exp[\sum \hat{\beta}_i X_i]} = \exp[\sum_{i=1}^p \hat{\beta}_i (X_i^* - X_i)]$$

متفاوت هستند. چون  $\hat{h}_0(t)$  از صورت و مخارج حذف می‌شود  $\widehat{HR}$  مستقل از زمان خواهد شد. بنابراین

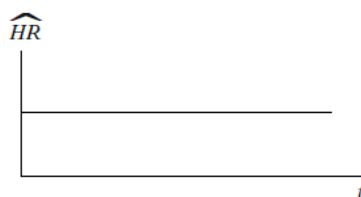
$$\widehat{HR} = \frac{\hat{h}(t, X^*)}{\hat{h}(t, X)} = \hat{\theta} = \exp[\sum_{i=1}^p \hat{\beta}_i (X_i^* - X_i)]$$

که با فرض مشخص بودن بردارهای  $X$  و  $X^*$ ،  $\hat{\theta}$  مقدار ثابتی خواهد بود. در این صورت

خواهیم داشت:

$$\widehat{HR} = \frac{\widehat{h}(t, X^*)}{\widehat{h}(t, X)} = \widehat{\theta} \rightarrow \widehat{h}(t, X^*) = \widehat{\theta} \times \widehat{h}(t, X)$$

وجود حالت بالا در یک مدل کاکس نشان‌دهنده‌ی برقراری فرضیه PH در مدل است. زمانی که فرضیه PH برقرار است، اگر HR را در مقابل زمان رسم کنیم حاصل یک خط ثابت با شیب صفر خواهد شد، که نشان‌دهنده ثابت بودن خطر نسبی در طول زمان می‌باشد.



برای مثال مدل کاکس مربوط به داده‌های بهبودی، که شامل دو متغیر Rx و log WBC است، را در نظر بگیرید.

$$\widehat{h}(t, X) = \widehat{h}_0(t) e^{1.294Rx + 1.604 \log WBC}$$

$$\widehat{HR} = \frac{\widehat{h}(t, Rx=1, \log WBC=2.93)}{\widehat{h}(t, Rx=0, \log WBC=2.93)} = \exp[1.294] = 3.65$$

مقدار ثابت 3.65

همانطور که مشاهده می‌کنید برآورد HR مقدار ثابت ۳/۶۵ به دست آمد. بنابراین خطر برای گروه دارونما (Rx=1)، برابر خطر برای گروه درمان (Rx=0) است. به عبارت دیگر با استفاده از مدل بالا، خطر برای گروه دارونما متناسب است با خطر برای گروه درمان و ثابت این تناسب مقدار ثابت ۳/۶۵ است.

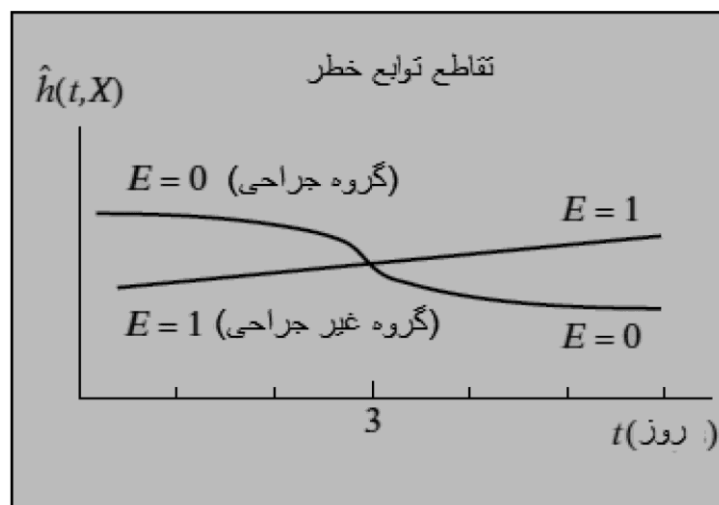
این امکان وجود دارد که در مدلی، فرضیه PH برقرار نباشد. برای مثال مطالعه‌ای را در نظر بگیرید که در آن بیماران سرطانی به صورت تصادفی جراحی شده‌اند و یا تحت شیمی درمانی قرار گرفته‌اند. متغیر مواجهه در این مطالعه متغیر دو حالتی وضعیت جراحی می‌باشد.

این متغیر را با E نشان می‌دهیم و مقدار آن برای افرادی که جراحی کرده‌اند صفر (E=0) و برای کسانی که جراحی نکرده‌اند یک (E=1) در نظر گرفته شده است.

فرض کنید این متغیر تنها متغیر مورد علاقه‌ی محقق است. بنابراین مدل PH کاکسی که برای تحلیل این داده‌ها به کار می‌بریم به صورت زیر خواهد بود.

$$h(t, X) = h_0(t) e^{\beta E}$$

سؤالی که در اینجا مطرح می‌شود این است که آیا مدل بالا برای این مثال مناسب است؟ زمانی که یک بیمار تحت عمل جراحی قرار می‌گیرد و تومور برداشته می‌شود، معمولاً خطر بالایی برای مرگ در زمان‌های ابتدایی بهبودی وجود دارد و پس از گذشت این دوره بحرانی، خطر مرگ برای بیمار جراحی شده، کاهش می‌یابد. در این مطالعه وضعیت جراحی با غیر جراحی مقایسه می‌شود و انتظار داریم توابع خطر برای هر گروه به صورت زیر باشد.



نمودار (۳-۴)

همانطور که مشاهده می‌کنید این دو تابع یکدیگر را در روز سوم قطع کرده‌اند. خطر برای گروه جراحی قبل از روز سوم بیشتر از خطر برای گروه غیر جراحی است در حالی که بعد از روز سوم خطر برای گروه جراحی کمتر از خطر برای گروه غیر جراحی است. به منحنی‌های صفحه قبل نگاه کنید در زمان‌های  $t=2$  و  $t=5$  روابط زیر برقرار خواهند بود.

$$t = 2 \rightarrow \frac{\hat{h}(t=2, E=1)}{\hat{h}(t=2, E=0)} < 1 \quad \text{و} \quad t = 5 \rightarrow \frac{\hat{h}(t=5, E=1)}{\hat{h}(t=5, E=0)} > 1$$

در این مثال دیدیم که نسبت خطر در طول زمان ثابت نیست. مقدار آن در زمان‌های کمتر از سه روز، کوچکتر از یک و در زمان‌های بیشتر از سه روز، بزرگتر از یک است. بنابراین مدل PH کاکس برای این مثال مناسب نخواهد بود. زیرا در مدل PH کاکس نسبت خطر در طول زمان مقدار ثابتی است. در حالی که در مثال بالا نسبت خطر با گذشت زمان تغییر می‌کند. این مثال یک قانون کلی را بیان می‌کند. اگر خطرها متقاطع باشند فرضیه PH برقرار نبوده و استفاده

از مدل PH کاکس مناسب نخواهد بود.

اکنون این سوال مطرح می‌شود که اگر مدل PH کاکس مناسب نباشد چگونه تحلیل‌ها را انجام دهیم؟ برای تحلیل داده‌های جراحی از چندین روش می‌توان استفاده کرد که در زیر به آن‌ها اشاره شده است:

۱. طبقه‌بندی متغیر مواجهه: در این روش هیچ مدلی را برازش نمی‌دهیم و برای هر گروه (طبقه) از مواجهه، منحنی‌های KM جداگانه‌ای را رسم می‌کنیم.
  ۲. تحلیل را از روز سوم شروع می‌کنیم و از یک مدل PH کاکس برای تحلیل بقای افرادی که تا روز سوم بقا یافته‌اند، استفاده می‌کنیم.
  ۳. یک مدل کاکس را برای کمتر از سه روز و یک مدل کاکس متفاوت دیگر را برای بیشتر از سه روز برازش داده و با این کار برآوردهای نسبت خطر متفاوتی برای هر یک از دوره‌های زمانی برآورد خواهیم کرد.
  ۴. یک مدل کاکس اصلاح شده‌ای که شامل یک متغیر وابسته به زمان است را بر روی داده‌ها برازش می‌دهیم. متغیر وابسته به زمان برای اندازه‌گیری برهمکنش متغیر مواجهه با زمان وارد مدل می‌شود. این مدل را مدل کاکس تعمیم یافته می‌نامیم و در فصل‌های بعد درباره آن بیشتر توضیح خواهیم داد.
- هر یک از گزینه‌های بالا نتایج متفاوتی را تولید می‌کنند و محقق قبل از بکارگیری هر یک از آن‌ها باید از مناسب بودن آن بر روی داده‌ها مطمئن شود.
- در انتهای این بخش توجه شما را به این نکته جلب می‌کنیم که اگر خطرهای یکدیگر را قطع کنند فرضیه PH برقرار نمی‌باشد. اما این موضوع به این معنی نیست که اگر خطرهای یکدیگر را قطع نکنند فرضیه PH حتماً برقرار است. بلکه باید از روش‌های دیگری برای اثبات برقراری فرضیه PH استفاده کرد. این روش‌ها را در فصل بعد توضیح خواهیم داد.

### درستنمایی کاکس

فرمول‌بندی تابع درستنمایی براساس توزیع پیامد است این در حالی است که یک خصوصیت مدل کاکس، در نظر نگرفتن توزیع خاصی برای متغیر پیامد می‌باشد.

بنابراین در مدل کاکس برخلاف یک مدل پارامتری، نمی‌توان یک درستنمایی کامل را

براساس توزیع پیامد فرمول بندی کرد.

ساختار درستنمایی کاکس به جای توزیع توأم پیشامدها، براساس ترتیب پیشامدهای مشاهده شده است. به همین دلیل درستنمایی کاکس را درستنمایی جزئی نیز می‌نامند.

برای آنکه چگونگی فرمول‌بندی درستنمایی کاکس را توضیح دهیم به مثال زیر توجه کنید. فرض کنید حسن، علی و سعید هر کدام یک بلیط قرعه‌کشی دارند و بلیط‌های برنده در زمان‌های  $t_j$  ( $j=1,2,\dots$ ) انتخاب می‌شوند. فرض کنید که بالاخره هر سه فرد انتخاب می‌شوند. فردی که یکبار انتخاب شده باشد نمی‌تواند برای بار دوم انتخاب شود (از مجموعه خطر خارج می‌شود). احتمال اینکه ترتیب انتخاب به صورت زیر باشد چقدر است؟

۱. علی

۲. حسن

۳. سعید

احتمال اینکه بلیط "علی" قبل از بلیط "حسن" و "سعید" انتخاب شود  $\frac{1}{3}$  است و برای بار دوم نمی‌توان بلیط "علی" را انتخاب کرد. بنابراین احتمال اینکه بلیط "حسن" قبل از بلیط "سعید" انتخاب شود  $\frac{1}{2}$  خواهد بود و در آخر بلیط "سعید" انتخاب می‌شود. در این صورت احتمال این ترتیب از پیشامدها به صورت زیر است:

$$\frac{1}{3} \times \frac{1}{2} \times \frac{1}{1} = \frac{1}{6}$$

حال مسئله را طور دیگری مطرح می‌کنیم:

فرض کنید "علی" ۴ بلیط، "حسن" ۱ بلیط و "سعید" ۲ بلیط دارند. احتمال اینکه ترتیب انتخاب بلیط‌ها به صورت زیر باشد چقدر است؟ ابتدا "علی"، "حسن" و سپس "سعید". برای این حالت احتمال به دست آمده به صورت زیر خواهد شد.

$$\frac{4}{7} \times \frac{1}{3} \times \frac{2}{2} = \frac{4}{21}$$

در حالت دوم، احتمال رخ داد یک ترتیب خاص، تحت تأثیر تعداد بلیط‌های هر فرد قرار گرفت. برای یک مدل کاکس نیز درستنمایی ترتیب پیشامدهای مشاهده شده، تحت تأثیر الگوی کووریت‌های هر فرد قرار می‌گیرد.

مجموعه داده‌های زیر را در نظر بگیرید.

سیگاری	وضعیت	زمان
1	1	2
0	1	3
0	0	5
1	1	8

ستون "زمان" برای هر فرد نشان دهنده زمان بقا است و ستون "وضعیت" وضعیت یک فرد را از نظر سانسور شدن و رخداد پیشامد نشان می دهد که در آن ۱ نشان دهنده رخداد پیشامد و ۰ نشان دهنده سانسور شدن است.

ستون "سیگاری" نیز متغیر سیگار کشیدن است که در آن سیگاری=۱ و غیرسیگاری=۰ می باشد. می خواهیم مدل خطر نسبی کاکس با یک متغیر پیشگوی سیگار کشیدن را بر روی این داده ها برازش دهیم.

خطر برای "علی"، "حسن" و "سعید" به صورت زیر است:

$$h(t) = h_0(t)e^{\beta_1 \cdot \text{SMOKE}}$$

مدل PH کاکس

خطر برای هر فرد با توجه به سیگاری یا غیرسیگاری بودن وی مشخص می شود.

افراد	خطر
علی	$h_0(t)e^{\beta_1}$
حسن	$h_0(t)e^0$
رضا	$h_0(t)e^0$
سعید	$h_0(t)e^{\beta_1}$

در زیر درستمایی کاکس برای این داده ها آورده شده است.

$$L = \left[ \frac{h_0(t)e^{\beta_1}}{h_0(t)e^{\beta_1} + h_0(t)e^0 + h_0(t)e^0 + h_0(t)e^{\beta_1}} \right] \times \left[ \frac{h_0(t)e^0}{h_0(t)e^0 + h_0(t)e^0 + h_0(t)e^{\beta_1}} \right] \times \left[ \frac{h_0(t)e^{\beta_1}}{h_0(t)e^{\beta_1}} \right]$$

همانطور که می بینید درستمایی بالا حاصلضرب سه عبارت است که هر یک از آنها متناظر با هر یک از سه زمان رخداد پیشامد می باشد.

$$L = L_1 \times L_2 \times L_3$$

اولین پیشامد برای "علی" در زمان  $t=2$  رخ داده است. در این زمان هر ۴ نفر در مجموعه ی خطر

قرار داشتند.

$$L_1 = \left[ \frac{h_0(t)e^{\beta_1}}{h_0(t)e^{\beta_1} + h_0(t)e^0 + h_0(t)e^0 + h_0(t)e^{\beta_1}} \right]$$

در  $L_1$  مجموع خطر برای ۴ فرد در مخرج آمده است و خطر برای "علی" در صورت قرار می گیرد. پیشامد بعدی برای "حسن" در زمان  $t=3$  رخ می دهد زمانی که "حسن" و "سعید" و "رضا" هنوز در مجموعه ی خطر هستند.

$$L_2 = \left[ \frac{h_0(t)e^0}{h_0(t)e^0 + h_0(t)e^0 + h_0(t)e^{\beta_1}} \right]$$

برای  $L_2$  نیز مجموع خطرهای سه فردی که در زمان  $t=3$  در جموعه خطر هستند در مخرج و خطر برای "حسن" در صورت قرار می گیرد.

"رضا" در سال پنجم سانسور شده است. این زمان بین زمان رخ داد پیشامد دوم و سوم قرار دارد. بنابراین زمانی که آخرین پیشامد برای "سعید" در سال هشتم رخ می دهد هیچ فردی در مجموعه ی خطر بجز خود "سعید" باقی نمانده است. در نتیجه در سومین عبارت ( $L_3$ ) تنها خطر "سعید" است که در صورت و مخرج قرار گیرد.

$$L_3 = \left[ \frac{h_0(t)e^{\beta_1}}{h_0(t)e^{\beta_1}} \right]$$

به طور خلاصه درستیابی در این مثال حاصل ضرب سه عبارت  $L_1$ ،  $L_2$  و  $L_3$  است که این سه عبارت متناظر با زمان های شکست مرتب شده  $t_1$ ،  $t_2$  و  $t_3$  هستند.

مخرج عبارت متناظر با  $t_j$  ( $j=1,2,\dots$ ) مجموع خطرهای افرادی است که در زمان  $t_j$  هنوز در معرض خطر هستند و صورت آن خطر فردی است که در زمان  $t_j$  پیشامد برای او رخ داده است. ویژگی مهم درستیابی کاکس این است که خطر اولیه از صورت و مخرج عبارت ها حذف می شود. بنابراین برای برآورد پارامترهای مدل کاکس نیازی به مشخص بود  $h_0(t)$  نیست. درستیابی مدل کاکس به وسیله ترتیب رخ داد پیشامدها و سانسورها مشخص می شود. بنابراین برای محاسبه آن نیازی به مشخص بودن توزیع متغیر پیامد نیست. برای روشن شدن این موضوع به مجموعه داده های الف و ب که در زیر آورده شده اند توجه کنید. می خواهیم درستیابی مدل کاکس را برای این داده ها به دست آوریم. مدل کاکس برای این داده ها به صورت زیر است.

$$h(t) = h_0(t)e^{\beta \cdot \text{SMOKE}}$$

اگر چه مقادیر متغیر زمان رخداد پیشامد در دو مجموعه‌ی "الف" و "ب" با یکدیگر متفاوت است اما از آنجا که ترتیب رخ داد پیامد در آن‌ها یکسان است درستی‌ی کاکس برای هر دو مجموعه یکسان خواهد بود.

مجموعه داده‌های "ب"				مجموعه داده‌های "الف"			
افراد	زمان	وضعیت	سیگاری	افراد	زمان	وضعیت	سیگاری
علی	۱	۱	۱	علی	۲	۱	۱
حسن	۷	۱	۰	حسن	۳	۱	۰
رضا	۸	۰	۰	رضا	۵	۰	۰
سعید	۶۳	۱	۱	سعید	۸	۱	۱

در حالت کلی در مجموعه داده‌ای که  $k$  زمان شکست داریم و  $L_j$  نشان‌دهنده ساختار درست‌نمایی متناظر با  $j$ امین زمان شکست است، درست‌نمایی کاکس به صورت زیر محاسبه می‌شود.

$$L = L_1 \times L_2 \times \dots \times L_k = \prod_{j=1}^k L_j$$

هر یک از  $L_j$ ها به همان روشی که در مثال قبلی توضیح دادیم محاسبه می‌شوند. اکنون این سؤال مطرح می‌شود که به ازای چه مقادیری از پارامترهای رگرسیونی،  $L$  ماکزیمم خواهد شد. برای پاسخ به این سؤال دستگاه معادلات زیر را حل می‌کنیم که در آن  $p$  تعداد پارامترهای مدل است.

$$\frac{\partial \ln L}{\partial \beta_i} = 0, \quad i = 1, 2, 3, \dots, p$$





## ارزیابی فرضیه خطر نسبی

در این فصل سه روش ارزیابی فرضیه خطر نسبی (PH) مدل کاکس را معرفی می‌کنیم:

۱. روش گرافیکی

۲. روش نیکویی برازش<sup>۱</sup> (GOF)

۳. روش متغیرهای وابسته به زمان

اولین و پرکاربردترین روش گرافیکی ارزیابی فرضیه PH، استفاده از منحنی log-log بقا و دومین روش گرافیکی مقایسه‌ی منحنی‌های بقای مشاهده شده و مورد انتظار است.

در روش نیکویی برازش (GOF) برای بررسی معناداری فرضیه PH از یک آماره آزمون یا p-value استفاده می‌شود. در ادامه‌ی این فصل روش GOF را به همراه مزایا و مشکلات آن به طور کامل توضیح خواهیم داد.

و در نهایت استفاده از متغیرهای وابسته به زمان را در یک مدل کاکس تعمیم یافته به عنوان سومین روش بررسی فرضیه PH مطرح خواهیم نمود.

از فصل‌های قبل به یاد داریم که مدل PH کاکس به صورت زیر نوشته می‌شود:

$$h(t, \mathbf{X}) = h_0(t) e^{\sum_{i=1}^p \beta_i X_i}$$

که  $\mathbf{X} = (X_1, X_2, \dots, X_p)$  بردار متغیرهای پیشگو است. مهم‌ترین ویژگی این مدل که باعث برقراری فرضیه PH می‌شود، این است که خطر اولیه  $h_0(t)$  تابعی از زمان و مستقل از  $\mathbf{X}$ ها است. در حالی که قسمت نمایی فرمول، تابعی از  $\mathbf{X}$ ها است و زمان را شامل نمی‌شود. در این حالت  $\mathbf{X}$ ها

---

1. goodness-of-fit test

را متغیرهای مستقل از زمان می‌نامیم.

اگر در مدل  $X$ ‌هایی حضور داشته باشند که مقدار آنها با زمان تغییر کند (متغیرهای وابسته به زمان) می‌توانیم همچنان از مدل کاکس استفاده کنیم اما این مدل دیگر شامل فرضیه PH نمی‌شود و آن را مدل کاکس تعمیم یافته<sup>۱</sup> می‌نامیم. این مدل را در فصل‌های بعد به طور کامل توضیح خواهیم داد.

در فصل قبل فرضیه PH را معرفی کردیم و دیدیم که فرضیه PH زمانی برقرار است که نسبت خطر حاصل از مقایسه هر دو بردار پیشگوی خاص، در طول زمان ثابت باشد. به عبارت دیگر خطر یک فرد نسبتی از خطر هر فرد دیگر باشد. در این حالت ثابت تناسب ( $\theta$ ) مستقل از زمان خواهد بود.

$$\widehat{HR} = \frac{\widehat{h}(t, X^*)}{\widehat{h}(t, X)} = \widehat{\theta} \rightarrow \widehat{h}(t, X^*) = \widehat{\theta} \times \widehat{h}(t, X)$$

اگر گراف خطرها برای دو یا تعداد بیشتری از رده‌های یک پیشگوی مشخص، متقاطع باشند، فرضیه PH برقرار نخواهد بود. اما عکس آن درست نیست یعنی اگر توابع خطر متقاطع نباشد، این امکان وجود دارد که فرضیه PH برقرار نباشد. بنابراین به جای استفاده از خطرهای متقاطع باید از سایر روش‌های ارزیابی فرضیه PH استفاده گردد. که این را در ادامه فصل توضیح خواهیم داد.

### الف: روش گرافیکی

دو روش گرافیکی برای ارزیابی فرضیه PH وجود دارد.

۱. مقایسه منحنی log-log بقا
۲. مقایسه منحنی بقای مشاهده شده در مقابل منحنی بقای مورد انتظار

#### الف) گراف log-log

پرکاربردترین روش گرافیکی برای ارزیابی فرضیه PH مقایسه منحنی‌های log-log بقا در رده‌های مختلف متغیر مورد نظر است.

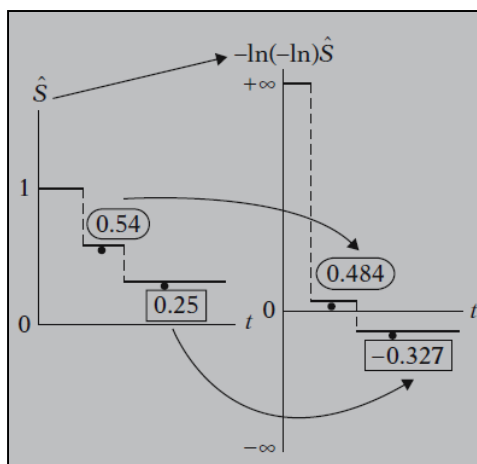
برای مثال اگر منحنی‌های  $-\ln-\ln$  بقا برای زنان و مردان با یکدیگر موازی باشند فرضیه PH برقرار است.

---

1. extended Cox model

منحنی log-log بقا، یک تبدیل ساده از منحنی بقای برآورد شده است که با دو بار  $\ln$  گرفتن از احتمالات بقای برآورد شده به دست می آید.

با استفاده از نمادهای ریاضی منحنی log-log را به صورت  $-\ln(-\ln\hat{S})$  می نویسیم. نکته‌ی قابل توجه این است که لگاریتم یک احتمال مانند  $\hat{S}$  همیشه منفی است و چون امکان لگاریتم گرفتن از یک عدد منفی وجود ندارد، باید اولین لگاریتم را قبل از لگاریتم گرفتن دوم در منفی ضرب کنیم. در نهایت مقدار  $-\ln(-\ln\hat{S})$  ممکن است عددی منفی یا مثبت باشد. چون نیازی به لگاریتم گرفتن برای سومین بار نیست هر مقداری که از  $-\ln(-\ln\hat{S})$  به دست آید برای ما قابل قبول خواهد بود. برای مثال به شکل (۱-۴) توجه کنید.



شکل (۱-۴)

در این شکل احتمال بقای برآورد شده  $0.45$  تحت تبدیل  $-\ln(-\ln)$  به عدد  $0.484$  تبدیل می شود. توجه داشته باشید که چون منحنی بقا معمولاً به صورت یک تابع پله‌ای رسم می شود، منحنی log-log نیز به صورت یک تابع پله‌ای رسم می شود.

در منحنی بقای برآورد شده مقیاس محور  $y$ ها بین صفر و یک است، اما در منحنی  $-\ln(-\ln\hat{S})$  مقیاس محور  $y$ ها از  $-\infty$  تا  $+\infty$  تغییر می کند.

به این موضوع اشاره کردیم که اگر منحنی‌های log-log موازی باشند فرضیه PH برقرار است. حال برای اینکه توضیح دهیم چرا این اتفاق می افتد به فرمول log-log برای مدل کاکس دقت کنید. تابع خطر و بقای مدل کاکس در زیر آورده شده‌اند.

$$h(t, \mathbf{X}) = h_0(t) e^{\sum_{j=1}^p \beta_j X_j}$$

$$S(t, \mathbf{X}) = [S_0(t)] e^{\sum_{j=1}^p \beta_j X_j}$$

یادآوری می‌کنیم که بین تابع خطر و تابع بقای یک رابطه‌ی ریاضی وجود دارد.  $S_0(t)$  نشان‌دهنده تابع بقای اولیه است و متناظر با تابع خطر  $h_0(t)$  می‌باشد. برای به دست آوردن فرمول log-log کافی است از تابع بقا دو مرتبه لگاریتم بگیریم.

$$\ln S(t, \mathbf{X}) = e^{\sum_{j=1}^p \beta_j X_j} \times \ln S_0(t) \quad 0 \leq S(t, \mathbf{X}) \leq 1$$

$S(t, \mathbf{X})$  نشان‌دهنده احتمال بقا است و مقدار آن برای هر  $t$  و هر بردار مشخصی از  $\mathbf{X}$  عددی بین صفر و یک خواهد شد. می‌دانیم که اگر از اعداد بین صفر و یک لگاریتم طبیعی بگیریم حاصل آن یک عدد منفی می‌شود. بنابراین لگاریتم  $S(t, \mathbf{X})$  و  $S_0(t)$  هر دو اعداد منفی می‌شوند. به همین دلیل قبل از آنکه لگاریتم دوم را بگیریم دوطرف تساوی را در یک منفی ضرب می‌کنیم.

$$\begin{aligned} \ln[-\ln S(t, \mathbf{X})] &= \ln[-e^{\sum_{j=1}^p \beta_j X_j} \times \ln S_0(t)] = \ln \left[ e^{\sum_{j=1}^p \beta_j X_j} \right] + \\ &\ln[-\ln S_0(t)] = \sum_{j=1}^p \beta_j X_j + \ln[-\ln S_0(t)] \end{aligned}$$

دومین لگاریتم ممکن است پاسخی مثبت یا منفی تولید کند و از آنجا که نمی‌خواهیم برای بار سوم لگاریتم بگیریم، عملاً نیازی به دومین علامت منفی نداریم. با این حال به منظور سازگاری بیشتر معمولاً علامت منفی را بعد از دومین لگاریتم قرار می‌دهند که در این صورت فرمول نهایی log-log بقا به صورت زیر خواهد شد.

$$-\ln[-\ln S(t, \mathbf{X})] = -\sum_{i=1}^p \beta_i X_i - \ln[-\ln S_0(t)]$$

بعضی از نرم‌افزارها از دومین علامت منفی استفاده نمی‌کنند.

در این صورت خواهیم داشت:

$$\ln[-\ln S(t, \mathbf{X})] = +\sum_{i=1}^p \beta_i X_i + \ln[-\ln S_0(t)]$$

فرض کنید دو بردار  $\mathbf{X}$  که متناظر با دو فرد متفاوت  $\mathbf{X}_1$  و  $\mathbf{X}_2$  هستند را در اختیار داریم.

$$\mathbf{X}_1 = (X_{11}, X_{12}, \dots, X_{1p})$$

$$\mathbf{X}_2 = (X_{21}, X_{22}, \dots, X_{2p})$$

منحنی‌های log-log متناظر این دو بردار به صورت زیر می‌باشند.

$$-\ln[-\ln S(t, \mathbf{X}_1)] = -\sum_{i=1}^p \beta_i X_{1i} - \ln[-\ln S_0(t)]$$

$$-\ln[-\ln S(t, \mathbf{X}_2)] = -\sum_{i=1}^p \beta_i X_{2i} - \ln[-\ln S_0(t)]$$

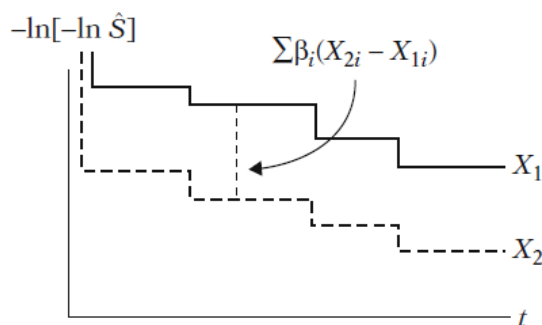
تفاضل منحنی‌های log-log برای دو فرد  $X_1$  و  $X_2$  نیز به صورت زیر محاسبه می‌شود.

$$-\ln[-\ln S(t, X_1)] - (-\ln[-\ln S(t, X_2)]) = -\sum_{i=1}^p \beta_i (X_{2i} - X_{1i})$$

بنابراین تفاضل منحنی‌های log-log تنها تابعی از متغیرهای پیشگو خواهد بود و وابسته به  $t$  نیست. به عبارت دیگر می‌توانیم منحنی log-log بقا برای  $X_1$  را به صورت منحنی log-log بقای  $X_2$  به اضافه مجموع خطی از پیشگوهای  $X_i$  که مستقل از  $t$  هستند، بنویسیم.

$$-\ln[-\ln S(t, X_1)] = (-\ln[-\ln S(t, X_2)]) - \sum_{i=1}^p \beta_i (X_{2i} - X_{1i})$$

فرمول بالا بیان‌کننده این مطلب است که اگر از مدل PH کاکس استفاده کنیم و منحنی log-log بقای برآورد شده را برای افراد دو گروه بر روی یک گراف رسم کنیم، دو منحنی باید تقریباً موازی باشند. فاصله بین دو منحنی یک عبارت خطی است که تفاوت مقادیر پیشگوی ۲ فرد را نشان می‌دهد. توجه داشته باشید که این عبارت شامل متغیر زمان نمی‌باشد.

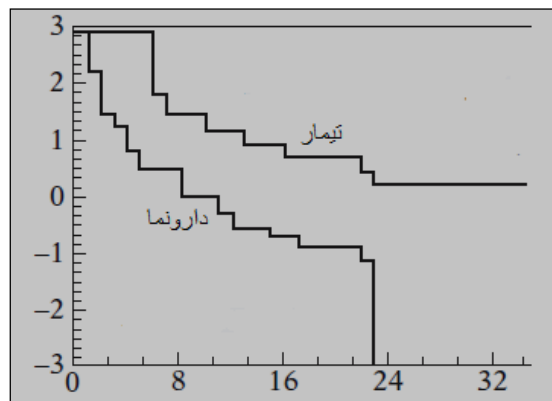


شکل (۲-۴)

در حالت کلی اگر فاصله قائم بین دو منحنی ثابت باشد منحنی‌ها موازی هستند. بنابراین اگر فرضیه و مدل مناسب باشد، انتظار داریم که منحنی‌های log-log بقا برای افراد مختلف تقریباً موازی باشند. به این نکته توجه داشته باشید که منحنی‌های تجربی log-log بقا براساس برآوردهای کاپلان مایر رسم می‌شوند نه مدل کاکس.

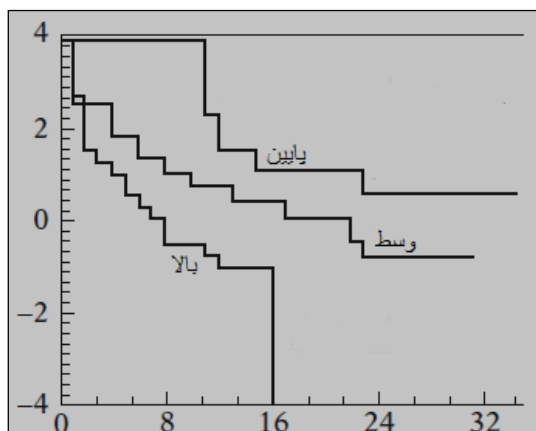
داده‌های بهبودی را در نظر بگیرید. در این داده‌ها زمان بقا (به هفته)، زمان تا خارج شدن بیمار از حالت بهبودی است. دو پیشگوی مورد نظر در این مطالعه وضعیت گروه درمان  $(Rx=0)$  گروه درمان  $(Rx=1)$  و لگاریتم تعداد سلول‌های سفید خون که آن را با  $\log WBC$  نشان داده و به عنوان مخدوشگر وارد مدل کرده‌ایم.

برای اینکه بررسی کنیم فرضیه PH برای کدام یک از متغیرهای Rx و log WBC برقرار است، باید منحنی‌های بقای log-log رده‌های مختلف هر یک از ۲ متغیر بالا را با یکدیگر مقایسه کنیم. یک استراتژی این است که هر بار یک متغیر را در نظر بگیریم. مثلاً برای متغیر Rx منحنی کاپلان مایر log-log را برای گروه درمان و دارونما رسم کرده و مقایسه کنیم. اگر منحنی‌ها تقریباً موازی بودند نتیجه می‌گیریم که فرضیه PH برای این متغیر برقرار است و اگر دو منحنی یکدیگر را قطع کرده بودند و یا موازی نبودند فرضیه PH را رد می‌کنیم. نتایج کامپیوتری برای داده‌های بهبودی به طور جداگانه برای هر یک از متغیرهای Rx و log WBC آورده شده است. ابتدا منحنی‌های کاپلان مایر log-log را برای متغیر Rx مشاهده می‌کنید و چون دو منحنی موازی هستند برقراری فرضیه PH را برای متغیر Rx قبول می‌کنیم.



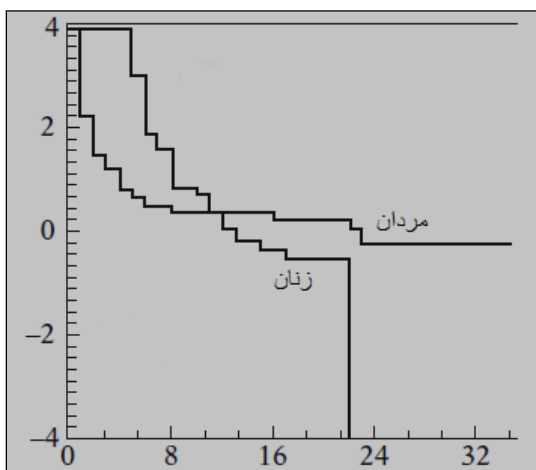
شکل (۳-۴)

چون متغیر log WBC یک متغیر پیوسته است، برای رسم منحنی‌های کاپلان مایر log-log ابتدا باید آن را رده‌بندی کنیم. در اینجا منحنی‌های کاپلان مایر log-log برای هر رده‌ی log WBC نشان داده شده است.



شکل (۴-۴)

(کم:  $\log WBC < 2.3$ ، متوسط:  $2.3 < \log WBC < 3$  و زیاد:  $\log WBC > 3$ )  
 در زمان‌های کمتر از ۸ روز این سه منحنی غیرموازی هستند، اما بعد از ۸ روز موازی می‌شوند.  
 این وضعیت نشان می‌دهد که فرضیه PH برای متغیر  $\log WBC$  زمانی که این متغیر را به تنهایی  
 در نظر می‌گیریم، تقریباً برقرار است.  
 مثال دیگری را در اینجا مطرح می‌کنیم. فرض کنید متغیر جنسیت (Sex) را برای داده‌های  
 بهبودی وارد مدل کاکس کرده‌ایم و می‌خواهیم فرضیه PH را برای این متغیر ارزیابی کنیم.



شکل (۴-۵)



همانطور که در شکل (۴-۵) مشاهده می‌کنید دو منحنی یکدیگر را قطع کرده‌اند. بنابراین زمانی که متغیر جنسیت را به تنهایی در نظر می‌گیریم فرضیه PH برای آن برقرار نمی‌باشد و نباید آن را به طور مستقل وارد مدل PH کاکسی کنیم که متغیر Rx و  $\log WBC$  در آن حضور دارند. چند نکته در مورد استفاده از روش گرافیکی برای ارزیابی فرضیه PH وجود دارد. مسئله مهم این است که چگونه موازی بودن را تشخیص دهیم؟ این تصمیم ممکن است بسیار مشاهده‌ای باشد.

توصیه می‌کنیم زمانی که از روش گرافیکی برای تصمیم‌گیری درباره برقراری فرضیه PH در یک مجموعه‌ی داده (به خصوص زمانی که حجم مطالعه نسبتاً کم است) استفاده می‌کنید، محافظه‌کار باشید. مگر آنکه ملاک قوی‌ای بر ناموازی بودن منحنی‌های  $\log\text{-}\log$  وجود داشته باشد.

مسئله‌ی دوم چگونگی رده‌بندی یک متغیر پیوسته مانند  $\log WBC$  است. اگر تعداد رده‌های انتخابی زیاد باشد، ممکن است تعداد داده‌ها در هر رده کم شود و علاوه بر آن مقایسه منحنی‌ها مشکل‌تر گردد. همچنین باید توجه داشت که رده‌بندی‌های متفاوت ممکن است تصاویر گرافیکی متفاوتی ایجاد کنند. پیشنهاد می‌کنیم که برای رده‌بندی یک متغیر پیوسته تعداد رده‌ها تا جایی که ممکن است کم (مثلاً ۲ یا ۳ رده) و انتخاب رده‌ها معنادار باشد.

سوالی که در اینجا مطرح می‌شود این است که چگونه فرضیه PH را به طور همزمان برای چندین متغیر ارزیابی کنیم؟

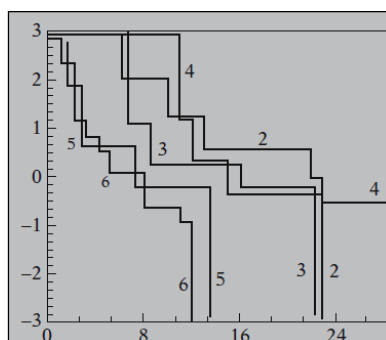
برای این کار ابتدا همه متغیرها را به طور جداگانه رده‌بندی می‌کنیم. سپس ترکیبات مختلف رده‌ها را تشکیل داده و منحنی‌های  $\log\text{-}\log$  تمام ترکیبات را بر روی یک محور مختصات رسم کرده و با یکدیگر مقایسه می‌کنیم.

از مشکلات این روش می‌توان به موارد زیر اشاره کرد:

ممکن است تعداد داده‌ها در هر ترکیب، کم باشد. حتی اگر تعداد داده‌ها در هر ترکیب مناسب باشد، اغلب تعیین اینکه کدام متغیر باعث غیر موازی شدن منحنی‌ها شده است، مشکل خواهد بود. برای مثال در داده‌های بهبودی دو منحنی Rx و  $\log WBC$  را هم زمان در نظر بگیرید. از ترکیب رده‌های دو متغیر شش رده جدید تولید خواهد شد که در زیر آورده شده‌اند.

Rx	log WBC		
	کم	متوسط	زیاد
درمان	✓	✓	✓
دارونما	✓	✓	✓

منحنی های log-log متناظر با این شش ترکیب در زیر آورده شده است.



شکل (۴-۶)

نقاط تقاطع متعددی در این شش منحنی وجود دارد. بنابراین وقتی که منحنی Rx و log WBC را هم زمان در نظر می گیریم، فرضیه PH برای آن‌ها برقرار نمی باشد.

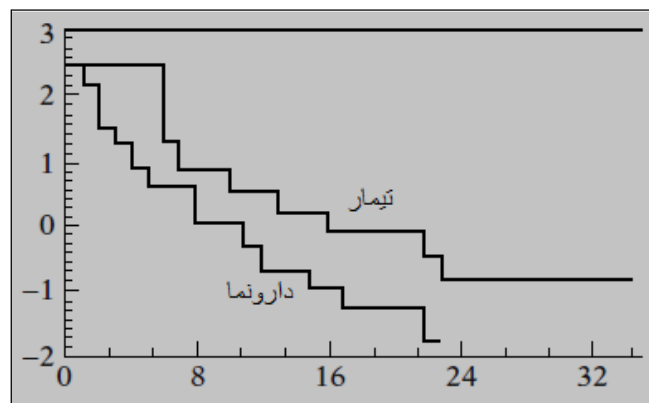
حجم نمونه‌ی استفاده شده برای برآورد منحنی‌ها بسیار کوچک است و از ۴ نفر در رده چهارم ( $Rx=1$  و کم  $\log WBC$ )، تا ۱۲ نفر در رده ششم ( $Rx=1$  و زیاد  $\log WBC$ ) متغیر است. بنابراین برای این مطالعه‌ی کوچک، استفاده از شش منحنی log-log اطلاعات غیر قابل اطمینانی برای ارزیابی فرضیه PH فراهم می کند.

یک روش دیگر برای ارزیابی فرضیه PH یک متغیر پیشگو و با حضور چندین متغیر پیشگوی دیگر در مدل، تعدیل سایر پیشگوهای مدل است. به طوری که فرض می کنیم فرضیه PH برای سایر پیشگوها برقرار می باشد.

در این روش به جای استفاده از منحنی‌های KM از منحنی‌های بقای تعدیل شده استفاده می کنیم. فرض کنید می خواهیم با کمک روش بالا فرضیه PH را برای متغیر Rx ارزیابی کنیم. برای این منظور از منحنی‌های کاکس تعدیل شده‌ای استفاده می کنیم که در آن‌ها از میانگین  $\log WBC$  استفاده شده است.

برای محاسبه منحنی‌های بقای تعدیل شده، ابتدا داده‌ها را براساس گروه‌های درمان طبقه‌بندی

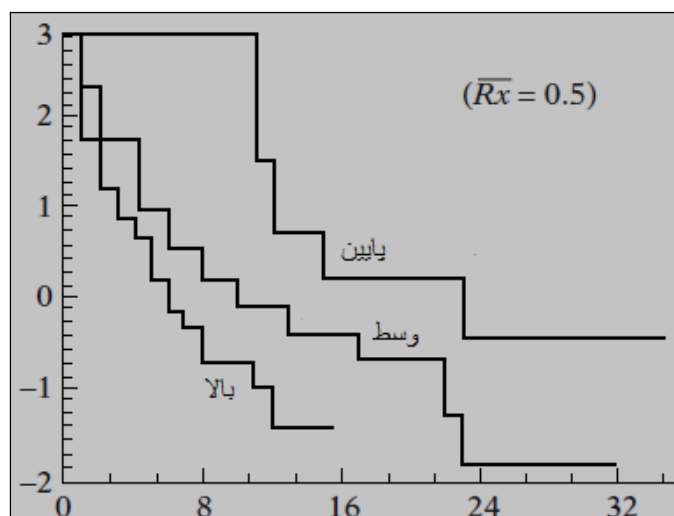
می‌کنیم. سپس مدل PH کاکس را برای هر طبقه برارزش داده و احتمالات بقای تعدیل شده را در هر طبقه با استفاده از میانگین  $\log WBC$  برآورد می‌کنیم. منحنی‌های  $\log$ - $\log$  مربوط به این مثال در زیر آورده شده است. موازی بودن این دو منحنی نشان‌دهنده‌ی برقراری فرضیه PH برای متغیر Rx است.



شکل (۴-۷)

مثال دیگری از این روش، رسم منحنی‌های بقای  $\log$ - $\log$  تعدیل شده برای هر رده  $\log WBC$  با تعدیل اثر متغیر Rx است. در این مثال احتمالات بقای تعدیل شده با استفاده از میانگین Rx (که برابر ۰/۵ است) به دست می‌آید (۰/۵ نسبتی از کل ۴۲ بیمار است که در گروه دارونما قرار دارند).

این منحنی‌ها را در زیر مشاهده می‌کنید.



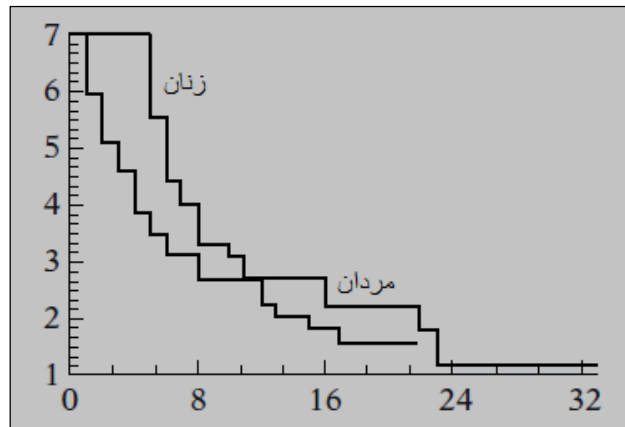
شکل (۴-۸)

اگرچه دو منحنی در ابتدای پیگیری یکدیگر را قطع نموده‌اند اما به طور کلی انحراف قوی‌ای را از موازی بودن نشان نمی‌دهند. بنابراین فرضیه PH برای  $\log WBC$  بعد از تعدیل کردن Rx برقرار است.

مثال سوم از این روش را برای متغیر جنسیت مطرح می‌کنیم در حالی که هر دو متغیر Rx و  $\log WBC$  را تعدیل کرده‌ایم.

منحنی‌های  $\log$ - $\log$  بقا را برای مردان و زنان به طور جداگانه و با استفاده از مدل‌های کاکس جداگانه‌ای که شامل متغیرهای Rx و  $\log WBC$  هستند رسم کرده و از میانگین این دو متغیر برای تعدیل‌سازی استفاده می‌کنیم.

منحنی‌های  $\log$ - $\log$  بقا برآورد شده برای جنسیت (که تعدیل شده برای Rx و  $\log WBC$  هستند) را در شکل (۴-۹) می‌بینید.



شکل (۴-۹)

این منحنی‌ها یکدیگر را قطع کرده و نشان می‌دهند که بعد از تعدیل Rx و log WBC فرضیه PH برای متغیر جنسیت مناسب نمی‌باشد.

#### ب) رسم منحنی‌های بقای مورد انتظار در مقابل بقای مشاهده شده

رسم منحنی‌های بقای مورد انتظار در مقابل بقای مشاهده شده برای بررسی فرضیه PH، در حقیقت نمایشی گرافیکی از روش آزمون نیکویی برازش (GOF) است. بنابراین پیشنهاد قابل اطمینان‌تری نسبت به روش منحنی بقای log-log خواهد بود. در این روش نیز می‌توان یکی از استراتژی‌های زیر را انتخاب کرد:

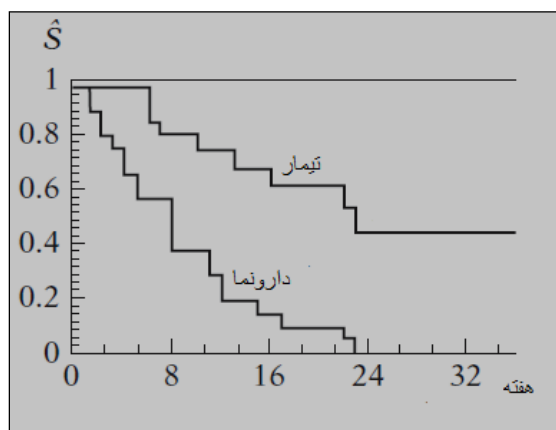
۱. بررسی فرضیه PH هر بار برای یک متغیر

۲. بررسی فرضیه PH برای یک متغیر پس از تعدیل سایر متغیرها

در روش دوم برای رسم منحنی مشاهده شده‌ها از مدل PH کاکس طبقه‌بندی شده استفاده می‌شود. این مدل را در فصل‌های بعد توضیح خواهیم داد. در این فصل تنها روش اول که در آن از منحنی‌های KM برای رسم منحنی مشاهده شده‌ها استفاده می‌شود را مطرح می‌کنیم. برای این روش ابتدا داده‌ها را به رده‌های پیشگوی مورد نظر طبقه‌بندی کرده و سپس منحنی مشاهده شده را با استفاده از روش KM برای هر طبقه رسم می‌کنیم.

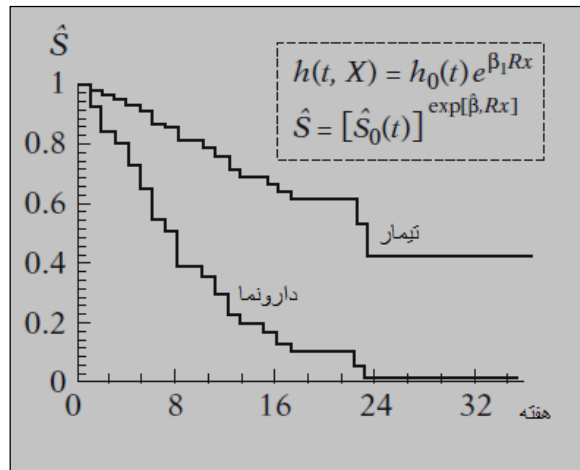
برای داده‌های بهبودی منحنی‌های KM گروه‌های درمان و دارونما در شکل (۴-۱۰) نشان داده

شده‌اند. این منحنی‌ها را منحنی‌های مشاهده شده می‌نامیم.



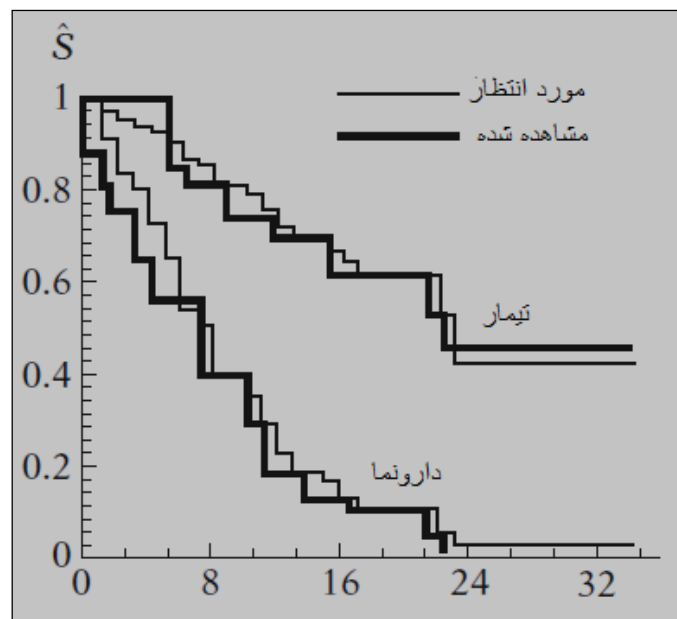
شکل (۴-۱۰)

برای رسم منحنی مورد انتظار، یک مدل PH کاکس را که شامل پیشگوی مورد نظر است، بر روی داده‌ها برازش می‌دهیم. منحنی مورد انتظار را با جانشینی مقادیر، برای هر رده‌ی متغیر پیشگو به دست می‌آوریم. با این کار منحنی‌های بقای برآورد شده‌ی جداگانه‌ای برای هر رده ایجاد می‌شود. بر روی داده‌های بهبودی یک مدل PH کاکس را که تنها شامل متغیر Rx است برازش داده و از فرمول منحنی بقای متناظر آن برای رسم منحنی مورد انتظار استفاده می‌کنیم. با جاگذاری مقادیر برای گروه درمان و دارونما منحنی‌های بقای مورد انتظار جداگانه‌ای به صورت شکل (۴-۱۱) به دست می‌آید.



شکل (۴-۱۱)

برای مقایسه منحنی‌های مورد انتظار و مشاهده شده، آن‌ها را بر روی یک محور مختصات مانند شکل (۴-۱۲) رسم می‌کنیم.



شکل (۴-۱۲)

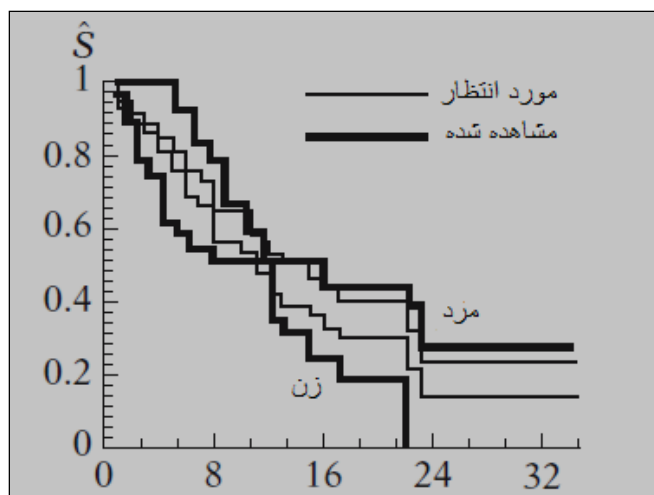
اگر مانند شکل (۴-۱۲) منحنی‌های مورد انتظار و مشاهده شده برای هر رده‌ی متغیر پیشگو

به یکدیگر نزدیک باشند، فرضیه PH برای آن متغیر برقرار است. اما اگر منحنی‌ها در یک یا بیشتر از یک رده از یکدیگر فاصله داشته باشند فرضیه PH برای آن متغیر مناسب نخواهد بود.

اما سؤالی که مطرح می‌شود این است که منحنی‌های مورد انتظار و مشاهده شده را چه زمانی نزدیک به یکدیگر می‌گوئیم؟

توصیه می‌شود فرضیه PH را زمانی رد کنید که منحنی‌های مورد انتظار و مشاهده شده به طور قوی از یکدیگر فاصله داشته باشند.

در شکل (۴-۱۳) منحنی‌های مورد انتظار و مشاهده شده را برای رده‌های متغیر جنسیت رسم کرده‌ایم. همانطور که می‌بینید، منحنی‌های مشاهده شده برای مردان و زنان یکدیگر را در نزدیکی هفته دوازدهم قطع کرده‌اند. در حالی که برای منحنی‌های مورد انتظار چنین اتفاقی رخ نداده است.



شکل (۴-۱۳)

برای مردان و زنان به طور جداگانه منحنی‌های مورد انتظار و مشاهده شده با یکدیگر تفاوت زیادی دارند. بنابراین فرضیه PH برای متغیر جنسیت برقرار نمی‌باشد.

اگر بخواهیم از روش رسم منحنی‌های مشاهده شده و مورد انتظار برای ارزیابی فرضیه PH یک متغیر پیوسته استفاده کنیم باید مراحل زیر را طی کنیم:

۱. برای رسم منحنی مشاهده شده، متغیر پیوسته را به رده‌هایی طبقه‌بندی کرده و برای



هر طبقه، منحنی KM را رسم می‌کنیم.

۲. حال برای آنکه منحنی مورد انتظار یک متغیر پیوسته را رسم کنیم، یکی از دو راهکار زیر را انتخاب می‌کنیم.

راهکار اول: یک مدل PH کاکس که شامل  $k-1$  متغیر ساختگی است را بر روی داده‌ها برازش می‌دهیم ( $k$  = تعداد رده‌های مشخص شده برای متغیر پیوسته‌ی مورد نظر)

$$h(t, \mathbf{X}) = h_0(t) \exp\left(\sum_{i=1}^{k-1} \beta_i X_i\right)$$

برای هر رده‌ی این متغیر، منحنی مورد انتظار به صورت یک منحنی بقای تعدیل شده با جایگزینی مقادیر سایر رده‌ها (متغیرهای ساختگی) به دست می‌آید.

برای مثال در زیر منحنی بقای مورد انتظار برای رده‌ی C محاسبه شده است.

$$\hat{S}(t, X_c) = [\hat{S}_0(t)]^{\exp(\sum \hat{\beta}_i X_{ci})}$$

که در آن  $X_c = (X_{c1}, X_{c2}, \dots, X_{c,k-1})$  مقادیر متغیرهای ساختگی برای رده C هستند.

راهکار دوم: استفاده از یک مدل PH کاکس که شامل متغیر پیوسته است. منحنی‌های مورد انتظار برای هر رده از این منحنی با جایگزینی مقادیر متغیر پیشگو (مثلاً میانگین) در هر رده به دست می‌آید.

$$h(t, X) = h_0(t) \exp(\beta X) \quad , \quad \hat{S}(t, \bar{X}_c) = [\hat{S}_0(t)]^{\exp(\hat{\beta} \bar{X}_c)}$$

$\hat{S}(t, \bar{X}_c)$  منحنی بقای تعدیل شده رده‌ی C ام و  $\bar{X}_c$  نشان‌دهنده‌ی میانگین مقادیر متغیر X

در رده‌ی C ام است.

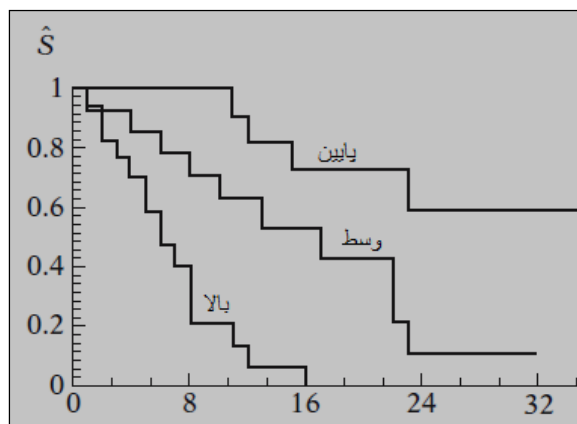
با مثال زیر هر دو راهکار را بیشتر توضیح می‌دهیم.

فرض کنید در داده‌های بهبودی می‌خواهیم با استفاده از روش مقایسه منحنی‌های مورد انتظار و

مشاهده شده، فرضیه PH را برای متغیر پیوسته log WBC ارزیابی کنیم.

ابتدا log WBC را به سه رده‌ی کم، متوسط و زیاد طبقه‌بندی کرده و در هر طبقه منحنی‌های

مشاهده شده را به روش KM رسم می‌کنیم.



شکل (۴-۱۴)

اکنون نحوه‌ی محاسبه منحنی مورد انتظار را با استفاده از هر دو راهکار شرح می‌دهیم. راهکار اول: یک مدل PH کاکس که شامل دو متغیر ساختگی  $X_1$  و  $X_2$  است را بر روی داده‌ها برآزش می‌دهیم.

$$h(t, \mathbf{X}) = h_0(t) \exp(\beta_1 X_1 + \beta_2 X_2)$$

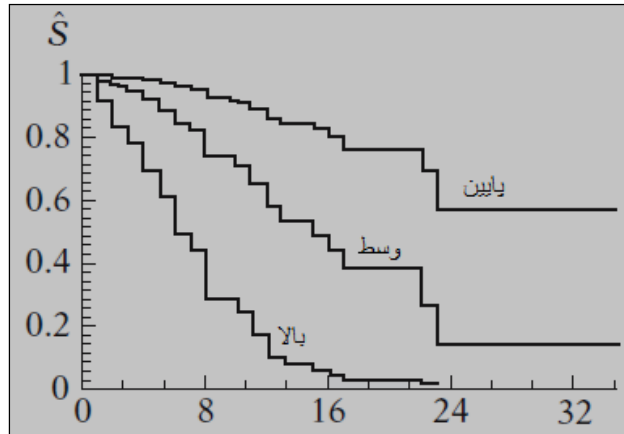
$$X_1 = \begin{cases} 1 & \text{اگر زیاد باشد} \\ 0 & \text{سایر موارد} \end{cases} \quad \text{و} \quad X_2 = \begin{cases} 1 & \text{اگر متوسط باشد} \\ 0 & \text{سایر موارد} \end{cases}$$

منحنی‌های بقای تعدیل شده برای هر یک از سه رده به صورت زیر محاسبه می‌شوند.

$$X_1 = 1 \text{ و } X_2 = 0 : \hat{S}(t, X_{\text{زیاد}}) = [\hat{S}_0(t)]^{\exp(\hat{\beta}_1)}$$

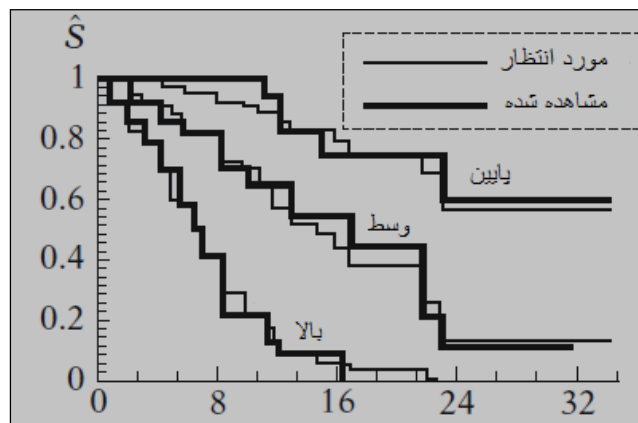
$$X_1 = 0 \text{ و } X_2 = 1 : \hat{S}(t, X_{\text{متوسط}}) = [\hat{S}_0(t)]^{\exp(\hat{\beta}_2)}$$

$$X_1 = 0 \text{ و } X_2 = 0 : \hat{S}(t, X_{\text{کم}}) = [\hat{S}_0(t)]$$



شکل (۴-۱۵)

سپس منحنی‌های مورد انتظار و مشاهده شده را بر روی یک محور مختصات رسم می‌کنیم.



شکل (۴-۱۶)

چون منحنی‌های مورد انتظار و مشاهده شده برای هر سه رده‌ی منحنی  $\log WBC$  به یکدیگر نزدیک هستند، برقراری فرضیه PH را برای متغیر  $\log WBC$  می‌پذیریم. راهکار دوم: در این روش برای تعیین منحنی مورد انتظار، ابتدا مدل PH کاکس را بر روی داده‌ها برازش می‌دهیم.

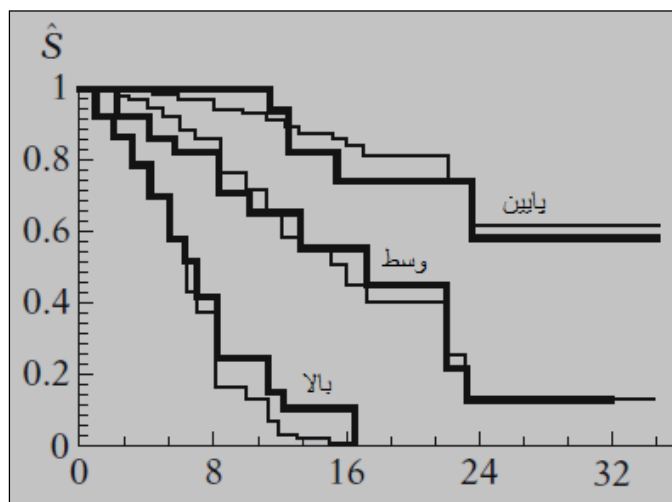
$$h(t, X) = h_0(t) \exp[\beta(\log WBC)]$$

سپس منحنی‌های مورد انتظار را برای هر رده، به صورت زیر محاسبه می‌کنیم:

$$\overline{\log WBC}_{\text{زیاد}} = 3.83 : \hat{S}(t, X_{\text{زیاد}}) = [\hat{S}_0(t)]^{\exp[3.83\hat{\beta}]}$$

$$\overline{\log WBC}_{\text{متوسط}} = 2.64 : \hat{S}(t, X_{\text{متوسط}}) = [\hat{S}_0(t)]^{\exp[2.64\hat{\beta}]}$$

$$\overline{\log WBC}_{\text{کم}} = 1.71 : \hat{S}(t, X_{\text{کم}}) = [\hat{S}_0(t)]^{\exp[1.71\hat{\beta}]}$$



شکل (۴-۱۷)

مشاهده می کنید که نتایج به دست آمده از هر دو راهکار مشابه هستند.

### روش آزمون نیکویی برازش: (GOF)

در این روش محقق می تواند با استفاده از یک آزمون آماری تصمیمی علمی و بدون اعمال نظر شخصی، درباره‌ی ارزیابی فرضیه PH بگیرد. در این روش مشکلاتی که در دو روش گرافیکی برای تصمیم گیری داشتیم وجود ندارد.

آزمون‌های متفاوتی برای ارزیابی فرضیه PH پیشنهاد شده است. در اینجا از آزمونی که توسط هرول<sup>۱</sup> و لی<sup>۲</sup> در سال ۱۹۸۶ مطرح شده است، استفاده می کنیم. این آزمون، تغییر یافته‌ی

1. Harrol

2. Lee

آزمونی است که شنفلد<sup>۱</sup> در سال ۱۹۸۲ معرفی کرد که در آن از باقیمانده‌هایی استفاده می‌شود که به باقیمانده‌های شنفلد معروف‌اند.

باقیمانده‌های شنفلد را می‌توان برای هر پیشگوی مدل و برای هر موردی که پیشامد برای آن رخ داده است محاسبه کرد.

برای مثال به مدل PH کاکس که شامل سه متغیر Rx (درمان)، log WBC و Sex (جنسیت) است، توجه کنید. می‌توان برای هر موردی که پیشامد را تجربه کرده است و برای هر سه متغیر مدل، باقیمانده‌های شنفلد را محاسبه کرد.

$$h(t) = h_0(t)\exp(\beta_1 Rx + \beta_2 \log WBC + \beta_3 Sex)$$

فرض کنید که در زمان  $t_j$  برای مورد  $i$ ام پیشامد رخ داده باشد. در این صورت به ازای هر یک از متغیرهای مدل، یک باقیمانده شنفلد برای فرد  $i$ ام خواهیم داشت.

مثلاً باقیمانده شنفلد log WBC برای مورد  $i$ ام برابر است با تفاضل مقدار مشاهده شده log WBC و میانگین وزن داده شده log WBC برای مورد  $i$ ام. در محاسبه‌ی میانگین وزن داده شده‌ی log WBC از خطر هر فرد به عنوان وزن وی استفاده می‌کنیم (افرادی که هنوز در معرض خطر هستند).

باقی مانده شنفلد log WBC برای مورد  $i$ ام  
میانگین وزن دار شده‌ی log WBC - مقدار log WBC مشاهده شده برای فرد  $i$ ام =

اگر فرضیه PH برای یک کووریت برقرار باشد، باقیمانده‌های شنفلد محاسبه شده برای آن کووریت مستقل از زمان خواهند بود.

برای انجام آزمون آماری باید مراحل زیر را طی کنیم:

مرحله اول: یک مدل PH کاکس را بر روی داده‌ها برازش داده و باقی مانده‌های شنفلد را برای هر پیشگو محاسبه می‌کنیم.

مرحله دوم: یک متغیر جدید که رتبه ترتیب شکست‌ها را نشان می‌دهد، تعریف می‌کنیم. در این صورت فردی که اولین پیشامد برای آن رخ داده است در این متغیر مقدار ۱ را می‌گیرد.

مرحله سوم: یک آزمون همبستگی بین باقیمانده‌های شنفلد و متغیر ساخته شده در مرحله دوم، انجام می‌دهیم. فرضیه صفر در این آزمون صفر بودن همبستگی بین باقی مانده‌های شنفلد و زمان‌های

---

1. Shoenfeld

شسکت مرتب شده است.

در آزمون بالا رد شدن فرضیه صفر، به معنای برقرار نبودن فرضیه PH است. در زیر خروجی‌های مربوط به داده‌های بهبودی را مشاهده می‌کنید.

این نتایج حاصل برازش مدل PH کاکس با دو متغیر Rx و log WBC است. مقادیر بزرگ  $p\text{-value} = P(\text{PH})$  نشان‌دهنده‌ی برقراری فرضیه PH برای این دو متغیر است.

Column name	Coeff.	StErr.	P(PH)
Rx	1.294	0.422	0.917
log WBC	1.604	0.329	0.944

در روش آزمون نیکویی برازش هیچ گاه نمی‌توان درستی فرضیه‌ی صفر را اثبات کرد. تنها می‌توانیم چنین بگوئیم که دلایل کافی برای رد فرضیه صفر وجود ندارد. نکته‌ی دیگری که در این روش باید به آن توجه کرد، تأثیرپذیری مقدار  $p\text{-value}$  از حجم نمونه است.

ممکن است یک انحراف فاحش از فرض صفر در اثر خیلی کوچک بودن حجم نمونه معنادار نشود، در حالی که اگر حجم نمونه خیلی بزرگ شود، ممکن است حتی یک انحراف ناچیز از فرض صفر به شدت معنادار گردد.

به هر حال آزمون آماری نسبت به روش گرافیکی روش مناسب‌تری برای ارزیابی فرضیه PH است چون با استفاده از روش گرافیکی ممکن است قادر به تشخیص بعضی از انحرافات نباشیم. توصیه می‌شود که محقق قبل از تصمیم‌گیری نهایی درباره فرضیه PH از هر دو روش GOF و گرافیکی استفاده کند.

### ارزیابی فرضیه PH با استفاده از کووریت‌های وابسته به زمان

زمانی که از متغیرهای وابسته به زمان برای ارزیابی فرضیه PH یک متغیر مستقل از زمان استفاده می‌شود، مدل کاکس به مدل کاکس تعمیم یافته تبدیل خواهد شد. این مدل شامل عبارات ضربی (برهم‌کنش) است. به طوری که این عبارات ضربی حاصل ضرب متغیر مستقل از زمان و تابعی از زمان هستند.

زمانی که هر بار یکی از متغیرها را برای ارزیابی فرضیه PH در نظر می‌گیریم، مدل کاکس

تعمیم یافته به صورت زیر خواهد بود:

$$h(t, \mathbf{X}) = h_0(t) \exp[\beta X + \delta(X \times g(t))]$$

که در آن  $g(t)$  تابعی از زمان است. ساده‌ترین انتخاب برای  $g(t)$  این است که آن را مساوی  $t$  بگیریم. در این صورت عبارت ضربی بالا به صورت  $X \times t$  خواهد شد. می‌توان توابع دیگری از زمان مانند  $\log t$  و تابع هویساید<sup>۱</sup> را به عنوان  $g(t)$  انتخاب نمود.

$$g(t) = \begin{cases} 1 & t \geq t_0 \\ 0 & t < t_0 \end{cases} \quad \text{تابع هویساید}$$

$$g(t) = t$$

$$g(t) = \log t$$

ارزیابی درستی فرضیه PH با استفاده از مدل کاکس تعمیم یافته زیر به وسیله آزمون معناداری عبارت ضربی انجام می‌پذیرد.

$$h(t, \mathbf{X}) = h_0(t) \exp[\beta X + \delta(X \times g(t))]$$

در این صورت فرض صفر به صورت زیر خواهد بود:

$$H_0: \delta = 0$$

اگر فرضیه صفر رد نشود مدل کاکس تعمیم یافته به مدل PH کاکسی که تنها شامل متغیر  $X$  است، کاهش می‌یابد.

$$h(t, \mathbf{X}) = h_0(t) \exp[\beta X] \quad \text{مدل کاهش یافته}$$

برای مثال اگر بخواهیم در داده‌های بهبودی درستی فرضیه PH را برای متغیر جنسیت ارزیابی کنیم و از روش متغیرهای وابسته به زمان استفاده کنیم، آنگاه مدل کاکس تعمیم یافته‌ای به صورت زیر خواهیم داشت:

$$h(t, \mathbf{X}) = h_0(t) \exp[\beta_1 \text{Sex} + \beta_2 (\text{Sex} \times t)]$$

اگر  $\beta_2$  معنادار شود ( $\beta_2 \neq 0$ ) نتیجه می‌گیریم که فرضیه PH برای جنسیت برقرار نیست. همچنین می‌توان از مدل کاکس تعمیم یافته برای ارزیابی فرضیه PH چندین متغیر پیشگو به طور همزمان نیز استفاده کرد. در این صورت مدل کاکس تعمیم یافته زیر را خواهیم داشت.

$$h(t, \mathbf{X}) = h_0(t) \exp\left(\sum_{i=1}^p [\beta_i X_i + \delta_i (X_i \times g_i(t))]\right)$$

که در آن  $g_i(t)$  تابعی از زمان برای  $i$ امین پیشگوی مدل است. برای آنکه فرضیه PH به طور همزمان برای همه پیشگوها برقرار باشد، لازم است که فرضیه زیر

---

1. Heaviside function

پذیرفته شود.

$$H_0: \delta_1 = \delta_2 = \dots = \delta_p = 0$$

برای انجام این آزمون از آماره درستنمایی زیر استفاده می‌کنیم. که تحت فرضیه صفر دارای توزیع کای-دو با  $p$  درجه آزادی است.

$$LR = -2 \ln L_{PH \text{ مدل}} - (-2 \ln L_{\text{مدل کاکس تعمیم یافته}}) \sim \chi_p^2 \quad H_0 \text{ تحت فرض}$$

که در آن  $p$  تعداد پیشگوهای مشخص شده است،  $L_{\text{مدل PH کاکس}}$  آماره درستنمایی برای مدل PH و  $L_{\text{کاکس تعمیم یافته}}$  آماره درستنمایی برای مدل کاکس تعمیم یافته است. تحت فرض صفر مدل کاهش یافته به صورت زیر، که یک مدل PH کاکس است، خواهد بود.

$$h(t, \mathbf{X}) = h_0(t) \exp(\sum_{i=1}^p [\beta_i X_i])$$

به عنوان مثال فرض کنید می‌خواهیم فرضیه PH را به طور همزمان برای سه پیشگوی Rx، log WBC و Sex ارزیابی کنیم. برای این منظور دوباره از داده‌های بهبودی استفاده کرده و مدل کاکس تعمیم یافته‌ی زیر را در نظر می‌گیریم.

$$h(t, \mathbf{X}) = h_0(t) \exp[\beta_1(Rx) + \beta_2(\log WBC) + \beta_3(Sex) + \delta_1((Rx) \times g(t)) + \delta_2((\log WBC) \times g(t)) + \delta_3((Sex) \times g(t))]$$

در این مدل تابع  $g(t)$  را برای هر سه پیشگو تابع هویساید زیر در نظر می‌گیریم.

$$g(t) = \begin{cases} 1 & t \geq 7 \\ 0 & t < 7 \end{cases} \quad \text{و} \quad H_0: \delta_1 = \delta_2 = \delta_3 = 0$$

آماره آزمون، یک کای-دو نسبت درستنمایی با سه درجه آزادی خواهد بود. اگر آزمون گفته شده معنادار شود نتیجه می‌گیریم که فرضیه PH حداقل برای یکی از پیشگوها برقرار نیست.

توجه داشته باشید که با تعریف تابع هویساید بالا به عنوان تابع  $g(t)$  توابع خطر متفاوتی وابسته به اینکه  $t \geq 7$  یا  $t < 7$  خواهیم داشت. در فصل‌های بعد بیشتر درباره تابع هویساید و خصوصیات آن توضیح خواهیم داد.

حال اگر بخواهیم با تعدیل سایر پیشگوهای مدل، فرضیه PH را برای یک پیشگوی مشخص، ارزیابی کنیم از مدل کاکس تعمیم یافته‌ی زیر استفاده می‌کنیم.

$$h(t, \mathbf{X}) = h_0(t) \exp(\sum_{i=1}^{p-1} [\beta_i X_i + \beta^* X^* + \delta^*(X^* \times g(t))])$$

پیشگویی را که می‌خواهیم درستی فرضیه PH آن را بسنجیم با  $X^*$  نشان داده و فرض می‌کنیم



فرضیه PH برای سایر پیشگوه‌های مدل برقرار باشد. در این صورت فرض صفر ما به صورت زیر تعریف می‌شود.

$$H_0: \delta^* = 0$$

آماره آزمون مورد نظر می‌تواند هر یک از دو آماره والد یا نسبت درست‌نمایی باشد. توزیع این دو آماره تحت فرض صفر، کای دو با یک درجه آزادی است. فرض کنید می‌خواهیم در داده‌های بهبودی فرضیه PH را برای متغیر Sex ارزیابی کنیم. در حالی که برای متغیرهای Rx و log WBC تعدیل انجام داده‌ایم و از قبل درستی فرضیه PH را برای این متغیرها پذیرفته‌ایم. مدل کاکس تعمیم یافته برای این مثال به صورت زیر است:

$$h(t, X) = h_0(t) \exp[\beta_1(Rx) + \beta_2(\log WBC) + \beta^*(Sex) + \delta^*((Sex) \times g(t))]$$

مشکلی که در استفاده از مدل کاکس تعمیم یافته برای بررسی فرضیه PH وجود دارد، انتخاب  $g(t)$  است. متأسفانه یک تابع و روش مشخص برای انتخاب  $g(t)$  مناسب، وجود ندارد. مثلاً  $g(t)$  را می‌توان  $t$  یا  $\log t$  یا هر تابع دیگری از زمان در نظر گرفت و این در حالی است که توابع  $g(t)$  متفاوت ممکن است نتایج متفاوتی درباره درستی فرضیه PH یک متغیر داشته باشد.

در این فصل سه روش کلی را برای ارزیابی درستی فرضیه PH معرفی کردیم. روش گرافیکی، روش نیکویی برازش و روش کووریت‌های وابسته به زمان، هر یک از این روش‌ها معایب و مزایایی دارند. به محققان پیشنهاد می‌کنیم که برای ارزیابی فرضیه PH حداقل دو روش از روش‌های گفته شده در این فصل را استفاده کنند.

## روش کاکس طبقه‌بندی شده

این فصل را با یک مثال شروع می‌کنیم. به خروجی کامپیوتری زیر که مربوط به یک مدل PH کاکس با سه متغیر log WBC، گروه درمان (Rx) و جنسیت (Sex) است، توجه کنید. این نتایج مربوط به یک کارآزمایی بر روی ۴۲ بیمار سرطان خون و با پاسخ مورد نظر، زمان بهبودی است.

	Coef.	Std.Err.	P(PH)
Rx	1.594	0.330	0.828
Log WBC	1.391	0.457	0.935
Sex	0.263	0.449	0.031

همانطور که مشاهده می‌کنید مقدار P(PH) برای log WBC و Rx معنادار نشده است. در حالی که این مقدار برای متغیر Sex در سطح ۰/۰۵ معنادار است. این نتایج نشان می‌دهد که فرضیه PH برای متغیرهای log WBC و Rx برقرار اما برای متغیر Sex برقرار نمی‌باشد.

نتایج مشابهی را با استفاده از روش گرافیکی در فصل‌های قبل به دست آوردیم. چون فرضیه PH برای یکی از پیشگوه‌های مدل برقرار نیست باید برای تحلیل داده‌ها از روش کاکس طبقه‌بندی شده استفاده کنیم. به کمک این روش می‌توانیم متغیر Sex را که فرضیه PH برای آن برقرار نیست، کنترل کنیم.

نتایج کامپیوتری حاصل از روش کاکس طبقه‌بندی شده برای مثال بالا که با استفاده از نرم‌افزار Stata به دست آمده است، را در زیر مشاهده می‌کنید.

همانطور که می‌بینید دو متغیر log WBC و Rx در مدل حضور دارند و مدل براساس متغیر Sex طبقه‌بندی شده است (در زیر جدول نوشته شده است).

	Coef.	Std. Err.	$p >  z $	Haz. Ratio	[95%Conf. Interval]	
log WBC	1.390	0.338	0.000	4.016	2.072	7.783
Rx	<u>0.931</u>	0.472	0.048	<u>2.537</u>	1.006	6.396
No. of subjects= 42		Log likelihood=-57.560		Stratified by Sex		

با این روش متغیر Sex به وسیله طبقه‌بندی و متغیرهای log WBC و Rx با حضور در مدل تعدیل شده‌اند.

همچنین در این خروجی اطلاعات کلیدی‌ای وجود دارد که براساس آن می‌توان اثر Rx را با تعدیل دو متغیر log WBC و Sex به دست آورد. نسبت خطر برای اثر تعدیل شده Rx برای دو متغیر log WBC و Sex برابر ۲/۵۳۷ گزارش شده است. نسبت خطر را می‌توانیم این چنین تفسیر کنیم که به طور میانگین خطر خارج شدن از حالت بهبودی برای گروه دارونما (Rx=1) ۲/۵ برابر گروه درمان است. همچنین در این خروجی فاصله اطمینان ۹۵ درصد برای اثر متغیر Rx به صورت زیر است:

$$\text{Rx برای } 95\% \text{ فاصله اطمینان } (1.006, 6.396)$$

پهنای زیاد این فاصله اطمینان نشان‌دهنده‌ی تغییرپذیری بسیار زیاد برآورد نقطه‌ای نسبت خطر در اطراف ۲/۵۳۷ است. این فاصله اطمینان به صورت زیر محاسبه شده است.

$$\text{فاصله اطمینان برای Rx: } \exp(0.931 \pm 1.96 \times 0.472)$$

در خروجی صفحه قبل می‌توان نتایج آزمون آماری والد را که برای معناداری اثر متغیر Rx (تعدیل شده برای log WBC و Sex) انجام شده است، مشاهده نمود. مقدار p-value این آزمون ۰/۰۴۸ به دست آمده که مربوط به p-value دو طرفه است. توجه داشته باشید که این آزمون تنها در سطح ۰/۰۵ معنادار شده است.

یک آزمون پیشنهادی دیگر استفاده از آماره نسبت درستنمایی LR که به مقایسه‌ی مدل کامل (شامل متغیر Rx) و مدل کاهش یافته (مدل بدون متغیر Rx) می‌پردازد، است. خروجی مدل کاهش یافته را در زیر مشاهده می‌کنید.

	Coef.	Std. Err.	$p >  z $	Haz. Ratio	[95%Conf. Interval]	
log WBC	1.456	0.320	0.000	4.289	2.291	8.03
No. of subjects= 42		Loglikelihood=-59.648		Stratified by Sex		

آماره لگاریتم درستنمایی برای مدل کاهش یافته  $59/648 - 2 \times$  و برای مدل کامل  $57/56 -$  می‌باشد. بنابراین آماره LR به صورت زیر محاسبه می‌شود:

$$LR = (-2 \times -59.648) - (-2 \times -57.560) = 119.296 - 115.120 = 4.179 (p < 0.05)$$

تحت فرض  $H_0$  آماره LR دارای توزیع کای دو با یک درجه آزادی است. در این مثال نتیجه آزمون نسبت درستنمایی در سطح  $0/05$  معنادار شده است. همانطور که مشاهده کردید آزمونهای والد و LR نتایج یکسانی را تولید کردند.

تابع خطر برای داده‌های این مثال و به روش کاکس طبقه‌بندی شده به صورت زیر محاسبه می‌شود.

$$h_g(t, X) = h_{0g}(t) \exp[\beta_1 Rx + \beta_2 \log WBC] \quad g = 1, 2;$$

اندیس  $g$  در این فرمول نشان‌دهنده طبقه  $g$  ام است. در ادامه این فصل درباره تابع خطر مدل کاکس طبقه‌بندی شده بیشتر توضیح می‌دهیم.

در مثال داده‌های بهبودی زمانی که بر حسب متغیر جنسیت طبقه‌بندی انجام می‌دهیم،  $g$  برای زنان و مردان به ترتیب مقادیر ۱ و ۲ را می‌گیرد. در این صورت توابع خطر اولیه متفاوتی برای مردان و زنان خواهیم داشت:

$$g = 1 \rightarrow h_1(t, X) = h_{01}(t) \exp[\beta_1 Rx + \beta_2 \log WBC]$$

$$g = 2 \rightarrow h_2(t, X) = h_{02}(t) \exp[\beta_1 Rx + \beta_2 \log WBC]$$

همانطور که مشاهده می‌کنید فرمول توابع خطر بالا شامل متغیرهای  $Rx$  و  $\log WBC$  است و چون فرضیه PH برای متغیر  $Sex$  برقرار نمی‌باشد و به وسیله طبقه‌بندی آن را کنترل کرده‌ایم، نام این متغیر را در فرمول توابع خطر نمی‌بینیم.

از آنجا که متغیرهای  $Rx$  و  $\log WBC$  در مدل هستند، می‌توانیم اثر تعدیل شده آن‌ها (برای  $Sex$  و سایر متغیرها) را برآورد کنیم. برای مثال نسبت خطر برآورد شده برای اثر  $Rx$  (تعدیل شده برای  $\log WBC$  و  $Sex$ ) برابر است با  $\widehat{HR} = e^{\hat{\beta}_1}$  که  $\hat{\beta}_1$  اثر  $Rx$  تعدیل شده برای  $\log WBC$  و  $Sex$  است.

اما چون متغیر  $Sex$  در مدل حضور ندارد و براساس آن طبقه‌بندی انجام شده است نمی‌توانیم مقدار نسبت خطر را برای آن محاسبه کنیم.

به این نکته توجه کنید که چون فرضیه PH برای  $Sex$  برقرار نیست، به دست آوردن یک مقدار منحصر به فرد برای نسبت خطر  $Sex$  اشتباه خواهد بود. زیرا باید نسبت خطر برای این متغیر با زمان تغییر کند.

همانطور که مشاهده می کنید تنها تفاوت بین تابع خطر مردان و زنان در مقدار تابع خطر اولیه آنها است ( $h_{01}(t)$  تابع خطر اولیه برای زنان و  $h_{02}(t)$  تابع خطر اولیه برای مردان است)، در حالی که ضرایب  $\beta_1$  و  $\beta_2$  برای هر دو گروه مردان و زنان یکسان هستند.

چون توابع خطر اولیه برای هر یک از طبقات جنسیت با یکدیگر متفاوت اند، با استفاده از مدل کاکس طبقه بندی شده، منحنی های بقای برآورد شده ی متفاوتی برای زنان و مردان خواهیم داشت. در ادامه ی این فصل به طور خلاصه این منحنی ها را توصیف خواهیم کرد.

به هر حال چون ضرایب Rx و log WBC برای زنان و مردان یکسان هستند برآوردهای نسبت خطر مانند  $e^{\beta_1}$  برای آنها نیز یکسان خواهد شد. این ویژگی مدل کاکس طبقه بندی شده را فرضیه عدم برهم کنش<sup>۱</sup> یا بدون اثر متقابل می نامیم.

برای تعیین برآوردهای  $\beta_1$  و  $\beta_2$ ، از تابع درستنمایی (L) (جزئی) (که با استفاده از داده ها و مدل به دست می آید) استفاده می کنیم.

تابع درستنمایی (L) مدل کاکس طبقه بندی شده با تابع درستنمایی مدل کاکس طبقه بندی نشده متفاوت است. در مدل کاکس طبقه بندی شده، L از حاصلضرب تابع درستنمایی هر یک از طبقات به دست می آید. بنابراین در این مثال خواهیم داشت:

$$L = L_1 \times L_2$$

که در آن  $L_1$  تابع درستنمایی برای زنان و براساس  $h_1(t)$  و  $L_2$  تابع درستنمایی برای مردان و براساس  $h_2(t)$  است.

منحنی های بقای تعدیل شده برای Rx در یک مدل کاکس طبقه بندی شده به صورت زیر است. در این مثال چون می خواهیم بقاها را برای دو گروه درمان و در هر دو طبقه متغیر جنسیت، با یکدیگر مقایسه کنیم چهار منحنی بقا خواهیم داشت.

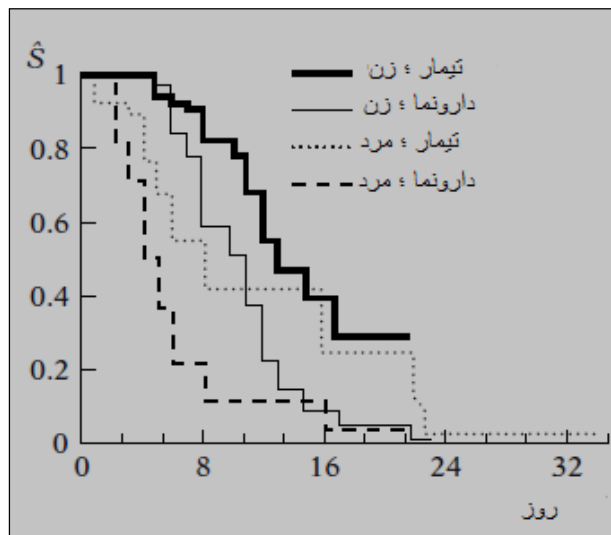
اگر در هر طبقه از متغیر Sex به طور جداگانه گروه های دارونما و درمان را با یکدیگر مقایسه کنیم، متوجه می شویم که گروه درمان به طور ثابتی دارای بقای بهتری نسبت به گروه دارونما است.

این گراف نتایج به دست آمده از خروجی های کامپیوتری مدل کاکس طبقه بندی شده که درباره

---

1. no-interaction assumption

نسبت خطر برای اثر درمان بود را تأیید می‌کند.



شکل (۵-۱)

### مدل کاکس طبقه‌بندی شده<sup>۱</sup> (SC) در حالت کلی

در مثال قبل مدل کاکس طبقه‌بندی شده را برای یک پیشگوی دو حالتی که فرضیه PH برای آن برقرار نبود، توضیح دادیم. اکنون شکل کلی این مدل که به ما اجازه طبقه‌بندی پیشگوهای متعدد را در چندین طبقه می‌دهد، معرفی می‌کنیم.

فرض کنید  $k$  متغیر که فرضیه PH برای آن‌ها برقرار نمی‌باشد و  $p$  متغیر که فرضیه PH برای آن‌ها برقرار می‌باشد در مدل حضور دارند.  $k$  متغیری که فرضیه PH برای آن‌ها برقرار نیست را با  $Z_1, Z_2, \dots, Z_k$  و  $p$  متغیری که فرضیه PH برای آن‌ها برقرار است را با  $X_1, X_2, \dots, X_p$  نشان می‌دهیم. برای برازش مدل کاکس طبقه‌بندی شده یک متغیر جدید با نام  $Z^*$  تعریف می‌کنیم. این متغیر از  $Z_i$ ها تشکیل شده و برای طبقه‌بندی کردن استفاده می‌شود. برای تعریف این متغیر ابتدا رده‌های هر  $Z_i$  را مشخص می‌کنیم.

اگر  $Z_i$  یک متغیر پیوسته باشد ابتدا آن را رده‌بندی کرده و پس از مشخص شدن رده‌های هر یک از  $Z_i$ ها، ترکیب‌های مختلف حاصل از این رده‌ها را تشکیل می‌دهیم.

1. The General Stratified Cox Model

این ترکیب‌ها همان طبقات مدل ما خواهند بود یا به عبارت دیگر این ترکیب‌ها رده‌های متغیر جدید  $Z^*$  هستند.

برای مثال فرض کنید  $k=2$  باشد و  $Z$ ‌های مدل ما دو متغیر سن (یک متغیر فاصله‌ای) و وضعیت درمان ( $RX$ ) (یک متغیر ۲ حالتی) باشند. سن را به سه رده پیر، جوان و میانسال تفکیک می‌کنیم. با استفاده از رده‌های این دو متغیر شش ترکیب متفاوت خواهیم داشت.

پیر	میانسال	جوان	
۳	۲	۱	دارونما
۶	۵	۴	درمان

این شش ترکیب رده‌های یک متغیر جدید را تشکیل می‌دهند که آن را  $Z^*$  می‌نامیم و برای طبقه‌بندی در یک مدل کاکس طبقه‌بندی شده از آن استفاده می‌کنیم.

در حالت کلی متغیر طبقه‌بندی  $Z^*$  دارای  $k^*$  رده است که  $k^*$  تعداد کل ترکیب‌ها (طبقات) حاصل از رده‌های  $Z_i$ ‌ها است. در مثال بالا  $k^* = 2$  است.

در حالت کلی تابع خطر برای یک مدل کاکس طبقه‌بندی شده به صورت زیر نوشته می‌شود:

$$h_g(t, \mathbf{X}) = h_{0g}(t) \exp[\beta_1 X_1 + \beta_2 X_2 + \dots + \beta_p X_p] \quad g = 1, 2, \dots, k$$

در این فرمول  $g$  نشان‌دهنده  $g$ امین طبقه یا  $g$ امین رده متغیر  $Z^*$  است.

توجه داشته باشید که متغیر  $Z^*$  به صورت آشکار در مدل دیده نمی‌شود در حالی که  $X$ ‌ها (فرضیه PH برای آن‌ها برقرار است) در مدل حضور دارند. توابع خطر اولیه  $h_{0g}(t)$  برای هر یک از طبقات متفاوت است در حالی که ضرایب  $\beta_1, \beta_2, \dots, \beta_p$  در تمام طبقات یکسان هستند.

چون توابع خطر اولیه متفاوتی برای هر طبقه وجود دارد منحنی‌های بقای برآورد شده‌ی متفاوتی نیز برای هر طبقه رسم خواهد شد.

$$\text{خطر اولیه متفاوت} \left\{ \begin{array}{l} \hat{h}_{01}(t) \rightarrow \hat{S}_1(t) \\ \hat{h}_{02}(t) \rightarrow \hat{S}_2(t) \\ \vdots \\ \hat{h}_{0k}(t) \rightarrow \hat{S}_k(t) \end{array} \right. \rightarrow \text{منحنی‌های بقا متفاوت}$$

از آنجا که ضرایب  $X$ ‌ها برای همه طبقات یکسان هستند برآوردهای نسبت خطر نیز برای همه

طبقات یکسان خواهد بود و این همان ویژگی مدل کاکس طبقه‌بندی شده است که فرضیه عدم برهم کنش نامیده می‌شود.

برای برآورد ضرایب رگرسیونی  $\beta_1, \beta_2, \dots, \beta_p$  از ماکزیمم‌سازی تابع درست‌نمایی (جزئی)  $L$  استفاده می‌کنیم. تابع درست‌نمایی در مدل کاکس طبقه‌بندی شده به صورت زیر محاسبه می‌شود.

$$L = L_1 \times L_2 \times \dots \times L_k$$

$L_i$  نشان‌دهنده‌ی تابع درست‌نمایی برای طبقه‌ی  $i$ ام است که براساس تابع خطر متناظر آن حاصل می‌شود.

طبقه	۱	۲	...	$k^*$
تابع درست‌نمایی	$L_1$	$L_2$	...	$L_{k^*}$
تابع خطر	$h_1(t, X)$	$h_2(t, X)$	...	$h_{k^*}(t, X)$

### فرضیه عدم برهم کنش و چگونگی آزمون آن

مدل SC شامل ضرایبی است که در طبقات مختلف یکسان هستند. این ویژگی مدل SC را فرضیه عدم برهم کنش یا بدون برهم کنش می‌نامیم.

$$h_g(t, X) = h_{0g}(t) \exp[\beta_1 X_1 + \beta_2 X_2 + \dots + \beta_p X_p]$$

مجدداً در زیر خروجی مربوط به مدل SC برای مثال داده‌های بهبودی را مشاهده می‌کنید. تنها یک مجموعه از ضرایب برای  $\log WBC$  (۱/۳۹) و  $Rx$  (۰/۹۳) وجود دارد. همچنین در این مثال فرض شده است که برهم کنشی بین متغیر Sex و دو متغیر دیگر وجود ندارد.

	Coef.	Std. Err.	p >  z	Haz. Ratio	[95% Conf. Interval]	
$\log WBC$	1.390	0.338	0.000	4.016	2.072	7.783
$Rx$	0.931	0.472	0.048	2.537	1.006	6.396
طبقه‌بندی شده با جنسیت Log likelihood = -57.560 تعداد افراد ۴۲ نفر						

اگر بین متغیر Sex و هر یک از دو متغیر  $Rx$  و  $\log WBC$  برهم کنش وجود داشته باشد انتظار داریم که ضرایب متفاوتی برای متغیرهای  $Rx$  و  $\log WBC$  در هر یک از طبقات Sex برآورد شود.



اگر فرض کنیم بین متغیر جنسیت و هر یک از دو متغیر Rx و log WBC برهم کنش وجود دارد، باید مدل‌های خطر جداگانه‌ای را برای مردان و زنان برازش دهیم به طوری که هر مدل شامل متغیرهای log WBC و Rx باشد. نتایج کامپیوتری حاصل از برازش این دو مدل در صفحه زیر آورده شده است. ضرایب برآورد شده برای log WBC در زنان ۱/۶۳۹ و در مردان ۱/۷۰ به دست آمده‌اند. همچنین ضریب برآورد شده برای متغیر Rx در زنان ۱/۸۵۹ و در مردان ۰/۲۶۷ برآورد شده‌اند.

رگرسیون کاکس (زنان)

Analysis time\_t:surv

Column name	Coeff.	StErr.	P-value	HR	CI %0.95	P(PH)
4 log WBC	1.639	0.519	0.002	5.150	1.862 14.242	0.228
5Rx	1.859	0.729	0.011	6.418	1.537 26.790	0.603

تعداد افراد ۲۰ نفر

Log likelihood=-22.100

رگرسیون کاکس (مردان)

Analysis time\_t:surv

Column name	Coeff.	StErr.	P-value	HR	CI 0.95	P(PH)
4 log WBC	1.170	0.499	0.019	3.222	1.213 8.562	0.6774
5Rx	0.267	0.566	0.637	1.306	0.431 3.959	0.539

تعداد افراد ۲۲ نفر

Log likelihood=-33.736

همانطور که مشاهده می‌کنید ضرایب متفاوتی برای متغیرهای log WBC و Rx در هر یک از طبقات گزارش شده است. اما آیا ضرایب متناظر از نظر آماری نیز تفاوت معناداری دارند؟ به عبارت دیگر کدام یک از دو مدل برهم کنش و بدون برهم کنش برای داده‌های ما مناسب‌تراند؟ برای پاسخ به این سؤال ابتدا توابع خطر را برای وضعیت برهم کنش به دست می‌آوریم. یک روش برای نوشتن تابع خطر، زمانی که برهم کنش وجود دارد به صورت زیر است:

$$(\diamond) h_g(t, \mathbf{X}) = h_{0g}(t) \exp[\beta_{1g} \log WBC + \beta_{2g} Rx] \quad \begin{cases} g = 1 \rightarrow \text{زنان} \\ g = 2 \rightarrow \text{مردان} \end{cases}$$

در مدل بالا ضرایب رگرسیونی متفاوتی برای مردان و زنان برآورد می‌شود که آن‌ها را با اندیس  $g$  نشان داده‌ایم برای مثال  $\beta_{1g}$  و  $\beta_{2g}$ .  
در زیر مدل بدون برهم‌کنش را برای همین مثال آورده‌ایم که در آن ضرایب  $\beta_1$  و  $\beta_2$  برای زنان و مردان مقادیر یکسانی دارند.

$$h_g(t, \mathbf{X}) = h_{0g}(t) \exp[\beta_1 \log WBC + \beta_2 Rx] \quad \begin{cases} g = 1 \rightarrow \text{زنان} \\ g = 2 \rightarrow \text{مردان} \end{cases}$$

یک روش دیگر برای نوشتن مدل برهم‌کنش استفاده از عبارات ضربی برای تشکیل تابع خطر است. برای مثال مدل زیر که شامل دو عبارت ضربی به همراه اثرات اصلی دو متغیر  $Rx$  و  $\log WBC$  است را مشاهده می‌کنید.

$$(*) h_g(t, \mathbf{X}) = h_{0g}(t) \exp[\beta_1^* \log WBC + \beta_2^* Rx + \beta_3^* (Sex \times \log WBC) + \beta_4^* (Sex \times Rx)] \quad Sex = \begin{cases} 1 = \text{زنان} \\ 0 = \text{مردان} \end{cases}$$

در مدل پیشنهادی (\*) توابع خطر اولیه  $h_{0g}(t)$  برای هر طبقه از جنسیت متفاوت هستند اما ضرایب  $\beta^*$  اندیس  $g$  ندارند و مقدار آنها در تمام طبقات یکسان خواهد بود.  
هر دو مدل (\*) و ( $\diamond$ ) معادل و هم‌ارز هستند.

$$g = 1 \rightarrow Sex = 1: h_1(t, \mathbf{X})$$

$$= h_{01}(t) \exp[\beta_1^* \log WBC + \beta_2^* Rx + \beta_3^* (1 \times \log WBC) + \beta_4^* (1 \times Rx)] \\ = h_{01}(t) \exp[(\beta_1^* + \beta_3^*) \log WBC + (\beta_2^* + \beta_4^*) Rx]$$

$$g = 2 \rightarrow Sex = 0: h_2(t, \mathbf{X})$$

$$= h_{02}(t) \exp[\beta_1^* \log WBC + \beta_2^* Rx + \beta_3^* (0 \times \log WBC) + \beta_4^* (0 \times Rx)] \\ = h_{02}(t) \exp[\beta_1^* \log WBC + \beta_2^* Rx]$$

با توجه به این دو مدل ضریب  $\log WBC$  در زنان  $(\beta_1^* + \beta_3^*)$  و در مردان  $\beta_1^*$  و ضریب  $Rx$  در زنان  $(\beta_2^* + \beta_4^*)$  و در مردان  $\beta_2^*$  است. همانطور که مشاهده می‌کنید در یک مدل برهم‌کنش ضرایب یک متغیر در طبقات مختلف متغیر طبقه‌بندی شده، متفاوت هستند.

$$g = 1: h_1(t, \mathbf{X}) \begin{cases} (\diamond) = h_{01}(t) \exp[\beta_{11} \log WBC + \beta_{21} Rx] \\ (*) = h_{01}(t) \exp[(\beta_1^* + \beta_3^*) \log WBC + (\beta_2^* + \beta_4^*) Rx] \end{cases}$$

$$g = 2: h_2(t, \mathbf{X}) \begin{cases} (\diamond) = h_{02}(t) \exp[\beta_{12} \log WBC + \beta_{22} Rx] \\ (*) = h_{02}(t) \exp[\beta_1^* \log WBC + \beta_2^* Rx] \end{cases}$$

فرمول‌های بالا نشان می‌دهند که در مدل برهم‌کنش، شش فرمول به ظاهر متفاوت برای هر طبقه، دارای ساختار یکسانی هستند.

$$(\diamond) \quad (*) \quad (\diamond) \quad (*)$$

$$g = 1: \beta_{11} = \beta_1^* + \beta_3^* \quad \rightarrow \text{برای مردان} \quad g = 2: \beta_{12} = \beta_1^*$$

$$\beta_{21} = \beta_2^* + \beta_4^* \quad \beta_{22} = \beta_2^*$$

در زیر خروجی‌های کامپیوتری مربوط به برازش مدل برهم‌کنش پیشنهادی (\*) آورده شده است.

ضرایب رگرسیونی برآورد شده‌ی  $\beta_1^*, \beta_2^*, \beta_3^*, \beta_4^*$  را در آن مشاهده می‌کنید.

	Ceof.	Std. Err.	p >  z	Haz. Ratio	[95%Conf. Interval	
Log WBC	1.170	0.499	0.019	3.222	1.213	8.562
Rx	0.267	0.566	0.637	1.306	0.431	3.959
Log WBC × Sex	0.469	0.720	0.515	1.598	0.390	6.549
Rx × Sex	1.592	0.923	0.084	4.915	0.805	30.003

No. of subjects= 42

Log likelihood=-55.835

Stratified by sex

قبلاً اشاره کردیم که  $\beta_1^* + \beta_3^*$  و  $\beta_2^* + \beta_4^*$  برابر ضرایب  $\hat{\beta}_{11}$  و  $\hat{\beta}_{21}$  در مدل برهم‌کنش ( $\diamond$ ) هستند. همانطور که در زیر می‌بینید نتایج حاصل از خروجی هر دو مدل این موضوع را تایید می‌کند.

برای زنان:

$$\log WBC \begin{cases} \hat{\beta}_{11} = 1.639 \\ \hat{\beta}_1^* + \hat{\beta}_3^* = 1.170 + 0.469 = 1.639 \end{cases}$$

$$Rx \begin{cases} \hat{\beta}_{21} = 1.859 \\ \hat{\beta}_2^* + \hat{\beta}_4^* = 0.267 + 1.592 = 1.859 \end{cases}$$

برای مردان:

$$\log WBC : \hat{\beta}_{12} = 1.170 = \hat{\beta}_1^*$$

$$Rx : \hat{\beta}_{22} = 0.267 = \hat{\beta}_2^*$$

یادآوری می‌کنیم که ضرایب  $\log WBC$  و  $Rx$  برای زنان و مردان متفاوت هستند و این موضوعی است که ما انتظار داشتیم در صورت وجود برهم‌کنش بین متغیر  $Sex$  و دو متغیر دیگر بینیم. بنابراین مدل برهم‌کنش را به صورت زیر نوشته و از آن برای آزمون فرضیه عدم برهم‌کنش استفاده می‌کنیم.

$$h_g(t, X) =$$

$$h_{0g}(t) \exp[\beta_1^* \log WBC + \beta_2^* Rx + \beta_3^* (Sex \times \log WBC) + \beta_4^* (Sex \times Rx)]$$

برای ارزیابی فرضیه عدم برهم‌کنش از آزمون نسبت درست‌نمایی (LR) که آماره لگاریتم درست‌نمایی مدل برهم‌کنش و بدون برهم‌کنش را با یکدیگر مقایسه می‌کند، استفاده می‌کنیم. آماره آزمون LR به صورت زیر محاسبه می‌شود.

$$LR = -2 \ln L_R - (-2 \ln L_F)$$

R = مدل کاهش یافته (مدل بدون برهم‌کنش)

F = مدل کامل (مدل برهم‌کنش)

آماره آزمون LR تحت فرض صفر (مناسب بودن مدل برهم‌کنش) دارای توزیع تقریبی  $\chi^2$  است. در این مثال به علت وجود تنها دو عبارت ضربی درجه آزادی آماره آزمون نسبت درست‌نمایی ۲ خواهد بود.

با توجه به نتایج کامپیوتری دو مدل، مقدار آماره LR به صورت زیر محاسبه می‌شود.

$$-2 \ln L_R = 115.120 \quad \text{مدل کاهش یافته}$$

$$-2 \ln L_F = 111.670 \quad \text{مدل کامل}$$

$$LR = 115.120 - 111.670 = 3.45, \quad (P > 0.05) \rightarrow \text{معنادار نیست}$$

مقدار p-value نشان می‌دهد که مقدار ۳/۴۵ در سطح ۰/۰۵ و با دو درجه آزادی معنادار نیست و نتیجه می‌گیریم که علی‌رغم تفاوت عددی بین ضرایب متناظر در مدل مردان و زنان، تفاوت معناداری از لحاظ آماری بین این ضرایب وجود ندارد و مدل بدون برهم‌کنش برای این داده‌ها در سطح ۰/۰۵ مناسب و قابل قبول خواهد بود.

به کمک داده‌های بهبودی فرضیه عدم برهم‌کنش را توضیح دادیم و چگونگی ارزیابی آن را با استفاده از آزمون نسبت درست‌نمایی بیان کردیم. اکنون می‌خواهیم چگونگی تحلیل کاکس

طبقه‌بندی شده را در حالت کلی توضیح دهیم.

فرم کلی مدل بدون اثر متقابل به روش کاکس طبقه‌بندی شده به صورت زیر است:

$$h_g(t, \mathbf{X}) = h_{0g}(t) \exp[\beta_1 X_1 + \beta_2 X_2 + \dots + \beta_p X_p] \quad g = 1, 2, \dots, k^*$$

اما اگر بین متغیرها برهم کنش وجود داشته باشد مدل بالا به مدل زیر تبدیل خواهد شد:

$$h_g(t, \mathbf{X}) = h_{0g}(t) \exp[\beta_{1g} X_1 + \beta_{2g} X_2 + \dots + \beta_{pg} X_p] \quad g = 1, 2, \dots, k^*$$

در این مدل هر ضریب رگرسیونی دارای یک اندیس  $g$  است  $\beta_{ig}$  نشان‌دهنده‌ی مقدار آن ضریب در طبقه  $g$  متغیر  $Z^*$  است.

یادآوری می‌کنیم که یک راه پیشنهادی دیگر برای نوشتن مدل برهم کنش استفاده از عبارات ضربی است به طوری که هر عبارت ضربی شامل متغیر  $Z^*$  و یکی از متغیرهای پیشگوی مدل باشد.

اگر  $Z^*$  دارای  $k^*$  طبقه باشد برای نوشتن این مدل احتیاج به تعریف  $k^* - 1$  متغیر دو حالتی داریم. همچنین هر یک از متغیرهای ساختگی (که آن‌ها را با  $Z_1^*, Z_2^*, \dots, Z_{k^*-1}^*$  نشان می‌دهیم) را در هر یک از  $X$ ها ضرب کرده و عبارت‌های حاصلضربی را می‌سازیم.

تابع خطر متناظر با این روش به صورت زیر است. خط اول این فرمول شامل اثرات اصلی  $X$ ها است و خطوط بعدی شامل حاصلضرب هر یک از  $X_j$ ها با  $Z_1^*$ ،  $X_j$ ها با  $Z_2^*$  و ... تا  $X_j$ ها با  $Z_{k^*-1}^*$  است.

$$\begin{aligned} h_g(t, \mathbf{X}) = & h_{0g}(t) \exp[\beta_1 X_1 + \beta_2 X_2 + \dots + \beta_p X_p \\ & + \beta_{11}(Z_1^* \times X_1) + \dots + \beta_{p1}(Z_1^* \times X_p) \\ & + \beta_{12}(Z_2^* \times X_1) + \dots + \beta_{p2}(Z_2^* \times X_p) \\ & + \dots + \beta_{p, k^*-1}(Z_{k^*-1}^* \times X_1) + \dots \\ & + \beta_{p, k^*-1}(Z_{k^*-1}^* \times X_p)] \quad , \quad g=1, 2, \dots, k^* \end{aligned}$$

به این نکته توجه کنید که اندیس  $g$  تنها برای تابع خطر اولیه استفاده می‌شود.

در مثال داده‌های بهبودی متغیر طبقه‌بندی ( $Z^*$ )، متغیر Sex با  $k^* = 2$  بود. بنابراین در مدل پیشنهادی تنها یک متغیر ساختگی  $Z_1^*$  را خواهیم داشت که مقادیر (1,0) را می‌گیرد. همچنین دو متغیر پیشگوی  $\log WBC = X_1$  و  $Rx = X_2$  را وارد مدل می‌کنیم ( $p=2$ ). این مدل به صورت زیر نوشته می‌شود.

$$Z^* = 1, k^* = 2, p=2$$

$$Z_1^* = \text{Sex}(0,1) \text{ و } X_1 = \log WBC, X_2 = Rx$$

$$h_g(t, \mathbf{X}) = h_{0g}(t) \exp[\beta_1 X_1 + \beta_2 X_2 + \beta_{11}(Z_1^* \times X_1) + \beta_{21}(Z_1^* \times X_2)]$$

$$h_g(t, \mathbf{X}) = h_{0g}(t) \exp[\beta_1^* \log WBC + \beta_2^* Rx + \beta_3^* (\text{Sex} \times \log WBC) + \beta_4^* (\text{Sex} \times Rx)]$$

از آنجا که دو روش نوشتن مدل‌های برهم‌کنش هم ارز هستند، می‌توانیم روابط زیر را نتیجه بگیریم.

$$\beta_1 = \beta_1^*, \beta_2 = \beta_2^*, \beta_{11} = \beta_3^*, \beta_{21} = \beta_4^*$$

اکنون می‌خواهیم از مدلی که شامل عبارات حاصلضربی (مدل (\*)) است برای انجام آزمون فرضیه عدم برهم‌کنش استفاده کنیم. برای این آزمون نیز از آماره نسبت درست‌نمایی استفاده می‌کنیم. فرضیه صفر برای این آزمون به صورت زیر است:

$$H_0: \begin{cases} \beta_{11} = \dots = \beta_{11} = 0 \\ \beta_{11} = \dots = \beta_{11} = 0 \\ \vdots \\ \beta_{11} = \dots = \beta_{11} = 0 \end{cases} \quad LR = -2 \ln L_R - (-2 \ln L_F) \sim \chi_p^2(k^*-1)$$

R → مدل کاهش یافته) مدل بدون برهم‌کنش

F → مدل کامل) مدل برهم‌کنش

در این آزمون آماره LR، تحت فرضیه صفر، دارای توزیع تقریبی کای دو با  $p(k^* - 1)$  درجه آزادی است. در مثال داده‌های بهبودی  $p=2$  و  $k^* = 2$ ، بنابراین درجه آزادی آماره کای دو تحت فرض صفر برابر  $2(2-1)=2$  خواهد بود.

### مثال دوم که شامل چندین متغیر طبقه‌بندی است

این مثال شامل مجموعه‌ای از داده‌های بقا است که در آن زمان بقا برای ۱۳۷ نفر مورد بررسی قرار می‌گیرد. متغیر مواجهه‌ی مورد نظر در این مطالعه وضعیت درمان است. سایر متغیرهایی که در این مطالعه به عنوان متغیرهای کنترل به آن‌ها توجه شده، متغیرهای نوع

سلول (داری چهار رده است که هر رده نشان‌دهنده‌ی یک نوع سلول است و به صورت متغیرهای ساختگی تعریف شده‌اند)، وضعیت عملکرد درمان، طول دوره بیماری، سن و وضعیت درمان پیشین می‌باشند. در این مثال وضعیت شکست نیز با متغیری به نام status تعریف شده است.

Vets.dat: زمان بقا بر حسب روز	
N=137	
مطالعه سرطان ریه‌ی Veteran's Administration	
نوع درمان (۱= استاندارد، ۲= آزمایشی) Treatment	ستون ۱:
سلول نوع ۱ (۱= بزرگ، ۰= سایر) Large cell	ستون ۲:
سلول نوع ۲ (۱= غده، ۰= سایر) adeno cell	ستون ۳:
سلول نوع ۳ (۱= کوچک، ۰= سایر) small cell	ستون ۴:
سلول نوع ۴ (۱= فلسی، ۰= سایر) squamous cell	ستون ۵:
زمان بقا (روز) Survival time	ستون ۶:
وضعیت عملکرد (۰= بدترین، ...، ۱۰۰= بهترین) Performance status	ستون ۷:
دوره بیماری (ماه) Disease duration	ستون ۸:
سن Age	ستون ۹:
درمان پیشین (۰= نداشته، ۱= داشته) Prior therapy	ستون ۱۰:
وضعیت رخداد (۰= سانسور شده، ۱= فوت کرده) Status	ستون ۱۱:

در زیر خروجی‌های کامپیوتر، که در نتیجه برآزش یک مدل PH کاکس بر روی داده‌ها به دست آمده، آورده شده است.

**رگرسیون کاکس**  
**Analysis time\_t: survt**

	Coef.	Std. Err.	p >  z	Haz. Ratio	[95% Conf. Interval]		P (PH)
Treatment	0.290	0.207	0.162	1.336	0.890	2.006	0.628
Large cell	0.400	0.283	0.157	1.491	0.857	2.594	0.033
Adeno cell	1.188	0.301	0.000	3.281	1.820	5.915	0.081
Small cell	0.856	0.275	0.002	2.355	1.374	4.037	0.078
Perf. Stat	-0.033	0.006	0.000	0.968	0.958	0.978	0.000
Dis. Durat.	0.000	0.009	0.992	1.000	0.982	1.018	0.919
Age	-0.009	0.009	0.358	0.991	0.974	1.010	0.198
Pr. Therapy	0.007	0.023	0.755	1.007	0.962	1.054	0.145

تعداد افراد ۱۳۷ نفر      Log likelihood = -475.180

مقادیر گزارش شده برای P(PH) در ستون آخر نشان می‌دهند که حداقل چهار متغیر دارای P(PH) کمتر از ۰/۱ هستند.

این چهار متغیر شامل:

۱. وضعیت عملکرد درمان (Perf. Stat (P(PH)=0.000))

۲. سلول نوع ۱ (large cell (P(PH)=0.033))

۳. سلول نوع ۲ (adeno cell (P(PH)=0.081))

۴. سلول نوع ۳ (small cell (P(PH)=0.078))

توجه داشته باشید که سه متغیر small cell, adeno cell, larg cell متغیرهای ساختگی‌ای هستند که برای تفاوت قائل شدن بین چهار رده‌ی نوع سلول، ساخته شده‌اند. بنابراین براساس نتایج ستون P(PH) فرضیه PH برای متغیر نوع سلول (که با متغیرهای ساختگی تعریف شده است) و وضعیت عملکرد درمان برقرار نیست. به همین دلیل از مدل کاکس طبقه‌بندی شده برای تحلیل داده‌ها و از متغیرهای نوع سلول و وضعیت اجرای درمان برای طبقه‌بندی داده‌ها استفاده می‌کنیم. چون می‌خواهیم از دو متغیر برای طبقه‌بندی داده‌ها استفاده کنیم، احتیاج به یک متغیر گسسته‌ی جدید  $Z^*$  داریم به طوری که رده‌های  $Z^*$  نشان‌دهنده‌ی ترکیبات حاصل از رده‌های دو متغیر نوع



سلول و وضعیت اجرای درمان می‌باشد.

در این مثال متغیر وضعیت اجرای درمان یک متغیر پیوسته با دامنه‌ای از صفر تا ۱۰۰ است. بنابراین برای استفاده از مدل کاکس طبقه‌بندی شده باید ابتدا این متغیر را رده‌بندی کنیم. با استفاده از نقطه‌ی برش ۶۰ این متغیر پیوسته را به یک متغیر گسسته با دو رده تفکیک کرده و آن را با PSin نشان می‌دهیم.

متغیر نوع سلول نیز دارای چهار رده است. بنابراین تعداد رده‌های متغیر جدید  $Z^*$  برابر است با:

$$4 \times 2 = 8 \rightarrow k^* = 8$$

می‌توانیم متغیرهای دیگر (سن، وضعیت درمان، طول دوره بیماری و درمان قبلی) را نیز به عنوان متغیرهای پیشگو وارد مدل کنیم. برای مثال فرض کنید تنها از دو متغیر وضعیت درمان و سن به عنوان متغیرهای پیشگوی مدل استفاده کرده‌ایم. در زیر خروجی حاصل از برازش مدل کاکس طبقه‌بندی شده را مشاهده می‌کنید که در آن متغیر طبقه‌بندی  $Z^*$  با ۸ رده است و پیشگوهای آن سن و وضعیت درمان هستند.

	Coef.	Std. Err.	p> z	Haz. Ratio	[95% Conf. Interval]
Treatment	0.125	0.208	0.548	1.134	0.753 1.706
Age	-0.001	0.010	0.897	0.999	0.979 1.019
تعداد افراد ۱۳۷ نفر      Log likelihood = -262.020 Stratified by Z*					

در این مدل تنها یک ضریب رگرسیونی برای هر یک از متغیرهای وضعیت درمان و سن گزارش شده که نشان می‌دهد این مدل یک مدل بدون برهم‌کنش است. نسبت خطر برآورد شده برای اثر متغیر درمان و تعدیل شده برای سن و  $Z^*$  (که از قبل، تعدیل بر روی آن توسط طبقه‌بندی انجام شده) ۱/۱۳۴ است.

p-value برای اثر درمان تعدیل شده ۰/۵۴۸ گزارش شده که به شدت غیرمعنادار است. فرمول

تابع خطر مدل بدون برهم‌کنش به صورت زیر است:

$$h_g(t, \mathbf{X}) = h_{0g}(t) \exp[\beta_1 \text{Treatment} + \beta_2 \text{Age}] \quad g = 1, 2, \dots, 8$$

برای ارزیابی اینکه آیا مدل بدون برهم‌کنش مناسب است یا نه، نیازمند تعریف یک مدل

برهم‌کنش هستیم به طوری که در آن ضرایب رگرسیونی متفاوتی برای طبقات مختلف داشته باشیم. این مدل برهم‌کنش به صورت زیر خواهد بود:

$$h_g(t, X) = h_{0g}(t) \exp[\beta_{1g}Treatment + \beta_{2g}Age] \quad g = 1, 2, \dots, 8$$

شیوه پیشنهادی دوم برای نوشتن مدل برهم‌کنش که شامل عبارات حاصلضربی است به صورت زیر می‌باشد که در آن از هفت متغیر ساختگی که با  $Z_1^*$  و  $Z_2^*$  تا  $Z_7^*$  نشان داده شده‌اند، استفاده کرده‌ایم. این هفت متغیر مشخص‌کننده هشت رده متغیر  $Z^*$  هستند.

$$h_g(t, X) = h_{0g}(t) \exp[\beta_1 Treatment + \beta_2 Age + \beta_{11}(Z_1^* \times Treatment) + \dots + \beta_{17}(Z_7^* \times Treatment) + \beta_{21}(Z_1^* \times Age) + \dots + \beta_{27}(Z_7^* \times age) \quad g = 1, 2, \dots, 8$$

همانطور که می‌بینید این مدل شامل اثرات اصلی درمان، سن و عبارت برهم‌کنش، که حاصلضرب هر یک از هفت متغیر ساختگی با هر یک از دو پیشگو مدل است، می‌باشد.

روش پیشنهادی سوم برای نوشتن مدل برهم‌کنش جانشین کردن هفت متغیر ساختگی  $Z_1^*$  و  $Z_2^*$  تا  $Z_7^*$  با هفت متغیر فهرست شده‌ی زیر است.

$Z_1^*$  = large cell (دو حالتی)

$Z_2^*$  = adeno cell (دو حالتی)

$Z_3^*$  = small cell (دو حالتی)

$Z_4^*$  = PS bin (دو حالتی)

$$Z_5^* = Z_1^* \times Z_4^*$$

$$Z_6^* = Z_2^* \times Z_4^*$$

$$Z_7^* = Z_3^* \times Z_4^*$$

به این نکته توجه داشته باشید که اگر مقادیر چهار متغیر  $Z_1^*$ ،  $Z_2^*$ ،  $Z_3^*$  و  $Z_4^*$  مشخص شوند، آنگاه مقادیر سه عبارت حاصلضربی  $Z_5^*$ ،  $Z_6^*$  و  $Z_7^*$  نیز به صورت خودکار مشخص می‌شود.

به کمک متغیرهای تعریف شده می‌توان تابع خطر مدل برهم‌کنش را به صورت زیر نوشت:

$$h_g(t, X) = h_{0g}(t) \exp[\beta_1 Treatment + \beta_2 Age + \beta_{11}(trZ_1^*) + \beta_{12}(trZ_2^*) + \beta_{13}(trZ_3^*) + \beta_{14}(trZ_4^*) + \beta_{15}(trZ_1^*Z_4^*) + \beta_{16}(trZ_2^*Z_4^*) + \beta_{17}(trZ_3^*Z_4^*) + \beta_{21}(AgeZ_1^*) + \beta_{22}(AgeZ_2^*) + \beta_{23}(AgeZ_3^*) + \beta_{24}(AgeZ_4^*) + \beta_{25}(AgeZ_1^*Z_4^*) + \beta_{26}(AgeZ_2^*Z_4^*) + \beta_{27}(AgeZ_3^*Z_4^*)]$$

برای مثال در این متغیر  $trZ_1^*$  حاصلضرب متغیر وضعیت درمان و متغیر ساختگی  $Z_1^*$  است.

متغیرهای دیگر مدل نیز به همین صورت تعریف می‌شوند.

توجه داشته باشید که در این مدل تنها برهم‌کنش بین متغیر طبقه‌بندی شده و پیشگوها در نظر

گرفته شده است اما امکان وجود برهم کنش بین متغیرهای پیشگوی مدل نیز وجود دارد. در زیر نتایج حاصل از برازش مدل برهم کنش گفته شده را مشاهده می کنید. در ستون اول این خروجی نام متغیرهای مدل آورده شده است.

	Ceof.	Std. Err.	p >  z	Haz. Ratio	[95%Conf. Interval	
Treatment	0.286	0.664	0.667	1.331	0.362	4.893
Age	0.000	0.030	0.978	0.999	0.943	1.60
tr Z <sub>1</sub> <sup>*</sup>	2.351	1.772	0.184	10.495	0.326	337.989
tr Z <sub>2</sub> <sup>*</sup>	-1.158	0.957	0.226	0.314	0.048	2.047
tr Z <sub>3</sub> <sup>*</sup>	0.582	0.855	0.496	1.790	0.335	9.562
tr Z <sub>4</sub> <sup>*</sup>	-1.033	0.868	0.234	0.356	0.065	1.950
tr Z <sub>1</sub> <sup>*</sup> Z <sub>2</sub> <sup>*</sup>	-0.794	1.980	0.688	0.452	0.009	21.882
tr Z <sub>2</sub> <sup>*</sup> Z <sub>3</sub> <sup>*</sup>	2.785	1.316	0.034	16.204	1.229	213.589
tr Z <sub>3</sub> <sup>*</sup> Z <sub>4</sub> <sup>*</sup>	0.462	1.130	0.683	1.587	0.173	14.534
Age Z <sub>1</sub> <sup>*</sup>	0.078	0.064	0.223	1.081	0.954	1.225
Age Z <sub>2</sub> <sup>*</sup>	-0.047	0.045	0.295	0.954	0.873	1.042
Age Z <sub>3</sub> <sup>*</sup>	-0.059	0.042	0.162	0.943	0.868	1.024
Age Z <sub>4</sub> <sup>*</sup>	0.051	0.048	0.287	1.053	0.958	1.157
Age Z <sub>1</sub> <sup>*</sup> Z <sub>2</sub> <sup>*</sup>	-0.167	0.082	0.042	0.847	0.721	0.994
Age Z <sub>2</sub> <sup>*</sup> Z <sub>3</sub> <sup>*</sup>	-0.045	0.068	0.511	0.956	0.838	1.092
Age Z <sub>3</sub> <sup>*</sup> Z <sub>4</sub> <sup>*</sup>	0.041	0.061	0.499	1.042	0.924	1.175

No. of subjects=137      Log likelihood=-249.972      Stratified by Z\*

برای این مثال متغیر طبقه بندی Z\* دارای ۸ رده به صورت زیر است. به ازای هر یک از رده های متغیر Z\* یک تابع خطر خواهیم داشت.

$$\begin{aligned}
 g = 1: & Z_1^* = Z_2^* = Z_3^* = Z_4^* = 0 \\
 g = 2: & Z_1^* = 1, Z_2^* = Z_3^* = Z_4^* = 0 \\
 g = 3: & Z_2^* = 1, Z_1^* = Z_3^* = Z_4^* = 0 \\
 g = 4: & Z_3^* = 1, Z_1^* = Z_2^* = Z_4^* = 0 \\
 g = 5: & Z_4^* = 1, Z_1^* = Z_2^* = Z_3^* = 0 \\
 g = 6: & Z_1^* = 1, Z_4^* = 1, Z_2^* = Z_3^* = 0 \\
 g = 7: & Z_2^* = 1, Z_4^* = 1, Z_1^* = Z_3^* = 0 \\
 g = 8: & Z_3^* = 1, Z_4^* = 1, Z_1^* = Z_2^* = 0
 \end{aligned}$$

برای مثال تابع خطر برای زمانی را در نظر بگیرید که Z<sub>1</sub><sup>\*</sup> تا Z<sub>4</sub><sup>\*</sup> همگی صفر هستند. در این صورت تمام عبارات حاصلضربی نیز صفر می شوند و تابع خطر تنها شامل اثرات اصلی درمان و سن است.

$$g = 1: Z_1^* = Z_2^* = Z_3^* = Z_4^* = 0$$

تابع خطر برآورد شده برای این طبقه به صورت زیر نوشته می شود:

$$h_1(t, X) = h_{01}(t) \exp[\beta_1 Treatment + \beta_2 Age]$$

$$\hat{\beta}_1 = 0.286, \hat{\beta}_2 = 0.000 \rightarrow \hat{h}_1(t, X) = \hat{h}_{01}(t) \exp[(0.286)Treatment]$$

چون برآورد  $\beta_2$  تا سه رقم اعشار صفر شده است، متغیر سن (Age) از مدل برآورد شده حذف می‌شود. حال به عنوان مثال دوم، تابع خطر را برای ترکیب دیگری از متغیرها در نظر می‌گیریم. فرض کنید تنها  $Z_1^*$  و  $trZ_1^*$  مخالف صفر هستند و ضرایب آن‌ها به ترتیب  $\beta_{21}$  و  $\beta_{11}$  است. در این حالت تابع خطر به صورت زیر نوشته می‌شود.

$$g = 2: Z_1^* = 1, Z_2^* = Z_3^* = Z_4^* = 0$$

$$Age Z_1^* = Age, \quad tr Z_1^* = Treatment$$

$$h_2(t, \mathbf{X}) = h_{02}(t) \exp[(\beta_1 + \beta_{11})Treatment + (\beta_2 + \beta_{21})Age]$$

$$\hat{\beta}_1 = 0.286, \hat{\beta}_2 = 0.000, \hat{\beta}_{11} = 2.351, \hat{\beta}_{21} = 0.078$$

در زیر توابع خطر برای هر ۸ طبقه آورده شده است. به این موضوع توجه کنید که ضرایب وضعیت درمان (Treatment) و سن (Age) در هر یک از ۸ طبقه با هم متفاوت هستند.

$$g = 1: (Z_1^* = Z_2^* = Z_3^* = Z_4^* = 0):$$

$$\hat{h}_1(t, \mathbf{X}) = \hat{h}_{01}(t) \exp[(0.286)Treatment]$$

$$g = 2: (Z_1^* = 1, Z_2^* = Z_3^* = Z_4^* = 0):$$

$$\hat{h}_2(t, \mathbf{X}) = \hat{h}_{02}(t) \exp[(2.637)Treatment + (0.078)Age]$$

$$g = 3: (Z_2^* = 1, Z_1^* = Z_3^* = Z_4^* = 0):$$

$$\hat{h}_3(t, \mathbf{X}) = \hat{h}_{03}(t) \exp[(-0.872)Treatment + (-0.047)Age]$$

$$g = 4: (Z_3^* = 1, Z_1^* = Z_2^* = Z_4^* = 0):$$

$$\hat{h}_4(t, \mathbf{X}) = \hat{h}_{04}(t) \exp[(0.868)Treatment + (-0.059)Age]$$

$$g = 5: (Z_4^* = 1, Z_1^* = Z_2^* = Z_3^* = 0):$$

$$\hat{h}_5(t, \mathbf{X}) = \hat{h}_{05}(t) \exp[(-0.747)Treatment + (0.051)Age]$$

$$g = 6: (Z_1^* = 1, Z_4^* = 1, Z_2^* = Z_3^* = 0):$$

$$\hat{h}_6(t, \mathbf{X}) = \hat{h}_{06}(t) \exp[(0.810)Treatment + (-0.038)Age]$$

$$g = 7: (Z_2^* = 1, Z_4^* = 1, Z_1^* = Z_3^* = 0):$$

$$\hat{h}_7(t, \mathbf{X}) = \hat{h}_{07}(t) \exp[(0.880)Treatment + (-0.041)Age]$$

$$g = 8: (Z_3^* = 1, Z_4^* = 1, Z_1^* = Z_2^* = 0):$$

$$\hat{h}_8(t, \mathbf{X}) = \hat{h}_{08}(t) \exp[(0.297)Treatment + (0.033)Age]$$

اکنون که نتایج برای هر دو مدل برهم‌کنش و بدون برهم‌کنش ارائه شده است می‌توانیم از آزمون نسبت درست‌نمایی برای ارزیابی درستی فرضیه عدم برهم‌کنش استفاده کنیم. فرضیه صفر در این آزمون مناسب بودن مدل بدون برهم‌کنش و یا به عبارت دیگر صفر بودن

تمام ضرایب عبارات حاصلضربی است.

$$H_0: \beta_{11} = \beta_{12} = \dots = \beta_{17} = 0 \text{ و } \beta_{21} = \beta_{22} = \dots = \beta_{27} = 0$$

چون در اینجا فرضیه صفر شامل ۱۴ ضریب است درجه آزادی آماره کای دو نسبت درستیابی ۱۴ خواهد شد. آماره آزمون در اینجا نیز حاصل تفاضل بین آماره‌های درستیابی مدل کاهش یافته و مدل کامل می‌باشد.

همانطور که گفتیم در اینجا مدل کاهش یافته، مدل بدون برهم کنش و مدل کامل، مدل برهم کنش است.

$$LR = -2 \ln L_R - (2 \ln L_F)$$

بنابراین تحت فرض صفر آماره نسبت درستیابی تقریباً دارای توزیع کای دو با ۱۴ درجه آزادی است. با توجه به خروجی‌های دو مدل، مقدار آماره آزمون به صورت زیر محاسبه می‌شود:

$$\begin{aligned} LR &= (-2 \times -262.020) - (-2 \times -249.972) \\ &= 524.040 - 499.944 = 24.096 \end{aligned}$$

برای مقدار آماره کای دوی ۲۴/۰۹۶ با ۱۴ درجه آزادی، مقدار p-value، ۰/۰۴۵ به دست می‌آید. بنابراین آزمون بالا یک نتیجه معنادار را در سطح ۰/۰۵ نشان می‌دهد. این نتایج نشان می‌دهند که مدل غیر برهم کنش مناسب نبوده و مدل برهم کنش ترجیح داده می‌شود.

توجه داشته باشید که با استفاده از آزمون‌های آماری می‌توانیم ساده‌تر بودن مدل برهم کنش را نیز آزمون کنیم. به عبارت دیگر می‌توانیم معنادار بودن حضور هر یک از ۱۴ عبارت حاصلضربی را نیز آزمون کنیم.

### نگاه گرافیکی به روش کاکس طبقه‌بندی شده

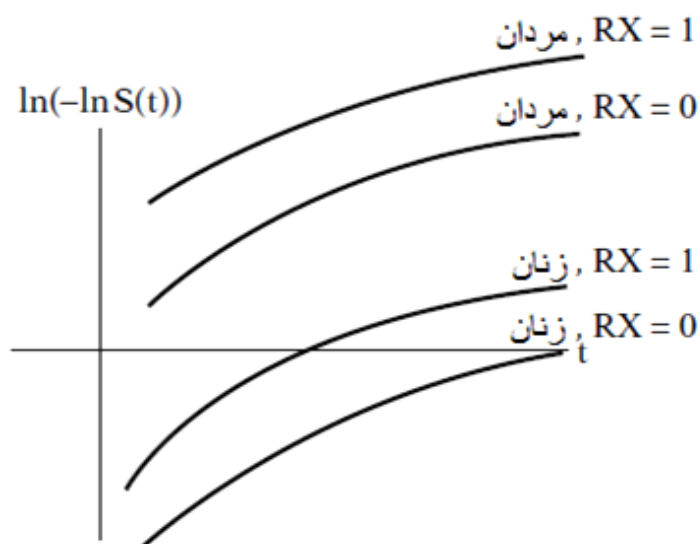
در این بخش ۴ گراف log-log بقا را تحت این سؤال که آیا یک مدل کاکس طبقه‌بندی شده داریم یا نه و اینکه آیا مدل برهم کنش است یا خیر، بررسی می‌کنیم. به طوری که هر یک از این ۴ مدل شامل دو متغیر پیشگوی دو حالت می‌باشند.

متغیر درمان که آن را با Rx نشان می‌دهیم (Rx=1 برای گروه دارونما و Rx=0 برای درمان جدید) و متغیر جنسیت که آن را با Sex نشان می‌دهیم (اگر بیمار زن باشد SEX = 0 و اگر مرد باشد SEX = 1).

:۱

$$h(t) = h_0(t) \exp(\beta_1 RX + \beta_2 SEX)$$

$$\ln(-\ln S(t)) = \ln(-\ln S_0(t)) + \beta_1 RX + \beta_2 SEX$$

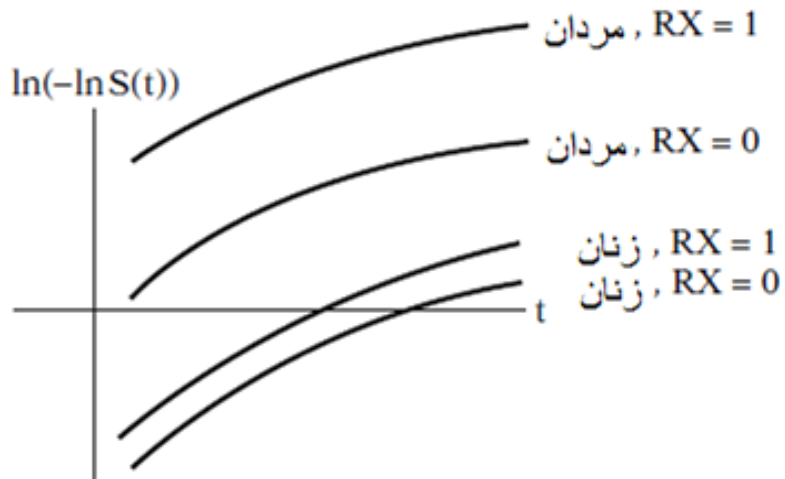


در این مدل فرضیه PH برای هر دو متغیر  $RX$  و  $SEX$  برقرار است. همچنین فرضیه عدم برهم‌کنش بین  $RX$  و  $SEX$  نیز برقرار می‌باشد. توجه داشته باشید که هر ۴ منحنی  $\log-\log$  موازی هستند (فرضیه PH) و اثر درمان برای زنان و مردان یکسان است (عدم برهم‌کنش). اثر درمان (کنترل شده برای  $SEX$ ) با استفاده از فاصله بین دو منحنی  $\log-\log$  از  $RX=0$  تا  $RX=1$  تفسیر می‌شود.

:۲

$$h(t) = h_0(t) \exp(\beta_1 Rx + \beta_2 SEX + \beta_3 RX \times SEX)$$

$$\ln(-\ln S(t)) = \ln(-\ln S_0(t)) + \beta_1 RX + \beta_2 SEX + \beta_3 RX \times SEX$$



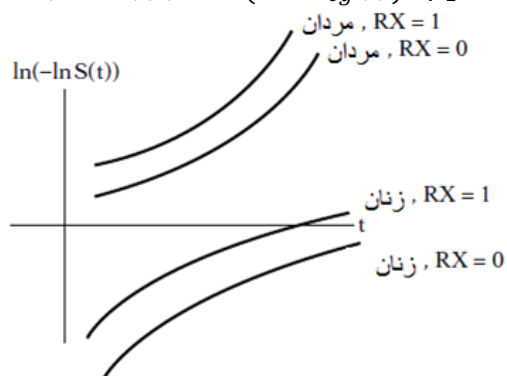
در این مدل فرضیه PH برای هر دو متغیر RX و SEX و در نتیجه برای برهم کنش بین این دو متغیر نیز برقرار می‌باشد.

همه چهار منحنی log-log موازی هستند (فرضیه PH) اما اثر درمان برای مردان بزرگتر از اثر درمان برای زنان است. به عبارت دیگر فاصله بین منحنی‌های  $RX=0$  و  $RX=1$  در مردان بیشتر از این فاصله در زنان است.

۳

$$h(t) = h_{0g}(t) \exp(\beta_1 RX) \quad (g = 1 \text{ برای مردان و } g = 0 \text{ برای زنان})$$

$$\ln(-\ln S(t)) = \ln(-\ln S_{0g}(t)) + \beta_1 RX$$

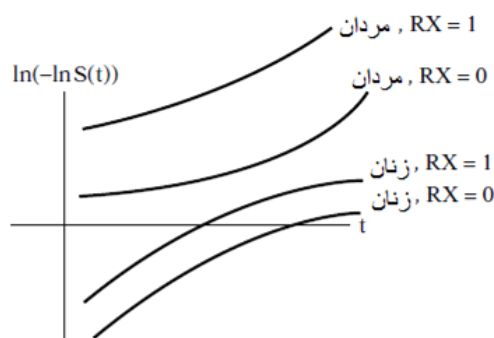


مدل بالا یک مدل کاکس طبقه‌بندی شده است که فرضیه PH در آن برای متغیر SEX برقرار نمی‌باشد. همانطور که می‌بینید منحنی log-log زنان و مردان موازی نیستند. اما منحنی‌ها برای RX در هر طبقه از SEX با هم موازی‌اند که این موضوع نشان‌دهنده برقراری فرضیه PH برای منحنی RX است. فاصله بین منحنی‌های log-log از RX=0 و RX=1 برای مردان و زنان یکسان است، که نشان‌دهنده نبودن برهم‌کنش بین SEX و RX می‌باشد.

۴:

$$h(t) = h_{0g}(t) \exp(\beta_1 RX + \beta_2 RX \times SEX) \quad (g = 1 \text{ برای مردان و } g = 0 \text{ برای زنان})$$

$$\ln(-\ln S(t)) = \ln(-\ln S_{0g}(t)) + \beta_1 RX + \beta_2 RX \times SEX$$



مدل بالا یک مدل کاکس طبقه‌بندی شده است که در آن بین متغیر RX و SEX برهم‌کنش وجود دارد. فرضیه PH برای RX در هر طبقه SEX برقرار است. در حالی که منحنی‌های log-log برای مردان و زنان موازی نیستند. فاصله بین منحنی‌های log-log از RX=0 تا RX=1 در مردان بزرگتر از همین فاصله در زنان است که این موضوع نشان‌دهنده وجود برهم‌کنش بین SEX و RX می‌باشد.





## تعمیم مدل خطرهای نسبی کاکس

### مقدمه

در این فصل توضیح می‌دهیم که چگونه می‌توان مدل خطرهای متناسب (PH) کاکس را تعمیم داد، به نحوی که به ما اجازه دهد متغیرهای وابسته به زمان را نیز به عنوان پیشگوه‌های مدل در نظر بگیریم.

در این فصل بر روی فرم کلی مدل، ویژگی‌های مدل، فرمول و تفسیر نسبت خطر و مثال‌هایی از مدل کاکس تعمیم یافته تمرکز می‌کنیم. همچنین نشان خواهیم داد که چگونه می‌توان از مدل کاکس تعمیم یافته برای بررسی فرضیه PH متغیرهای مستقل از زمان استفاده کرد. خروجی‌های کامپیوتری را برای این مدل و برای متغیرهای وابسته به زمان نشان خواهیم داد و سرانجام درستتمایی مدل کاکس تعمیم یافته را مطرح و آن را با تابع درستتمایی PH کاکس مقایسه خواهیم کرد.

### یادآوری مدل PH کاکس

شکل کلی مدل کاکس به صورت زیر است:

$$h(t, \mathbf{X}) = h_0(t) \exp\left[\sum_{i=1}^p \beta_i X_i\right] \quad \mathbf{X} = (X_1, X_2, \dots, X_p)$$

در این مدل برای فردی با مخاطره در زمان  $t$  متغیر توضیحی به طور جدی معنی‌داری هست.  $X$  نشان می‌دهد یک مجموعه‌ای از متغیرهای پیش‌بینی کننده که مخاطره یک فرد را پیش‌بینی می‌کند.

فرمول مدل کاکس در بالا از دو قسمت اصلی تشکیل شده است.

$h_0(t)$  که آن را خطر اولیه می‌نامیم و  $\exp(\sum_{i=1}^p \beta_i X_i)$  که قسمت نمایی فرمول را بیان می‌کند.

یک ویژگی مهم این مدل، که همان فرضیه خطرات متناسب (PH) نامیده می‌شود، این است که خطر اولیه (قسمت اول) تابعی از  $t$  است و شامل  $X$ ها نمی‌شود، در حالی که  $\exp(\sum_{i=1}^p \beta_i X_i)$  تنها تابعی از  $X$ ها است و شامل زمان نمی‌شود. در چنین حالتی  $X$ ها را مستقل از زمان می‌نامیم. این امکان وجود دارد که ما در مدل بالا،  $X$ هایی را در نظر بگیریم که شامل  $t$  نیز باشند. در این صورت  $X$ ها را وابسته به زمان می‌گوئیم. اگر در تحلیل، متغیرهای وابسته به زمان وجود داشته باشند، باز هم امکان دارد از مدل کاکس استفاده کرد اما دیگر فرضیه PH برای آن برقرار نمی‌باشد. در این صورت مدل به دست آمده را مدل کاکس تعمیم یافته<sup>۱</sup> می‌نامیم. در بخش بعد درباره متغیرهای وابسته به زمان و مدل کاکس تعمیم یافته بیشتر توضیح خواهیم کرد. همانطور که در فصل‌های قبلی گفتیم، در مدل کاکس PH یک فرمول کلی برای برآورد نسبت خطر داریم که برای دو فرد با بردارهای پیشگوی  $X$  متفاوت، محاسبه می‌شود. بردارهای پیشگو را برای این دو نفر با  $X^*$  و  $X$  نشان می‌دهیم.

$$\widehat{HR} = \exp\left[\sum_{i=1}^p \hat{\beta}_i (X_i^* - X_i)\right]$$

$$X^* = (X_1^*, X_2^*, \dots, X_p^*) \quad \text{و} \quad X = (X_1, X_2, \dots, X_p)$$

و یادآوری می‌کنیم که فرضیه PH در مدل کاکس PH به صورت زیر بیان می‌شود:

$$\frac{\hat{h}(t, X^*)}{\hat{h}(t, X)} = \theta \quad (\text{در طول زمان ثابت است})$$

یا به عبارت دیگر خطر برای یک فرد نسبتی از خطر برای فرد دیگر است در حالی که ثابت تناسب مستقل از زمان باشد.

$$\hat{h}(t, X^*) = \hat{\theta} \hat{h}(t, X)$$

فرض اساسی در مدل کاکس PH مقایسه‌ی نسبت مخاطره‌ی ویژگی‌هایی از  $X$  است که در طول زمان ثابت هست. این بدین معناست که مخاطره برای یک فرد، متناسب است با مخاطره برای هر فرد دیگری، و این تناسب از زمان مستقل است، یعنی در طی زمان تغییر نمی‌کند.

یک مثال برای زمانی که فرضیه PH در مطالعه برقرار نیست عبارت است از متقاطع بودن مخاطره برای دو یا بیشتر از دو گروه در رسم نمودار مخاطره در برابر زمان. به هر حال اگر تابع مخاطره برای گروه‌ها نسبت به یکدیگر متقاطع نباشد هنوز ممکن هست که فرضیه PH

---

1. extended Cox model

برقرار نباشد.

در فصل چهار جزئیات توضیح داده شده که سه تقریب کلی برای ارزیابی فرضیه PH وجود دارد:

۱. روش گرافیکی، که با استفاده از منحنی‌های log-log بقا انجام می‌شود

۲. با استفاده از مدل کاکس تعمیم یافته

۳. با استفاده از آزمون نیکویی برازش (GOF)

وقتی در ارزیابی فرض خطرات متناسب برای متغیر مستقل از زمان از متغیر وابسته به زمان استفاده می‌شود، از تعمیم مدل کاکس استفاده می‌کنیم که شامل حاصلضرب (اثر متقابل) متغیر مستقل از زمان مورد نظر و نیز تابعی از زمان است. برای مثال، اگر فرض خطرات متناسب را برای متغیر جنسیت بررسی کنیم، بسط مدل کاکس باید با حضور متغیر جنسیت و نیز حاصلضرب جنسیت در زمان ( $sex*t$ ) باشد.

اگر ضریب متغیر  $sex*t$  معنی دار نشود، فرض PH صحیح است، و این یعنی انتخاب متغیر  $sex*t$  به عنوان متغیر وابسته به زمان انتخاب مناسبی است.

اگر فرض PH (برای یک یا بیشتر از یک متغیر پیش‌بینی کننده در مدل) برقرار نباشد، دو گزینه پیش رو است. در فصل پنجم روش استفاده از مدل کاکس طبقه‌بندی شده توضیح داده شد که براساس این روش، روی متغیرهایی که فرض خطرات متناسب برای آنها برقرار نیست طبقه‌بندی انجام می‌دهیم و سایر متغیرها که فرض خطرات متناسب برای آنها برقرار است در مدل باقی می‌مانند. در این فصل روش دوم معرفی می‌شود که شامل استفاده از متغیر وابسته به زمان است. توجه داشته باشید که مطالعه‌ی مفروض ممکن هست پیشگوهایی داشته باشد که به طور ذاتی وابسته به زمان هستند که در بخش بعدی معرفی خواهیم کرد.

بنابراین علاوه بر در نظر گرفتن متغیرهای مستقل از زمانی که فرض خطرات متناسب برای آنها برقرار نیست به صورت وابسته به زمان، در مورد متغیرهای پیشگویی که به طور ذاتی وابسته به زمان هستند نیز صحبت خواهیم نمود.

### تعریف متغیرهای وابسته به زمان به همراه مثال

هر متغیری که مقدار آن به ازای هر فرد در طول زمان تغییر کند، متغیر وابسته به زمان می‌گوئیم. در مقابل یک متغیر را مستقل از زمان گوئیم اگر مقدار آن به ازای هر فرد با گذشت زمان تغییر نکرده و ثابت باقی بماند. به عنوان مثال متغیر نژاد یک متغیر مستقل از زمان و متغیر

نژاد  $\times$  زمان یک متغیر وابسته به زمان است. متغیرهایی که به صورت حاصلضرب یک متغیر مستقل از زمان (مانند نژاد) و زمان (یا تابعی از زمان) هستند به عنوان متغیرهای وابسته به زمان شناخته و متغیرهای تعریف شده<sup>۱</sup> نامیده می‌شوند. به این نکته توجه کنید که چون نژاد هر فرد از قبل مشخص است، همه مقادیر متغیر (نژاد  $\times$  زمان) در طول یک فاصله زمانی معین، کاملاً تعریف شده می‌باشند.

$$h(t, X) = h_0(t) \exp[\beta_1 \text{sex} + \beta_2 (\text{sex} \times t)]$$

مثال دیگری که می‌توان از متغیر تعریف شده داشت، متغیر  $E \times (\log t - 3)$  است، که در آن  $E$  متغیر وضعیت مواجهه برای یک فرد حاضر در مطالعه بوده و تنها دو مقدار ۰ و ۱ را می‌گیرد. در متغیر  $E \times (\log t - 3)$  به جای آنکه از خود زمان  $(t)$  برای تعریف متغیر استفاده کنیم، تابعی از زمان  $(\log t - 3)$  را به کار برده‌ایم. مثال دیگری از متغیرهای تعریف شده که شامل تابعی از زمان باشند، متغیر  $E \times g(t)$  است که در آن  $g(t)$  به صورت زیر تعریف می‌شود.

$$g(t) = \begin{cases} 1 & \text{اگر } t \geq t_0 \\ 0 & \text{اگر } t < t_0 \end{cases}$$

تابع  $g(t)$  را تابع هویساید<sup>۲</sup> می‌نامند. نکته قابل توجه که درباره تابع هویساید وجود دارد این است که اگر  $t$  بزرگتر یا مساوی  $t_0$  باشد،  $g(t)=1$  می‌شود. بنابراین در این حالت  $E \times g(t) = E$  خواهد شد. در حالی که اگر  $t$  کوچکتر از  $t_0$  باشد  $g(t)=0$  و  $E \times g(t) = 0$  می‌شود.

$$t \geq t_0: E \times g(t) = E$$

$$t < t_0: E \times g(t) = 0$$

در ادامه این فصل نشان خواهیم داد که چگونه می‌توان از تابع هویساید به عنوان یک روش تحلیل، برای زمانی که فرضیه خطر نسبی برای یک متغیر مستقل از زمان مانند  $E$  برقرار نیست، استفاده کرد.

نوع دیگری از متغیرهای مستقل از زمان وجود دارند که آنها را متغیرهای درونی<sup>۳</sup> می‌نامیم. سطح مواجهه  $E$  در زمان  $t$ ، وضعیت استخدام در زمان  $t$ ، وضعیت سیگار کشیدن در زمان  $t$  و میزان چاقی (OBS) در زمان  $t$  نمونه‌هایی از متغیرهای وابسته به زمان درونی می‌باشند. تمام مثال‌های بالا متغیرهایی هستند که ممکن است مقادیر آنها برای هر فرد تحت مطالعه، با گذشت زمان تغییر کند.

---

1. Defined variable

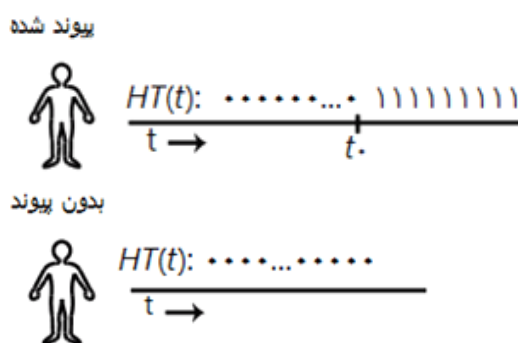
2. Heaviside

3. Internal variable

علاوه بر این، تغییر مقادیر متغیرهای درونی وابسته به خصوصیات درونی یا رفتارهای مخصوص هر فرد است.

همچنین یک متغیر را متغیر فرعی یا تابع<sup>۱</sup> می‌نامیم اگر مقادیر اولیه آن به دلیل خصوصیات خارجی (مانند محیط زندگی) (که ممکن است به طور همزمان بر افراد مختلف، تأثیر بگذارد) تغییر کند. مثلاً شاخص آلودگی هوا در زمان  $t$  برای یک منطقه جغرافیایی خاص یا وضعیت استخدامی (EMP) در زمان  $t$  (اگر دلیل اصلی برای اینکه یک فرد استخدام شود یا نه وابسته به وضعیت اقتصادی جامعه باشد تا خصوصیات فردی).

به مثال زیر که با توجه به شرایط، ممکن است متغیر درونی یا تابع باشد، توجه کنید. فرض کنید متغیر  $HT$  وضعیت پیوند قلب فردی که دارای مشکل جدی قلبی و واجد شرایط برای پیوند قلب است را در زمان  $t$  نشان می‌دهد. اگر بیمار در زمان  $t_0$  که  $t_0 < t$  پیوند قلب شده باشد  $HT=1$  و اگر فرد تا زمان  $t$  هنوز پیوند نشده باشد  $HT=0$  خواهد بود. نکته قابل توجه این است که برای فرد دریافت‌کننده پیوند، تا قبل از زمان پیوند  $HT=0$  و پس از آن  $HT=1$  می‌باشد. در حالی که برای فردی که پیوندی دریافت نکرده است مقدار  $HT$  در تمام دوره پیگیری برابر صفر است.



به علت صفات منحصر به فرد هر بیمار، که وی را واجد شرایط دریافت پیوند می‌کند و یکی از عوامل بسیار مهم در تصمیم‌گیری برای انجام پیوند است، می‌توان متغیر  $HT$  را یک متغیر درونی دانست. از طرف دیگر و با توجه به این موضوع که در دسترس بودن دهنده قلبی که دارای شرایط مناسب باشد یکی دیگر از عوامل مؤثر در تعیین وضعیت پیوند بیمار است، می‌توان متغیر  $HT$  را

1. Ancillary variable

یک متغیر تابع در نظر گرفت.

دلیل اصلی برای تفاوت قائل شدن بین متغیرهای وابسته به زمان این است که بسته به نوع برنامه‌های کامپیوتری، دستورات مورد نیاز برای هر نوع متفاوت است. با این حال، در مدل کاکس تعمیم یافته، تعیین برآوردهای ضرایب رگرسیونی و سایر پارامترها، همچنین انجام استنباط‌های آماری برای هر سه نوع متغیر وابسته به زمان یکسان می‌باشد.

### مدل کاکس تعمیم یافته برای متغیرهای وابسته به زمان

اگر تحلیل بقا شامل هر دو نوع متغیر پیشگوی وابسته به زمان و مستقل از زمان باشد می‌توانیم از مدل کاکس تعمیم یافته، که هر دو نوع متغیر را در بر می‌گیرد، استفاده کنیم. این مدل به صورت زیر است:

$$h(t, \mathbf{X}(t)) = h_0(t) \exp \left[ \sum_{i=1}^{p_1} \beta_i X_i + \sum_{j=1}^{p_2} \delta_j X_j(t) \right]$$

در این مدل  $X_i$ ها متغیرهای مستقل از زمان و  $X_j$ ها متغیرهای وابسته به زمان هستند که از تابع مخاطره پایه مدل کاکس PH و تابع نمایی چندگانه حاصل می‌شود.

بنابراین بردار متغیرهای پیشگو، که آن را با  $\mathbf{X}(t)$  نشان داده‌ایم، به صورت زیر خواهد بود:

$$\mathbf{X}(t) = \left( \underbrace{X_1, X_2, \dots, X_{p_1}}_{\text{مستقل از زمان}}, \underbrace{X_1(t), X_2(t), \dots, X_{p_2}(t)}_{\text{وابسته به زمان}} \right)$$

مدل زیر مثال ساده‌ای از مدل کاکس تعمیم یافته‌ای است که تنها شامل یک متغیر وابسته به زمان و یک متغیر مستقل از زمان می‌باشد. در این مثال وضعیت مواجهه (E) متغیر مستقل از زمان که مقدار صفر و یک را می‌پذیرد و عبارت ضربی  $E \times t$  متغیر وابسته به زمان هستند.

$$h(t, \mathbf{X}(t)) = h_0(t) \exp[\beta E + \delta[E \times t]] \quad p_1 = 1, p_2 = 1$$

$$\mathbf{X}(t) = (X_1 = E, X_1(t) = E \times t)$$

مانند مدل کاکس PH، ضرایب رگرسیونی در مدل کاکس تعمیم یافته نیز با استفاده از روش ماکزیمم درستنمایی (ML) برآورد می‌شوند که این برآوردها با ماکزیمم کردن تابع درستنمایی (جزئی)  $L$  به دست می‌آیند. باید به این نکته توجه داشت که محاسبات مدل کاکس تعمیم یافته بسیار پیچیده‌تر از مدل کاکس PH است زیرا مجموعه در معرض خطر استفاده شده در تابع درستنمایی برای این مدل با وجود متغیرهای وابسته به زمان، بسیار پیچیده خواهد بود. درستنمایی کاکس تعمیم یافته در ادامه فصل توضیح داده خواهد شد.

بسته‌های کامپیوتر که شامل برنامه‌هایی برای برازش مدل کاکس تعمیم یافته هست شامل SAS، Stata و SPSS و R هست. در قسمت الحاقی کتاب نرم‌افزارهای SAS، Stata و SPSS و R را برای مجموعه داده‌های یکسان مقایسه می‌کنیم.

روش‌هایی مشابه آنچه برای مدل PH کاکس داشتیم در اینجا نیز برای استنباط آماری مورد استفاده قرار می‌گیرند که از این میان می‌توان به آزمون‌های والد (Wald) و نسبت درست‌نمایی (LR) و یا فاصله اطمینان نمونه بزرگ اشاره کرد.

یک فرضیه مهم در مدل کاکس تعمیم یافته این است که اثر متغیر وابسته به زمان  $X_j(t)$  بر روی احتمال بقا در زمان  $t$ ، تنها وابسته به مقدار این متغیر در زمان  $t$  است و به مقدار آن در زمان‌های قبل یا بعد از  $t$  وابسته نمی‌باشد. به عبارت دیگر تنها یک مقدار از متغیر  $X_j(t)$  است که بر خطر<sup>۱</sup> اثر می‌گذارد و آن مقداری است که در زمان  $t$  اندازه‌گیری شده است.

$$h(t, \mathbf{X}(t)) = h_0(t) \exp \left[ \sum_{i=1}^{p_1} \beta_i X_i + \sum_{j=1}^{p_2} \delta_j X_j(t) \right]$$

این امکان وجود دارد که تعریف متغیر وابسته به زمان را برای به دست آوردن اثر زمان تأخیر<sup>۲</sup> تغییر دهیم.

### اثر زمان تأخیر

برای توضیح نظریه اثر زمان تأخیر وضعیت استخدام که به صورت هفتگی اندازه‌گیری و با  $EMP(t)$  نشان داده می‌شود را به عنوان متغیر وابسته به زمان در نظر بگیرید. مدل کاکس تعمیم یافته‌ای که فرض اثر تأخیر زمان را در نظر نمی‌گیرد به صورت زیر خواهد بود:

$$h(t, \mathbf{X}(t)) = h_0(t) \exp[\delta EMP(t)]$$

بنابراین در این مدل اثر وضعیت استخدام بر روی نسبت بقا در هفته  $t$ ام تنها به مقدار مشاهده شده این متغیر در هفته  $t$ ام وابسته است (مثلاً به یک هفته قبل یا یک هفته بعد وابسته نیست).

حال همین مدل را با فرض زمان تأخیر یک هفته‌ای در نظر می‌گیریم. به این معنا که مدل خطر در زمان  $t$  با استفاده از وضعیت استخدام در هفته  $t-1$ ام پیشگویی شده است. بنابراین متغیر  $EMP(t-1)$  جایگزین  $EMP(t)$  می‌شود.

---

1. hazard  
2. Lag-time



$$h(t, \mathbf{X}(t)) = h_0(t) \exp[\delta^* EMP(t - 1)]$$

### حالت کلی مدل تعمیم یافته زمان تأخیر

در حالت کلی می‌توان فرمول مدل کاکس تعمیم یافته را به منظور در نظر گرفتن زمان تأخیر بازنویسی کرد. برای مثال فرض کنید  $L_j$  نشان‌دهنده زمان تأخیر تعیین شده‌ای برای متغیر وابسته به زمان  $Z_j$  باشد.

در این صورت مدل تعمیم یافته زمان تأخیر، در حالت کلی به صورت زیر نوشته می‌شود.

$$h(t, \mathbf{X}(t)) = h_0(t) \exp \left[ \sum_{i=1}^{p_1} \beta_i X_i + \sum_{j=1}^{p_2} \delta_j X_j (t - L_j) \right]$$

توجه داشته باشید که متغیر  $X_j(t)$  در مدل تعمیم یافته قبل با متغیر  $X_j(t - L_j)$  جایگزین شده است.

### فرمول نسبت خطر برای مدل کاکس تعمیم یافته

فرمول کلی نسبت خطر برای مدل کاکس تعمیم یافته به صورت زیر است:

$$\widehat{HR}(t) = \frac{\widehat{h}(t, \mathbf{X}^*(t))}{\widehat{h}(t, \mathbf{X}(t))} = \exp \left[ \sum_{i=1}^{p_1} \widehat{\beta}_i [X_i^* - X_i] + \sum_{j=1}^{p_2} \widehat{\delta}_j [X_j^*(t) - X_j(t)] \right]$$

$$\mathbf{X}^*(t) = (X_1^*, X_2^*, \dots, X_{p_1}^*, X_1^*(t), X_2^*(t), \dots, X_{p_2}^*(t))$$

$$\mathbf{X}(t) = (X_1, X_2, \dots, X_{p_1}, X_1(t), X_2(t), \dots, X_{p_2}(t))$$

دو بردار از پیش‌بینی‌کننده‌های  $\mathbf{X}^*(t)$  و  $\mathbf{X}(t)$  وجود دارد که مولفه‌های فرد برای بردارهای پیش‌بینی‌کننده نشان داده شده است.

این فرمول نسبت خطر را در یک زمان خاص  $t$  بیان می‌کند که مستلزم بودن مشخصات دو متغیر پیش‌بین  $\mathbf{X}^*(t)$  و  $\mathbf{X}(t)$  هست.

مهم‌ترین ویژگی که این فرمول نشان می‌دهد برقرار نبودن فرضیه خطرهای نسبی در هنگام استفاده از مدل کاکس تعمیم یافته است.

به عنوان مثال، فرض کنید مدل ما تنها شامل یک متغیر مستقل از زمان  $E$  که وضعیت استخدام را نشان می‌دهد و یک پیشگوی وابسته به زمان که متغیر  $E \times t$  است، می‌باشد. می‌خواهیم یک فرد که مواجهه داشته ( $E=1$ ) و یک فرد که مواجهه نداشته ( $E=0$ ) را در زمان  $t$  با یکدیگر مقایسه کنیم. به همین منظور نسبت خطر را به صورت زیر برای این دو نفر محاسبه می‌کنیم.

$$h(t, \mathbf{X}(t)) = h_0(t) \exp[\beta E + \delta(E \times t)]$$

$$E = \begin{cases} 1 & \text{مواجهه داشته} \\ 0 & \text{مواجهه نداشته} \end{cases} \quad \text{و} \quad X^*(t) = (E = 1, E \times t = t), \quad X(t) = (E = 0, E \times t = 0)$$

$$\widehat{HR}(t) = \frac{\widehat{h}(t, E=1)}{\widehat{h}(t, E=0)} = \exp[\widehat{\beta}(1 - 0) + \widehat{\delta}((1 \times t) - (0 \times t))] = \exp[\widehat{\beta} + \widehat{\delta}t]$$

فرمول بالا نشان می‌دهد که نسبت خطر تابعی از زمان است. برای مثال اگر  $\widehat{\delta}$  مثبت باشد، نسبت خطر با افزایش زمان افزایش می‌یابد. بنابراین چون نسبت خطر در مثال بالا ثابت نیست فرضیه PH برای این مدل برقرار نمی‌باشد.

در حالت کلی از آنجا که فرمول نسبت خطر در مدل کاکس تعمیم یافته شامل تفاضل مقادیر متغیرهای وابسته به زمان، در زمان  $t$  است، می‌توانیم بگوئیم که این فرمول تابعی از خطر خواهد بود. بنابراین در حالت کلی فرضیه PH برای مدل کاکس تعمیم یافته برقرار نمی‌باشد مگر اینکه  $\widehat{\delta}$  مساوی صفر باشد.

به این نکته توجه داشته باشید که در فرمول نسبت خطر، ضریب  $\widehat{\delta}$  (که مربوط به زامین متغیر وابسته به زمان است) خود وابسته به زمان نیست. بنابراین ضریب  $\widehat{\delta}$  نشان‌دهنده اثر کلی متغیر وابسته به زمان  $X_j(t)$  برای تمام زمان‌هایی می‌باشد که  $X_j(t)$  در طول مطالعه مورد اندازه‌گیری قرار گرفته است.

اکنون به مدل کاکس تعمیم یافته‌ای توجه کنید که تنها شامل یک متغیر است.

این متغیر اندازه‌های هفتگی از وضعیت مواجهه شیمیایی در زمان  $t$  است. فرض کنید این متغیر را با  $E(t)$  نشان می‌دهیم و وابسته به اینکه فرد مواجهه داشته یا نه، تنها دو مقدار ۰ و ۱ را می‌گیرد. با توجه به تعریف بالا،  $E(t)$  می‌تواند الگوهای متفاوتی را برای افراد مختلف ایجاد کند. برای مثال در یک دوره ۵ هفته‌ای مقادیر این متغیر برای فرد A و B ممکن است به صورت زیر باشد:

$$\begin{array}{c} \text{A} \\ \text{[Stick Figure]} \\ \hline E(t) \quad 0 \ 1 \ 0 \ 1 \ 1 \\ t \quad \quad 1 \ 2 \ 3 \ 4 \ 5 \dots \end{array} \quad \text{و} \quad \begin{array}{c} \text{B} \\ \text{[Stick Figure]} \\ \hline E(t) \quad 1 \ 1 \ 0 \ 1 \ 1 \\ t \quad \quad 1 \ 2 \ 3 \ 4 \ 5 \dots \end{array}$$

نکته قابل توجه در مثال بالا این است که گروه‌های جداگانه از افراد را در نظر نگرفتیم (گروهی که در طول مطالعه همیشه مواجهه دارند و گروهی که در کل دوره‌ی مطالعه مواجهه ندارند).

علت این است که در مثال‌هایی که قبلاً داشتیم متغیر مواجهه یک متغیر مستقل از زمان بود در حالی که در مثال بالا متغیر مواجهه یک متغیر وابسته به زمان است. مدل کاکس تعمیم یافته

برای مثال بالا به صورت زیر است:

$$h(t, \mathbf{X}(t)) = h_0(t) \exp[\delta E(t)]$$

در این مثال ممکن است مقادیر متغیر  $E(t)$  با گذشت زمان تغییر کند در حالی که در طول مطالعه تنها یک ضریب برای این متغیر خواهیم داشت.  $\delta$  نشان‌دهنده اثر کلی متغیر وابسته به زمان  $E(t)$  بر روی زمان بقا است. در زیر فرمول نسبت خطر، که برای مقایسه فرد مواجهه داشته با فرد مواجهه نداشته در زمان  $t$  نوشته شده است را می‌بینید.

$$\overline{HR}(t) = \frac{\hat{h}(t, E(t)=1)}{\hat{h}(t, E(t)=0)} = \exp[\delta[1-0]] = e^{\delta}$$

یک مقدار ثابت  $e^{\delta}$  اگرچه در اینجا HR برابر یک عدد ثابت شده است اما فرضیه PH برقرار نمی‌باشد. عدد ثابت به دست آمده در اینجا نسبت خطر در یک زمان معین را نشان می‌دهد. بنابراین زمانی که متغیر مواجهه وابسته به زمان باشد، نسبت خطر نیز وابسته به زمان خواهد بود، حتی اگر حاصل آن یک عدد ثابت باشد.

### ارزیابی فرضیه PH برای یک متغیر مستقل از زمان با استفاده از مدل کاکس تعمیم یافته

در فصل‌های قبل اشاره کردیم که برای ارزیابی فرضیه PH سه روش وجود دارد:

۱. روش گرافیکی، که با استفاده از منحنی‌های log-log بقا انجام می‌شود
۲. با استفاده از مدل کاکس تعمیم یافته
۳. با استفاده از آزمون نیکویی برازش (GOF)

در فصل ۴ درباره روش‌های ۱ و ۳ توضیح دادیم و در اینجا می‌خواهیم روش دوم را توضیح دهیم. اگر در یک مطالعه مجموعه داده‌ها شامل چندین متغیر مستقل از زمان (مثلاً  $p$  تا) باشد، مدل PH کاکسی که همه این متغیرها را شامل شود به صورت زیر خواهد بود:

$$h(t, \mathbf{X}) = h_0(t) \exp\left[\sum_{i=1}^{p_1} \beta_i X_i\right]$$

برای ارزیابی اینکه آیا مدل PH برای این داده‌ها مناسب است یا خیر، مدل بالا را با اضافه کردن چندین عبارت حاصلضربی، که شامل هر یک از متغیرهای مستقل از زمان با یک تابع از زمان است، بسط می‌دهیم. اگر  $i$ امین متغیر مستقل از زمان را با  $X_i$  نشان دهیم در این صورت  $i$ امین عبارت ضربی برابر است با  $X_i \times g_i(t)$  که در آن  $g_i(t)$  تابعی از زمان است.

بنابراین خواهیم داشت:

$$h(t, \mathbf{X}(t)) = h_0(t) \exp\left[\sum_{i=1}^p \beta_i X_i + \sum_{i=1}^p \delta_i X_i g_i(t)\right]$$

که در این مدل همه‌ی متغیرهای مورد نظر را به طور همزمان در نظر گرفته شده است. زمانی که از این مدل استفاده می‌کنیم انتخاب اینکه تابع  $g_i(t)$  چه باید باشد، مشکل است. ساده‌ترین حالت برای  $g_i(t)$  این است که همه  $g_i(t)$ ها را برای همه زمان‌ها برابر صفر بگیریم که در این صورت مدل، به یک مدل PH تبدیل می‌شود. انتخاب دیگر برای  $g_i(t) = t$  است. در این صورت برای تمام متغیرهایی که دارای اثر اصلی هستند متغیر وابسته به زمان متناظرشان به صورت  $X_i \times t$  نوشته می‌شود و مدل کاکس تعمیم یافته در این حالت به صورت زیر خواهد بود:

$$h(t, \mathbf{X}(t)) = h_0(t) \exp\left[\sum_{i=1}^p \beta_i X_i + \sum_{i=1}^p \delta_i (X_i \times t)\right]$$

فرض کنید که پیشگوی مورد نظر ما متغیر مستقل از زمان خاصی مانند  $X_L$  است. در این صورت برای  $i=L$  داریم  $g_i(t) = t$  و برای سایر  $i$ ها ( $i \neq L$ ) مساوی صفر است.

مدل کاکس تعمیم یافته برای این حالت به صورت زیر است:

$$h(t, \mathbf{X}(t)) = h_0(t) \exp\left[\sum_{i=1}^p \beta_i X_i + \delta_L (X_L \times t)\right]$$

مثال دیگر برای  $g_i(t)$  این است که آن را مساوی  $\log t$  بگیریم بنابراین خواهیم داشت:

$$h(t, \mathbf{X}(t)) = h_0(t) \exp\left[\sum_{i=1}^p \beta_i X_i + \sum_{i=1}^p \delta_i (X_i \times \ln t)\right]$$

بنابراین متغیرهای مستقل از زمان به صورت  $X_i \times \ln t$  خواهد بود.

همچنین می‌توانیم  $g_i(t)$  را یک تابع هویساید در نظر بگیریم. برای مثال تابع هویساید ممکن است به صورت زیر در نظر گرفته شود:

$$g_i(t) = \begin{cases} 0 & \text{اگر } t \geq t_0 \\ 1 & \text{اگر } t < t_0 \end{cases}$$

که  $g_i(t) = 1$  وقتی که  $t$  برابر یا بزرگتر از زمان مشخص شده باشد و  $g_i(t) = 0$  وقتی که  $t$  کوچکتر از زمان مشخص باشد.

توضیحات بیشتر درباره این تابع را در ادامه همین فصل خواهیم داد.

با انتخاب تابع مناسب  $g_i(t)$  مدل کاکس تعمیم یافته متناظر آن به صورت زیر خواهد بود که می‌توان از آن برای ارزیابی فرضیه PH متغیرهای مستقل از زمان استفاده کنیم. همچنین می‌توان از این مدل برای تعیین فرمول نسبت خطر استفاده کرد به طوری که این فرمول شامل اثرات متغیرهایی که فرضیه PH برای آنها برقرار نیست نیز باشد. حال برای اینکه بینیم آیا فرضیه PH برقرار است یا نه از آزمون آماری استفاده می‌کنیم. در از آزمون آماری جهت بررسی مناسب بودن

مدل PH استفاده می‌کنیم که فرضیه صفر ما این است که همه عبارات  $\delta$  (که ضرایب  $X_i g_i(t)$  هستند) برابر صفر باشند.

$$H_0: \delta_1 = \delta_2 = \dots = \delta_p = 0$$

تحت فرض صفر مدل کاکس تعمیم یافته، به مدل PH زیر کاهش می‌یابد.

$$h(t, \mathbf{X}) = h_0(t) \exp\left[\sum_{i=1}^p \beta_i X_i\right]$$

این آزمون را می‌توان با استفاده از آزمون نسبت درستنمایی  $-2\ln L$  انجام داد که برای انجام آن محاسبه لگاریتم آماره درستنمایی برای مدل PH و لگاریتم آماره درستنمایی برای مدل تعمیم یافته مورد نیاز است. آماره آزمون نسبت درستنمایی تحت فرض صفر دارای توزیع تقریبی کای-دو با  $p$  (تعداد پارامترهایی که در فرضیه صفر برابر صفر هستند) درجه آزادی است.

$$LR = -2\ln L_{PH\text{مدل}} - \left(-2\ln L_{\text{مدل کاکس تعمیم یافته}}\right) \sim \chi_p^2 \text{ under } H_0$$

به عنوان مثال، مدل قبلی که شامل متغیرهای مواجهه  $E$  و  $t \times E$  بود را در نظر بگیرید. به یاد داریم که  $E$  یک متغیر مستقل از زمان است.

$$h(t, \mathbf{X}(t)) = h_0(t) \exp[\beta E + \delta(E \times t)]$$

$$H_0: \delta = 0 \text{ (فرضیه PH برقرار است)}$$

می‌خواهیم برای بررسی فرضیه PH متغیر  $E$  از آزمون نسبت درستنمایی استفاده کنیم. تحت فرضیه صفر مدل کاهش یافته به صورت زیر خواهد بود:

$$h(t, \mathbf{X}) = h_0(t) \exp[\beta E]$$

برای انجام این آزمون باید هر دو مدل کاهش یافته و کاکس تعمیم یافته را برازش دهیم.

در این فرضیه مدل کاهشی PH فقط از اثر اصلی متغیر  $E$  را خواهد داشت.

و آماره نسبت درستنمایی که تفاوتی بین آماره لگاریتم درستنمایی مدل کامل (به عنوان مثال مدل تعمیم یافته) و آماره لگاریتم درستنمایی مدل کاهشی (به عنوان مثال مدل PH) را نشان خواهد داد.

می‌توان توزیع کی دو را در نمونه‌های بزرگ تقریب زد.

توجه کنید که برای انجام محاسبات این آزمون بایستی دو نوع مدل مختلف (مدل PH و مدل

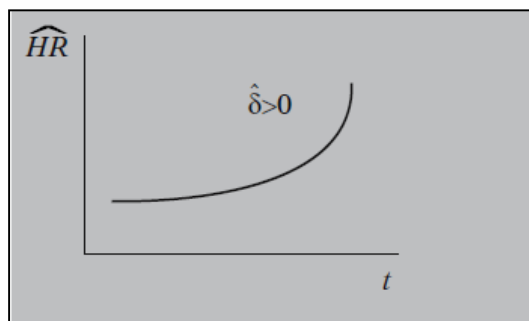
کاکس تعمیم یافته) برازش داده شود.

این آزمون را می‌توان با استفاده از نرم‌افزارهای SAS و STATA انجام داد.

اگر فرضیه صفر رد شود مدل کاکس تعمیم یافته بر مدل PH کاکس ترجیح داده می شود و خطر نسبی ای که برای تعیین اثر مواجهه به کار می رود وابسته به زمان خواهد بود. اثر مواجهه تنها با مقدار نسبت مخاطره HR به دست نمی آید اما می تواند تابعی از زمان را بیان کند. بار دیگر به مدل زیر دقت کنید:

$$h(t, X(t)) = h_0(t) \exp(\beta E + \delta(E \times t))$$

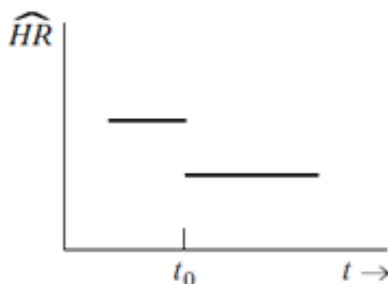
در این مدل نسبت خطر برآورده شده برای اثر مواجهه برابر خواهد بود با  $\widehat{HR} = \exp(\beta + \delta t)$  با توجه به  $\widehat{HR}$  به دست آمده، وابسته به اینکه در آن  $\delta$  مثبت است یا منفی مقدار  $\widehat{HR}$  با افزایش زمان کاهش یا افزایش می یابد. برای مثال نمودار زیر نشان دهنده حالتی است که در  $\widehat{HR}$  به دست آمده  $\delta$  مثبت است.



شکل (۶-۱)

### تابع هوساید

زمانی که  $g(t)$  را یک تابع هوساید در نظر می گیریم، فرمول نسبت خطر، نسبت خطرهای ثابتی را در فواصل زمانی مختلف تولید می کند. برای مثال به شکل (۶-۲) دقت کنید.



شکل (۶-۲)

$$g(t) = \begin{cases} 1 & \text{if } t \geq t_0 \\ 0 & \text{if } t < t_0 \end{cases}$$

در زیر مدل کاکس تعمیم یافته‌ای که شامل یک تابع هوساید است را مشاهده می‌کنید.

$$h(t, \mathbf{X}(t)) = h_0(t) \exp[\beta E + \delta E g(t)]$$

$$t \geq t_0: g(t) = 1 \Rightarrow E \times g(t) = E \rightarrow \begin{cases} h(t, \mathbf{X}) = h_0(t) \exp[(\beta + \delta)E] \\ \widehat{HR} = \exp[\beta + \delta] \end{cases}$$

$$t < t_0: g(t) = 0 \Rightarrow E \times g(t) = 0 \rightarrow \begin{cases} h(t, \mathbf{X}(t)) = h_0(t) \exp(\beta E) \\ \widehat{HR} = \exp[\beta] \end{cases}$$

بنابراین دیدیم که استفاده از یک تابع هوساید در مدل کاکس تعمیم یافته باعث می‌شود که دو مقدار برای HR داشته باشیم که این مقادیر در یک فاصله زمانی ثابت، بدون تغییر و ثابت هستند. در زیر مدلی را می‌بینید که در آن از ۲ تابع هوساید استفاده شده است.

$$h(t, \mathbf{X}) = h_0(t) \exp[\delta_1(E \times g_1(t)) + \delta_2(E \times g_2(t))]$$

$$g_1(t) = \begin{cases} 1 & \text{اگر } t \geq t_0 \\ 0 & \text{اگر } t \leq t_0 \end{cases} \quad \text{و} \quad g_2(t) = \begin{cases} 1 & \text{اگر } t \leq t_0 \\ 0 & \text{اگر } t \geq t_0 \end{cases}$$

همانطور که می‌بینید در مدل هر کدام از توابع هوساید  $g_1(t)$  و  $g_2(t)$  در متغیر  $E$  ضرب شده‌اند و در مدل اثر اصلی متغیر مواجهه  $E$  دیده نمی‌شود. در این مدل پیشنهادی نیز مانند مدل قبلی که تنها شامل یک تابع هوساید بود، دو نسبت خطر متفاوت برای فواصل زمانی مختلف به دست می‌آید. اولین نسبت خطر را برای زمانی در نظر می‌گیریم که  $t \geq t_0$  باشد. در این صورت:

$$\begin{aligned} t \geq t_0: g_1(t) = 1, g_2(t) = 0 \rightarrow \\ \begin{cases} h(t, \mathbf{X}) = h_0(t) \exp[\delta_1(E \times 1) + \delta_2(E \times 0)] = h_0(t) \exp[\delta_1 E] \\ \widehat{HR} = \exp(\delta_1) \end{cases} \end{aligned}$$

دومین مقدار برای  $\widehat{HR}$  زمانی به دست می‌آید که  $t < t_0$  باشد.

$$\begin{aligned} t < t_0: g_1(t) = 0, g_2(t) = 1 \rightarrow \\ \begin{cases} h(t, \mathbf{X}) = h_0(t) \exp[\delta_1(E \times 0) + \delta_2(E \times 1)] = h_0(t) \exp[\delta_2 E] \\ \widehat{HR} = \exp(\delta_2) \end{cases} \end{aligned}$$

از نظر ریاضی، مقادیر به دست آمده برای مدل پیشنهادی بالا با دو تابع هوساید مدل قبلی که در آن اثر اصلی  $E$  به همراه یک عبارت حاصل ضربی شامل یک تابع هوساید بود، یکسان است.

دو مدل را در زیر به همراه مقادیر  $\widehat{HR}$  آنها مشاهده می کنید.

$$h(t, X(t)) = h_0(t) \exp[\delta_1(E \times g_1(t)) + \delta_2(E \times g_2(t))]$$

مدل پیشنهادی  $\Rightarrow$  تابع هوساید

$$h(t, X(t)) = h_0(t) \exp(\beta E + \delta(E \times g(t)))$$

مدل اصلی  $\Rightarrow$  اثر اصلی و با یک تابع هوساید

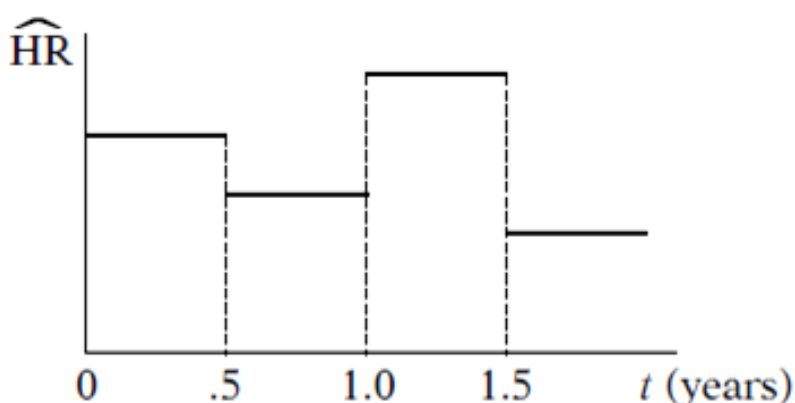
$$t \geq t_0 \Rightarrow \widehat{HR} = \exp(\delta_1) = \exp(\beta + \delta) \Rightarrow \delta_1 = \beta + \delta$$

$$t < t_0 \Rightarrow \widehat{HR} = \exp(\delta_2) = \exp(\beta) \Rightarrow \delta_2 = \beta$$

بنابراین مشاهده کردیم که با استفاده از تابع هوساید می توان نسبت های خطر برآورد شده ای را تولید کرد که در هر یک از بازه های زمانی پیگیری، مقدار ثابت جداگانه ای داشته باشند.

همچنین با اضافه کردن توابع هوساید بیشتر در مدل می توانیم نسبت های خطر متفاوتی را تولید کنیم که هر کدام در فواصل زمانی مختلفی ثابت باقی بمانند.

برای مثال فرض کنید که می خواهیم داده ها را به ۴ فاصله زمانی جداگانه تفکیک کنیم به طوری که برای هر یک از فواصل زمانی، برآورد نسبت خطر متفاوتی داشته باشیم. به شکل (۳-۶) توجه کنید.



شکل (۳-۶)

برای به دست آوردن چهار نسبت خطر متفاوت، از مدل کاکس تعمیم یافته ای استفاده می کنیم که شامل اثر اصلی مواجهه و سه تابع هوساید باشد. همچنین می توانیم از مدلی استفاده کنیم که شامل اثر اصلی نیست اما شامل عبارات ضربی مواجهه با چهار تابع هوساید است.



فرض کنید می‌خواهیم نسبت‌های خطر را برای بازه‌های زمانی زیر به دست آوریم.

1	2	3	4	
0	0.5	1.0	1.5	$t(\text{years})$

در این صورت نتایج و مدل زیر را خواهیم داشت:

$$h(t, \mathbf{X}(t)) = h_0(t) \exp[\delta_1 E g_1(t) + \delta_2 E g_2(t) + \delta_3 E g_3(t) + \delta_4 E g_4(t)]$$

که در این مدل خواهیم داشت:

$$g_1(t) = \begin{cases} 1 & \text{اگر } 0 \leq t < 0.5 \\ 0 & \text{سایر مقادیر} \end{cases} \quad g_3(t) = \begin{cases} 1 & \text{اگر } 1 \leq t < 1.5 \\ 0 & \text{سایر مقادیر} \end{cases}$$

$$g_2(t) = \begin{cases} 1 & \text{اگر } 0.5 \leq t < 1 \\ 0 & \text{سایر مقادیر} \end{cases} \quad g_4(t) = \begin{cases} 1 & \text{اگر } t \geq 1.5 \\ 0 & \text{سایر مقادیر} \end{cases}$$

$$\widehat{HR} = \begin{cases} 0 \leq t < 0.5: \widehat{HR} = \exp(\hat{\delta}_1) \\ 0.5 \leq t < 1: \widehat{HR} = \exp(\hat{\delta}_2) \\ 1 \leq t < 1.5: \widehat{HR} = \exp(\hat{\delta}_3) \\ t \geq 1.5: \widehat{HR} = \exp(\hat{\delta}_4) \end{cases}$$

**کاربرد مدل کاکس تعمیم یافته در یک مطالعه اپیدمیولوژیک بر روی درمان معتادان هریونی**

اولین مدلی که به تحلیل آن می‌پردازیم مدل PH کاکسی شامل سه متغیر درمانگاه (Clinic)، سابقه زندان (prison record) و دوز دارو (dose) است.

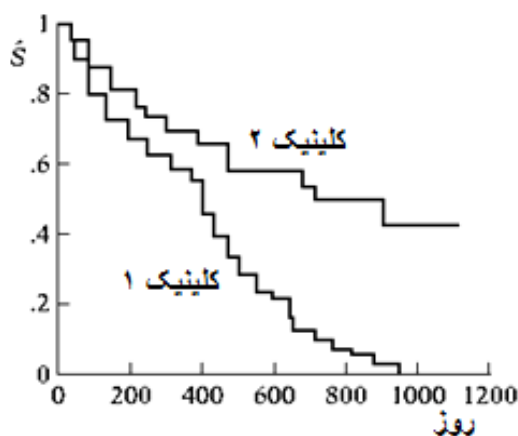
$$h(t, \mathbf{X}(t)) = h_0(t) \exp(\beta_1(\text{clinic}) + \beta_2(\text{prinson}) + \beta_3(\text{dose}))$$

خروجی حاصل از برازش این مدل بر روی داده‌ها در زیر آورده شده است. ملاحظه می‌کنید که مقدار  $p(\text{PH})$  برای متغیر درمانگاه بسیار کوچک و نشان‌دهنده برقرار نبودن فرضیه PH برای این متغیر است.

	Coef.	Std.Err.	$p >  z $	Haz.Ratio	P(PH)
Clinic	-1.009	0.215	0.000	0.365	0.001
Prison	0.327	0.167	0.051	1.386	0.332
Dose	-0.035	0.006	0.000	0.965	0.347

از آنجا که  $p(\text{PH})$  برای دو متغیر دیگر یعنی *prison* و *dose* به شدت غیرمعنادار است، این دو متغیر در مدل باقی می‌مانند.

روش دیگری که با استفاده از آن می‌توان برقرار نبودن فرضیه PH برای متغیر *Clinic* را نشان داد، استفاده از منحنی بقای تعدیل شده‌ای است که توسط *Clinic* طبقه‌بندی شده، در حالی که متغیرهای *dose* و *prison* در مدل نگه داشته شده‌اند. این گراف به صورت شکل (۴-۶) خواهد بود:



شکل (۴-۶)

نکته قابل توجه این است که دو منحنی در ابتدای مطالعه یعنی تا کمتر از یک سال (۳۶۵ روز) به یکدیگر نزدیک بوده‌اند. اما دو منحنی بعد از یک سال از یکدیگر دور شده‌اند. و این موضوع نشان می‌دهد که نسبت خطر برای متغیر *Clinic* در زمان‌های ابتدایی مطالعه نزدیک ۱ بوده در حالی که با گذشت زمان به سرعت مقدار آن تغییر کرده است.

شکل (۴-۶) نتایج مهمی را درباره مقایسه دو درمانگاه مطرح می‌کند. در کل طول مطالعه به طور آشکاری منحنی درمانگاه ۲ بالاتر از منحنی درمانگاه ۱ است یعنی درمانگاه ۲ بهتر از درمانگاه ۱ در نگه داشتن بیماران در درمان متادون عمل کرده است.

بنابراین از آنجا که دو منحنی تقریباً بعد از یک سال از یکدیگر دورتر شده‌اند این موضوع آشکار می‌شود که بعد از یک سال درمانگاه ۲ بسیار بهتر از درمانگاه ۱ بوده است. اما در طول یک سال اول برتری اندکی نسبت به درمانگاه ۱ داشته است.

از آنجا که متغیر Clinic در تحلیل طبقه‌بندی شده است، بنابراین ما قادر نخواهیم بود که یک نسبت خطر را برای اثر Clinic تعدیل شده برای اثر prison و dose به دست آوریم. ما تنها زمانی می‌توانیم نسبت خطر را برای اثر این متغیر به دست آوریم که Clinic در مدل حضور داشته باشد. بنابراین برای به دست آوردن نسبت خطر می‌توانیم از یک تحلیل پیشنهادی که با استفاده از مدل کاکس تعمیم یافته انجام می‌شود، استفاده کنیم. به طوری که این مدل شامل یک تابع هویساید  $g(t)$  به همراه متغیر Clinic باشد. در زیر این مدل را مشاهده می‌کنید.

$$h(t, \mathbf{X}(t)) = h_0(t) \exp(\beta_1(\text{Clinic}) + \beta_2(\text{prison}) + \beta_3(\text{dose}) + \delta(\text{Clinic})g(t))$$
 با توجه به منحنی‌ای شکل (۶-۴) یک انتخاب منطقی برای نقطه برش در سال اول (روز ۳۶۵) است. بنابراین داریم:

$$g(t) = \begin{cases} 1 & t \geq 365 \\ 0 & t < 365 \end{cases}$$

با استفاده از این تابع هویساید دو مقدار برای نسبت خطر به دست می‌آید. مقدار اول برای زمان‌های بالاتر از ۳۶۵ روز و دومین مقدار برای زمان‌های کوچکتر از ۳۶۵ روز می‌باشد. به این نکته توجه کنید که در مدل کاکس تعمیم یافته بالا، مقدار متغیر Clinic برای درمانگاه شماره ۱ برابر ۱ و برای درمانگاه شماره ۲ برابر ۰ است. در حالی که قبلاً کد ۲ را به درمانگاه شماره ۲ داده بودیم. دلیل این انتخاب برای کدهای این است که می‌خواهیم برآورد نسبت خطر در خروجی کامپیوتری، بزرگتر از واحد شود، تا تفسیر آن راحت‌تر گردد. زیرا در نرم‌افزارها همیشه برای محاسبه  $\overline{HR}$  متغیر با کد بیشتر در صورت قرار می‌گیرد. یک روش معادل برای نوشتن مدل بالا استفاده از دو تابع هویساید  $g_1(t)$  و  $g_2(t)$  در مدل است.

$$h(t, \mathbf{X}(t)) = h_0(t) \exp(\beta_2(\text{prison}) + \beta_3(\text{dose}) + \delta_1(\text{Clinic})g_1(t) + \delta_2(\text{Clinic})g_2(t))$$

مانند مدل قبل، اثر درمانگاه با دو نسبت خطر توصیف می‌شود. یک مقدار برای زمان‌های کمتر ۳۶۵ روز و یک مقدار برای زمان‌های بالاتر از ۳۶۵ روز.

$$g_1(t) = \begin{cases} 1 & t < 365 \text{ روز} \\ 0 & t \geq 365 \text{ روز} \end{cases}$$

$$g_2(t) = \begin{cases} 1 & t \geq 365 \text{ روز} & t < 365 \text{ روز} \rightarrow \widehat{HR} = \exp(\delta_1) \\ 0 & t < 365 \text{ روز} & t \geq 365 \text{ روز} \rightarrow \widehat{HR} = \exp(\delta_2) \end{cases}$$

خروجی کامپیوتری نتایج حاصل از برازش مدل بالا (با دو تابع هویساید) در زیر آورده شده است:

	Coef.	Std.Err.	p> z	Haz.Ratio	[95% Conf. Interval]	
Prison	0.378	0.168	0.025	1.459	1.049	2.029
Dose	-0.036	0.006	0.000	0.965	0.953	0.977
Clinic×g <sub>1</sub>	0.460	0.255	0.072	1.583	0.960	2.611
Clinic×g <sub>2</sub>	1.828	0.386	0.000	6.228	2.921	13.259

مشاهده می‌کنید که برای  $t < 365$ ، نسبت خطر برای اثر Clinic غیر معنادار شده که این غیر معنادار بودن بسیار لب مرز است ( $\widehat{HR}=1.583, P=0.072$ ). در حالی که نسبت خطر برای  $t \geq 365$  بسیار معنادار شده است ( $\widehat{HR}=6.228, P < 0.001$ ).

نسبت‌های خطر برآورد شده ۶/۲۲۳ و ۱/۵۸۳ به صورت زیر به دست آمده‌اند:

$$t < 365 \text{ روز} \rightarrow \widehat{HR} = \exp(0.460) = 1.583$$

$$t \geq 365 \text{ روز} \rightarrow \widehat{HR} = \exp(1.828) = 6.223$$

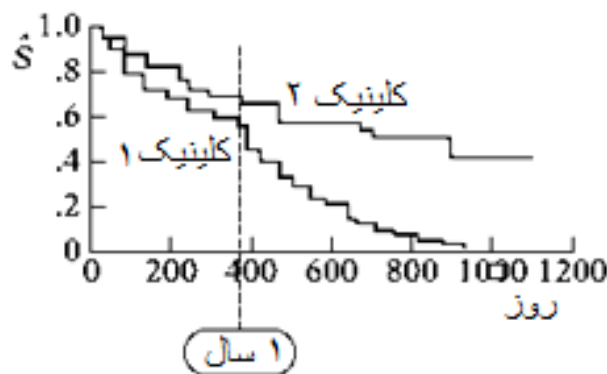
فواصل اطمینان برای این دو فاصله زمانی نیز به صورت زیر می‌باشند:

$$t < 365 \text{ روز} \rightarrow (0.940, 2.611)$$

$$t \geq 365 \text{ روز} \rightarrow (2.921, 13.259)$$

همانطور که مشاهده می‌کنید بازه اطمینان در فاصله زمانی کمتر از ۳۶۵ روز، عدد ۱ را نیز شامل می‌شود که به معنی معنادار بودن اثر درمانگاه در این بازه زمانی است. اما در بازه زمانی دوم ( $t \geq 365$ ) یک بازه اطمینان پهنی داریم که نشان‌دهنده دقت پایین برآورد پارامتر در این دوره‌ی زمانی است.

نتایجی که در اینجا به دست آوردیم مانند نتایجی است که از طریق رسم گراف منحنی بقای تبدیل شده به دست آورده بودیم. این نتایج نشان می‌دهند که بعد از یک سال تفاوت زیادی بین زمان بقای درمانگاه‌ها وجود دارد. در حالی که این تفاوت قبل از یک سال بسیار کوچک است و زمان بقا برای درمانگاه ۲ در تمام طول مطالعه بهتر از زمان بقا برای درمانگاه ۱ بوده است.



شکل (۶-۵)

حداقل یک روش دیگر برای تحلیل با استفاده از متغیرهای وابسته به زمان وجود دارد. این روش شامل مشاهدات گرافیکی است. همانطور که در منحنی‌های بقای بالا مشاهده می‌کنید، دو منحنی بعد از سال اول از یکدیگر دور می‌شوند. بنابراین استفاده از مدل کاکس تعمیم یافته برای این مثال قابل قبول و مناسب می‌باشد. در این مثال مدل کاکس تعمیم یافته به ما امکان برآورد نسبت‌های خطر متفاوتی را، در دو بازه زمانی متفاوت، می‌دهد. یک راه برای تعریف مدل کاکس تعمیم یافته‌ای که انشعابات منحنی بقای رسم شده در شکل (۶-۵) را در نظر بگیرید به صورت زیر است:

$$h(t, X(t)) = h_0(t) \exp[\beta_1(\text{clinic}) + \beta_2(\text{prison}) + \beta_3(\text{dose}) + \delta(\text{Clinic} \times t)]$$

$$\widehat{HR} = \exp(\hat{\beta} + \hat{\delta}t)$$

در این مدل علاوه بر اثر اصلی Clinic یک متغیر وابسته به زمان نیز وارد مدل شده است (Clinic×t). با اضافه شدن این متغیر می‌توانیم برای زمان‌های مختلف، اثر درمانگاه را بر روی زمان بقا برآورد کنیم. بنابراین ممکن است در زمان‌های متفاوت برآوردهای نسبت خطر متفاوتی نیز به دست آوریم.

برای نشان دادن این موضوع که چگونه نسبت خطر در طول زمان در مدل بالا تغییر می‌کند،

به مدل و نسبت‌های خطر برآورد شده متناظر آن که مربوط به زمان‌های متفاوت و دارای مقادیر مختلفی هستند توجه کنید.

$$t = 91: h(t, X(t)) = h_0(t) \exp[\beta_1(\text{clinic}) + \beta_2(\text{prison}) + \beta_3(\text{dose}) + \delta(\text{Clinic})(91)]$$

$$\widehat{HR} = \exp(\hat{\beta}_1 + 91\hat{\delta})$$

$$t = 274: h(t, X(t)) = h_0(t) \exp[\beta_1(\text{clinic}) + \beta_2(\text{prison}) + \beta_3(\text{dose}) + \delta(\text{Clinic})(274)]$$

$$\widehat{HR} = \exp(\hat{\beta}_1 + 274\hat{\delta})$$

$$t = 639 \rightarrow \widehat{HR} = \exp(\hat{\beta}_1 + 639\hat{\delta})$$

$$t = 821.5 \rightarrow \widehat{HR} = \exp(\hat{\beta}_1 + 821\hat{\delta})$$

مشاهده می‌کنیم که با تغییر زمان نسبت خطر برآورده شده نیز تغییر می‌کند. حال اگر  $\hat{\delta}$  مقدار مثبتی باشد با افزایش زمان نسبت خطر برآورد شده نیز افزایش می‌یابد. در زیر نتایج حاصل از برازش مدل کاکس تعمیم یافته را مشاهده می‌کنید. برآورد کوواریانس در زیر جدول نشان داده شده است که از آن برای ساختن فواصل اطمینان استفاده می‌کنیم.

	Cof.	Std. Err.	P> z	Haz. Ratio	[95% Conf. Interval]	
prison	0.390	0.169	0.021	1.476	1.060	2.056
dose	-0.035	0.006	0.000	0.965	0.953	0.978
clinic	-0.0183	0.347	0.958	0.982	0.497	1.939
clinic × t	0.003	0.001	0.001	1.003	1.001	1.005

$\widehat{\text{cov}}(\hat{\beta}_1, \hat{\delta}) = -.000259$  Log likelihood = -667.642

در این خروجی ضریب برآورد شده متغیر درمانگاه  $\hat{\beta} = 0.0183$  و ضریب برآورد شده عبارت ضریبی  $\hat{\delta} = 0.003$  گزارش شده است. در این مدل نسبت خطر وابسته به مقادیر به دست آمده برای هر دو مقدار  $\hat{\beta}_1$  و  $\hat{\delta}$  می‌باشد.

در زیر اثر متغیر Clinic با استفاده از پنج برآورد نسبت خطر که به صورت افزایشی مرتب شده‌اند و زمان‌های متناظر آنها را مشاهده می‌کنید. دامنه تغییرات این برآوردها از ۱/۲۹۲ برای  $t=91$  تا ۱۱/۵۴۴ برای  $t=821/5$  است.

$$\begin{aligned}
 t = 91.5: \quad \widehat{HR} &= \exp(\hat{\beta}_1 + \hat{\delta}t) = 1.292 \\
 t = 274: \quad \widehat{HR} &= \exp(\hat{\beta}_1 + \hat{\delta}t) = 2.233 \\
 t = 458.5: \quad \widehat{HR} &= \exp(\hat{\beta}_1 + \hat{\delta}t) = 3.862 \\
 t = 639: \quad \widehat{HR} &= \exp(\hat{\beta}_1 + \hat{\delta}t) = 6.677 \\
 t = 821.5: \quad \widehat{HR} &= \exp(\hat{\beta}_1 + \hat{\delta}t) = 11.544
 \end{aligned}$$

همچنین با استفاده از فرمول نمونه بزرگ می‌توانیم یک فاصله اطمینان ۹۵٪ را برای هر یک از نسبت‌های خطر بالا به دست آوریم. واریانس و کوواریانس را می‌توان با استفاده از نتایج خروجی داده شده در صفحات قبل به دست آورد. بنابراین خواهیم داشت:

$$\exp\left[\hat{\beta}_1 + \hat{\delta}t \pm 1/94 \sqrt{\text{Var}(\hat{\beta}_1 + \hat{\delta}t)}\right]$$

$$\text{Var}(\hat{\beta}_1 + \hat{\delta}t) = \underbrace{s_{\hat{\beta}_1}^2}_{(0.347)^2} + t^2 \underbrace{s_{\hat{\delta}}^2}_{(0.001)^2} + 2t \text{cov}\left(\hat{\beta}_1, \hat{\delta}\right)_{(-0.000259)}$$

جدول زیر نسبت‌های خطر برآورد شده را به همراه فواصل اطمینان ۹۵٪ برای اثر Clinic نشان می‌دهد. همانطور که مشاهده می‌کنید تمام فواصل اطمینان در جدول زیر بسیار پهن هستند.

Time (days)	$\widehat{HR}$	95% CI
91.5	1.292	(0.741, 2.250)
274	2.233	(1.470, 3.391)
458.5	3.862	(2.298, 6.491)
639	6.677	(3.102, 14.372)
821.5	11.544	(3.976, 33.513)

### کاربرد مدل کاکس تعمیم یافته برای تحلیل داده‌های پیوند قلب

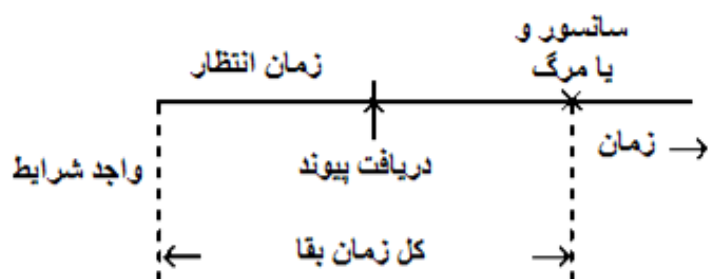
در اینجا می‌خواهیم مثالی دیگر درباره کاربرد مدل کاکس تعمیم یافته مطرح کنیم. داده‌های بکار برده شده در این مثال از داده‌های مربوط به مطالعه پیوند قلبی می‌باشد که در سال ۱۹۷۷ گزارش شده است. در این مطالعه فردی که نیازمند پیوند قلب است تا زمانی که فوت شود یا سانسور گردد مورد پیگیری قرار می‌گیرد.

۶۵ نفر از این بیماران در طول پیگیری، پیوند دریافت کرده‌اند در حالی که ۳۸ نفر از این بیماران پیوند دریافت نکردند. بنابراین تعداد کل بیماران  $n=103$  نفر می‌باشد. هدف از انجام این مطالعه

بررسی این موضوع است که آیا بقای بیمارانی که پیوند قلب داشته‌اند از بقای بیمارانی که پیوند قلب نداشته‌اند بیشتر است؟

یک روش تحلیل این داده‌ها تفکیک آنها به دو گروه جداگانه است. به طوری که یک گروه شامل ۶۵ بیمار پیوند قلبی و گروه دیگر شامل ۳۸ بیمار غیر پیوندی باشد. سپس زمان بقاهای این دو گروه را با یکدیگر مقایسه می‌کنیم.

یک مسئله در استفاده از این روش وجود دارد. بیمارانی که پیوند دریافت می‌کنند، از لحظه‌ای که واجد شرایط شناخته می‌شوند تا لحظه‌ای که یک اعطا کنند قلب مناسب پیدا شود، مدت زمانی در انتظار خواهند بود.



بیماران، در طول این دوره انتظار<sup>۱</sup> و تا زمانی که پیوند قلب نشده‌اند، در معرض خطر مرگ قرار دارند. بنابراین زمان انتظار متعلق به بیماران پیوند قلب به اطلاعات مربوط به بقای بیماران غیر پیوندی اضافه می‌شود. با این حال اگر بخواهیم در تحلیل از زمان بقای کل هر بیمار استفاده کنیم اطلاعات مربوط به زمان انتظار نادیده گرفته می‌شود.

مشکل دیگری که در این روش به وجود می‌آید این است که دو کووریت "عدم تطابق بافت" (TMS)<sup>۲</sup> و "سن در هنگام پیوند" (AGE)<sup>۳</sup> که برای تحلیل این داده‌ها در نظر گرفته‌ایم، معیارهای عوارض و پیش‌آگهی بقا فقط برای بیمارانی که پیوند دریافت کرده‌اند، هستند.

نکته قابل توجه این است که "سن واجد شرایط شدن" (age at eligibility) به عنوان یک عامل پیش‌آگهی مهم برای گروه غیر پیوندی در نظر گرفته نشده است.

یک روش دیگر برای تحلیل این داده‌ها که دارای مشکلات بالا نباشد، استفاده از متغیرهای

1. wait-time
2. tissue mismatch score
3. age at transplant



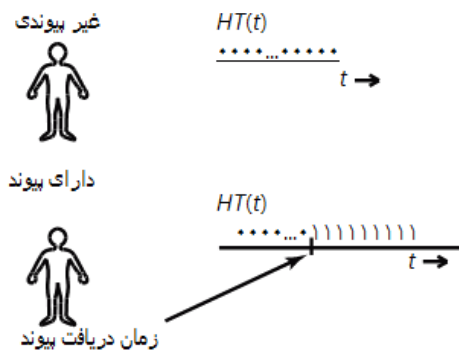
وابسته به زمان در یک مدل کاکس تعمیم یافته است.

متغیر مواجهه مورد نظر در این مدل، وضعیت پیوند قلب در زمان  $t$  است که آن را با  $HT(t)$  نشان می‌دهیم. اگر فرد در زمان  $t$  پیوند قلب داشته باشد،  $HT(t)=1$  و در غیر اینصورت مقدار این متغیر صفر خواهد بود. در واقع صفر برای زمانی است که  $t$  کوچکتر از زمان انتظار باشد. و اگر  $t$  بزرگتر یا مساوی زمان انتظار باشد مقدار آن ۱ است.

$$HT(t) = \begin{cases} 0 & \text{اگر تا زمان } t \text{ پیوند دریافت نکرده باشد} \\ & \text{زمان انتظار } < t \\ 1 & \text{اگر قبل از زمان } t \text{ پیوند دریافت کرده باشد} \\ & \text{زمان انتظار } \geq t \end{cases}$$

بنابراین برای یک بیمار که در طول مطالعه پیوند دریافت نکرده است، در تمام زمان پیگیری  $HT(t)=0$  است. اما برای یک بیمار که در طول مطالعه پیوند دریافت کرده است مقدار  $HT(t)$  از ابتدای زمانی که واجد شرایط دریافت پیوند قلب شناخته می‌شود تا زمانی که پیوند دریافت می‌کند، صفر و پس از آن تا انتهای مطالعه مقدار  $HT(t)$  برای وی ۱ خواهد بود.

متغیر  $HT(t)$  این ویژگی را دارد که اطلاعات زمان انتظار برای بیماران پیوندی را نیز در دست آوردن بقای بیماران غیر پیوندی شرکت دهد. به عبارت دیگر یک بیمار پیوندی را قبل از آنکه پیوند دریافت کند، به عنوان یک بیمار غیر پیوندی در نظر می‌گیرد.



علاوه بر متغیر مواجهه  $HT(t)$  دو متغیر وابسته به زمان دیگر را برای داده‌های پیوند در مدل کاکس تعمیم یافته وارد کرده‌ایم. این متغیرها کووریت‌هایی هستند که برای تعیین اثر متغیر  $HT(t)$  تعدیل شده‌اند و با  $TMS(t)$  و  $AGE(t)$  نشان داده شده و به صورت زیر تعریف می‌شوند.

$$TMS(t) = \begin{cases} 0 & \text{اگر زمان انتظار } t < \\ TMS & \text{اگر زمان انتظار } t \geq \end{cases}$$

$$AGE(t) = \begin{cases} 0 & \text{اگر زمان انتظار } t < \\ AGE & \text{اگر زمان انتظار } t \geq \end{cases}$$

مدل کاکس تعمیم یافته برای داده‌های پیوند در زیر نشان داده شده است.

$$h(t, X(t)) = h_0(t) \exp[\delta_1 HT(t) + \delta_2 TMS(t) + \delta_3 AGE(t)]$$

این مدل شامل سه متغیر وابسته به زمان  $HT(t)$  و  $TMS(t)$  و  $AGE(t)$  است.

در این مدل چون متغیر  $HT(t)$  متغیر مواجهه می‌باشد، بنابراین هدف اصلی ما تحلیل اثر این متغیر در حالی است که برای دو کوریت دیگر تعدیل انجام داده ایم.

از آنجا که براساس تعریف، متغیر  $HT(t)$  یک متغیر وابسته به زمان است، در فرضیه PH صدق نمی‌کند. بنابراین نسبت خطر برای اثر این متغیر با استفاده از روش وابسته به زمان محاسبه می‌شود. خلاصه‌ای از نتایج کامپیوتری مربوط به برازش مدل کاکس تعمیم یافته برای داده‌های پیوند را در زیر می‌بینید.

Variable	Coef.	Std.Err.	p> z	Haz.Ratio
$HT(t)$	-3.1718	1.1861	0.008	0.0417
$TMS(t)$	0.4442	0.2802	0.112	1.5593
$AGE(t)$	0.0552	0.0226	0.014	1.0567

این نتایج نشان می‌دهند که متغیر مواجهه  $HT(t)$  در سطح معناداری کوچکتر از ۰/۰۱ معنادار شده است (مقدار p-value دو طرفه آن ۰/۰۰۸۵ شده است). بنابراین نتیجه می‌گیریم که ارتباط معناداری بین وضعیت پیوند و بقا وجود دارد. برای ارزیابی قدرت این ارتباط از  $\widehat{HR}$  استفاده می‌کنیم:

$$\widehat{HR} = e^{-3.1718} = 0.0417 = \frac{1}{23.98}$$

بنابراین خطر برای افراد پیوند نشده تقریباً ۲۴ برابر خطر برای افراد پیوندی است.

$$\widehat{HR} = \frac{\widehat{h}(\text{پیوند شده})}{\widehat{h}(\text{پیوند نشده})} = \frac{1}{24}$$

دقت کنید که مقدار به دست آمده برای  $\widehat{HR}$  در اینجا دقیق نیست که علت آن را در زیر توضیح می‌دهیم.

اولاً توجه داشته باشید که مقدار  $23/98$  به اشتباه ما را به این مطلب هدایت می‌کند که نسبت خطر به دست آمده، دو گروه جداگانه از بیماران را مقایسه می‌کند. در حالی که در این تحلیل متغیر مواجهه یک متغیر مستقل از زمان نیست که بین دو گروه تمایز قائل شود. در اینجا متغیر مواجهه یک متغیر وابسته به زمان است و از اطلاعات زمان انتظار بیماران پیوندی نیز برای بقای بیماران غیر پیوندی استفاده می‌کند.

چون متغیر مواجهه وابسته به زمان است یک تفسیر پیشنهادی بر آورد نسبت خطر، در یک زمان مشخص مانند  $t$ ، این است که خطر برای یک فرد که هنوز پیوند دریافت نکرده است (اما ممکن است بعداً دریافت کند) تقریباً  $24$  برابر خطر برای فردی است که در حال حاضر پیوند دریافت کرده است.

در عمل، پیشنهاد می‌کنیم که از یک بیان مناسب‌تر برای خطر استفاده شود. به طوری که در این بیان از متغیرهای AGE و TMS نیز در به دست آوردن نسبت خطر استفاده شود. مانند یک عبارت مقایسه‌ای که در زمان  $t$  مقادیر هر سه متغیر وابسته به زمان در مدل حضور داشته باشند. برای یک فرد که پیوند دریافت کرده است و فردی که دریافت نکرده مقادیر سه متغیر وابسته به زمان به صورت زیر است.

پیوند؟	HT(t)	TMS(t)	AGE(t)
بله	۱	TMS	AGE
خیر	۰	۰	۰

برای محاسبه نسبت خطر به این روش در زمان  $t$  بردارهای  $X^*(t)$  و  $X(t)$ ، به ترتیب مربوط به بیمار پیوند قلبی و به بیمار غیر پیوندی خواهند بود.

$$X^*(t) = (HT(t) = 1, TMS(t) = TMS_i, AGE(t) = AGE_i)$$

$$X(t) = (HT(t) = 0, TMS(t) = 0, AGE(t) = 0)$$

بنابراین فرمول نسبت خطر به صورت زیر به دست می‌آید:

$$\widehat{HR}(t) = \exp[\hat{\delta}_1(1 - 0) + \hat{\delta}_2(TMS_i - 0) + \hat{\delta}_3(AGE_i - 0)]$$

$$= \exp[\hat{\delta}_1 + \hat{\delta}_2 TMS_i + \hat{\delta}_3 AGE_i]$$

$$= \exp[-3.1718 + 0.4442 TMS_i + 0.0552 AGE_i]$$

فرمول به دست آمده برای نسبت خطر، وابسته به زمان است. به این معنا که مقدار آن وابسته به مقادیر TMS و AGE مربوط به تأمین بیمار پیوندی در زمان  $t$  است.

### درستنمایی کاکس تعمیم یافته

در اینجا جدول استفاده شده در فصل سوم را مجدداً تکرار می‌کنیم و از آن برای محاسبه کردن درستنمایی کاکس با متغیرهای وابسته به زمان استفاده می‌کنیم. در جدول زیر TIME نشان‌دهنده زمان رخ داد پیشامد برای افراد مختلف است.

ID	TIME	STATUS	SMOKE
علی	۲	۱	۱
حسن	۳	۱	۰
رضا	۵	۰	۰
سعید	۸	۱	۱

یادآوری: مجموعه داده‌ها نشان می‌دهند که "رضا" در سال پنجم سانسور شده و برای "علی" در سال دوم، "حسن" در سال سوم و "سعید" در سال هشتم پیشامد رخ داده است. همچنین داده‌ها نشان می‌دهند که "علی" و "رضا" سیگاری و "حسن" و "سعید" غیر سیگار هستند. در فصل سوم، درستنمایی کاکس را تنها با حضور یک پیشگو (Smoke) در مدل ساختیم. مدل PH کاکس و درستنمایی مربوط به این مثال به صورت زیر است:

$$h(t) = h_0(t) \exp(\beta_1 \text{SMOKE})$$

$$L = \left[ \frac{h_0(t)e^{\beta_1}}{h_0(t)e^{\beta_1} + h_0(t)e^0 + h_0(t)e^0 + h_0(t)e^{\beta_1}} \right] \times \left[ \frac{h_0(t)e^0}{h_0(t)e^0 + h_0(t)e^0 + h_0(t)e^{\beta_1}} \right] \times \left[ \frac{h_0(t)e^{\beta_1}}{h_0(t)e^{\beta_1}} \right]$$

درستنمایی به دست آمده حاصل ضرب ۳ عبارت است که هر کدام از این عبارتها برای زمان رخ داد  $t$  نوشته شده‌اند (زمان‌های ۲ و ۳ و ۸). مخرج هر یک از این عبارتها حاصل جمع خطر برای افرادی است که در زمان  $t$  در معرض خطر قرار دارند که شامل فرد سانسور شده یعنی "رضا" نیز می‌شود. صورت هر عبارت نیز خطر فردی است که در زمان  $t$  پیشامد را تجربه کرده است.

حال یک مدل کاکس تعمیم یافته را در نظر بگیرید که شامل پیشگوی SMOKE و متغیر وابسته به زمان SMOKE×Time باشد. برای این مدل نه تنها خطر اولیه با زمان تغییر می‌کند بلکه مقادیر متغیرهای پیشگو وابسته به زمان نیز با گذشت زمان تغییر می‌کنند. برای مثال به خطر مربوط به "سعید" که در هر یک از زمان‌های رخ داد پیشامد به دست آمده است، دقت کنید. توجه داشته باشید که رخ داد پیشامد برای "سعید" در  $t=8$  اتفاق افتاده است.

$$h(t, X(t)) = \exp(\beta_1 \text{Smoke} + \beta_2 \text{SMOKE} \times \text{Time})$$

خطر برای "سعید" در هر یک از زمانهای رخ داد پیشامد:

زمان	خطر سعید
۲	$h_0(t)e^{\beta_1+2\beta_2}$
۳	$h_0(t)e^{\beta_1+3\beta_2}$
۸	$h_0(t)e^{\beta_1+8\beta_2}$

"سعید" یک فرد سیگاری است که پیشامد برای آن در  $t=8$  رخ داده است. در زمانهای ۲، ۳ و ۸ مقادیر  $\text{SMOKE} \times \text{Time}$  تغییر می کند و این تغییر بر روی خطر "سعید" در هر یک از زمانهای رخ داد پیشامد اثر می گذارد. برای اینکه متوجه شویم چرا خطر یک فرد در طول زمان تغییر می کند ابتدا باید متوجه شویم که درستنمایی PH کاکس با درستنمایی مدل کاکس تعمیم یافته چه تفاوتی دارد.

ساختار درستنمایی در مدل کاکس تعمیم یافته مشابه آن چیزی است که در مدل PH کاکس داشتیم با این تفاوت که در مدل کاکس تعمیم یافته عبارت خطر برای یک فرد ممکن است در طول زمان تغییر کند.

درستنمایی کاکس تعمیم یافته برای داده‌های صفحه قبل به صورت زیر است:

$$L = \left[ \frac{h_0(t)e^{\beta_1+2\beta_2}}{h_0(t)e^{\beta_1+2\beta_2} + h_0(t)e^0 + h_0(t)e^0 + h_0(t)e^{\beta_1+2\beta_2}} \right] \times \left[ \frac{h_0(t)e^0}{h_0(t)e^0 + h_0(t)e^0 + h_0(t)e^{\beta_1+3\beta_2}} \right] \times \left[ \frac{h_0(t)e^{\beta_1+8\beta_2}}{h_0(t)e^{\beta_1+8\beta_2}} \right]$$

مانند درستنمایی PH کاکس که قبلاً نشان دادیم درستنمایی کاکس تعمیم یافته نیز از حاصل ضرب ۳ عبارت به دست می آید  $L = L_1 \times L_2 \times L_3$ . برای "علی" در زمان  $t=2$ ، برای "حسن" در زمان  $t=3$  و سرانجام برای "سعید" در زمان  $t=8$  پیشامد رخ داده است. "رضا" در زمان  $t=5$  سانسور شده است. با این حال زمانی که برای "حسن" و "علی" پیشامد رخ می دهد، هنوز "رضا" در معرض خطر است. بنابراین از اطلاعات مربوط به آن در مخرج  $L_1$  و  $L_2$  استفاده می کنیم.

حضور متغیر وابسته به زمان  $\text{SMOKE} \times \text{Time}$  خطا را برای افراد سیگاری تغییر نمی دهد. زیرا  $\text{SMOKE}$  برای افراد غیرسیگاری کد ۰ را دارد. اما برای "علی" و "سعید" که سیگاری هستند

خطر با گذشت زمان تغییر می کند. به این نکته توجه داشته باشید که چگونه خطر مربوط به "سعید" در مخرج های مربوط به زمان های مختلف تغییر می کند.

خطر اولیه در درستمایی کاکس تعمیم یافته مانند درستمایی PH کاکس حذف می شود. بنابراین لازم نیست برای محاسبه درستمایی، خطر اولیه معلوم باشد، چون هیچ نقشی را در برآورد پارامترهای رگرسیونی بازی نمی کند.

زمانی که می خواهیم مدلی با یک کووریت وابسته به زمان داشته باشیم باید احتیاط کنیم و به این نکته توجه داشته باشید که درست نیست یک عبارت ضربی با متغیر زمان (TIME) و به وسیله ضرب کردن مقدار هر فرد برای SMOKE در زمان بقای آن بسازید. به عبارت دیگر  $SMOKE \times TIME$  نباید مشابه یک متغیر برهم کنش کد گذاری شود و در حقیقت نباید  $SMOKE \times TIME$  مانند زیر کد گذاری گردد.

ID	TIME	STATUS	SMOKE	SMOKE×TIME
علی	۲	۱	۱	۲
حسن	۳	۱	۰	۰
رضا	۳	۰	۰	۰
سعید	۸	۱	۱	۸

در این صورت  $SMOKE \times TIME$  یک متغیر مستقل از زمان خواهد بود. برای مثال مقدار  $SMOKE \times TIME$  برای "سعید" به نادرستی مقدار ثابت ۸ کد گذاری شده است. در حالی که مقدار  $SMOKE \times TIME$  برای "سعید" در درستمایی  $L_1$  و  $L_2$  و  $L_3$  تغییر می کند.

اگر کد گذاری نادرست باعث شود که  $SMOKE \times TIME$  به صورت یک متغیر مستقل از زمان وارد مدل شود نباید تعجب کنیم اگر برآورد ضریب، حتی در صورت برقرار نبودن فرضیه PH، به شدت معنادار شود.

این انتظار وجود دارد که یک عبارت ضربی مانند آنچه در بالا گفته شد و از ضرب متغیر SMOKE در زمان بقای هر فرد به دست می آمد، تنها زمان بقای افراد را تولید کند. در این صورت عبارت ضربی بی معنا خواهد بود.

پکیج های کامپیوتری به ما امکان تعریف درست متغیرهای وابسته به زمانی که مانند متغیر  $SMOKE \times TIME$  حاصلضربی هستند، را می دهند.

برای آنکه ایده و چگونگی تعریف متغیر وابسته به زمان را نشان دهیم در زیر یک مجموعه داده را آورده‌ایم. در حالی که از قبل می‌دانیم در موارد عملی کاربر نمی‌تواند متغیر وابسته به زمان را در مجموعه داده‌ها مشاهده کند. اکنون فرض کنید یک متغیر وابسته به زمان داریم و می‌خواهیم آن را در مدل کاکس تعریف کنیم.

به ستون مربوط به  $SMOKE \times TIME$  در جدول زیر دقت کنید.

ID	TIME	STATUS	SMOKE	SMOKE× TIME
علی	۲	۱	۱	۲
حسن	۲	۰	۰	۰
حسن	۳	۱	۰	۰
رضا	۲	۰	۰	۰
رضا	۳	۰	۰	۰
رضا	۵	۰	۰	۰
سعید	۲	۰	۱	۲
سعید	۳	۰	۱	۳
سعید	۵	۰	۱	۵
سعید	۸	۱	۱	۸

## مدل‌های بقای پارامتری

### نگاه کلی

در این فصل مدل‌های بقای پارامتری و فرضیاتی که تحت این مدل‌ها برقرار هستند را بیان می‌کنیم. به خصوص به بررسی فرضیه زمان شکست شتاب داده شده<sup>۱</sup> (AFT) و در مقابل آن فرضیه مخاطرات متناسب<sup>۲</sup> (PH) خواهیم پرداخت. همچنین در این فصل مثال‌هایی از مدل‌های پارامتری مختلف مانند مدل نمایی، مدل وایبل و مدل لگ لجستیک را مطرح خواهیم نمود. درستی پارامتری و چگونگی اصلاح داده‌های سانسور شده از راست، چپ و سانسورهای فاصله‌ای را توضیح خواهیم داد. همچنین می‌خواهیم در این فصل برای محاسبه ناهمگنی‌های مشاهده نشده مدل‌هایی را در نظر بگیریم که شامل یک مؤلفه شکست باشند.

رگرسیون خطی، رگرسیون لجستیک و رگرسیون پواسن مثال‌هایی از مدل‌های پارامتری هستند که معمولاً در علوم بهداشتی مورد استفاده قرار می‌گیرند. در این مدل‌ها فرض می‌شود که پیامد از توزیع‌های خاصی مانند توزیع نرمال، دو جمله‌ای یا پواسن پیروی می‌کند. به طور معمول، آن‌چه که در این جا مفهوم می‌یابد این است که پیامدها از برخی خانواده توزیع‌های با فرم مشابه و پارامترهای نامعلوم پیروی می‌کنند. تنها زمانی که مقدار پارامترها معلوم شود توزیع دقیق یک متغیر مشخص می‌گردد. برای مثال اگر یک توزیع نرمال با میانگین ۳ و توزیع نرمال دیگری با میانگین ۷ داشته باشیم، توزیع‌ها از خانواده یکسان (یعنی نرمال) هستند اما توزیع‌ها کاملاً یکسان نیستند. به طور معمول، در مدل‌های رگرسیون پارامتری، از داده‌ها برای برآورد مقادیر پارامترهایی که توزیع را

---

1. Accelerated Failure Time assumption

2. Proportional Hazards assumption



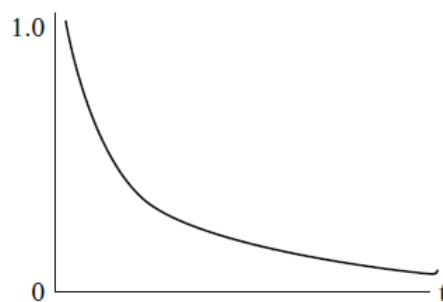
کاملاً مشخص می‌کنند، استفاده می‌شود.

در یک مدل بقای پارامتری فرض می‌شود که زمان بقا (پیامد) از توزیع معلومی پیروی می‌کند. برای مثال توزیع‌هایی که معمولاً برای زمان بقا استفاده می‌شوند عبارتند از: وایبل، نمایی (حالت خاصی از وایبل)، لگ لگستیک، لگ نرمال و گامای تعمیم یافته، که همه آنها توسط نرم‌افزارهای SAS و Stata و R پشتیبانی می‌شوند.

در مقابل، مدل مخاطرات متناسب کاکس یک مدل کاملاً پارامتری نیست. بلکه یک مدل شبه پارامتری است، زیرا حتی اگر پارامترهای رگرسیونی ( $\beta$ ها) معلوم باشند، همچنان توزیع پیامد نامعلوم باقی می‌ماند. در مدل کاکس، تابع بقای (مخاطره) اولیه نامشخص است.

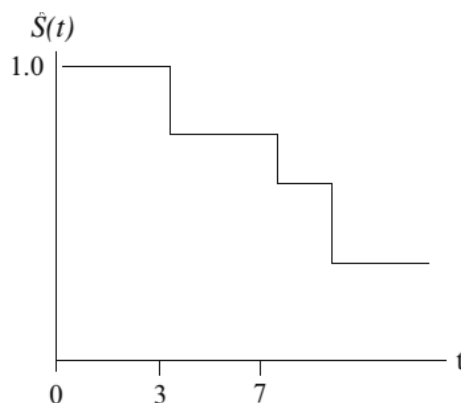
یک دلیل مهم برای محبوبیت مدل کاکس این است که در آن، لازم نیست پیامد از توزیع خاصی پیروی کند. اگرچه تابع بقای اولیه در مدل کاکس برآورد نمی‌شود، اما نرم‌افزارهایی مانند SAS، Stata، SPSS و R می‌توانند با استفاده از ضرایب رگرسیونی برآورد شده‌ی یک مدل کاکس و به کمک الگوریتم پیچیده‌ای که شامل تعمیم روش کاپلان مایر است برآوردهای بقای کاکس تعدیل شده را تولید کنند. (Kalbfleisch و Prentice، ۱۹۸۰) از طرف دیگر برای برآورد کردن نسبت مخاطره، نیازی به برآورد کردن مخاطره اولیه نیست چون مخاطره اولیه در محاسبه حذف می‌شود.

به صورت تئوری در دامنه زمانی صفر تا بی‌نهایت، تابع بقا را می‌توان به صورت یک منحنی یکنواخت از  $S(0)=1$  تا  $S(\infty)=0$  رسم کرد.



برای برآوردهای بقای کاکس تعدیل شده و کاپلان مایر از روش‌های تجربی بدون توزیع استفاده می‌شود، به خصوص در صورت کوچک بودن حجم نمونه، نمودار آنها مانند توابع پله‌ای رسم می‌گردد. اگر در داده‌ها، برای مثال، پیشامدی در هفته سوم و پیشامد بعدی در هفته هفتم رخ

دهند، سپس منحنی بقای برآورد شده با استفاده از روش‌های بدون توزیع، یک خط با شیب صفر که ابتدای آن ۳ و انتهای آن ۷ است، می‌باشد. علاوه بر این اگر مطالعه در حالی به پایان برسد که هنوز افرادی در معرض خطر باقیمانده باشند، تابع بقای برآورد شده هرگز مقدار صفر را نمی‌گیرد.



برآوردهای بقایی که با استفاده از مدل‌های بقای پارامتری به دست می‌آیند معمولاً نمودارهایی نزدیک‌تر به منحنی بقای تئوری تولید می‌کنند. اگر محقق برای تحلیل داده‌ها از مدل‌های بقای پارامتری استفاده کند، با برآورد پارامترها توابع خطر و بقا نیز به طور کامل مشخص خواهند شد. این سادگی و کامل بودن، دلایل اصلی استفاده از روش‌های پارامتری است.

### ارتباط بین تابع چگالی احتمال با تابع مخاطره و بقا

در مدل‌های بقای پارامتری، فرض می‌شود که زمان از توزیع خاصی پیروی می‌کند که تابع چگالی احتمال  $f(t)$  را می‌توان بر اساس پارامترهای نامعلوم بیان کرد. به طوری که اگر تابع چگالی احتمال برای زمان بقا مشخص شود، توابع بقا و مخاطره متناسب آن نیز مشخص می‌شوند. تابع بقای  $S(t) = P(T > t)$  را می‌توان با انتگرال‌گیری از تابع چگالی احتمال از  $t$  تا  $\infty$  به دست آورد. سپس از تقسیم مقدار منفی مشتق تابع بقا تقسیم بر تابع بقا می‌توان تابع مخاطره متناظر با آن را به دست آورد.

$$S(t) = P(T > t) = \int_t^{\infty} f(u) du$$

$$h(t) = \frac{-d[S(t)]/dt}{S(t)}$$

همچنین تابع بقا را می‌توان بر اساس تابع مخاطره و با انتگرال‌گیری از مقدار منفی تابع مخاطره

تجمعی بیان کرد. تابع مخاطره تجمعی، از انتگرال گیری تابع مخاطره بین حدود ۰ تا t به دست می آید.

$$S(t) = \exp\left(-\int_0^t h(u)du\right)$$

و در نهایت تابع چگالی احتمال را می توان به صورت حاصلضرب تابع بقا و تابع مخاطره بیان کرد.

$$f(t) = h(t)S(t)$$

نتیجه می گیریم که با داشتن هر یک از توابع چگالی، تابع بقا یا تابع مخاطره می توان دو تابع دیگر را با استفاده از فرمول های زیر محاسبه کرد.

مخاطره تجمعی:

$$\int_0^t h(u)du$$

$$f(t)=h(t)S(t)$$

در جدول (۱-۷) توابع بقا و مخاطره برای سه مدل بقای پارامتری که از توزیع های بسیار پر کاربرد در مدل های بقا هستند: توزیع های نمایی، وایبل و لگ لجستیک آورده شده است.

جدول (۱-۷)

توزیع	S(t)	h(t)
نمایی	$\exp(-\lambda t)$	$\lambda$
وایبل	$\exp(-\lambda t^p)$	$\lambda p t^{p-1}$
لگ لجستیک	$\frac{1}{1 + \lambda t^p}$	$\frac{\lambda p t^{p-1}}{1 + \lambda t^p}$

توزیع نمایی دارای یک پارامتر و مخاطره ثابت  $\lambda$  است. توزیع های وایبل و لجستیک دارای دو پارامتر  $\lambda$  و  $p$  هستند. زمانی که  $p=1$  است توزیع وایبل به توزیع نمایی تبدیل می شود. تابع چگالی احتمال برای این توزیع ها را می توان به وسیله حاصل ضرب  $h(t)$  و  $S(t)$  به دست آورد. به عنوان مثال تابع چگالی احتمال وایبل در زیر نشان داده شده است.

$$h(t) = \lambda p t^{p-1} \quad \text{و} \quad S(t) = \exp(-\lambda t^p) \rightarrow f(t) = \lambda p t^{p-1} \exp(-\lambda t^p)$$

در مدل های بقای پارامتری معمولاً پارامتر  $\lambda$  را می توان بر حسب متغیرهای پیشگو و پارامترهای

رگرسیون دوباره پارامتربندی نمود و پارامتر  $p$  (اغلب پارامتر شکل<sup>۱</sup> نامیده می‌شود) ثابت نگه داشته شده است. این مطلب در مثال بعدی توزیع داده می‌شود.

### مثالی از توزیع نمایی

اولین مثالی که مطرح می‌کنیم، توزیع نمایی است. در این توزیع، که از ساده‌ترین مدل‌های بقای پارامتری می‌باشد، مخاطره در طول زمان ثابت است (یعنی  $h(t)=\lambda$ ). این مدل را برای داده‌های بهبودی که شامل ۴۲ بیمار سرطان خون است، بکار می‌بریم. این بیماران تا زمان بهبودی یا سانسور پیگیری می‌شوند. ۲۱ بیمار درمان آزمایشی ( $TRT=1$ ) و ۲۱ بیمار دیگر، دارونما ( $TRT=0$ ) را دریافت کرده‌اند. فهرست کامل داده‌ها در فصل اول آورده شده است. متغیر  $TRT$  تنها کدبندی برعکس متغیر  $RX$  است که در فصل سوم معرفی شد.

برای راحتی، ابتدا مدل نمایی‌ای که تنها شامل متغیر  $TRT$  است را در نظر می‌گیریم. این مدل را بر اساس مخاطره با دوباره پارامتری کردن  $\lambda$  به صورت  $\exp(\beta_0 + \beta_1 TRT)$  بیان می‌کنیم. با استفاده از این مدل، مخاطره برای آزمودنی‌های موجود در گروه درمان  $\exp(\beta_0 + \beta_1)$  و مخاطره برای گروه دارونما به صورت  $\exp(\beta_0)$  می‌باشد. نسبت مخاطره  $h(t) = \lambda = \exp(\beta_0 + \beta_1 TRT)$  است. همچنین مخاطره برای گروه درمان و دارونما و نسبت خطر به صورت زیر محاسبه می‌شوند.

$$\begin{aligned} TRT = 1: h(t) &= \exp(\beta_0 + \beta_1) \\ TRT = 0: h(t) &= \exp(\beta_0) \\ HR (TRT = 1 \text{ در مقابل } TRT = 0) &= \frac{\exp(\beta_0 + \beta_1)}{\exp(\beta_0)} = \exp(\beta_1) \end{aligned}$$

مدل نمایی یک مدل مخاطره متناسب<sup>۲</sup> است.

فرضیه اینکه خطر برای همه بیماران، با هر الگویی از متغیرهای کمکی، مقدار ثابتی است، بسیار قوی‌تر از فرضیه PH است. اگر مخاطرات ثابت باشند، نسبت مخاطرات نیز ثابت می‌باشند، اما عکس آن صادق نیست یعنی اگر نسبت مخاطرات ثابت باشد به این معنا نیست که هر کدام از مخاطرات نیز ثابت هستند. در مدل مخاطره متناسب کاکس، مخاطره پایه ثابت فرض نمی‌شود حتی در این مدل مخاطره پایه نامشخص است.

خروجی حاصل از برازش مدل نمایی بر روی داده‌های بهبودی در زیر آورده شده است. این خروجی با استفاده از نرم‌افزار Stata به دست آمده است.

1. shape parameter

2. proportional hazards model

.t	Coef.	Std. Err.	z	p > z
trt	-1.527	.398	-3.83	0.00
_cons	-2.159	.218	-9.90	0.00

برآورد پارامتر برای ضریب TRT ( $\beta_1$ ) مقدار  $1/527$ - و برآورد عرض از مبدأ  $2/159$ - گزارش شده است. خطای استاندارد، آماره آزمون والد و  $p$ -مقدار مربوط به آزمون والد نیز در جدول بالا گزارش شده‌اند. این خروجی نشان می‌دهد که آماره آزمون برای TRT از نظر آماری با  $p\text{-value} < 0.005$  معنادار شده است. ضرایب رگرسیونی با استفاده از برآورد ماکزیمم درستنمایی (MLE) برآورد شده‌اند و به صورت مجانبی دارای توزیع نرمال هستند. مخاطرات برآورد شده برای دو گروه درمان به همراه نسبت خطر برآورد شده و فاصله اطمینان ۹۵٪ آن‌ها نیز در زیر محاسبه شده‌اند.

$$TRT = 1: \hat{h}(t) = \exp(-2.159 + (-1.527)) = 0.025$$

$$TRT = 0: \hat{h}(t) = \exp(-2.159) = 0.115$$

$$\widehat{HR} (TRT = 1 \text{ در مقابل } 0) = \exp(-1.527) = 0.22$$

$$95\%Cl = \exp[-1.527 \pm 1.96(0.398)] = (0.10, 0.47)$$

این نتایج پیشنهاد می‌دهند که گروه درمان نسبت به گروه دارونما دیرتر از حالت بهبودی خارج می‌شوند و این گروه دارای مخاطره کم‌تری هستند.

تا این جا فرضیه کلیدی برای مدل‌های بقا فرضیه مخاطرات متناسب بود. اما در این فصل بیان می‌کنیم که نیازی نیست مدل‌های پارامتری، مدل‌های مخاطرات متناسب باشند. بسیاری از مدل‌های پارامتری بجای مدل‌های مخاطرات متناسب، مدل‌های زمان شکست شتاب‌دار (AFT)<sup>۱</sup> هستند. فرضیه‌های مخاطرات متناسب و زمان شکست شتاب‌دار برای توزیع‌های نمایی و وایبل برقرار می‌باشند. بر اساس خروجی Stata، فرم AFT (زمان شکست شتاب‌دار) برای مدل نمایی مثال داده‌های بهبودی با TRT، به عنوان تنها پارامتر مدل آورده شده است.

---

1. acceleration failure time models

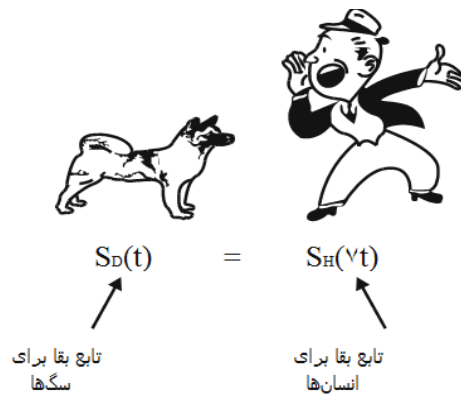
._t	Coef.	Std. Err.	z	p >  z
trt	1.527	.398	3.83	0.00
._cons	2.159	.218	9.90	0.00

در نرم‌افزار Stata، هر دو فرضیه مخاطرات متناسب و زمان شکست شتاب‌دار را در مدل‌های وایبل یا نمایی می‌توان بررسی کرد. در نرم‌افزار SAS، تنها فرضیه زمان شکست شتاب‌دار در مدل‌های پارامتری را بررسی نمود و در SPSS هنوز دستوری درباره بررسی این فرضیات در مدل‌های پارامتری وجود ندارد.

تفسیر پارامترها در دو مدل PH و AFT متفاوت است. فرضیه AFT برای مقایسه زمان بقاها قابل استفاده است در حالی که فرضیه PH برای مقایسه مخاطرات بکار می‌رود. در ادامه این فصل فرضیه AFT را توضیح می‌دهیم و مجدداً به همین مثال برمی‌گردیم.

#### فرضیه زمان شکست شتاب‌دار (AFT)

از فرضیات مدل AFT این است که اثر متغیرهای کمکی بر روی زمان بقا ضریبی است در حالی که از فرضیات مدل PH این بود که اثر متغیرهای کمکی بر روی مخاطره ضریبی باشد. برای توضیح فرضیه AFT به مثال زیر که درباره طول عمر سگ است، توجه کنید. اغلب گفته می‌شود که سگ‌ها هفت برابر سریع‌تر از انسان رشد می‌کنند. بنابراین یک سگ ۱۰ ساله از جهتی معادل یک انسان ۷۰ ساله است. برای استفاده از فرضیه AFT می‌توانیم بگوییم که احتمال زنده ماندن یک سگ بعد از گذشت ۱۰ سال با احتمال زنده ماندن یک انسان بعد از گذشت ۷۰ سال مساوی است. به طور مشابه می‌توانیم بگوییم احتمال زنده ماندن یک سگ بعد از گذشت ۶ سال با احتمال زنده ماندن یک انسان بعد از گذشت ۴۲ سال مساوی است زیرا ۴۲ حاصل ۶ ضرب در ۷ است. در حالت کلی می‌توانیم بگوییم  $S_D(t) = S_H(7t)$  که  $S_D(t)$  و  $S_H(t)$  به ترتیب تابع بقا برای سگ و انسان هستند.



در این چارچوب می‌توان درباره سگ‌ها چنین قضاوت کرد که، به طور میانگین، زندگی آنها  $\gamma$  برابر سریع‌تر از انسان شتاب می‌گیرد. به عبارت دیگر، طول عمر انسان به طور میانگین،  $\gamma$  برابر طولانی‌تر از طول عمر سگ است. مدل AFT طولانی‌تر شدن یا کوتاهتر شدن زمان بقا را به عنوان تابعی از متغیرهای پیشگو توصیف می‌کنند. به عنوان مثالی دیگر از فرضیه زمان شکست شتاب‌دار، مقایسه توابع بقای سیگاری‌ها  $S_1(t)$  و غیر سیگاری‌ها  $S_2(t)$  را در نظر بگیرید. فرضیه AFT برای آن‌ها به این صورت بیان می‌شود که برای  $t \geq 0$   $S_1(t) = S_2(\gamma t)$  که در آن  $\gamma$  یک ثابت است که عامل شتاب<sup>۱</sup> مقایسه سیگاری‌ها با غیر سیگاری‌ها نامیده می‌شود. در قالب و چارچوب رگرسیون عامل شتاب  $\gamma$  را می‌توان عبارت  $\exp(\alpha)$  در نظر گرفت که در آن  $\alpha$  یک پارامتر برآورد شده بر اساس داده می‌باشد. در این صورت فرضیه AFT را می‌توان برای  $t \geq 0$  به صورت  $S_2(t) = S_1([\exp(\alpha)]t)$  یا  $S_2(t) = S_1([\exp(-\alpha)]t) = S_1(t)$  نوشت.

فرض کنید که  $\exp(\alpha) = 0.75$  باشد. در این صورت احتمال اینکه یک غیر سیگاری ۸۰ سال زنده بماند معادل احتمال این است که یک سیگاری  $80 \times (0.75)$  یا ۶۰ سال زنده بماند. به طور مشابه احتمال زنده ماندن یک غیر سیگاری در ۴۰ سالگی معادل احتمال زنده ماندن یک سیگاری تا ۳۰ سالگی است. در حالت کلی داریم:

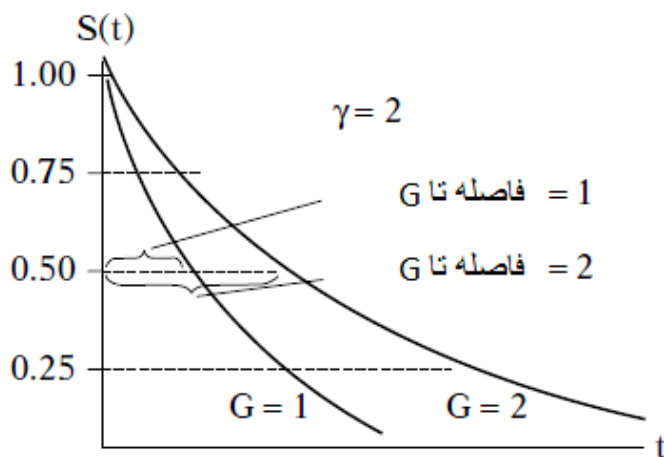
$$S_2(t) = S_1(0.75t)$$

همچنین می‌توان فرضیه AFT را به جای عبارتی از تابع بقا به صورت عبارت‌هایی از متغیرهای تصادفی زمان بقا نوشت. اگر  $T_2$  متغیر تصادفی (از توزیع خاصی پیروی می‌کند) برای بیان کردن

1. acceleration factor

زمان بقای غیر سیگاری‌ها و  $T_1$  متغیر تصادفی زمان بقا برای سیگاری‌ها باشد، در این صورت فرضیه AFT را می‌توان به صورت  $T_1 = \gamma T_2$  نوشت. عامل شتاب اندازه‌ای مهم در تعیین ارتباط در یک مدل AFT است که محقق را قادر می‌سازد اثر متغیرهای پیشگو را بر روی زمان بقا بررسی کند. در حالی که نسبت مخاطره اثر متغیرهای پیشگو را بر روی مخاطره ارزیابی می‌کند. عامل شتاب افزایش یافتن یا کاهش یافتن تابع بقا را، زمانی که یک گروه با گروه دیگر مقایسه می‌شود، توصیف می‌کند. به بیان دیگر عامل شتاب نسبت زمان بقای متناظر با هر مقدار ثابت از  $S(t)$  است. برای مثال اگر در مدلی که افراد گروه ۲ را با ۱ مقایسه می‌کند،  $\gamma=2$  باشد در این صورت میانه زمان بقا (مقداری که در آن  $S(t)=0.5$  برای گروه دوم، ۲ برابر میانه زمان بقا برای گروه اول خواهد بود. علاوه بر این زمان‌هایی که  $S(t)$  در گروه دوم برابر  $0.2$  یا  $0.83$  یا  $0.98$  است ۲ برابر گروه ۱ برای همان  $S(t)$  است. در حالت کلی عامل شتاب نسبتی از زمان بقای متناظر با هر کمیت از زمان بقا است.

در شکل (۷-۱) مثال گفته شده را به صورت گرافیکی مشاهده می‌کنید. منحنی بقا برای گروه ۱ ( $G=1$ ) و گروه ۲ ( $G=2$ ) در زیر آمده است. برای هر مقدار ثابت از  $S(t)$  فاصله خط افقی از محور  $S(t)$  با منحنی بقا برای  $G=2$ ، ۲ برابر همین فاصله برای  $G=1$  است. در مدل‌های AFT فرض می‌شود که این نسبت از زمان بقا، برای همه مقادیر ثابت  $S(t)$ ، یک عدد ثابت است.



شکل (۷-۱)

تکرار مثال نمایی



دوباره به مثال مدل نمایی که در اول فصل داشتیم بر می گردیم، که در آن وضعیت درمان (TRT) تنها متغیر مدل در نظر گرفته شده بود. در این بخش می خواهیم خروجی های مدل AFT مربوط به این مثال را مورد بحث قرار دهیم. توابع بقا و خطر نمایی را در زیر مشاهده می کنید. دوباره یادآوری می کنیم که برای این مدل، مخاطره یک عدد ثابت است و می توان آن را به صورت یک مدل PH، پارامتری نمود.

$$S(t) = \exp(-\lambda t)$$

$$h(t) = \lambda$$

$$h(t) = \lambda = \exp(\beta_0 + \beta_1 TRT) \rightarrow PH \text{ مدل}$$

در این بخش نشان خواهیم داد که چگونه می توان  $S(t)$  را به صورت یک مدل AFT پارامتری نمود. فرضیه AFT، در مقایسه دو سطح از متغیرهای کمکی، این است که نسبت زمان ها برای هر مقدار ثابت از  $S(t)=q$ ، برای هر احتمالی مانند  $q$  ثابت است. یعنی باید مقدار  $\gamma$  در طول مطالعه ثابت بوده و با تغییر زمان تغییر نکند. مدل را به تابع  $S(t)$  بسط می دهیم و سپس  $t$  را به صورت تابعی از  $S(t)$  می نویسیم و در نهایت  $t$  را بر اساس عبارت هایی از پیشگوا مقیاس گذاری می کنیم. تابع بقای نمایی به صورت زیر است.

$$S(t) = \exp(-\lambda t)$$

بنابراین خواهیم داشت:

$$t = [-\ln S(t)] \times \frac{1}{\lambda}$$

با دوباره پارامتری کردن  $\frac{1}{\lambda}$  خواهیم داشت:

$$\frac{1}{\lambda} = \exp(\alpha_0 + \alpha_1 TRT) \rightarrow t = [-\ln S(t)] \times \exp(\alpha_0 + \alpha_1 TRT)$$

مشاهده می کنید که چگونه از متغیر پیشگوی TRT برای مقیاس گذاری زمان و برای هر مقدار ثابت  $S(t)$  استفاده کرده ایم.

برای مثال میانه زمان بقا که در  $S(t)=0.5$  رخ می دهد خواهیم داشت:

$$S(t) = 0.5: t_m = [-\ln(0.5)] \times \exp(\alpha_0 + \alpha_1 TRT)$$

در حالت کلی برای مقدار ثابت  $S(t)=q$  داریم:

$$S(t) = q: t = [-\ln(q)] \times \exp(\alpha_0 + \alpha_1 TRT)$$

عامل شتاب به وسیله نسبت زمان ها  $TRT=1$  و  $TRT=0$  در  $S(t)=q$  به دست می آید. پس از

حذف عبارات مشابه در صورت و مخرج این نسبت مساوی می‌شود با:

$$\gamma (TRT = 1 \text{ در مقابل } TRT = 0) \text{ عامل شتاب}$$

$$\rightarrow \gamma = \frac{[-\ln(q)]\exp(\alpha_0 + \alpha_1)}{[-\ln(q)]\exp(\alpha_0)} = \exp(\alpha_1)$$

در زیر خروجی Stata، فرم AFT مدل‌نمایی با یک متغیر پیشگوی TRT آورده شده است.

_t	Coef.	Std. Err.	z	p >  z
trt	1.527	.398	3.83	0.00
_cons	2.159	.218	9.90	0.00

برآورد ضریب TRT، ۱/۵۲۷ با خطای استاندارد ۰/۳۹۸ گزارش شده است. برآورد عامل شتاب برای درمان و فاصله اطمینان ۹۵٪ برای آن برابر است با:

$$\hat{\gamma} = \exp(1.527) = 4.60$$

$$95\%Cl: \exp[1.527 \pm 1.96(0.398)] = (2.11, 10.05)$$

می‌توان از برآورد پارامترها برای برآورد زمان  $t$  در هر مقدار از  $S(t)=q$  استفاده کرد.

$$t = [-\ln(q)] \times \exp(\alpha_0 + \alpha_1 TRT)$$

$$\hat{t} = [-\ln(q)] \times \exp(2.159 + 1.527(TRT))$$

جدول (۷-۲) برای هر یک از گروه‌های درمان، برآورد زمان را در چارک اول، دوم (میان) و سوم  $S(t)$  نشان می‌دهد.

جدول (۷-۲)

$S(t) = q$	$\hat{t}_{TRT=0}$	$\hat{t}_{TRT=1}$
0.25	12.0	55.3
0.50	6.0	27.6
0.75	2.5	11.5

در این مثال زمان بقا، زمان بهبودی برای بیماران سرطان خون است. اگر نسبت‌های زمان را در هر یک از سطرها محاسبه کنیم، یعنی نسبت زمان  $TRT=1$  در مقابل  $TRT=0$ ، مقدار ثابت ۴/۶۰

به دست می‌آید که این مقدار همان برآورد عامل شتاب در این مدل است.

$$\hat{\gamma}(TRT = 0 \text{ در مقابل } TRT = 1 \text{ برای}) = \frac{55.3}{12.0} = \frac{27.6}{6.0} = \frac{11.5}{2.5} = 4.60$$

عامل شتاب برآورد شده نشان می‌دهد که درمان آزمایشی تأثیر بیشتری در طولانی کردن زمان بهبودی با طولانی‌تر کردن زمان بقا به وسیله یک عامل شتاب که اندازه آن ۴/۶۰ است، دارد. اگر چه نسبت خطر یک معیار ارتباط معمول‌تر و آشناتری در علوم سلامت است اما عامل شتاب یک کاربرد شهودی<sup>۱</sup> مخصوصاً برای توصیف اثر یک درمان بر روی بقا را فراهم می‌کند. یادآوری می‌کنیم که نسبت خطر برای اثر درمان در فرم PH مدل نمایی به صورت زیر برآورد می‌شود:

$$\widehat{HR}(TRT = 0 \text{ در مقابل } TRT = 1) = \exp(-1.527) = 0.22$$

$$\hat{\gamma}(TRT = 0 \text{ در مقابل } TRT = 1) = \exp(1.527) = 4.60$$

نتایج بالا یک خصوصیت مهم مدل نمایی را نشان می‌دهند. در مدل نمایی عامل شتاب و نسبت خطر، معکوس یکدیگر هستند. این یک خصوصیت منحصر به فرد برای مدل نمایی است. در حالت کلی  $\gamma$  و HR را چنین تفسیر می‌کنیم که اگر  $\gamma > 1$  باشد مواجهه اثر مثبتی بر روی بقا دارد در حالی که اگر  $HR > 1$  باشد با این معنی است که مواجهه دارای اثر مخربی بر روی بقا است و بر عکس. حال اگر  $\gamma = HR = 1$  باشد مواجهه هیچ تأثیری بر روی بقا نخواهد داشت. اگرچه مدل‌های AFT و PH تحت فرضیه‌های متفاوتی ساخته می‌شوند اما در حقیقت این دو مدل یکسان هستند و تنها تفاوت بین این دو مدل در چگونگی پارامتری کردن آنها است. نتایج برآوردها برای تابع بقا، تابع بقا و میانه بقا در این دو مدل یکسان می‌باشد. یک ارتباط نزدیک بین مدل نمایی و پواسن وجود دارد. در هر دو توزیع یک نرخ ثابت فرض می‌شود.

در حقیقت اگر ساختار داده‌ها چنان باشد که همه موارد و زمان کل تحت خطر برای هر الگوی متغیرهای کمکی (مثلاً  $TRT=1, TRT=0$ ) جمع‌آوری شده باشند و لگاریتم شخص - زمان تحت خطر متناظر به عنوان یک شناسه<sup>۲</sup> به کار برده شود، بنابراین یک مدل پواسن برآوردهای پارامتر معادل مدل PH نمایی را حاصل می‌کند. تفاوت آنها در این است که پیامد تصادفی برای مدل

---

1. Intuitive appeal

2. offset

پواسن تعداد پیامدها در طول یک زمان تحت خطر ثابت است و پیامد تصادفی برای مدل نمایی زمان (تحت خطر) تا وقوع پیشامد است.

این فصل را با مثال داده‌های بهبودی و بیان مدل وایبل که مدل نمایی حالت خاصی از آن است، ادامه می‌دهیم. همچنین در بخش بعدی روش گرافیکی ارزیابی مناسب بودن مدل وایبل و نمایی را بیان خواهیم کرد.

### مثالی از مدل وایبل

مدل وایبل یکی از پر استفاده‌ترین مدل‌های بقای پارامتری است که تابع خطر آن به صورت زیر می‌باشد:

$$h(t) = \lambda p t^{p-1}, \quad p > 0 \text{ و } \lambda > 0$$

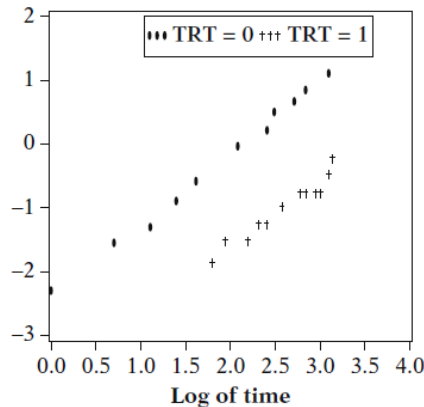
مانند مدل نمایی می‌توان با استفاده از ضرایب رگرسیونی  $\lambda$  را دوباره پارامتری کرد.  $p$  را پارامتر شکل می‌نامند که شکل و فرم تابع خطر را مشخص می‌کند. اگر  $p > 1$  باشد، تابع مخاطره با افزایش زمان افزایش می‌یابد و اگر  $p = 1$  باشد مخاطره ثابت بوده و مدل وایبل به مدل نمایی تبدیل می‌شود که در آن  $h(t) = \lambda$  خواهد بود. اگر  $p < 1$  باشد مخاطره در طول زمان کاهش می‌یابد. با اضافه شدن پارامتر شکل، مدل وایبل نسبت به مدل نمایی، که تابع مخاطره نسبتاً ساده‌ای دارد، دارای انعطاف‌پذیری بیشتری می‌باشد.

یک ویژگی منحصر به فرد مدل وایبل این است که اگر فرضیه AFT برای آن برقرار باشد فرضیه PH نیز برای آن برقرار خواهد بود (و بر عکس). این خاصیت زمانی برقرار است که  $p$  در سطوح مختلف متغیرهای کمکی تغییر نکند (یعنی  $p$  یک مقدار ثابت باشد). فرضیه PH با برآورد کردن نسبت مخاطره، به ما امکان مقایسه نرخ بین جوامع مختلف را می‌دهد. در حالی که فرضیه AFT با برآورد یک عامل شتاب، امکان توصیف اثر مستقیم مواجهه بر روی زمان بقا را فراهم می‌کند.

مدل وایبل یک ویژگی و خصوصیت کلیدی دیگر نیز دارد. در این مدل  $\log(-\log) S(t)$ ، دارای رابطه خطی با لگاریتم زمان است. این ویژگی، ارزیابی گرافیکی مناسب بودن مدل وایبل، به وسیله رسم  $\log(-\log)$  بقای کاپلان مایر در مقابل لگاریتم زمان، را امکان‌پذیر می‌سازد. اکنون چگونگی این ارتباط خطی را شرح می‌دهیم. با تابع بقای وایبل شروع می‌کنیم و از طرفین آن لگاریتم می‌گیریم. سپس در منفی ضرب کرده و دوباره از طرفین لگاریتم می‌گیریم. در این صورت خواهیم داشت:

$$S(t) = \exp(-\lambda t^p) \Rightarrow \ln[-\ln S(t)] = \ln(\lambda) + p \ln(t)$$

بنابراین برای مدل وایبل  $\ln(-\ln(S(t)))$  تابعی خطی از  $\ln(t)$  با شیب  $p$  و عرض از مبدأ  $\ln(\lambda)$  خواهد بود. اگر شیب مساوی ۱ باشد،  $t$  دارای توزیع نمایی است. مجدداً به داده‌های بهبودی برمی‌گردیم و مناسب بودن فرضیه وایبل را برای گروه‌های درمان ( $TRT=1$ ) و دارونما ارزیابی می‌کنیم. در زیر نمودار  $\ln[-\ln\hat{S}(t)]$  که در مقابل  $\ln(t)$  رسم شده است را مشاهده می‌کنید.



شکل (۷-۲)

در شکل (۷-۲) برای برآورد احتمالات بقا از روش کاپلان مایر استفاده شده است. هر دو نمودار به طور قوی نشان می‌دهند که توزیع وایبل برای این داده‌ها قابل قبول است. علاوه بر این خط‌ها نشان می‌دهند که شیب در هر دو گروه یکسان است (۲ نمودار موازی‌اند) که این یکسان بودن شیب‌ها بیان‌کننده برقراری فرضیه PH و AFT برای این داده‌ها است. اگر این شیب مساوی یک باشد ( $P=1$ )، زمان بقا از تابع نمایی پیروی می‌کند. خروجی‌های مدل وایبل که در آن برآوردهای پارامترها گزارش می‌شود شامل یک آزمون آماری برای فرضیه  $P=1$  که معادل  $\ln p=0$  است نیز می‌باشد (برای آزمون کردن فرضیه نمایی). خروجی مدل وایبل را در ادامه نشان خواهیم داد.

در زیر پنج نتیجه ممکن حاصل از رسم  $\ln[-\ln\hat{S}(t)]$  در مقابل  $\ln(t)$  برای دو یا چندین سطح از متغیرهای کمکی آورده شده است. نکته مهم این است که خطوط مستقیم از فرضیه وایبل و موازی بودن آنها از فرضیه PH حمایت می‌کنند. اگر منحنی‌ها موازی باشند اما مستقیم و راست نباشند فرضیه PH برقرار است اما وایبل برقرار نیست. تعیین اینکه آیا منحنی‌ها موازی هستند یا نه مشابه روشی است که در فصل سوم برای ارزیابی فرضیه PH در مدل کاکس داشتیم. حال اگر خطوط مستقیم بوده اما موازی نباشند فرضیه وایبل برقرار است اما فرضیه‌های AFT و PH پذیرفته نخواهند بود. موازی نبودن خطوط به معنی ثابت نبودن  $p$  در بین سطوح متغیرهای کمکی است. در ادامه همین فصل روشی را برای مدل‌بندی پارامتر شکل ( $p$ ) به عنوان تابعی از متغیرهای پیشگو،

بیان خواهیم کرد. اما فعلاً فرض می‌کنیم  $p$  ثابت است.

با رسم نمودار شکل (۷-۲) متوجه شدیم که برای متغیر درمان (TRT) فرضیه‌های وایبل، PH و AFT برقرار هستند. در اینجا فرم PH و سپس فرم AFT را برای مدل وایبل برازش می‌دهیم. تابع خطر وایبل به صورت زیر است. مدل PH وایبل به وسیله دوباره پارامتری کردن  $\lambda$  تعریف می‌شود.

$$h(t) = \lambda pt^{p-1} \text{ و } \lambda = \exp(\beta_0 + \beta_1 TRT)$$

نسبت خطر نیز با تقسیم تابع مخاطره  $TRT=1$  بر تابع مخاطره  $TRT=0$  به صورت زیر محاسبه می‌شود. توجه کنید که نتیجه به دست آمده در صورتی برقرار است که  $p$  دارای مقدار یکسانی برای  $TRT=0$  و  $TRT=1$  باشد در غیر این صورت زمان ( $t$ ) در عبارت HR حذف نمی‌شود (در این صورت فرضیه PH برقرار نخواهد بود).

$$HR (TRT = 1 \text{ در مقابل } TRT = 0) = \frac{\exp(\beta_0 + \beta_1)pt^{p-1}}{\exp(\beta_0)pt^{p-1}} = \exp(\beta_1)$$

در زیر خروجی برازش فرم PH مدل وایبل آورده شده است. در این جدول برآورد پارامترها برای ضریب TRT، و عرض از مبدأ (ستون ثابت‌ها) و سه فرم متفاوت پارامتر شکل  $(\ln p, 1/p, p)$  آورده شده است. برآورد ۱/۳۶۶ برای  $p$  پیشنهاددهنده افزایش خطر با افزایش زمان بقا است ( $\hat{p} > 1$ ).

_t	Coef.	Std. Err.	z	p >  z
trt	-1.731	.413	-4.19	0.000
_cons	-3.071	.558	-5.50	0.000
<hr/>				
/ln_p	.312	.147	2.12	0.034
<hr/>				
p	1.366	.201		
1/p	.732	.109		

$p$ -مقدار برای آزمون آماری  $H_0: \log(p) = 0$  مقدار ۰/۰۳۴ گزارش شده است که چون کمتر از ۰/۰۵ است فرض مساوی ۱ بودن  $p$  را رد می‌کنیم و در نتیجه مدل نمایی برای این داده‌ها مناسب نیست. نسبت خطر برآورد شده و فاصله اطمینان ۹۵ درصدی آن به صورت زیر محاسبه می‌شود. این برآورد و فاصله اطمینان نشان‌دهنده معنادار بودن اثر پیشگویی درمان است (فاصله اطمینان شامل ۱ نمی‌شود  $HR < 1$ ). این نتایج مشابه نتایجی است که از برازش مدل نمایی بر روی همین داده‌ها به دست آوردیم.

$$\widehat{HR} (TRT = 1 \text{ در مقابل } 0) = \exp(-1.731) = 0.18$$

$$95\%CI = \exp[-1.731 \pm 1.96(0.413)] = (0.08, 0.40)$$

در اینجا می‌خواهیم مدل PH کاکس و وایبل را با یکدیگر مقایسه کنیم. مدل PH کاکس با متغیر درمان به عنوان تنها پیشگوی مدل به صورت زیر است.

$$h(t) = h_0(t) \exp(\beta_1 TRT)$$

تنها پارامتری که برای این مدل برآورد می‌شود  $\beta_1$  است. در حالی که توزیع مخاطره پایه  $h_0(t)$  نیز نامعلوم باقی می‌ماند.

با کمی تغییر، مدل وایبل را نیز می‌توان به صورت حاصلضرب مخاطره پایه و  $\beta_1 TRT$  نوشت. در این صورت برای مشخص کردن خطر باید ۳ پارامتر  $\beta_0$ ،  $\beta_1$  و  $p$  را برآورد کنیم و در نهایت در این مدل می‌توان مخاطره پایه را برآورد نمود.

فرم AFT مدل وایبل نیز به صورت زیر محاسبه می‌شود و به وسیله دوباره پارامتری کردن  $\frac{1}{\lambda^{1/p}}$  می‌توانیم از متغیر پیشگو TRT برای مقیاس گذاری زمان در هر مقدار ثابت  $S(t)$  استفاده کنیم.

$$S(t) = \exp(-\lambda t^p)$$

$$t = [-\ln S(t)]^{1/p} \times \frac{1}{\lambda^{1/p}}$$

$$\text{اگر } \frac{1}{\lambda^{1/p}} = \exp(\alpha_0 + \alpha_1 RX) \rightarrow t = [-\ln S(t)]^{1/p} \exp(\alpha_0 + \alpha_1 TRT)$$

بنابراین برای هر مقدار ثابت  $S(t)=q$  خواهیم داشت:

$$S(t) = q \rightarrow t = [-\ln(q)]^{1/p} \times \exp(\alpha_0 + \alpha_1 TRT)$$

برای مثال برای میانه زمان بقای  $t_m$  که در آن  $q=0.5$  می‌باشد، داریم:

$$t_m = [-\ln(0.5)]^{1/p} \times \exp(\alpha_0 + \alpha_1 TRT)$$

عامل شتاب  $\gamma$  به وسیله نسبت زمان‌ها در  $S(t)=q$  برای  $TRT=1$  و  $TRT=0$  به دست می‌آید.

$$\gamma (TRT = 1 \text{ در مقابل } TRT = 0) \rightarrow \gamma = \frac{[-\ln(q)]^{1/p} \exp(\alpha_0 + \alpha_1)}{[-\ln(q)]^{1/p} \exp(\alpha_0)} = \exp(\alpha_1)$$

مانند فرم PH مدل وایبل مقدار به دست آمده برای  $\gamma$  وابسته به ثابت بودن  $p$  در سطوح متغیر درمان است در غیر این صورت مقدار  $\gamma$  به  $q$  وابسته خواهد بود. خروجی حاصل از برزش مدل AFT وایبل در زیر آورده شده است. برآوردها برای هر سه فرم پارامتر شکل  $(p)$  و  $(1/p)$  و  $\ln(p)$  مانند فرم PH گزارش شده‌اند.

._t	Coef.	Std. Err.	z	P >  z
trt	1.267	.311	4.08	0.000
._cons	2.248	.166	13.55	0.000
<hr/>				
/ln_p	.312	.147	2.12	0.034
<hr/>				
p	1.366	.201		
1/p	.732	.109		

برآورد عامل شتاب و فاصله اطمینان ۹۵ درصدی برای آن به صورت زیر محاسبه می‌شود.

$$\hat{\gamma}(TRT = 1 \text{ در مقابل } 0) = \exp(1.267) = 3.55$$

$$95\%CI = \exp[1.267 \pm 1.96(0.311)] = (1.93, 6.53)$$

نتایج نشان می‌دهند که میانه زمان بقا (یا هر کمیتی از زمان بقا) گروه درمان ۳/۵۵ برابر همین زمان بقا در گروه دارونما است (عامل شتاب ۳/۵۵). به یاد دارید در مدل نمایی که از فرضیه قوی ثابت بودن مخاطرات استفاده می‌کند، برآورد عامل شتاب ۴/۶۰ به دست آمد. ضرایب متناظر در فرم PH و AFT مدل وایبل برای ژامین متغیر کمکی دارای رابطه  $\beta_j = -\alpha_j p$  هستند. با پارامتری کردن  $\lambda$  در فرم PH و AFT این ارتباط را می‌توان بهتر مشاهده کرد. در این مثال داریم:

$$AFT: \lambda^{1/p} = \exp[-(\alpha_0 + \alpha_1 TRT)]$$

$$(1/p) \ln \lambda = -(\alpha_0 + \alpha_1 TRT) \rightarrow \ln \lambda = -p(\alpha_0 + \alpha_1 TRT)$$

$$PH: \lambda = \exp(\beta_0 + \beta_1 TRT) \rightarrow \ln \lambda = \beta_0 + \beta_1 TRT$$

در مدل نمایی که  $p=1$  است این ارتباط به صورت  $\beta_j = -\alpha_j$  خواهد بود.

در مثال بعد مدل لگ-لجستیک توضیح داده شده است. برخلاف مدل وایبل، تابع مخاطره در توزیع لگ-لجستیک ممکن است غیر یکنواخت باشد.

### مثال: لگ-لجستیک

توزیع لگ-لجستیک تنها دارای مدل AFT است و فرم PH ندارد. تابع مخاطره برای لگ-لجستیک در زیر آورده شده است.

$$h(t) = \frac{\lambda p t^{p-1}}{1 + \lambda t^p}, \quad p > 0 \text{ و } \lambda > 0$$



اگر  $p \leq 1$  باشد خطر در طول زمان کاهش می‌یابد و اگر  $p > 1$  باشد خطر تا یک نقطه ماکسیمم، افزایش و سپس کاهش می‌یابد. زمانی که  $(P > 1)$  است تابع خطر را تک مدی<sup>۱</sup> می‌نامیم. برخلاف مدل وایبل، یک مدل AFT لگ لجستیک، یک مدل PH نیست. بلکه AFT لگ لجستیک یک مدل شانس متناسب<sup>۲</sup> (PO) است. مدل بقای شانس متناسب مدلی است که در آن فرض می‌شود نسبت شانس در طول زمان ثابت باقی می‌ماند. مانند مدل خطر متناسب که فرض می‌کردیم نسبت مخاطره در طول زمان ثابت است.

شانس بقا در حقیقت شانس زنده ماندن بیشتر از  $t$  است و از تقسیم احتمال تجربه نکردن پیشامد تا زمان  $t$  بر احتمال رخداد پیشامد تا زمان  $t$  به دست می‌آید.

$$\frac{S(t)}{(1-S(t))} = \frac{P(T>t)}{P(T \leq t)}$$

شانس شکست نیز شانس رخداد پیشامد تا زمان  $t$  است که از معکوس کردن شانس بقا به دست می‌آید.

$$\frac{(1-S(t))}{S(t)} = \frac{P(T \leq t)}{P(T > t)}$$

تابع بقا  $(S(t))$  و تابع شکست  $(1-S(t))$  توزیع لگ لجستیک در زیر آورده شده‌اند.

$$S(t) = \frac{1}{1+\lambda t^p} \quad 1 - S(t) = \frac{\lambda t^p}{1+\lambda t^p}$$

همانطور که در زیر مشاهده می‌کنید شانس شکست در مدل لگ لجستیک مساوی  $\lambda t^p$  است.

$$\frac{(1-S(t))}{S(t)} = \frac{\left(\frac{\lambda t^p}{1+\lambda t^p}\right)}{\left(\frac{1}{1+\lambda t^p}\right)} = \lambda t^p$$

همچنین می‌توان مدل شانس متناسب لگ لجستیک را با دوباره پارامتری کردن  $\lambda$  برحسب عبارت‌هایی از متغیرهای پیشگو و پارامترهای گرسیونی به شکلی متفاوت نوشت که در ادامه این بخش به آن اشاره خواهیم نمود.

اگر از شانس شکست، لگاریتم بگیریم خواهیم داشت:

$$\log(\text{شانس شکست}) = \ln(\lambda t^p) = \ln(\lambda) + p[\ln(t)]$$

همانطور که مشاهده می‌کنید لگاریتم شانس شکست تابعی خطی از لگاریتم زمان با شیب  $p$  و

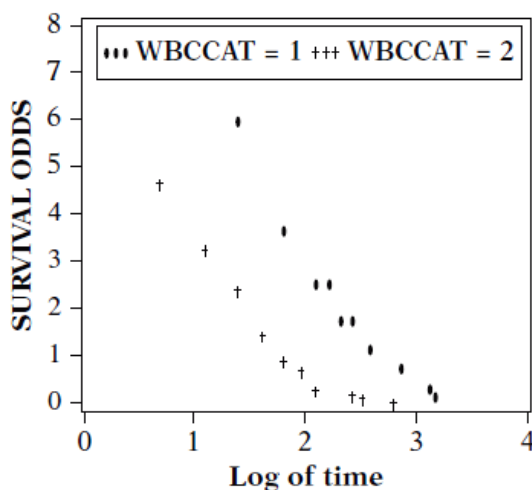
1. unimodal

2. proportional odds model

عرض از مبدأ  $\ln(\lambda)$  است. این ارتباط خطی ما را در ارزیابی گرافیکی مناسب بودن توزیع لگ لجستیک یاری می‌کند.

فرضیه لگ لجستیک را می‌توان به کمک رسم  $\ln \left[ \frac{S(t)}{1-S(t)} \right]$  در مقابل  $\ln(t)$  ارزیابی نمود. اگر زمان بقا از توزیع لگ لجستیک پیروی کند انتظار داریم که حاصل نمودار بالا یک خط مستقیم با شیب  $p$  باشد. برای توضیحات بیشتر مجدداً به مثال داده‌های بهبودی مراجعه می‌کنیم. این بار یک متغیر جدید را در نظر می‌گیریم. یک متغیر دو حالتی برای تعداد سلولهای سفید خون (WBCCAT) و آن را با مقادیر ۱ برای تعداد متوسط و ۲ برای تعداد بالا کدگذاری می‌کنیم. در شکل (۳-۷)، برای مقایسه دو گروه با تعداد سلولهای سفید خونی متوسط و بالا، نمودار لگاریتم شناس بقا (برآوردهای بقای کاپلان مایر) در مقابل لگاریتم زمان را رسم کرده‌ایم. همانطور که مشاهده می‌کنید تمام نقاط رسم شده برای  $WBCCAT=1$  بالاتر از نقاط رسم شده برای  $WBCCAT=2$  قرار دارند. اگر نقاط را به یکدیگر وصل کنیم تشکیل ۲ خط تقریباً مستقیم و موازی را می‌دهند (حداقل تا زمانی که شانس برآورد شده بقا به صفر برسد موازی و مستقیم هستند). توجه داشته باشید که  $\hat{S}(t)$  برآوردهای بقای کاپلان مایر هستند.

در این صورت که بپذیریم خطوط مستقیم هستند، فرضیه لگ لجستیک برقرار خواهد بود. همچنین اگر موازی بودن خطوط را نیز بپذیریم در حقیقت فرضیه شانس متناسب را پذیرفته‌ایم. از قبل می‌دانیم که اگر در یک مدل لگ لجستیک، فرضیه PO برقرار باشد، فرضیه AFT نیز برقرار خواهد بود.



شکل (۳-۷)

با توجه به مثال بالا و نمودار رسم شده سه نکته اصلی زیر را آموختیم.

۱. خط‌های مستقیم از فرضیه لگ لجستیک حمایت می‌کنند.
  ۲. منحنی‌های موازی از فرضیه PO حمایت می‌کنند.
  ۳. اگر فرضیه‌های لگ لجستیک و PO برقرار باشند، فرضیه AFT نیز برقرار خواهد بود.
- روش گرافیکی استفاده شده برای ارزیابی فرضیه لگ لجستیک شبیه تحلیل گرافیکی فرضیه وایبل است که قبلاً توضیح داده شده است. با این تفاوت که در اینجا فرضیه PO به جای فرضیه PH به وسیله موازی بودن خطوط بررسی می‌شود.
- اکنون می‌خواهیم یک مدل AFT لگ لجستیک را مورد بررسی قرار دهیم که متغیر تعداد سلول‌های سفید خون تنها متغیر پیشگوی آن است. همانطور که در بالا اشاره شد، متغیر تعداد سلول‌های سفید خون یک متغیر دو حالتی است که مقدار ۱ آن تعداد متوسط و ۲ آن تعداد زیاد سلول‌های سفید خون را نشان می‌دهد.

$$S(t) = \frac{1}{1+\lambda t^p} = \frac{1}{1+(\lambda^{1/p}t)^p}$$

$$t = \left[ \frac{1}{S(t)} - 1 \right]^{1/p} \times \frac{1}{\lambda^{1/p}}$$

مانند آنچه در دیگر مدل‌های AFT انجام می‌دادیم در اینجا نیز ابتدا  $t$  را بر حسب مقدار ثابتی از  $S(t)$  می‌نویسیم. سپس  $\frac{1}{\lambda^{1/p}}$  را مجدداً به صورت زیر پارامتری می‌کنیم.

$$\frac{1}{\lambda^{1/p}} = \exp(\alpha_0 + \alpha_1 WBCCAT)$$

$$t = \left[ \frac{1}{S(t)} - 1 \right]^{1/p} \times \exp(\alpha_0 + \alpha_1 WBCCAT)$$

با این کار ما از متغیر پیشگوی WBCCAT به عنوان مقیاس گذاری ضریبی از زمان برای هر مقدار ثابت از  $S(t)$  استفاده کردیم. اگر به جای  $S(t)$  هر احتمال ثابتی مانند  $q$  را قرار دهیم خواهیم داشت:

$$S(t) = q: t = [2 - 1]^{1/p} \times \exp(\alpha_0 + \alpha_1 WBCCAT)$$

برای پیدا کردن میانه زمان بقای  $t_m$  در عبارت بالا کافی است  $q=0.5$  را جایگذاری کنیم.

$$q = 0.5 \rightarrow t_m = [2 - 1]^{1/p} \times \exp(\alpha_0 + \alpha_1 WBCCAT)$$

عامل شکنندگی را نیز می‌توان به وسیله نسبت زمان‌های WBCCAT=1 و WBCCAT=2 برای

$S(t)=q$  محاسبه نمود که در نهایت مقدار آن  $\exp(\alpha_1)$  خواهد شد.

$$\gamma(WBCCAT = 2 \text{ در مقابل } WBCCAT = 1) = \frac{[q^{-1}-1]^{1/p} \exp(\alpha_0 + 2\alpha_1)}{[q^{-1}-1]^{1/p} \exp(\alpha_0 + \alpha_1)} = \exp(\alpha_1)$$

خروجی حاصل از برازش مدل AFT لگ لجستیک در زیر نشان داده شده است. همانطور که مشاهده می‌کنید ضریب WBCCAT مساوی ۰/۸۷۱- برآورد شده که با مقدار ۰/۰۰۳ p-value از نظر آماری معنادار است. توجه داشته باشید که نرم‌افزار Stata به جای p، معکوس آن یعنی  $\gamma = \frac{1}{p}$  را برآورد می‌کند. برای مثال در جدول زیر برآورد  $\frac{1}{p}$  مساوی ۰/۴۵۹ شده است. بنابراین برآورد p مساوی ۲/۱۸ می‌باشد.

_t	Coef.	Std. Err.	z	p> z
wbccat	-.871	.296	-2.94	0.003
_cons	3.495	.498	7.09	0.000
ln_gam	-.779	.164	-4.73	0.000
gamma	.459	.0756		

برآورد عامل شکنندگی  $\hat{\gamma}$  که از مقایسه WBCCAT=2 با WBCCAT=1 به دست می‌آید به صورت زیر محاسبه می‌شود.

$$\hat{\gamma} = \exp(\alpha_1) = \exp(-0.871) = 0.42$$

فاصله اطمینان ۹۵ درصدی آن نیز در زیر محاسبه شده است.

$$\exp[-0.871 \pm 1.96(0.296)] = (0.23, 0.75)$$

این نتایج پیشنهاد می‌دهند که زمان لازم برای خارج شدن از حالت بهبودی بیماران با تعداد سلول‌های خون سفید بالا در مقایسه با آن‌هایی که تعداد سلول‌های خون سفید متوسطی دارند به اندازه عامل برآورده شده ۰/۴۲ شتاب می‌گیرد و سریع‌تر اتفاق می‌افتد. به عبارت دیگر  $S_1(t) = S_2(0.42t)$  که  $S_1(t)$  و  $S_2(t)$  به ترتیب توابع بقا برای بیماران با تعداد سلول خون متوسط و بالا هستند. همچنین در یک مدل لگ لجستیک، شانس متناسب را می‌توان بر اساس  $\lambda$  پارامتری کرد. یادآوری می‌کنیم که شانس شکست در یک مدل لگ لجستیک به صورت زیر است.

$$\frac{(1-S(t))}{S(t)} = \frac{\left(\frac{\lambda t^p}{1+\lambda t^p}\right)}{\left(\frac{1}{1+\lambda t^p}\right)} = \lambda t^p$$

با قرار دادن  $\exp(\beta_0 + \beta_1 WBCCAT)$  به جای  $\lambda$  نسبت شانس حاصل از مقایسه WBCCAT=2 با WBCCAT=1 به صورت زیر محاسبه می‌شود.

$$\lambda = \exp(\beta_0 + \beta_1 WBCCAT)$$

$$OR (WBCCAT = 2 \text{ مقابل } WBCCAT = 1) = \frac{t^p \exp(\beta_0 + 2\beta_1)}{t^p \exp(\beta_0 + \beta_1)} = \exp(\beta_1)$$

مانند مدل وایبل، در مدل لگ لجستیک نیز برای زامین متغیر کمکی، ضرایب متناظر در مدل‌های PO و AFT دارای رابطه‌ی  $\beta_j = -\alpha_j p$  هستند. برآورد  $\alpha_1$  در مدل AFT مقدار  $0/871-$  و برآورد  $p$  مقدار  $2/18$  گزارش شده‌اند. بنابراین  $\hat{\beta}_1$  و  $\hat{OR}$  نیز به صورت زیر محاسبه خواهند شد.

$$\hat{a} = -0.871 \text{ و } \hat{p} = 2.18 \rightarrow \begin{cases} \hat{\beta}_1 = -(-0.871)(2.18) = 1.90 \\ \hat{OR} = \exp(1.90) = 6.69 \end{cases}$$

### شکل کلی تر مدل AFT

در زیر به طور خلاصه مدل‌های زمان شکست شتاب‌داری که در بخش‌های قبل داشتیم، آورده شده‌اند. این مدل‌ها با دوباره پارامتری کردن توابع بقا (و مخاطره) و برحسب عبارتهایی از پارامترها و متغیرهای پیشگو به دست آمده‌اند.

$$S(t) = \exp(-\lambda t) \rightarrow \begin{cases} AFT : \frac{1}{\lambda} = \exp(\alpha_0 + \alpha_1 TRT) \\ PH : \lambda = \exp(\beta_0 + \beta_1 TRT) \end{cases} \text{نمایی:}$$

$$S(t) = \exp(-\lambda t^p) \rightarrow \begin{cases} AFT : \frac{1}{\lambda^{1/p}} = \exp(\alpha_0 + \alpha_1 TRT) \\ PH : \lambda = \exp(\beta_0 + \beta_1 TRT) \end{cases} \text{وایبل:}$$

$$S(t) = \frac{1}{1 + \lambda t^p} \rightarrow \begin{cases} AFT : \frac{1}{\lambda^{1/p}} = \exp(\alpha_0 + \alpha_1 WBCCAT) \\ PH : \lambda = \exp(\beta_0 + \beta_1 WBCCAT) \end{cases} \text{لگ لجستیک}$$

یک مزیت نوشتن مدل‌ها به صورت بالا، تفسیر ساده‌تر و مشخص شدن ارتباط بین پارامترها برای هر توزیع است. به هر حال می‌توان یک حالت کلی‌تر را برای این مدل‌ها بیان نمود. می‌توان از مدل کاکس برای بیان حالت کلی‌تر مدل خطرهای متناسب استفاده کرد. در این بخش حالت کلی مدل AFT را بیان می‌کنیم. یک مدل AFT را با یک متغیر پیشگو (TRT) در نظر بگیرید که در آن T متغیر تصادفی زمان بقا است. این مدل را می‌توان در مقیاس لگاریتم و به صورت زیر نوشت.  $\varepsilon$  در فرمول زیر خطای تصادفی است که از توزیع خاصی پیروی می‌کند.

$$\ln(T) = \alpha_0 + \alpha_1 TRT + \varepsilon$$

بعضی توزیع‌ها برای مقیاس گذاری  $\varepsilon$ ، یک پارامتر اضافی مانند  $\delta$ ، نیز دارند. مدل شامل پارامتر اضافی را می‌توان به صورت زیر بیان نمود که در آن خطای تصادفی  $\varepsilon$  در پارامتر مقیاس  $\delta$  ضرب شده است.

$$\ln(T) = \alpha_0 + \alpha_1 TRT + \delta \varepsilon$$

اگر  $\varepsilon$  دارای توزیع نرمال استاندارد باشد و  $\delta \varepsilon = \alpha_0 + \alpha_1 TRT + \ln(T)$  در این صورت  $\ln(T)$  نیز دارای توزیع نرمال با میانگین  $\mu = \alpha_0 + \alpha_1 TRT$  و انحراف استاندارد  $\delta$ ، خواهد بود. در این حالت مدل ما شبیه یک رگرسیون خطی استاندارد خواهد شد. تفاوت اصلی بین برآزش این مدل بقا و رگرسیون خطی استاندارد، وجود مشاهدات سانسور شده در داده‌های بقا است.

$$\varepsilon \sim N(0,1) \rightarrow \ln(T) \sim N(\mu = \alpha_0 + \alpha_1 TRT, sd = \delta)$$

به طور کلی، برای سایر توزیع‌ها، میانگین و انحراف استاندارد  $\ln(T)$  مساوی  $\alpha_0 + \alpha_1 TRT$  نیست. به عبارت دیگر نباید همیشه فرض کنیم که میانگین  $\varepsilon$ ، صفر و انحراف استاندارد آن ۱ است و به این نکته توجه داشته باشید که تفسیر پارامترها وابسته به توزیع است. گاهی اوقات مدل با استفاده از  $\delta = \frac{1}{p}$  پارامتری می‌شود. در این صورت  $\frac{1}{p} \varepsilon$  جایگزین  $\delta \varepsilon$  خواهد شد.

$$\delta = \frac{1}{p} \rightarrow \ln(T) = \alpha_0 + \alpha_1 TRT + \frac{1}{p} \varepsilon$$

مدل AFT در مقیاس لگاریتمی، یک مدل جمعی است در حالی که با نوشتن آن بر حسب T به یک مدل ضربی تبدیل می‌شود. در حالت کلی مدل AFT بر حسب T به صورت زیر خواهد بود.

$$T = \exp\left(\alpha_0 + \alpha_1 TRT + \frac{1}{p} \varepsilon\right) = \exp[(\alpha_0 + \alpha_1 TRT)] \times \exp\left(\frac{1}{p} \varepsilon\right)$$

همچنین می‌توان عبارت تصادفی اولیه  $T_0$  را به صورت زیر محاسبه نمود و آن را عرض از مبدأ دانست. در حقیقت  $T_0$  متغیر تصادفی‌ای است که زمان بقای گروه دارونما را نشان می‌دهد (TRT=0).

$$T_0 = \exp(\alpha_0) \exp\left(\frac{1}{p} \varepsilon\right)$$

به طور خلاصه یک مدل AFT را می‌توان به وسیله دوسباره پارامتری کردن یک توزیع خاص یا با استفاده از حالت کلی‌تری که در بالا گفتیم بر حسب T یا  $\ln(T)$  نوشت. اگر T از یک توزیع وایبل پیروی کند،  $\ln(T)$  از توزیعی که توزیع مقدار مینیمم فرین<sup>۱</sup> نامیده

1. extreme minimum value distribution

می‌شود، پیروی خواهد کرد. به طور مشابه اگر  $T$  دارای توزیع لگ لجستیک یا لگ نرمال باشد،  $\ln(T)$  به ترتیب دارای توزیع لجستیک یا نرمال خواهد بود. همانطور که می‌دانید توزیع‌های لجستیک و نرمال دارای شکل مشابه و حول میانگین خود متقارن هستند.

### سایر مدل‌های پارامتری

در بخش‌های قبل مثال‌هایی از مدل‌های نمایی، وایبل و لگ لجستیک را بیان کردیم. در این بخش به طور خلاصه بعضی دیگر از مدل‌های بقای پارامتری را معرفی می‌کنیم.

مدل گامای تعمیم یافته، مدل بقای پارامتری‌ای است که توسط نرم‌افزارهای SAS و Stata قابل اجرا می‌باشد. توابع بقا و مخاطره برای این مدل پیچیده بوده و تنها می‌توان آن را به صورت عبارتهایی انتگرالی بیان نمود.

حضور سه پارامتر در مدل گامای تعمیم یافته باعث انعطاف پذیری بالای شکل این مدل شده است. توزیع‌های وایبل و لگ نرمال حالت‌های خاصی از توزیع گامای تعمیم یافته هستند.

مدل لگ نرمال نیز دارای توابع بقا و مخاطره پیچیده‌ای است که تنها می‌توان آن‌ها را به صورت عبارتهای انتگرالی بیان نمود. شکل توزیع لگ نرمال بسیار شبیه به توزیع لگ لجستیک بوده و نتایج به دست آمده از آنها مشابه است. با این تفاوت که اگر چه مدل لگ نرمال در خود یک مدل زمان شکست شتاب‌دار را جای می‌دهد، اما یک مدل شانس متناسب نیست.

ممکن است یک مدل پارامتری، یک مدل AFT نباشد. مدل گامپرتز<sup>۱</sup> یک مدل پارامتری خطرهای متناسب است در حالی که یک مدل AFT نیست. این مدل را می‌توان مشابه مدل PH کاکس نوشت. با این تفاوت که در این مدل مخاطره پایه، به عنوان مخاطره یک توزیع گامپرتز، شامل پارامتر شکل  $\gamma$  می‌باشد.

$$h(t) = [\exp(\gamma t)] \times \exp(\beta_0 + \beta_1 TRT) \rightarrow h_0(t) = \exp(\gamma t)$$

اگر  $\gamma > 0$  باشد  $\exp(h(t))$  در طول زمان افزایش می‌یابد و اگر  $\gamma < 0$  باشد  $\exp(h(t))$  در طول زمان کاهش می‌یابد و اگر  $\gamma = 0$  باشد مخاطره ثابت است و مدل گامپرتز به مدل نمایی تبدیل خواهد شد. مدل AFT یک مدل ضربی است (یعنی یک مقیاس ضربی از زمان شکست) که با گرفتن لگاریتم از آن به مدل جمعی تبدیل می‌شود.

$$T = \exp(\alpha_0 + \alpha_1 TRT + \varepsilon) = \exp(\alpha_0) \times \exp(\alpha_1 TRT) \times \exp(\varepsilon) \rightarrow \ln(T) =$$

1. Gompertz Model

$$\alpha_0 + \alpha_1 TRT + \varepsilon$$

یک مدل پارامتری جایگزین، تعریف یک مدل زمان شکست جمعی به صورت زیر می‌باشد که در آن به جای  $T, \ln(T)$  تابعی خطی از پارامترهای رگرسیونی است. با استفاده از زبان آماری می‌توانیم بگوییم که تابع پیوند لگاریتم از مدل زمان شکست بالا حذف شده است. مدل‌های پارامتری زیادی شامل یک پارامتر شکل اضافی (یا پارامتر فرعی) که فراتر از پارامترهای رگرسیونی است، می‌باشند. برای مثال مدل‌های وایبل و لگ لجستیک شامل پارامتر شکل  $p$  هستند. این پارامتر ثابت در نظر گرفته می‌شود و تحت تأثیر تغییر مقادیر متغیرهای پیشگو قرار نمی‌گیرد. یک روش پیشنهادی در این مدل‌ها نوشتن پارامتر شکل به صورت عبارتی از متغیرهای پیشگو و ضرایب رگرسیونی است. برای مثال در مدل وایبل زیر،  $\lambda$  و  $p$  به عنوان توابعی از وضعیت درمان (TRT) مدل‌بندی شده‌اند.

$$h(t) = \lambda p t^{p-1}$$

$$\lambda = \exp(\beta_0 + \beta_1 TRT) \quad \text{و} \quad p = \exp(\delta_0 + \delta_1 TRT)$$

اگر در روابط بالا  $\delta_1$  مخالف صفر باشد مقدار  $p$  به وسیله TRT تغییر می‌کند و  $t^{p-1}$  در نسبت خطر محاسبه شده برای TRT حذف نخواهد شد بنابراین فرضیه PH (همچنین AFT) نقض می‌شود. گاهی اوقات انتخاب مدل پارامتری مناسب برای داده‌ها مشکل است. در این فصل برای ارزیابی مدل‌های وایبل و لگ لجستیک روش‌های گرافیکی را مطرح کردیم. معیار اطلاع آکائیک<sup>۱</sup> یک روش دیگر را برای مقایسه برازش مدل‌های پارامتری، تحت توزیع‌های مختلف با استفاده از آماره (لگاریتم درستنمایی  $\times 2$ ) فراهم می‌کند.

### درستنمایی پارامتری

درستنمایی برای هر مدل پارامتری تابعی از داده‌های مشاهده شده و پارامترهای نامعلوم مدل است. فرم درستنمایی بر اساس تابع چگالی احتمال  $f(t)$  متغیر پیامد بنا شده است. زمانی که در مجموعه‌ی داده‌ها مشاهدات سانسور شده (مشاهداتی که برای آنها زمان دقیق پیامد مشخص نیست) وجود داشته باشد، داده‌های بقا پیچیده خواهند بود. سه نوع مشاهده سانسور شده داریم. سانسور شده از راست، سانسور شده از چپ و سانسور فاصله‌ای. سانسور راست: فرض کنید یک فرد پس از ۱۰ سال پیگیری، از دست رفته است و چون پیشامد

---

1. Akaike's information criterion



برای وی بعد از ۱۰امین سال رخ داده است، محقق نمی تواند زمان رخداد پیشامد را برای این فرد مشاهده کند. این فرد سانسور راست در ۱۰امین سال است. زیرا پیشامد بر روی خط زمان در سمت راست عدد ۱۰ رخ داده است ( $t > 10$ ).

سانسور چپ: فرض کنید فردی یک پیشامد را قبل از سال ۱۰ام تجربه کرده اما زمان دقیق رخداد پیشامد نامعلوم است. این فرد سانسور چپ در سال ۱۰ام می باشد ( $t < 10$ ).

سانسور فاصله‌ای: فرض کنید فردی یک پیشامد را بین ۸امین و ۱۰امین سال تجربه کرده اما زمان دقیق رخداد نامعلوم است. این مورد یک سانسور فاصله‌ای است ( $8 < t < 10$ ).

Right-censored:  $\frac{\quad | \quad X \quad}{10}$  time

Left-censored:  $\frac{X \quad | \quad \quad}{10}$  time

Interval-censored:  $\frac{\quad | \quad X \quad | \quad \quad}{8 \quad 10}$  time

جدول زیر مثالی از چگونگی فرمول‌بندی درست‌نمایی برای داده‌های پنج نفر است. فرض کنید  $f(t)$  تابع چگالی احتمال پیشامد مورد نظر باشد. پیشامد برای "علی" در زمان  $t=2$  اتفاق افتاده است. بنابراین سهم درست‌نمایی برای او  $f(2)$  خواهد بود. "حسن" در  $t=8$  سانسور راست شده است و احتمال اینکه پیشامد برای او بعد از  $t=8$  رخ دهد، با انتگرال  $\int_8^{\infty} f(t)dt$  به دست می آید. برای "رضا" نیز پیشامد در  $t=6$  اتفاق افتاده و سهم درست‌نمایی او نیز برابر  $f(6)$  خواهد شد. "مجید" در  $t=2$  سانسور چپ شده است و سهم درست‌نمایی او با انتگرال  $\int_0^2 f(t)dt$  محاسبه می شود. سرانجام "سعید" که یک سانسور فاصله‌ای بین  $t=4$  و  $t=8$  است، سهم درست‌نمایی برای او انتگرال  $f(t)$  از ۴ تا ۸ ( $\int_4^8 f(t)dt$ ) خواهد بود.

افراد	زمان رخداد پیشامد	سهم درست‌نمایی
علی	$t=2$	$f(2)$
حسن	$t > 8$ (سانسور راست)	$\int_8^{\infty} f(t)dt$

رضا	$t = 6$	$f(6)$
مجید	$t < 2$ (سانسور چپ)	$\int_0^2 f(t)dt$
سعید	$4 < t < 8$ (سانسور فاصله‌ای)	$\int_4^8 f(t)dt$

درست‌نمایی کل (L) از حاصلضرب سهم درست‌نمایی مستقل هر یک از افراد به دست خواهد آمد.

$$L = f(2) \times \int_2^{\infty} f(t)dt \times f(6) \times \int_0^2 f(t)dt \times \int_4^8 f(t)dt$$

فرمول درست‌نمایی بالا با استفاده از فرضیه ریسک‌های غیر رقابتی به دست آمده است. ریسک‌های رقابتی در فصل بعد به طور کامل معرفی خواهند شد. فرضیه دیگر، مستقل بودن سهم درست‌نمایی افراد از یکدیگر می‌باشد. فرضیه بالا به ما اجازه می‌دهد که درست‌نمایی کل را به صورت حاصلضرب درست‌نمایی‌های فردی بنویسیم.

سومین فرضیه این است که زمان پیگیری هر فرد پیوسته بوده و هیچ شکافی<sup>۱</sup> بین آن وجود نداشته باشد. برای مثال اگر فردی از مطالعه خارج شد دیگر به مطالعه برنگردد. اگر شکافی در زمان پیگیری وجود داشته باشد باید درست‌نمایی را برای در نظر گرفتن چنین سانسورهای اصلاح نمود. در مثال آخر ما هیچ تابع چگالی یا متغیر کمکی خاصی را در نظر نگرفتیم. حال فرض کنید که  $f(t)$  تابع چگالی توزیع وایبل بوده و متغیر پیشگوی وضعیت سیگار کشیدن نیز در مدل حضور دارد. متغیر پیشگو، دو حالتی در نظر گرفته شده است (۱=سیگاری، ۰=غیر سیگاری). توابع بقا و مخاطره وایبل در زیر نشان داده شده است.

$$h(t) = \lambda pt^{p-1} \text{ و } S(t) = \exp(-\lambda t^p)$$

به یاد داریم که تابع چگالی احتمال  $f(t)$  حاصلضرب توابع بقا و مخاطره می‌باشد.

$$f(t) = h(t)S(t) \rightarrow f(t) = \lambda pt^{p-1} \exp(-\lambda t^p)$$

$\lambda$  را با استفاده از فرم خطرهای متناسب مدل وایبل پارامتری می‌کنیم.

$$\lambda = \exp(\beta_0 + \beta_1 \text{SMOKE})$$

در زیر چگونگی طرح‌بندی داده‌ها برای نرم‌افزار SAS و برای مدل‌های پارامتری‌ای که شامل داده‌های سانسور شده از راست، چپ و فاصله‌ای هستند، آورده شده است. همانطور که مشاهده

1. gap

می‌کنید در این جدول دو متغیر زمان به نام‌های کران پایین و کران بالا تعریف شده‌اند. پیشامد برای "علی" در  $t=2$  اتفاق افتاده است، بنابراین در جدول زیر مقدار هر دو متغیر کران پایین و کران بالا برای آن برابر ۲ خواهد شد. برای "حسن" که در  $t=8$  ( $t < 8$ ) سانسور راست شده است، مقدار کران پایین ۸ و کران بالا گمشده در نظر گرفته می‌شود. "مجید" در  $t=2$  ( $t > 2$ ) سانسور چپ است، بنابراین مقدار کران پایین گمشده و مقدار کران بالا آن ۲ خواهد بود. "سعید" یک سانسور فاصله‌ای است با کران پایین ۴ و کران بالای ۸. "علی" و "سعید" سیگاری هستند در حالی که "حسن"، "رضا" و "مجید" غیر سیگاری هستند.

سیگاری	کران بالا	کران پایین	افراد
۱	۲	۲	علی
۰	-	۸	حسن
۰	۶	۶	رضا
۰	۲	-	مجید
۱	۸	۴	سعید

درستمایی کل برای مجموعه داده بالا و با استفاده از توزیع وایبل به صورت زیر محاسبه می‌شود.

$$\begin{aligned}
 L &= f(2) \times \int_8^{\infty} f(t) dt \times f(6) \times \int_0^2 f(t) dt \times \int_4^8 f(t) dt \\
 L &= \exp(\beta_0 + \beta_1) p(2)^{p-1} \exp(-\exp(\beta_0 + \beta_1) 2^p) \\
 &\quad \times \int_8^{\infty} \exp(\beta_0) p(t)^{p-1} \exp(-\exp(\beta_0) t^p) dt \\
 &\quad \times \exp(\beta_0) p(6)^{p-1} \exp(-\exp(\beta_0) 6^p) \times \\
 &\quad \int_0^2 \exp(\beta_0) p(t)^{p-1} \exp(-\exp(\beta_0) t^p) dt \\
 &\quad \times \int_4^8 \exp(\beta_0 + \beta_1) p(t)^{p-1} \exp(-\exp(\beta_0 + \beta_1) t^p) dt
 \end{aligned}$$

در حقیقت درستمایی کل، حاصلضرب درستمایی برای هر یک از افراد است. در مثال بالا درستمایی کل برای مجموعه داده‌ای کوچک (۵ نفر) محاسبه شد همین فرایند را می‌توان برای هر مجموعه داده دیگری تعمیم داد. پس از فرمول‌بندی درستمایی این سوال مطرح می‌شود که کدام مقدار از پارامترهای رگرسیونی،  $L$  را ماکزیمم می‌کند؟

برای ماکزیمم کردن درستمایی، مشتق جزئی  $Ln(L)$  را مساوی صفر قرار می‌دهیم و سیستم

معادلات زیر را حل می‌کنیم (به این معادلات، معادلات امتیاز<sup>۱</sup> گفته می‌شود) برآوردهایی از پارامتر  $(\hat{\beta}_1, \hat{\beta}_2, \hat{p}_1)$  که  $L$  را ماکزیمم کند، برآوردهای ماکزیمم درستتمایی هستند.

$$\frac{\partial \ln(L)}{\partial \beta_j} = 0 \quad j = 1, 2, \dots, N$$

### داده‌های سانسور فاصله‌ای

یک مزیت مدل‌های پارامتری در مقایسه با مدل کاکس این است که درستتمایی پارامتری به سادگی داده‌های سانسور شده از راست، چپ و فاصله‌ای را در برمی‌گیرد. در حالی که درستتمایی کاکس تنها داده‌های سانسور شده از راست را شامل می‌شود و به طور مستقیم از داده‌های سانسور چپ و فاصله‌ای استفاده نمی‌کند.

گاهی اوقات طراحی مطالعه به گونه‌ای است که مثلاً همه داده‌ها سانسور فاصله‌ای هستند. برای مثال مطالعه‌ای را در نظر بگیرید که در آن هر یک سال، یک بار کارگران برای بررسی علائم بیماری (پیشامد) معاینه می‌شوند. اگر پیشامد برای اولین بار در آغاز سال سوم کشف شده باشد در این صورت زمان دقیق رخداد پیامد، که بین دومین و سومین سال است، مشخص نخواهد شد. در این چارچوب سانسور چپ را می‌توان حالت خاصی از سانسور فاصله‌ای در نظر گرفت به طوری که صفر کران پایین این فاصله باشد. با استفاده از روش‌های توصیف شده در بخش قبلی، می‌توان مدل پارامتری را به سادگی بر روی داده‌ها برازش داد. ابتدا یک توزیع برای پیامد مشخص می‌شود  $(f(t))$ ، سپس سهم درستتمایی برای هر مورد با انتگرال‌گیری از  $f(t)$  در کل فاصله‌ای که برای فرد، پیشامد رخ داده است، محاسبه می‌گردد.

اگر همه داده‌ها سانسور فاصله‌ای باشند برای تحلیل آن‌ها می‌توان از رگرسیون دو حالتی (برای مثال رگرسیون لجستیک) استفاده کرد. برای مثال اگر فرد در آن فاصله بقا داشته باشد، متغیر پیامد کد صفر و اگر در طول آن فاصله پیشامد رخ داده باشد، کد یک می‌گیرد. این روش معمولاً زمانی مفید است که تعداد پیشامدها در هر فاصله زیاد باشد و محقق ترجیح دهد توزیع خاصی  $(f(t))$  را برای زمان بقای پیوسته در نظر نگیرد.

برای مثال یک مجموعه داده کوچک که شامل اطلاعات ۳ نفر است را در نظر بگیرید. برای فرد اول پیشامد در اولین فاصله، برای دومین فرد پیشامد در سومین فاصله و برای سومین فرد پیشامد

---

1. score equations

در دومین فاصله‌ی پیگیری رخ داده است. جدول داده‌ها در زیر نشان داده شده است. هر مشاهده نشان‌دهنده‌ی یک فاصله از زمان پیگیری است. این نوع طرح‌بندی امکان ثبت چندین مشاهده برای هر مورد را امکان‌پذیر می‌سازد. EVENT یک متغیر پیامد دو حالتی است. برای اولین فرد پیشامد در اولین فاصله رخ می‌دهد (EVENT=1)، بنابراین تنها یک مشاهده برای وی ثبت می‌شود. اما برای نفر دوم، چون در دو فاصله اول بقا داشته (EVENT=0) و پیشامد برای آن در فاصله سوم رخ داده، سه مشاهده ثبت شده است.  $D_1$  متغیری دو حالتی است. اگر مشاهده مربوط به اولین فاصله باشد کد ۱ و در غیر آن صورت کد ۰ را می‌گیرد. به طور مشابه  $D_2$  کد ۱ را برای فاصله دوم و  $D_3$  کد ۱ را برای فاصله سوم می‌گیرد.

SUBJECT	EVENT	D1	D2	D3	TR
1	1	1	0	0	1
2	0	1	0	0	0
2	0	0	1	0	0
2	1	0	0	1	0
3	0	1	0	0	1
3	1	0	1	0	1

TRT تنها پیشگوی مدل است، که مقدار ۱ آن درمان جدید و صفر دارونما را نشان می‌دهد. TRT را می‌توان به عنوان یک متغیر وابسته به زمان یا مستقل از زمان کدبندی کرد. در این مثال چون مقدار آن برای هر فرد در فواصل زمانی مختلف تغییر نمی‌کند، یک متغیر مستقل از زمان است. برای داده‌های بالا مدل لجستیکی که شامل سه متغیر ۲ حالتی  $D_i$ ،  $i=1,2,3$  و TRT باشد، به صورت زیر فرمول‌بندی می‌شود:

$$\text{logit } P(Y = 1) = \beta_1 D_1 + \beta_2 D_2 + \beta_3 D_3 + \beta_4 TRT$$

در این مدل باید توجه زیادی به تفسیر پارامترها داشت.

$\beta_1$ ، لگاریتم شانس رخ داد پیشامد در اولین فاصله برای گروه دارونما است و  $\beta_2$  لگاریتم شانس رخ داد پیشامد در دومین فاصله برای گروه دارونما به شرط بقا در اولین فاصله است.  $\beta_3$ ، لگاریتم شانس رخداد پیشامد در سومین فاصله برای گروه دارونما به شرط بقا در اولین و دومین فاصله است و سرانجام  $\beta_4$  لگاریتم نسبت شانس برای TRT می‌باشد.

در حقیقت متغیرهای دو حالتی  $D_i$ ،  $i=1,2,3$  همان نقشی را دارند که عرض از مبدأ در رگرسیون معمولی دارد و اندازه پیامد اولیه را برای حالتی که سایر پیشگوها صفر هستند بیان می‌کنند (مثلاً  $TRT=0$ ). در حالت کلی چون در اینجا مدل ما به جای عرض از مبدأ شامل ۳ متغیر ۲ حالتی است، اندازه اولیه برای هر فاصله ممکن است با دیگری متفاوت باشد.

در این مثال نسبت شانس که از مقایسه  $TRT=1$  با  $TRT=0$  به دست می‌آید، مساوی  $exp(\beta\varepsilon)$  است. همچنین این مدل از فرضیه نسبت‌های متناسب (PO)، که در آن فرض می‌شود نسبت شانس در طول زمان (یا حداقل انتهای هر فاصله) ثابت است، پیروی می‌کند. می‌توان این فرضیه را به وسیله قرار دادن عبارت برهم‌کنش (عبارت ضربی)  $TRT$  و دو متغیر دو حالتی مدل، آزمون کرد. اگر عبارت ضربی از نظر آماری معنادار شود فرضیه PO رد خواهد شد. با این حال اگر داده‌ها متناظر با فواصل به خصوصی پراکنده شده باشند، عملاً آزمون در این فواصل انجام نخواهد شد. رگرسیون لجستیک، تنها نوع رگرسیون دو حالتی نیست که ممکن است برای داده‌های سانسور فاصله‌ای در نظر گرفته شود. یک مدل دو حالتی دیگر، که در زیر نشان داده شده است، استفاده از تابع پیوند متمم  $(log - log)$  به جای تابع پیوند لجیت (logit) است که برای بیشتر خانواده‌های رگرسیون لجستیک قابل استفاده است.

$$\log(-\log[1 - P(Y = 1)]) = \beta_1 D_1 + \beta_2 D_2 + \beta_3 D_3 + \beta_4 TRT$$

در این مدل از تابع پیوند متمم log-log برای بیان  $\log[-\log(S(t))]$  به عنوان تابع خطی از پارامترهای رگرسیونی استفاده می‌شود. در مقابل، برای مدلی که از تابع پیوند لجستیک استفاده می‌کند، لگاریتم شانس شکست (یعنی، رخداد پیشامد) تابعی خطی از پارامترهای رگرسیونی است. مدل دو حالتی متمم log-log یک مدل خطرات متناسب است که در آن نسبت خطر حاصل از مقایسه  $TRT=1$  با  $TRT=0$  مساوی  $exp(\beta\varepsilon)$  می‌باشد.

یادآوری می‌کنیم که می‌توان از منحنی بقای log-log برای ارزیابی فرضیه PH در یک مدل کاکس استفاده کرد. اگر اثرات جمعی باشند (مثلاً منحنی  $TRT=1$  و  $TRT=0$  موازی باشند) در این صورت می‌توانیم فرض کنیم که فرضیه PH برقرار است. براساس همین ایده در یک مدل با تابع پیوند متمم log-log نیز اگر اثرات جمعی باشند فرض می‌شود که فرضیه PH در مقیاس log-log برقرار است (مثلاً مقایسه  $TRT=1$  با  $TRT=0$ ).

به صورت تئوری در تحلیل‌های بقا متغیر زمان رخداد پیشامد<sup>۱</sup> یک متغیر پیوسته در نظر گرفته می‌شود. در عمل متغیر زمان یک فاصله از زمان است. برای مثال اگر زمان اندازه‌گیری شده به ماه و رخداد پیشامد در ماه هفتم باشد، زمان رخداد پیشامد به صورت یک فاصله (ماه هفتم) ثبت می‌شود. تحلیل بقای گسسته، به تحلیل بقایی گفته می‌شود که در آن متغیر پیامد، چه به صورت تئوری و چه در عمل، گسسته باشد. برای مثال در یک مطالعه، زنانی که استفاده از قرص‌های جلوگیری از بارداری را متوقف کرده‌اند تا زمان بارداری مورد پیگیری قرار می‌گیرند. پیامد مورد نظر در این مطالعه، تعداد دوره‌های قاعدگی تا زمان بارداری تعریف شده است. چون طول دوره قاعدگی در بین زنان متفاوت است و هر زن در هر دوره قاعدگی تنها یک بار تخمک‌گذاری می‌کند (یعنی در هر دوره تنها یک بار فرصت بارداری دارد)، تعداد دوره‌های بارداری به جای زمان حاملگی به عنوان پیامد گسسته در نظر گرفته شده است. به طوری که تقسیم یک دوره به قسمت‌های کوچکتر مفهومی نخواهد داشت.

می‌توانیم رگرسیون دو حالتی را به همان روشی که برای پیامدهای سانسور فاصله‌ای توضیح دادیم، برای پیامدهای بقای گسسته نیز به کار ببریم. با این روش می‌توان آزمودنی‌ها را به عنوان بقا یافته در واحدهای گسسته بقا از زمان، مشابه مواردی که در فواصل پیوسته از زمان، بقا یافته‌اند در نظر گرفت؟

## مدل‌های شکنندگی<sup>۲</sup>

در این بخش حضور شکنندگی<sup>۳</sup> در یک مدل بقا را در نظر می‌گیریم. شکنندگی یک مولفه تصادفی است که برای محاسبه تغییرات مشاهده نشده طراحی می‌شود. شکنندگی، زمانی برای مدل در نظر گرفته می‌شود که تغییرات ایجاد شده توسط عوامل سطوح فردی توسط پیشگوهای مدل قابل اندازه‌گیری نباشد.

یک مدل بقا با متغیر پیوسته سن و متغیر دو حالتی وضعیت سیگار کشیدن، که تنها متغیرهای پیشگوی مدل هستند، را در نظر بگیرید. تحت این مدل تابع بقا برای یک سیگاری ۳۳ ساله به دو صورت نوشته می‌شود. اولین راه، به دست آوردن تابع بقا برای یک فرد سیگاری ۳۳ ساله و

---

1. time-to-event

2. Frailty Models

3. Frailty

راه دوم محاسبه میانگین برای جامعه بزرگ سیگاری‌های ۳۳ ساله است. حال فرض کنید مدل شامل یک مؤلفه شکنندگی باشد. تحت این مدل می‌توانیم توابع بقای مربوط به هر فرد را تصور کنیم. همچنین فرض کنید که "نادر" و "آرش" هر دو سیگاری و ۳۳ ساله هستند. در این صورت نه تنها ممکن است زمان شکست مشاهده‌شده‌ی آن‌ها با یکدیگر متفاوت باشد بلکه ممکن است تحت این مدل، تابع بقای فردی آن‌ها نیز متفاوت باشد. برای مثال ممکن است "نادر" با توجه به عامل‌های مشاهده‌نشده‌ای که برای تفاوت‌های سطوح فردی در توابع بقا و مخاطره وی محاسبه شده‌اند، نسبت به "آرش" شکننده‌تر باشد. این عامل‌های مشاهده نشده ممکن است شامل لایه‌ای اضافی از ناهمگنی‌ها باشند به طوری که موجب تغییرات بزرگی در زمان بقاها نسبت به آنچه که از مدل (مثلاً وایبل) بدون مؤلفه شکنندگی انتظار داریم، می‌شود.

شکنندگی  $\alpha$  یک اثر ضربی مشاهده نشده بر روی تابع خطر است که فرض می‌شود از توزیع خاصی مانند  $g(\alpha)$  ( $\alpha > 0$ ) با میانگین و واریانس  $\theta$  پیروی می‌کند. پارامتر  $\theta$  را با استفاده از داده‌ها برآورد می‌کنیم.

یک تابع خطر فردی که بر روی شکنندگی شرطی شده است را می‌توان به صورت زیر نوشت:

$$h(t|\alpha) = \alpha h(t)$$

همچنین با توجه به ارتباط بین توابع بقا و مخاطره، تابع بقای شرطی متناظر با  $h(t|\alpha)$  به صورت زیر به دست می‌آید.

$$S(t|\alpha) = S(t)^\alpha$$

افرادی با  $\alpha > 1$  در مقایسه با افرادی که شکنندگی یک دارند ( $\alpha = 1$ ) دارای مخاطره بیشتر و احتمال بقای کمتری هستند. به طور مشابه افرادی با  $\alpha < 1$  در مقایسه با افرادی که شکنندگی یک دارند ( $\alpha = 1$ ) دارای مخاطره کمتر و احتمال بقای بیشتری هستند.

با استفاده از مدل‌های شکنندگی می‌توانیم بین تابع بقای سطح فردی (یا شرطی  $S(t|\alpha)$ ) با تابع بقای جمعی (یا غیر شرطی  $S_U(t)$ ) که نشان‌دهنده‌ی حد متوسط در جامعه است، تمایز قائل شویم. هنگامی که توزیع شکنندگی  $g(\alpha)$  مشخص شد، می‌توان تابع بقای غیر شرطی را به صورت زیر محاسبه نمود:

$$S_U(t) = \int_0^\infty S(t|\alpha)g(\alpha)d\alpha$$

تابع مخاطره غیر شرطی متناظر آن نیز به صورت زیر محاسبه می‌شود.

$$h_U(t) = \frac{-d[S_U(t)]/dt}{S_U(t)}$$

از نظر تئوری هر توزیعی که برای  $\alpha > 0$  و با میانگین ۱ باشد برای توزیع شکنندگی قابل استفاده



است. اما نرم افزار Stata برای توزیع شکنندگی تنها از دو توزیع گاما و گوسین معکوس استفاده می کند. هر دو این توزیع ها، با میانگین ثابت ۱، بر اساس عبارت هایی از واریانس  $\theta$  پارامتری شده اند و نتایج یکسانی را تولید می کنند.

با استفاده از داده های سرطان ریه که در فصل ۵ داشتیم، مدل شکنندگی را بیشتر توضیح می دهیم. در این مثال مواجهه مورد نظر وضعیت درمان TX (درمان استاندارد=۱ و درمان آزمایشی = ۲) و متغیرهای کنترل، وضعیت عملکرد درمان (PERF) (یک متغیر پیوسته که دامنه ی آن از ۰ = بدترین تا ۱۰۰ = بهترین است)، مدت بیماری (DD)، سن (AGE) و درمان پیشین (PRIORTX) هستند. در این مثال پیامد مورد نظر، زمان تا رخداد مرگ (به روز) است. خروجی زیر حاصل برازش مدل PH وایبل بدون شکنندگی است که با استفاده از نرم افزار Stata انجام شده است (مدل ۱).

$$h(t) = \lambda pt^{p-1}$$

$$\lambda = \exp(\beta_0 + \beta_1 TX + \beta_2 PERF + \beta_3 DD + \beta_4 AGE + \beta_5 PRIORTX)$$

مدل (۱)

Weibull regression (PH form)  
Log likelihood = -206.20418

.t	Coef.	Std. Err.	z	p >  z
tx	.137	.181	0.76	0.450
perf	-.034	.005	-6.43	0.000
dd	.003	.007	0.32	0.746
age	-.001	.009	-0.09	0.927
priortx	-.013	.022	-0.57	0.566
_cons	-2.758	.742	-3.72	0.000
/ln_p	-.018	.065	-0.27	0.786
p	.982	.064		
1/p	1.02	.066		

با کنترل متغیرهای وضعیت عملکرد، مدت بیماری، سن و درمان پیشین، برآورد نسبت خطر حاصل از مقایسه TX=2 با TX=1 مقدار  $\exp(0/137) = 1/15$  گزارش شده است. در زیر جدول مدل (۱) برآورد پارامتر شکل  $0/982$  گزارش شده است که به معنی کاهش خطر در طول زمان می باشد. مدل دوم که خروجی آن را در زیر می بینید، در حقیقت همان مدل وایبل بالا (مدل ۱) است با

این تفاوت که مؤلفه شکنندگی برای این مدل در نظر گرفته شده است. در مدل ۲ فرض شده که شکنندگی دارای توزیع گاما با میانگین ۱ و واریانس  $\theta$  است. برآورد  $\theta$  در زیر جدول آورده شده است (۰/۸۶۱). واریانس صفر ( $\theta=0$ ) نشان‌دهنده این است که برای تحلیل داده‌ها نیازی به حضور مؤلفه شکنندگی در مدل نداریم. بنابراین با استفاده از آزمون نسبت درستمایی فرضیه  $\theta=0$  را آزمون می‌کنیم. در خروجی زیر مقدار آماره کای-دو با درجه آزادی یک و  $p$ -مقدار این آزمون گزارش شده است. در این مثال  $p$ -مقدار (تا سه رقم اعشار صفر) نشان‌دهنده وجود یک معناداری بالا است. در نتیجه مدل با شکنندگی، مدل مناسبی برای تحلیل این داده‌ها می‌باشد.

مدل (۲)

Weibull regression (PH form)

Gamma frailty

Log likelihood = -200.11338

_t	Coef.	Std. Err.	z	p >  z
tx	.105	.291	0.36	0.719
perf	-.061	.012	-5.00	0.000
dd	-.006	.017	-0.44	0.663
age	-.013	.015	-0.87	0.385
priortx	-.006	.035	-0.18	0.859
_cons	-2.256	1.100	-2.05	0.040
/ln_p	.435	.141	3.09	0.002
/ln_the	-.150	.382	-0.39	0.695
p	1.54	.217		
1/p	.647	.091		
theta	.861	.329		

Likelihood ratio test of theta = 0:

chibar2(01) = 12.18

Prob>=chibar2 = 0.000

اکنون این سوال مطرح می‌شود که چگونه برآورد پارامترها در مدل ۱ و ۲ متفاوت هستند. برای مثال برآورد پارامتر شکل در مدل ۲، ۱/۵۴ و در مدل ۱، ۰/۹۸۲ برآورد شده است. در نظر گرفتن شکنندگی در مدل، نه تنها بر روی مقادیر برآورد شده‌ی پارامترها تأثیر می‌گذارد بلکه تفسیر آنها را نیز پیچیده‌تر می‌کند.

بنابراین لازم است که قبل از توضیح درباره جزئیات چگونگی استنباط شکنندگی و تفسیر پارامترها درباره اختلافات کلیدی بین مدل ۱ و ۲ صحبت کنیم. مدل ۲ شامل یک پارامتر اضافی، یعنی واریانس شکنندگی است. توجه داشته باشید که در مدل دوم مقدار واقعی شکنندگی هر فرد برآورد نمی‌شود. همچنین برآورد ضرایب رگرسیونی و پارامتر شکل وایبل و تفسیر آنها در مدل ۲ با مدل ۱ متفاوت است. اکنون هر یک از نکات بالا را به طور کامل شرح می‌دهیم.

مدل دوم را یک مدل وایبل با مؤلفه‌ی شکنندگی که دارای توزیع گاما است را به صورت عبارت‌هایی از مخاطره فردی برای ژامین فرد در نظر گرفتیم. اگر  $\alpha_j$  نشان‌دهنده شکنندگی برای ژامین نفر باشد مخاطره فردی  $h_j(t|\alpha_j)$  را می‌توان به صورت زیر تعریف کرد.

$$h_j(t|\alpha_j) = \alpha_j = h(t) \quad j = 1, 2, \dots, n$$

که در آن  $h(t)$  تابع مخاطره وایبل است که براساس متغیرهای پیشگو و ضرایب رگرسیونی آنها پارامتری شده است.

در این مدل چون هر سطح از شکنندگی با سایر نقاط داده‌ها همبسته و مرتبط است، نمی‌توانیم برآوردی برای هر یک از  $\alpha_j$ ها به دست آوریم. اگر بخواهیم شکنندگی هر فرد را برآورد کنیم، تعداد پارامترهایی که باید برآورد شوند نسبت به تعداد مشاهدات خیلی بیشتر خواهند بود. بنابراین به جای آنها واریانس شکنندگی را برآورد می‌کنیم. توزیع گاما یک توزیع دو پارامتری است. از آنجایی که میانگین این مجموعه ۱ است برای آنکه توزیع شکنندگی مشخص شود کافی است واریانس توزیع را برآورد کنیم. با استفاده از مدل دوم، ضریب برآورد شده‌ی TX، ۰/۱۰۵، به دست آمد و  $\exp(0/105) = 1/11$  می‌باشد که این مقدار نسبت مخاطره برآورد شده برای دو فرد با شکنندگی یکسان را نشان می‌دهد، به طوری که یکی از آنها درمان استاندارد و دیگری درمان آزمایشی را دریافت کرده است (با کنترل سایر متغیرهای کمکی مدل). بنابراین در مدل دوم، برای برآورد نسبت مخاطره شرطی برای دو فرد با شکنندگی یکسان، می‌توانیم از برآوردهای ضرایب آنها استفاده کنیم.

یادآوری می‌کنیم که تابع خطر شرطی (سطوح فردی) را می‌توان به صورت زیر بیان کرد.

$$h(y|\alpha) = \alpha h(t)$$

فرض کنید که  $h_1(y|\alpha_1)$  و  $h_2(y|\alpha_2)$  توابع مخاطره شرطی برای افرادی است که به ترتیب درمان استاندارد و آزمایشی را دریافت کرده‌اند. با در نظر گرفتن این مطلب که سایر متغیرهای کمکی را کنترل کرده‌ایم، بنابراین برای دو فرد با شکنندگی یکسان می‌توان برآورد ضرایب را از مدل ۲ به منظور برآورد نسبت مخاطره‌های شرطی استفاده کرد.

برای وضوح بیشتر یادآوری می‌کنیم که سطح فردی یا شرطی تابع مخاطره می‌تواند به عنوان یک ضریب از  $h(t)$  بیان شود. حال فرض کنید  $h_1(t|\alpha_1)$  و  $h_2(t|\alpha_2)$  توابع مخاطره شرطی برای افراد با درمان استاندارد و آزمایشی به ترتیب در سطوح میانگین متغیرهای کمکی دیگر استفاده می‌شود. اگر نسبت  $h_2(t)$  به  $h_1(t)$  مساوی  $\exp(\beta_1)$  شود، نسبت  $h_2(t|\alpha_2)$  و  $h_1(t|\alpha_1)$  نیز مساوی  $\exp(\beta_1)$  خواهد شد اگر و تنها اگر ۲ فرد دارای شکنندگی یکسانی باشند ( $\alpha_1 = \alpha_2$ ).

$$TX = 1: h_1(t|\alpha_1) = \alpha_1 h_1(t)$$

$$TX = 2: h_2(t|\alpha_2) = \alpha_2 h_1(t)$$

$$\text{if } \frac{h_2(t)}{h_1(t)} = \exp(\beta_1) \rightarrow \frac{\alpha_1 h_2(t)}{\alpha_2 h_1(t)} = \exp(\beta_1) \leftrightarrow \text{if } \alpha_1 = \alpha_2$$

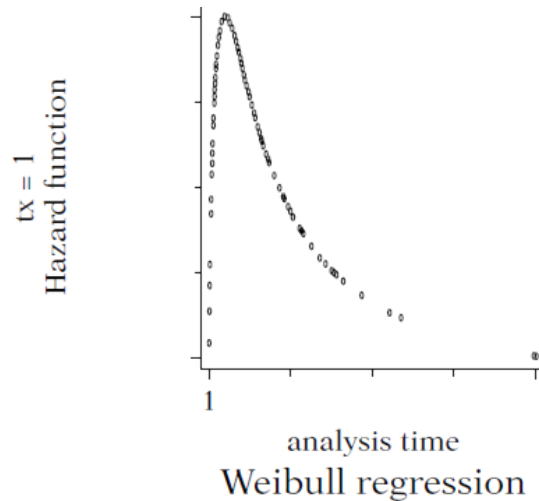
تفسیر دیگر  $\exp(\beta_1)$  (ضریب متغیر TRT است)، در نظر گرفتن آن به عنوان نسبت مخاطرات شرطی برای فردی مشابه است. به این معنی که می‌توان از آن برای برآورد اثر فردی، یکسان زمانی که درمان آزمایشی را به جای درمان استاندارد دریافت می‌کند، استفاده کنیم.

تفاوت دیگر مدل ۱ و ۲ در مقدار برآورد شده برای پارامتر شکل آنها است. مخاطره برآورد شده حاصل از مدل ۱ (بدون شکنندگی) در طول زمان کاهش می‌یابد  $\hat{p} < 1$  در حالی که مخاطره سطوح فردی برآورد شده حاصل از مدل ۲ در طول زمان افزایش می‌یابد زیرا  $\hat{p} > 1$ . به هر حال تفسیر پارامتر شکل در مدل دوم اندکی پیچیده‌تر است و باید به آن قبل از مقایسه مستقیم با مدل ۱ توجه بیشتری شود.

در مدل‌های شکنندگی، بین مخاطرات سطوح فردی و سطوح جمعی تفاوت قائل می‌شویم. اگر چه در مدل دوم مخاطرات برآورد شده سطوح فردی یا مخاطرات شرطی روند افزایشی دارند، اما مخاطرات برآورد شده سطوح جمعی یا مخاطرات غیر شرطی اکیداً صعودی نیستند. در این مدل مخاطرات غیر شرطی ابتدا روند افزایشی دارند و سپس به سمت صفر کاهش می‌یابند و در نتیجه اثر شکنندگی تک مدی خواهد بود.

در شکل (۷-۴) نمودار حاصل از مدل ۲ آورده شده است. این نمودار مخاطره غیر شرطی برآورد شده را برای درمان استاندارد ( $TX=1$ ) که با قرار دادن مقادیر میانگین سایر متغیرهای کمکی به دست آمده است را نشان می‌دهد. همانطور که مشاهده می‌کنید در این نمودار غیر تک مدی، مخاطره ابتدا افزایش و سپس کاهش می‌یابد. علی‌رغم اینکه مخاطره هر فرد افزایشی برآورد شده  $\hat{p}=1/54$ ، میانگین مخاطره کل جمعیت، به جای افزایشی، تک مدی می‌باشد. این اتفاق چگونه رخ

داده است؟



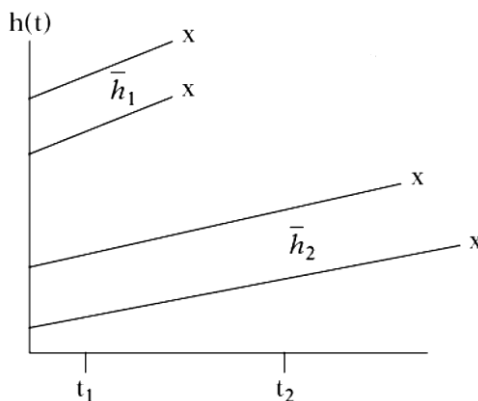
شکل (۷-۴)

جامعه از افرادی با سطوح مختلف شکنندگی تشکیل شده است. بیشتر افراد با شکنندگی بالا  $\alpha > 1$  دارای مخاطره بیشتری نیز هستند و امکان اینکه پیشامد برای آنها زودتر رخ دهد بیشتر است. اما با گذشت زمان در «گروه در معرض خطر» نسبت کسانی که شکنندگی فردی کمتری دارند  $\alpha < 1$  افزایش می‌یابد و همین امر باعث کاهش مخاطره میانگین جمعیت یا همان مخاطره غیر شرطی می‌شود.

برای بیشتر روشن شدن مطالب بالا به شکل (۷-۵) توجه کنید. این نمودار برای ۴ نفر که مخاطره فردی آن‌ها در طول زمان به صورت خطی افزایشی می‌یابد، رسم شده است. برای هر فرد مخاطره تا زمانی که پیشامد رخ داده، محاسبه شده است. دو نفر که دارای خطر بالاتری هستند بین زمان‌های  $t_1$  تا  $t_2$  شکست داشته‌اند (پیشامد برای آن‌ها رخ داده است) و دو فرد دیگر بعد از  $t_2$  شکست داشته‌اند. چون افراد بقا یافته بعد از  $t_2$ ، دارای شکنندگی کمتری نسبت به دو فرد قبلی (که زودتر شکست داشته‌اند) هستند، میانگین مخاطره برای دو فردی که در زمان  $t_2$  هنوز در معرض خطر هستند، از  $t_1$  تا  $t_2$  کاهش می‌یابد ( $\bar{h}_2 < \bar{h}_1$ ).

این ویژگی، که مخاطره غیر شرطی در طول زمان به دلیل اینکه نسبت بیشتری از گروه

در معرض خطر دارای شکنندگی کمتری هستند، کاهش می‌یابد را اثر شکنندگی<sup>۱</sup> می‌گویند.



شکل (۵-۷)

تابع خطر غیر شرطی  $h_U(t)$  با شکنندگی گاما در زیر آورده شده است.

$$h_U(t) = \frac{h(t)}{1 - \theta \ln[S(t)]}$$

اگر  $\theta = 0$  باشد  $h_U(t)$  با  $h(t)$  برابر خواهد شد و این برابری نشان‌دهنده‌ی عدم وجود شکنندگی در داده‌ها است. اکنون می‌خواهیم ببینیم که چگونه در یک مدل شکنندگی می‌توان مخاطره غیر شرطی را که دارای شکل تک مدی است، برآورد کرد.  $h(t)$  و  $S(t)$  نشان‌دهنده توابع بقا و مخاطره، بدون در نظر گرفتن شکنندگی برای مدل دوم هستند که با استفاده از توزیع وایبل محاسبه شده‌اند. اگر  $t=0$  آنگاه  $h_U(t)=h(t)$  که این تساوی در مدل ۲ موجب برآورد یک مخاطره افزایشی می‌شود. سپس به شرط آنکه  $\theta > 0$  هر چه  $t$  بزرگتر شود مخرج کسر بالا، بزرگتر شده و در نتیجه مقدار  $h_U(t)$  کاهش می‌یابد و به صفر نزدیک می‌شود. یعنی در بعضی از نقاط زمانی، جهت  $h_U(t)$  تغییر می‌کند.

یکی از نتایج اثر شکنندگی، نیاز به تفاوت قائل شدن بین نسبت مخاطره سطوح فردی و نسبت مخاطره سطوح جمعی است. زمانی که یک شکنندگی با توزیع گاما (یا گوسین معکوس) به مدل PH اضافه می‌شود دیگر برای مخاطرات سطوح جمعی، فرضیه PH برقرار نخواهد بود. برای دیدن این مطلب زمانی که شکنندگی دارای توزیع گاما است، فرض کنید  $h_{U1}(t)$  و

1. frailty effect

$h_{U2}(t)$  توابع مخاطره غیر شرطی ای باشند که به ترتیب برای درمان‌های استاندارد و آزمایشی و با کنترل سایر متغیرهای کمکی به دست آمده‌اند. نسبت این مخاطرات در زیر محاسبه شده است.

$$TX = 1: h_{U1}(t) = \frac{h_1(t)}{1 - \theta \ln[S_1(t)]}$$

$$TX = 2: h_{U2}(t) = \frac{h_2(t)}{1 - \theta \ln[S_2(t)]}$$

$$\frac{h_{U2}(t)}{h_{U1}(t)} = \frac{h_2(t)}{h_1(t)} \times \frac{1 - \theta \ln[S_1(t)]}{1 - \theta \ln[S_2(t)]}$$

اگر نسبت  $h_2(t)$  و  $h_1(t)$  مساوی  $\exp(\beta_1)$  باشد در این صورت نسبت مخاطرات غیر شرطی

به صورت زیر خواهد بود:

$$\frac{h_2(t)}{h_1(t)} = \exp(\beta_1) \rightarrow \frac{h_{U2}(t)}{h_{U1}(t)} = \exp(\beta_1) \times \frac{1 - \theta \ln[S_1(t)]}{1 - \theta \ln[S_2(t)]}$$

همانطور که مشاهده می‌کنید نسبت بالا تابعی از زمان است و تنها زمانی این نسبت مساوی  $\exp(\beta_1)$  می‌شود که  $t=0$  باشد. بنابراین چون نسبت مخاطرات غیر شرطی در طول زمان ثابت نیست فرضیه PH نقض می‌شود.

معمولاً نمودار بقا براساس میانگین کل برآورد می‌شود (برای مثال کاپلان مایر) زمانی که مدل PH را بدون شکنندگی در نظر می‌گیریم نیازی به تفاوت قائل شدن بین توابع شرطی و غیر شرطی نداریم و باید توجه داشته باشید که برای تفاوت قائل شدن بین آن‌ها احتیاج به در نظر گرفتن یک مدل شکنندگی داریم.

فرض کنید نمودار بقای log-log کاپلان مایر را جهت ارزیابی فرضیه PH برای متغیر درمان ( $TX=2$  در مقابل  $TX=1$ ) برآورد کرده‌ایم. همچنین فرض کنید که این نمودارها در شروع پیگیری موازی هستند اما با گذشت زمان به یکدیگر همگرا می‌شوند.

یک تفسیر این است که اثر درمان با گذشت زمان ضعیف می‌شود که براساس این تفسیر یک مدل PH مناسب نخواهد بود. تفسیر دیگر این است که اثر درمان با گذشت زمان ثابت باقی می‌ماند و نمودارها به دلیل ناهمگنی‌های مشاهده نشده، به یکدیگر همگرا شده‌اند. براساس این تفسیر یک مدل PH با شکنندگی مناسب خواهد بود.

از بخش‌های قبل همین فصل، به یاد داریم که مدل PH و ایل یک مدل AFT نیز هست و تنها تفاوت بین آن‌ها در نحوه پارامتری کردن است. در ادامه، فرم AFT مدل ۲ را نیز نشان خواهیم داد.

قبل از آن تابع بقای غیر شرطی‌ای را که دارای شکنندگی گاما است، در زیر می‌بینید.

$$S_U(t) = \int_0^{\infty} S(t|\alpha)g(\alpha)d\alpha = [[1 - \theta \ln S(t)]^{-1/\theta}]$$

مدل ۳ (فرم AFT مدل ۲) که به صورت عبارتی از تابع بقای غیر شرطی  $S_U(H)$  نوشته می‌شود، در زیر آورده شده است.

$$S_U(t) = [[1 - \theta \ln S(t)]^{-1/\theta}]$$

تابع بقای غیر شرطی، تابعی از  $S(t)$  (تابع بقای وایبل) می‌باشد.

$$S(t) = \exp(-\lambda t^p) \text{ (وایبل)}$$

$$\frac{1}{\lambda^{1/p}} = \exp(\alpha_0 + \alpha_1 TX + \alpha_2 PERF + \alpha_3 DD + \alpha_4 AGE + \alpha_5 PRIORTX)$$

خروجی مدل ۳ در زیر نشان داده شده که مشابه خروجی مدل ۲ است.

مدل (۳)

Weibull regression (AFT form)

Gamma frailty

Log likelihood = -200.11338

_t	Coef.	Std. Err.	z	P >  z
tx	-.068	.190	-0.36	0.721
perf	.040	.005	8.37	0.000
dd	.004	.009	0.44	0.661
age	.008	.009	0.89	0.376
priortx	.004	.023	0.18	0.860
_cons	1.460	.752	1.94	0.052
/ln_p	.435	.141	3.09	0.002
/ln_the	-.150	.382	-0.39	0.695
p	1.54	.217		
1/p	.647	.091		
theta	.861	.329		

Likelihood ratio test of theta = 0:

chibar2(01) = 12.18

Prob >= chibar2 = 0.000

پارامترهای  $\theta$  و  $p$  مانند مدل ۲ تعریف شده‌اند. تفاوت آن‌ها در این است که ضرایب



رگرسیون مشخص شده به وسیله مدل ۳ با استفاده از AFT پارامتری شده‌اند ((-p) در برآورد ضرایب PH حاصل از مدل ۲ ضرب می‌شود).  
عامل شتاب برآورد شده ۰/۹۳، اثر درمان (TX=2, TX=1) را بر روی دو نفر با سطوح شکنندگی یکسان و با کنترل سایر متغیرهای کمکی مقایسه می‌کند.

$$\hat{p} \left( TX = 2 \text{ مقابل } TX = 1 \right)$$

همچنین در تفسیر برآورد بالا می‌توان گفت برای فردی که درمان آزمایشی را به جای درمان استاندارد دریافت می‌کند میانه زمان بقا (یا هر سطح از تابع بقای فردی) به وسیله عامل برآورد شده ۰/۹۳ کاهش پیدا می‌کند. این برآورد پیشنهاد می‌کند که اثر درمان آزمایشی کمی مضرتر از اثر درمان استاندارد است. این در حالی است که ضریب برآورد شده برای TX معنادار نشده است (p-value=۰/۷۲).

یک تفاوت اساسی بین فرمول AFT و PH در مدل ۳ این است که اگر فرضیه AFT در سطوح فردی برقرار باشد آنگاه این فرضیه در سطوح جمعی و با استفاده از شکنندگی که دارای توزیع گاما (یا گوسین معکوس) است، نیز برقرار خواهد بود.

برای دیدن این مطلب برای شکنندگی گاما، فرض کنید  $S_{u_1}(t)$  و  $S_{u_2}(t)$  به ترتیب توابع بقای غیر شرطی برای درمان آزمایشی و استاندارد، با قرار دادن میانگین سطوح سایر متغیرهای کمکی در مدل می‌باشند.

$$S_{U_1}(t) = [1 - \theta \ln S_1(t)]^{-1/\theta}$$

$$S_{U_2}(t) = [1 - \theta \ln S_2(t)]^{-1/\theta}$$

همچنین فرض کنید  $\gamma$  عامل شتاب سطوح فردی برای درمان باشد. در این صورت  $S_1(t) = S_2(\gamma t)$  و بنابراین خواهیم داشت:

$$S_{U_1}(t) = [1 - \theta \ln S_1(t)]^{-1/\theta} = [1 - \theta \ln S_2(\gamma t)]^{-1/\theta} = S_{U_2}(\gamma t)$$

$$S_{u_1}(t) = S_{u_2}(\gamma t)$$

بنابراین برای مدلهایی با شکنندگی گاما اگر فرضیه AFT در سطح فردی برقرار باشد، این فرضیه در سطوح جمعی نیز برقرار خواهد بود. برآوردهای ضرایب به دست آمده از مدل ۳ را می‌توان در سطوح جمعی و سطوح فردی به طور مشابهی بکار برد. بنابراین تفسیر دیگر عامل شتاب برآورد شده برای درمان این است که درمان آزمایشی، زمان بقای میانه را در جامعه به وسیله عامل برآورد شده ۰/۹۳ کاهش می‌دهد. مدل ۲ و مدل ۳ مدل‌های یکسانی هستند اما به صورت متفاوتی پارامتری شده‌اند.

این مدل‌ها برآوردهای یکسانی را برای توابع بقا و مخاطره تولید می‌کنند. یادآوری می‌کنیم که تابع مخاطره غیر شرطی برآورد شده از این مدل شکنندگی، دارای شکل تک مدی است.

به طور مشابه مدل لگ لجستیک (لگ نرمال) که دارای تابع مخاطره تک مدی است را می‌توان بدون مؤلفه شکنندگی برازش دهیم.

درستمایی برای مدل ۳ را می‌توان با استفاده از تابع چگالی احتمال غیر شرطی فرمول‌بندی کرد. به طوری که  $f_U(t)$  حاصلضرب توابع بقا و مخاطره غیر شرطی باشد. برای این مدل درستمایی به شیوه‌ای مشابه با آنچه که در صفحات قبل همین فصل توضیح دادیم ساخته خواهد شد با این تفاوت که در درستمایی از  $f_U(t)$  به جای  $f(t)$  استفاده می‌کنیم. تفاوت اصلی در این درستمایی برآورد یک پارامتر اضافه‌ای مدل است (واریانس شکنندگی).

نوع دیگر مدل شکنندگی، مدل شکنندگی مشترک<sup>۱</sup> است. در این مدل فرض می‌شود که گروه‌هایی از افراد دارای شکنندگی مشترک هستند. برای مثال افرادی که از خانواده‌های یکسان هستند ممکن است با توجه به بعضی عوامل محیطی یا ژنتیکی دارای شکنندگی یکسانی باشند. در حالت کلی شکنندگی مشترک برای هر شباهتی در گروه‌های همسان، محاسبه و در نظر گرفته می‌شود. در حالی که قبلاً فرض می‌کردیم شکنندگی فردی (شکنندگی غیر مشترک) به طور مستقل بین افراد توزیع شده است.

اضافه کردن شکنندگی مشترک در یک مدل بقا، همان نقش اضافه کردن یک اثر تصادفی به مدل رگرسیون خطی، به عنوان راهی برای محاسبه همبستگی بین گروه‌های مختلف مشاهدات را دارد. برآورد پارامتر واریانس  $\theta$  در یک مدل شکنندگی مشترک را می‌توان به عنوان یک اندازه از درجه همبستگی در نظر گرفت. در این صورت  $\theta=0$  نشان‌دهنده وجود نداشتن همبستگی بین گروه‌ها است.

در یک مدل شکنندگی مشترک، تابع مخاطره شرطی برای  $k$ مین فرد از  $K$ مین گروه را می‌توان به صورت زیر تعریف کرد.

$$h_{jk}(t|\alpha_k) = \alpha_k h_{jk}(t) \rightarrow h_{jk}(t) = h(t|X_{jk}), j = 1, 2, \dots, n_k$$

که در آن  $h_{jk}(t)$  وابسته به متغیر کمکی هر فرد  $X_{jk}$  می‌باشد. توجه داشته باشید که شکنندگی

---

1. shared frailty model

$\alpha_k$ ، دارای زیرنویس  $k$  است نه  $j$ . این مطلب نشان می‌دهد که افرادی از گروه‌های یکسان، شکنندگی مشترکی دارند. برای مثال اگر افراد براساس خانواده گروه‌بندی شده باشند در این صورت فرض می‌شود افرادی از خانواده‌های یکسان دارای شکنندگی یکسانی هستند.

شکنندگی در یک مدل شکنندگی مشترک یا مدل شکنندگی غیر مشترک، اساساً یکسان است. در هر دو مدل، شکنندگی، یک اثر تصادفی است که برای محاسبه منبع تغییراتی، که شامل عامل‌های غیر قابل مشاهده یا پنهان است، در نظر گرفته می‌شود. با وجود این داده‌هایی که برای آن‌ها شکنندگی مشترک یا غیر مشترک استفاده می‌شود با یکدیگر متفاوت هستند. همچنین تفسیر اثرات و روش برآورد آن‌ها در دو مدل نیز متفاوت می‌باشد.

در مدل بدون شکنندگی مشترک، فرض می‌شود بقای یک فرد از بقای فرد دیگر حاضر در جامعه مورد مطالعه، مستقل است. اما در مدل‌های شکنندگی مشترک، بین افرادی که دارای شکنندگی یکسانی هستند، همبستگی وجود دارد.

شکنندگی مشترک روشی برای محاسبه همبستگی در داده‌ها است که این همبستگی ناشی از عوامل غیر قابل مشاهده‌ای است که درون هر گروه از افراد مشابه، مشترک هستند.

فرمول درستمایی برای مدل شکنندگی مشترک نسبت به فرمول درستمایی مدل شکنندگی غیرشرطی، پیچیده‌تر است. برای ساختن درستمایی شکنندگی مشترک، سهم غیرشرطی برای هر گروه از افراد به صورت جداگانه و به صورت انتگرال‌گیری از حاصلضرب  $g(\alpha)$  و سهم شرطی هر فرد فرمول‌بندی شده است. درستمایی کل نیز از حاصلضرب سهم درستمایی هر گروه به دست می‌آید. تا اینجا شکنندگی را در مدل‌های پارامتریک مورد بحث قرار دادیم. Stata به ما این امکان را می‌دهد که در یک مدل کاکس، شکنندگی مشترک را برای محاسبه همبستگی درون گروهی به کار ببریم. تابع مخاطره شرطی برای زامین نفر از  $k$  امین گروه به صورت زیر است.

$$h_{jk}(t|\alpha_k) = \alpha_k h_0(t) \exp(\beta X_{jk}) \quad j = 1, 2, \dots, n_k$$

در بالا فرض شده که مؤلفه شکنندگی دارای توزیع مشخصی است، حتی اگر توزیع بقیه مدل نامشخص باشد. در Stata تنها می‌توان توزیع گاما را برای شکنندگی در یک مدل کاکس در نظر گرفت.

اگر یک مؤلفه شکنندگی که دارای توزیع گاما است، به مدل کاکس اضافه شود، دیگر فرضیه PH برای مخاطره غیرشرطی برقرار نخواهد بود. در این چارچوب شکنندگی در مدل کاکس را می‌توان به عنوان یک منبع خطای تصادفی که سبب نقض فرضیه PH در سطح جامعه شده است

در نظر گرفت.

در این حالت باید در تفسیر برآوردهای ضرایب دقت زیادی داشت و به خاطر داشته باشیم که تنها می‌توان از آن‌ها برای تعیین برآوردهای نسبت مخاطره شرطی بر روی سطح یکسانی از شکنندگی استفاده کرد.

همچنین مدل‌های شکنندگی مشترک را می‌توان برای داده‌های پیشامد برگشت پذیر نیز به کار برد. این منطقی است که انتظار داشته باشیم رخ داد پیشامدهای چندگانه برای یک فرد در کل دوره پیگیری همبسته باشند. در این صورت برای به دست آوردن همبستگی درون فردی، گروه‌ها را مشاهدات رخ داده برای هر فرد، در نظر می‌گیریم. بنابراین در حالی که افراد متفاوت، شکنندگی‌های متفاوتی دارند مشاهدات چندگانه‌ای که برای یک فرد مشخص گزارش می‌شوند دارای شکنندگی مشترک خواهند بود.

تحلیل‌های بقا برای پیشامدهای برگشت پذیر را در فصل ۸ توضیح خواهیم داد. در فصل ۸ مثالی از مدل وایبل با شکنندگی مشترک که در داده‌های پیشامد برگشت پذیر بکار رفته است بیان خواهد شد.



## تحلیل بقای پیشامدهای برگشت‌پذیر

در این فصل درباره وقوع پیامدهایی صحبت خواهیم کرد که در طول زمان پیگیری ممکن است بیش از یک بار برای فرد رخ دهند. چنین پیشامدهایی را پیشامدهای برگشت‌پذیر<sup>۱</sup> می‌نامیم. برای تحلیل این نوع پیشامدها روش فرایندهای شمارشی<sup>۲</sup> (CP) را که در آن از مدل PH کاکس استفاده می‌شود، معرفی می‌کنیم. همچنین روش دیگری، که از مدل PH کاکس طبقه‌بندی شده<sup>۳</sup> (SC) و مدل شکنندگی برای تحلیل این داده‌ها استفاده می‌کند، را توضیح خواهیم داد.

### مثال‌هایی از داده‌های پیشامد برگشت‌پذیر

تاکنون فرض می‌کردیم که تنها یک بار امکان رخداد پیشامد مورد نظر برای هر فرد وجود دارد. اما در بسیاری از تحقیقات علمی پیشامد مورد نظر مرگ نیست و یک فرد ممکن است در طول مدت پیگیری، آن را چندین بار تجربه کند. در زیر مثال‌هایی از داده‌های پیشامد برگشت‌پذیر آورده شده است.

۱. عود بیماری و خارج شدن از حالت بهبودی برای دفعات متوالی در مطالعه‌ای که به منظور مقایسه درمان‌های مختلف بیماری سرطان خون انجام شده است.
۲. تکرار حملات قلبی در بیماران عروق کرونری که تحت درمان بیمارهای قلبی هستند.
۳. بازگشت تومور سرطان مثانه در یک مطالعه همگروهی تصادفی شده که در آن بیماران

---

1. recurrent events

2. Counting Process approach

3. Stratified Cox (SC) PH model

به یکی از دو گروه درمان اختصاص داده شده‌اند.

۴. پیشامدهای چندگانه تضعیف‌تیزی در بیمارانی که ماهیچه اولیه آنها از بین رفته است و از نظر بالینی هر تکرار پیشامد نسبت به پیشامد قلبی، مرحله‌ی پیشرفته‌تری از بیماری در نظر گرفته می‌شود.

پیشامد مورد نظر محقق در هر یک از مثال‌های بالا متفاوت است با این حال در همه آنها امکان رخداد بیش از یک بار آن برای هر فرد، وجود دارد. یک هدف مشترک و منطقی برای چنین داده‌هایی تعیین ارتباط بین پیشگوها با نرخ برگشت‌پذیری پیشامدها به طوری است که امکان رخداد چندین پیشامد برای هر فرد وجود داشته باشد.

در مثال بیماران سرطان خون ممکن است این سؤال مطرح شود که آیا تعداد برگشت و عود بیماری برای فردی که در یکی از گروه‌ها قرار دارد، دارای نرخ بالاتری نسبت به سایر گروه‌ها است؟ اگر پیشامد برگشت‌پذیر حمله قلبی باشد برای مثال ممکن است این سؤال مطرح شود که آیا تعداد تجربه حمله قلبی در سیگاری‌ها دارای نرخ بالاتری نسبت به غیر سیگاری‌ها است؟

در دو مثال بالا فرض کردیم که همه پیشامدها از یک نوع هستند و تفاوتی با یکدیگر ندارند. یعنی، پیشامدهای رخ داده برای یک فرد مشخص، بدون در نظر گرفتن شدت یا مرحله بیماری، یکسان تعریف شده‌اند. همچنین در این مثال‌های ترتیب رخداد پیشامدها برای محقق مهم نیست.

برای مثال، تکرار حملات قلبی را پیشامدهای یکسانی تلقی می‌کنیم. به عبارت دیگر بین حملات اول، دوم، سوم و غیره تفاوت قائل نمی‌شویم. در مثال سوم، هدف مقایسه نرخ کلی عود تومور بدون در نظر گرفتن ترتیب یا نوع تومور، است. اما در مثال آخر که مربوط به تیز بینی چشم است، دو پیشامد متفاوت هستند و پیشامد دوم مرحله پیشرفته‌تری از بیماری است.

در نتیجه ممکن است محقق در داده‌های برگشت‌پذیر برای هر یک از پیشامدهای مرتب شده تحلیل‌های جداگانه‌ای را انجام دهد و یا همه پیشامدها را یکسان در نظر بگیرد و از هر دو روش برای تحلیل داده‌ها استفاده کند.

تحلیل داده‌های برگشت‌پذیر وابسته به این است که آیا همه پیشامدهای تکرارشونده برای یک فرد مشخص، یکسان فرض می‌شوند یا خیر؟ تحلیل داده‌های برگشت‌پذیر زمانی که پیشامدهای تکرارشونده برای یک فرد، یکسان در نظر گرفته می‌شوند با زمانی که هر یک از پیشامدهای تکرارشونده شامل رده‌ها یا ترتیب‌های مختلف بیماری هستند (که در این صورت نوع و ترتیب رخداد آنها نیز مهم است) متفاوت خواهد بود.

روشی که با فرض یکسان بودن پیشامدهای تکرارشونده، برای تحلیل داده‌های برگشت‌پذیر استفاده می‌شود را روش فرایندهای شمارشی می‌نامند. زمانی که در تحلیل پیشامدهای برگشت‌پذیر رده‌ها یا ترتیب‌های مختلف بیماری مهم باشد، یک روش پیشنهادی، استفاده از مدل‌های کاکس طبقه‌بندی شده (SC) است. در این فصل تمرکز بیشتر ما بر روی روش فرایندهای شمارشی (CP) است اما در انتهای این فصل اشاره مختصری به روش کاکس طبقه‌بندی شده نیز خواهیم داشت.

### مثالی از فرایندهای شمارشی

قبل از آنکه روش فرایندهای شمارشی را در حالت کلی معرفی کنیم این روش را با استفاده از یک مثال فرضی توضیح می‌دهیم. به جدول (۸-۱) توجه کنید. در این جدول مشاهدات مربوط به "نادر" و "آرش" ثبت شده است. فرض کنید این مشاهدات مربوط به یک کارآزمایی بالینی است که برای مقایسه دو نوع درمان تومور سرطان مثانه انجام شده است.

جدول (۸-۱)

گروه درمان	رخداد پیشامد	فاصله زمانی
۱	۱	۰ تا ۳
۱	۱	۳ تا ۹
۱	۱	۹ تا ۲۱
۱	۰	۲۱ تا ۲۳
۰	۱	۰ تا ۳
۰	۱	۳ تا ۱۵
۰	۱	۱۵ تا ۲۵

"نادر" برگشت و عود تومور سرطان مثانه را در ماه‌های ۳، ۹ و ۲۱ تجربه کرده اما در ماه ۲۳ برگشت تومور نداشته است (بعد از ماه ۲۳ پیگیری متوقف شده). "نادر" درمان با کد یک را دریافت نموده است. "آرش" نیز برگشت و عود تومور سرطان مثانه را در ماه‌های ۳، ۱۵ و ۲۵ داشته و بعد از ماه ۲۵ پیگیری برای وی انجام نشده است. "آرش" درمان با کد صفر را دریافت کرده است. "نادر" سه پیشامد یکسان را در طول دوره پیگیری و تا ماه ۲۳م و "آرش" نیز سه پیشامد را در طول دوره پیگیری و تا ماه ۲۵م تجربه کرده‌اند.



زمان بقای سه پیشامد رخ داده برای "نادر" با زمان بقای سه پیشامد رخ داده برای "آرش" متفاوت است. مدت پیگیری برای "نادر" بعد از آخرین پیشامد ۲ ماه دیگر ادامه داشته در حالی که پیگیری "آرش" بعد از وقوع آخرین پیشامد متوقف شده است.

	نادر	آرش
پیشامد برگشت پذیر	۳	۳
مدت زمان پیگیری	۲۳ ماه	۲۵ ماه
زمان پیشامدها از شروع پیگیری	۲۱,۹,۳	۲۵,۱۵,۳
ماه‌های اضافی پیگیری بعد از آخرین پیشامد	۲ ماه	۰ ماه

جدول (۲-۸) چگونگی وارد کردن داده‌ها جهت تحلیل به وسیله نرم‌افزارهای کامپیوتری و انجام روش فرایندهای شمارشی را نشان می‌دهد.

جدول (۲-۸)

افراد	تعداد فواصل	زمان شروع	زمان پایان	وضعیت رخداد پیشامد	گروه درمان
نادر	۱	۰	۳	۱	۱
نادر	۲	۳	۹	۱	۱
نادر	۳	۹	۲۱	۱	۱
نادر	۴	۲۱	۲۳	۰	۱
آرش	۱	۰	۳	۱	۰
آرش	۲	۳	۱۵	۱	۰
آرش	۳	۱۵	۲۵	۱	۰

در جدول (۲-۸) تعداد سطر مربوط به یک نفر، متناظر است با تعداد فواصل زمانی‌ای که پیشامد در آن فاصله زمانی رخ داده به همراه فاصله زمانی که پیگیری بدون آنکه پیشامدی رخ دهد، ادامه یافته است. طرح‌بندی داده‌ها برای استفاده از روش فرایندهای شمارشی با سایر طرح‌بندی داده‌ها که تا اینجا به کار می‌بردیم متفاوت است. همانطور که در جدول (۲-۸) مشاهده می‌کنید هر سطر داده‌ها برای یک فرد مشخص، شامل زمان شروع و زمان پایان فاصله زمان پیگیری است. در سایر طرح‌بندی‌ها که پیشامدهای برگشت پذیر نداشتیم، فقط زمان پایان (زمان بقا) در جدول ثبت می‌شد.

توجه کنید که اگر در مثال فرضی فرد سومی مانند "سعید" حضور داشت که در مدت پیگیری تنها یک پیشامد برای وی رخ داده بود و برای مدت بیشتری پیگیری نشده بود تنها یک سطر اطلاعات

برای او در جدول ثبت می‌شد. همچنین برای یک فرد مانند "علی" اگر در طول دوره پیگیری بدون آنکه پیشامدی برای او رخ داده باشد، سانسور شود، تنها در یک سطر اطلاعات مربوط به وی ثبت خواهد شد.

گروه درمان	وضعیت رخداد پیشامد	زمان پایان	زمان شروع	تعداد فواصل	افراد
۰	۱	۱۷	۰	۱	سعید
۱	۰	۱۲	۰	۱	علی

### طرح‌بندی داده‌ها در حالت کلی: روش فرایندهای شمارشی

در حالت کلی طرح‌بندی داده‌ها در روش فرایندهای شمارشی برای مجموعه داده‌ای که شامل  $N$  نفر است، به صورت جدول (۳-۸) خواهد بود. در این جدول برای  $i$  امین فرد  $I_i$  پیشامد برگشت‌پذیر ثبت شده است.  $S_{ij}$  نشان‌دهنده وضعیت رخداد پیشامد ( $=1$  شکست و  $=0$  سانسور) برای  $i$  امین فرد در  $i$  امین فاصله زمانی است.  $t_{ij0}$  و  $t_{ij1}$  به ترتیب نشان‌دهنده زمان‌های شروع و پایان برای  $i$  امین فرد در  $i$  امین فاصله زمانی هستند.  $X_{ijk}$  نیز مقدار  $k$  امین پیشگو برای  $i$  امین فرد در  $i$  امین فاصله زمانی را نشان می‌دهد.

جدول (۳-۸)

افراد (i)	فواصل (j)	وضعیت ( $d_{ij}$ )	شروع ( $t_{ij0}$ )	پایان ( $t_{ij1}$ )	پیشگوها ( $X_{ij1} \dots X_{ijp}$ )
1	1	$d_{11}$	$t_{110}$	$t_{111}$	$X_{111} \dots X_{11p}$
1	2	$d_{12}$	$t_{120}$	$t_{121}$	$X_{121} \dots X_{12p}$
.	.	.	.	.	.
.	.	.	.	.	.
1	$r_1$	$d_{1r_1}$	$t_{1r_1 0}$	$t_{1r_1 1}$	$X_{1r_1 1} \dots X_{1r_1 p}$
.	.	.	.	.	.
i	1	$d_{i1}$	$t_{i10}$	$t_{i11}$	$X_{i11} \dots X_{i1p}$
i	2	$d_{i2}$	$t_{i20}$	$t_{i21}$	$X_{i21} \dots X_{i2p}$
.	.	.	.	.	.
.	.	.	.	.	.
i	$r_1$	$d_{ir_1}$	$t_{ir_1 0}$	$t_{ir_1 1}$	$X_{ir_1 1} \dots X_{ir_1 p}$
.	.	.	.	.	.
N	1	$d_{N1}$	$t_{N10}$	$t_{N11}$	$X_{N11} \dots X_{N1p}$
N	2	$d_{N2}$	$t_{N20}$	$t_{N21}$	$X_{N21} \dots X_{N2p}$
.	.	.	.	.	.
.	.	.	.	.	.
N	$r_N$	.	$t_{Nr_N 0}$	$t_{Nr_N 1}$	$X_{Nr_N 1} \dots X_{Nr_N p}$

لازم نیست که تعداد فواصل زمانی یا تعداد پیشامدهای برگشت پذیر برای افراد مختلف یکسان باشد. اگر در آخرین فاصله زمانی وضعیت فرد سانسور شده باشد ( $s_{ij}=0$ ) تعداد پیشامدهای برگشت پذیر برای این فرد برابر است با  $r_i-1$  و این در حالی است که در طرح بندی های قبلی فواصل زمانی معمولاً با یک شکست به پایان می رسیدند ( $s_{ij}=1$ ). همچنین در این طرح بندی ممکن است زمان های شروع و پایان برای افراد مختلف متفاوت باشند. مانند دیگر داده های بقا، متغیرهای کمکی ( $X$ ها) برای یک فرد مشخص ممکن است وابسته به زمان یا مستقل از زمان باشند. برای مثال اگر یکی از  $X$ ها، جنسیت باشد (زن = ۱، مرد = ۰) مقادیر این متغیر برای یک فرد مشخص در تمام فواصل زمانی مشاهده شده همگی ۱ یا همگی ۰ خواهد بود. اما اگر  $X$  متغیر دیگر مانند اندازه ای از میزان استرس روزانه باشد مقدار آن ممکن است برای یک فرد مشخص در فواصل زمانی دارای تغییراتی گردد.

وجود ستون دوم (فاصله  $z$ ) برای تحلیل CP لازم نیست اما برای سایر روش هایی که در ادامه فصل مطرح خواهند شد، لازم می باشد.

اکنون به مثالی که جدول (۸-۴) برای آن کامل شده است توجه کنید. این جدول مربوط به مشاهدات ۲۶ نفر که از مطالعه عود (برگشت) تومور سرطان مثانه به دست آمده است، می باشد. داده های وارد شده اطلاعات مربوط به ۸۶ بیمار است که هر یک از بیماران تا نهایتاً ۶۴ ماه پیگیری شده اند.

پیشامد برگشت پذیری که در این مثال مورد تحلیل قرار می گیرد عود و برگشت تومور سرطان مثانه بعد از انجام عمل جراحی است. هر تکرار، یک تومور جدید بعد از برداشتن هر تجربه قبلی، در نظر گرفته شده است. حدود ۲۵٪ از ۸۶ بیمار ۴ پیشامد را تجربه کرده اند. متغیر مواجهه مورد نظر در این مثال داروی وضعیت درمان ( $tx$ ) است (داروها = ۰ و درمان با  $thiotepa$  = ۱). در این جدول متغیرهای کمکی (تعداد تومور ( $num$ ) و اندازه تومور ( $size$ ) به سانتی متر) نیز فهرست شده اند.

در مقاله ای که توسط وی<sup>۱</sup>، لین<sup>۲</sup> و وایسفلد<sup>۳</sup> نوشته شده از یک روش متفاوت تحلیل (که

- 
1. wei
  2. Lin
  3. Weissfeld

فصل هشتم: تحلیل بقای پیشامدهای برگشت پذیر ۲۰۳

روش حاشیه‌ای<sup>۱</sup> نامیده می‌شود) که نیازمند طرح‌بندی متفاوت داده‌ها است، استفاده شده است. در ادامه این فصل روش حاشیه‌ای و طرح‌بندی متناظر آن را توضیح خواهیم داد. همانطور که در داده‌های جدول (۴-۸) مشاهده می‌کنیم ۱۶ نفر (شماره‌های ۲۲، ۲۱، ۲۰، ۱۸، ۱۷، ۱۱، ۹، ۸، ۷، ۶، ۵، ۴، ۳، ۲، ۱ و ۲۳) پیشامد برگشت پذیر ندارند (تکرار پیشامد ندارند)، ۴ نفر ۲ پیشامد برگشت پذیر (شماره‌های ۱۹، ۱۲، ۱۰، ۲۴ و ۴) ۳ پیشامد برگشت پذیر (شماره‌های ۱۶، ۱۴، ۱۳ و ۲۵) و سرانجام ۲ نفر (شماره‌های ۱۵ و ۲۶) نیز ۴ پیشامد برگشت پذیر دارند.

علاوه بر این ۹ نفر (شماره‌های ۲۵، ۲۰، ۱۷۸، ۱۴، ۱۲، ۱۰، ۹، ۶ و ۲۶) بعد از آخرین پیشامد برای یک فاصله زمانی (بدون رخداد پیشامد) نیز پیگیری شده‌اند که از میان آنها ۴ نفر (شماره‌های ۱۸، ۹، ۶ و ۲۰) تنها یک پیشامد را تجربه کرده‌اند (پیشامد برگشت پذیر نداشته‌اند).

جدول (۴-۸)

افراد	فواصل	پیشامد	شروع	پایان	tx	num	size
1	1	0	0	0	0	1	1
2	1	0	0	1	0	1	3
3	1	0	0	4	0	2	1
4	1	0	0	7	0	1	1
5	1	0	0	10	0	5	1
6	1	1	0	6	0	4	1
6	2	0	0	10	0	4	1
7	1	0	0	14	0	1	1
8	1	0	0	18	0	1	1
9	1	1	0	5	0	1	3
9	2	0	5	18	0	1	3
10	1	1	0	12	0	1	1
10	2	1	12	16	0	1	1
10	3	0	16	18	0	1	1
11	1	0	0	23	0	3	3
12	1	1	0	10	0	1	3
12	2	1	10	15	0	1	3
12	3	0	15	23	0	1	3
13	1	1	0	3	0	1	1
13	2	1	3	16	0	1	1
13	3	1	16	23	0	1	1
14	1	1	0	3	0	3	1
14	2	1	3	9	0	3	1
14	3	1	9	21	0	3	1
14	4	0	21	23	0	3	1
15	1	1	0	7	0	2	3
15	2	1	7	10	0	2	3

1. marginal

15	3	1	10	16	0	2	3
15	4	1	16	24	0	2	3
16	1	1	0	3	0	1	1
16	2	1	3	15	0	1	1
16	3	1	15	25	0	1	1
17	1	0	0	26	0	1	2
18	1	1	0	1	0	8	1
18	2	0	1	26	0	8	1
19	1	1	0	2	0	1	4
19	2	1	2	26	0	1	4
20	1	1	0	25	0	1	2

جدول (۸-۴) ادامه

افراد	فاصله	پیشامد	شروع	پایان	tx	num	size
20	2	0	25	28	0	1	2
21	1	0	0	29	0	1	4
22	1	0	0	29	0	1	2
23	1	0	0	29	0	4	1
24	1	1	0	28	0	1	6
24	2	1	28	30	0	1	6
25	1	1	0	2	0	1	5
25	2	1	2	17	0	1	5
25	3	1	17	22	0	1	5
25	4	0	22	30	0	1	5
26	1	1	0	3	0	2	1
26	2	1	3	6	0	2	1
26	3	1	6	8	0	2	1
26	4	1	8	12	0	2	1
26	5	0	12	30	0	2	1

### مدل و روش فرایندهای شمارشی<sup>۱</sup>

برای انجام شیوه فرایند شمارشی از مدل PH کاکس استاندارد استفاده می‌شود.

$$h(t, \mathbf{X}) = h_0(t) \exp[\sum \beta_i X_i]$$

به طور معمول باید درستی فرضیه PH برای هر متغیر مستقل از زمان مورد بررسی قرار گیرد و اگر این فرضیه برای یک یا چند متغیر مستقل از زمان برقرار نباشد، باید از مدل کاکس طبقه‌بندی‌شده یا مدل کاکس تعمیم یافته استفاده شود. همچنین اگر متغیرهای مدل وابسته به زمان باشند باید از مدل کاکس تعمیم یافته استفاده کنیم.

تفاوت اولیه در مدل کاکس به کار رفته برای تحلیل داده‌های پیشامد برگشت‌پذیر در مقابل داده‌های بدون برگشت (یک فاصله زمانی برای هر فرد) این است که از چندین فاصله زمانی برای

1. The Counting Process Model and Method

یک فرد مشخص، در فرمول‌بندی تابع درستنمایی ماکزیمم مدل کاکس استفاده می‌شود. فرض کنید که داده‌های ما تنها شامل یک متغیر مستقل از زمان، که فرضیه PH برای آن برقرار است، می‌باشند. در داده‌های بقای برگشت‌پذیر، یک فرد که دارای بیش از یک فاصله زمانی است تا آخرین فاصله زمانی‌اش در مجموعه خطر باقی می‌ماند. در حالی که در داده‌های مربوط به پیشامدهای غیر برگشتی، هر فرد، در همان زمانی که پیشامد برای وی رخ می‌دهد و یا سانسور می‌شود، از مجموعه خطر خارج می‌گردد.

برای افرادی با دو یا چندین فاصله، چندین سطر در طرح‌بندی داده‌ها در نظر گرفته می‌شود که در تحلیل داده‌ها این سطرها و اطلاعات ثبت شده در آنها، اگر چه خروجی‌های متفاوت مربوط به یک فرد هستند اما مستقل از یکدیگر در نظر گرفته می‌شوند. در حالی که در روش PH کاکس استاندارد، که برای داده‌های بقای غیر برگشتی استفاده می‌شود، سطرهاى متفاوت داده‌ها چون مربوط به افراد مختلف هستند، مستقل در نظر گرفته می‌شوند.

در مطالعه مربوط به سرطان مثانه که داده‌های آن در جدول (۸-۴) آورده شده است یک مدل PH کاکس را به صورت زیر بر روی داده‌ها برارزش می‌دهیم.

$$h(t, X) = h_0(t) \exp[\beta tx + \gamma_1 num + \gamma_2 size]$$

اولین متغیری (مواجهه) که در این مطالعه مورد توجه ما است متغیر در مان (tx) است. متغیرهای تعداد تومورهای اولیه (num) و اندازه ابتدایی تومور (size) را به عنوان مخدوشگرهای بالقوه وارد مدل می‌کنیم که هر سه متغیر، متغیرهای مستقل از زمان هستند. مدل بالا چون هیچ یک از عبارات ضربی tx\*num یا tx\*size را ندارد یک مدل بدون برهم‌کنش است. در اینجا تنها مدل بدون برهم‌کنش را برای توضیح مدل و روش PC بکار می‌بریم.

جدول (۸-۵) زمان شکست‌های مرتب شده و اطلاعات مجموعه خطر متناظر با زمان شکست‌ها را برای ۲۶ بیماری که اطلاعات آنها در جدول (۸-۴) آورده شده بود، نشان می‌دهد. یادآوری می‌کنیم که در مجموعه داده‌های اصلی ۸۶ نفر حضور دارند. چون ۲۶ نفر را در نظر گرفتیم، تعداد افراد در مجموعه خطر در زمان شکست مرتب شده  $t_{(0)}$  برابر ۲۶ نفر خواهد بود ( $n_{(0)}=26$ ). به دلیل رخداد شکست (پیشرفت تومور سرطان مثانه) یا سانسور شدن افراد در طول دوره پیگیری، تعداد مجموعه خطر از ژامین تا ۱+ژامین زمان شکست مرتب شده، به شرط آنکه هیچ فردی که در زمان  $t_{(j)}$  برای آن شکست رخ می‌دهد در زمان‌های بعدی پیشامد برگشت‌پذیری را تجربه نکند و یا زمان پیگیری اضافی تا آخرین سانسور شدن نداشته باشد، کاهش می‌یابد. به عبارت دیگر

یک فرد که دارای زمان پیگیری اضافی بعد از شکست در زمان  $t_{(j)}$  است بعد از زمان  $t_{(j)}$  از مجموعه خطر حذف نمی‌شود.

برای مثال در ماه دوم ( $t_j=2$ ) فرد شماره ۱۹ و ۲۵ شکست داشته‌اند. اما تعداد افراد در معرض خطر در این زمان ( $n_j=24$ ) بعد از اینکه به زمان شکست بعدی می‌رویم، کاهش پیدا نمی‌کند. زیرا هر یک از این ۲ نفر در ادامه پیگیری پیشامد برگشت پذیر (برگشت پیشامد) خواهند داشت. فرد شماره ۱۹ یک پیشامد برگشت پذیر در  $t_j=26$  و فرد شماره ۲۵ دو پیشامد برگشت پذیر در  $t_j=22$  و  $t_j=17$  داشته و تا ماه ۳۰ که سانسور شده، مورد پیگیری قرار گرفته است.

جدول (۵-۸)

زمان شکست‌های مرتب شده $t_{(j)}$	تعداد در معرض خطر $n_j$	تعداد شکست $m_j$	تعداد سانسور در $[t_{(j)}, t_{(j+1)})$	شماره افرادی که شکست داشته‌اند در $[t_{(j)}, t_{(j+1)}]$
0	26	-	1	1
1	25	1	1	2,18
2	24	2	0	19,25
3	24	4	1	3,13,14 16,26
5	23	1	0	9
6	23	2	0	6,26
7	23	1	1	4,15
8	22	1	0	26
9	22	1	0	14
10	22	2	2	5,6,12,15
12	20	2	1	7,10,26
15	19	2	0	12,16
16	19	3	0	10,13,15
17	19	1	3	8,9,10,25
21	16	1	0	14
22	16	1	0	25
23	16	1	3	11,12,13,14
24	12	1	0	15
25	11	2	0	16,20
26	10	1	2	17,18,19
28	7	1	4	20,21,22 23,24
30	3	1	2	24,25,26
		32	21	

جدول (۶-۸)

$t_{(j)}$	$n_j$	$m_j$	$q_{(j)}$	شماره افراد
0	26	-	1	1
1	25	1	1	2,18

2	24	2	0	19,25
3	24	4	1	<b>3,13,14,16,26</b>
.	.	.	.	.
17	19	1	3	8,9,10,25
21	16	1	0	<b>14</b>
22	16	1	0	25
23	16	1	3	11,12, <b>13,14</b>
24	12	1	0	15
25	11	2	0	<b>16,20</b>
26	10	1	2	17,18,19
28	7	1	4	20,21,22,23,24
30	3	1	2	24,25,26

همانطور که در جدول (۵-۸) مشاهده می‌کنید افرادی با شماره‌های ۳ و ۱۳ و ۱۴ و ۱۶ و ۲۶ که در زمان شکست مرتب شده  $t_{(j)}=3$  شکست داشته‌اند یا سانسور شده‌اند. با وجود اینکه در این زمان برای ۴ نفر شکست رخ داده اما تعداد مجموعه خطر در این زمان، تنها یک عدد کاهش می‌یابد (از ۲۴ به ۲۳). این یک عدد کاهش مربوط به فرد شماره ۳ است که در ماه ۴ سانسور شده و بنابراین بعد از زمان شکست  $t_{(j)}=3$  از مجموعه خطر خارج می‌شود. در حالی که شماره‌های ۱۶، ۱۴، ۱۳ و ۲۶ همگی بعد از زمان شکست  $t_{(j)}=3$  پیشامد برگشت پذیر دارند و بنابراین بعد از این زمان از مجموعه خطر حذف نمی‌شوند. فرد شماره ۲۶ در آخرین ستون، پنج بار دیده می‌شود. برای این فرد که دارای ۵ (شروع و پایان) فاصله زمانی است در زمان‌های ۳، ۶، ۸ و ۱۲ شکست رخ داده و پیگیری برای وی تا ماه ۱۳۰م، که سانسور شده است، ادامه می‌یابد.

وضعیت دیگری که ممکن است رخ دهد (اما در این داده‌ها وجود ندارد) وجود وقفه و شکاف<sup>۱</sup> در زمان پیگیری یک فرد است. یک فرد ممکن است مجموعه خطر را مثلاً در زمان ۱۰ ( $t=10$ ) ترک کند (پیگیری وی گم شده باشد) و بعد از مدتی دوباره به مجموعه خطر برگردد و مورد پیگیری قرار گیرد (مثلاً از  $t=25$  تا  $t=50$ ) چنین فردی دارای وقفه یا شکاف در پیگیری در طول یک دوره زمانی از  $t=10$  تا  $t=25$  خواهد بود.

تابع درستمایی (جزیی) ( $L$ ) که برای برارزش مدل PH کاکس بدون برهم کنش استفاده می‌شود از حاصلضرب درستمایی‌های فردی که به وسیله هر زمان شکست مرتب شده و اطلاعات مجموعه خطر متناظر در جدول (۵-۸) به دست می‌آیند، محاسبه می‌شود. برای محاسبه  $L$  مربوط به این مثال چون ۲۲ زمان شکست مرتب شده در جدول (۵-۸) ثبت شده است، ۲۲ عبارت در یکدیگر

1. gaps



ضرب می شوند.

$$h(t, \mathbf{X}) = h_0(t) \exp[\beta tx + \gamma_1 num + \gamma_2 size]$$

$$L = L_1 \times L_2 \times \dots \times L_{22}$$

هر درستنمایی فردی  $L_j$  برابر است با احتمال شرطی شکست در زمان  $t_{(j)}$  به شرط بقا تا زمان  $t_{(j)}$  (باقی ماندن در مجموعه در معرض خطر تا  $t_{(j)}$ ).

اگر تنها یک شکست در زمان شکست مرتب شده  $t_{(j)}$  وجود داشته باشد،  $L_j$  برای این زمان و برای مدل بدون برهم کنش بالا به صورت زیر محاسبه می شود.

$$L_j = \frac{\exp(\beta t x_{(j)} + \gamma_1 num_{(j)} + \gamma_2 size_{(j)})}{\sum_{s \in R(t_{(j)})} \exp(\beta t x_{s(j)} + \gamma_1 num_{s(j)} + \gamma_2 size_{s(j)})}$$

جدول (۷-۸)

$t_{(j)}$	$n_j$	$m_j$	$q_{(j)}$	شماره افراد
0	26	-	1	1
1	25	1	1	2,18
2	24	2	0	19,25
<b>3</b>	<b>24</b>	4	1	<b>3,13,14,16,26</b>
5	23	1	0	9
<b>6</b>	23	2	0	<b>6,26</b>
7	23	1	1	4,15
<b>8</b>	22	1	0	<b>26</b>
<b>9</b>	22	1	0	<b>14</b>
10	22	2	2	5,6,12,15
<b>12</b>	20	2	1	<b>7,10,26</b>
<b>15</b>	19	2	0	<b>12,16</b>
<b>16</b>	19	3	0	<b>10,13,15</b>
17	19	1	3	8,9,10,25
<b>21</b>	16	1	0	<b>14</b>
22	16	1	0	25
<b>23</b>	16	1	3	<b>11,12,13,14</b>
24	12	1	0	15
<b>25</b>	11	2	0	<b>16,20</b>
26	10	1	2	17,18,19
28	7	1	4	20,21,22,23,24
<b>30</b>	3	1	2	<b>24,25,26</b>

در این فرمول  $size_{(j)}$ ,  $num_{(j)}$ ,  $tx_{(j)}$  نشان دهنده مقادیر متغیرهای  $tx$  و  $num$  و  $size$  برای فردی است که در زمان  $t_{(j)}$  شکست داشته است. و  $tx_{s(j)}$  و  $num_{s(j)}$  و  $size_{s(j)}$  نشان دهنده مقادیر متغیرهای  $tx$  و  $num$  و  $size$  برای  $s$  نفر حاضر در مجموعه خطر  $R(t_{(j)})$  است. یادآوری می کنیم که  $R(t_{(j)})$  شامل همه افراد باقی مانده ی در معرض خطر در زمان شکست  $t_{(j)}$  می باشد.

برای مثال فرد شماره ۲۵ در جدول (۴-۸) سومین رخدادش را در ماه ۲۲م تجربه کرده است. ماه ۲۲م ۱۵امین زمان شکست مرتب شده در جدول (۵-۸) است. همانطور که مشاهده می کنید در ابتدای ماه ۲۲م از ۲۶ نفر اولیه ۱۶ نفر در مجموعه خطر باقی مانده اند. مجموعه خطر در این زمان شامل فرد شماره ۲۵ و افراد دیگری (شماره های ۱۲، ۱۳، ۱۴، ۱۵، ۲۶، ۱۹، ۱۸، ۱۶) که حداقل یک مرتبه شکست تا ماه ۲۲م داشته اند، می باشد.

شماره	فاصله زمانی	پیشامد	شروع	پایان	tx	num	size
25	1	1	0	2	0	1	5
25	2	1	2	17	0	1	5
25	3	1	17	22	0	1	5
25	4	0	22	30	0	1	5

درستنمایی متناظر با  $t_{(15)}=22$  در زیر آورده شده است.

$$L_{15} = \frac{\exp(\beta(0)+\gamma_1(1)+\gamma_1(5))}{\sum_{s \in R(t_{(15)})} \exp(\beta tx_{s(15)} + \gamma_1 num_{s(15)} + \gamma_1 size_{s(15)})}$$

مقادیر متغیرها tx و num و size برای فرد شماره ۲۵ به صورت زیر است که از آنها در محاسبه صورت کسر بالا استفاده می شود.

$$tx_{25(15)} = 0, num_{25(15)} = 1, size_{25(15)} = 5$$

مخرج کسر نیز حاصل جمع ۱۶ عبارت است که هر کدام از آنها مربوط به یکی از افراد در معرض خطر در زمان  $t_{15}=22$  می باشد. با استفاده از برنامه های کامپیوتری می توان درستنمایی جزئی کل را با استفاده از طرح بندی داده ها به صورتی که قبلا نشان داده شد و با مشخص کردن زمان های شروع و پایان محاسبه کرد. برآورد نیرومند:

جدول زیر را برای فرد شماره ۱۴ در نظر بگیرید. هر سطر از این جدول برای یک فاصله زمانی و متناظر با رخداد هر پیشامد برگشت پذیر یا فاصله پیگیری اضافی که بدون رخداد پیشامد، می باشد.

شماره	فاصله زمانی	پیشامد	شروع	پایان	tx	num	size
14	1	1	0	3	0	3	1
14	2	1	3	9	0	3	1
14	3	1	9	21	0	3	1
14	4	0	21	23	0	3	1

تا اینجا و در تحلیل مدل کاکس سطرهای متفاوت مربوط به یک فرد خاص را مانند زمانی که هر کدام از این سطرها متعلق به افراد متفاوتی بودند در نظر می‌گرفتیم (یعنی اطلاعات مربوط به هر سطر از سطر دیگر مستقل فرض می‌شد). در صورتی که باید فاصله‌های مختلف تشکیل شده به وسیله یک فرد مشخص به عنوان مشاهده‌های وابسته در نظر گرفته شوند. روش‌هایی وجود دارند که همبستگی بین پیامدهای یک فرد را در نظر گرفته و آنها را تعدیل می‌کنند. این روش را برآوردهای نیرومند (یا برآوردهای تجربی<sup>۱</sup>) می‌نامند. این روش در حقیقت شامل تعدیل واریانس برآورد شده‌ی ضرایب رگرسیونی است که از برازش مدل، در زمانی که همبستگی‌ها ساختار مشخصی ندارند، به دست آمده‌اند.

در روش CP فرض می‌شود که ساختار همبستگی مستقل است. به این معنی که مدل PH کاکس با این فرض برازش داده می‌شود که پیامدهای مختلف یک فرد مشخص مستقل از یکدیگر هستند. بنابراین هدف از برآورد نیرومند در روش CP تعیین برآوردهای واریانس بطوری است که همبستگی بین تعدیل شود (هدف از برآورد نیرومند، تعدیل همبستگی بین افراد می‌باشد).

این یک هدف مشترک برای سایر روش‌هایی است که در ادامه همین فصل برای تحلیل داده‌های برگشت‌پذیر بکار برده می‌شوند. به این نکته توجه داشته باشید که خود ضرایب رگرسیونی برآورد شده  $\beta_k$  تعدیل شده نیستند و تنها واریانس برآورد شده این ضرایب ( $\text{var}(\beta_k)$ ) تعدیل می‌شوند. برآورد گر نیرومند (تجربی) واریانس یک ضریب رگرسیونی برآورد شده به ما امکان انجام آزمون فرض و محاسبه فاصله اطمینان پارامترهای مدل که با توجه به همبستگی بین افراد محاسبه شده‌اند، را می‌دهد.

در زیر به طور خلاصه فرمول محاسباتی برآورد گر واریانس نیرومند را شرح داده‌ایم. این فرمول به شکل ماتریسی و شامل عبارت‌هایی است که از مجموعه معادلات امتیاز<sup>۲</sup> (که برای حل برآوردهای ضرایب رگرسیونی استفاده می‌شوند) به دست آمده‌اند. این فرمول نویسی ممکن است برای خوانندگانی که به اطلاعات بیشتر درباره روش‌های تحلیل همبستگی داده‌ها علاقه‌مند هستند، جالب باشد. برای اطلاعات بیشتر درباره این موضوع می‌توانید به مقاله Kleinbaum و Klein (۲۰۰۲) مراجعه نمایید. اطلاعات زیر برای فهمیدن اینکه برآوردهای نیرومند با استفاده از پکیج‌های کامپیوتری چگونه محاسبه

---

1. empirical estimation  
2. Score equations

می شوند، لازم و ضروری نیست.

برآوردگر نیرومند برای داده‌های پیشامد برگشت پذیر به وسیله لین<sup>۱</sup> و وی<sup>۲</sup> (۱۹۸۹) ارائه شده است. این روش شامل استفاده از یک بسط مشابه با برآوردگر ساندویچ اطلاعاتی<sup>۳</sup> است که توسط Liang و zeger (۱۹۸۶) برای مدل‌های خطی تعمیم یافته پیشنهاد شد. نرم‌افزارهای SAS و Stata از برآوردگرهای متفاوتی که باعث تولید برآوردهای اندکی متفاوت می شوند، استفاده می کنند. شکل کلی این برآوردگر را می توان به راحتی به صورت ماتریسی نوشت:

$$\hat{R}(\hat{\beta}) = \widehat{Var}(\hat{\beta})[R'_S R_S] \widehat{Var}(\hat{\beta})$$

در این فرمول  $\widehat{Var}(\hat{\beta})$  یک ماتریس اطلاع<sup>۴</sup> که شامل واریانس‌ها و کوواریانس‌های برآورد شده‌ی حاصل از برآورد ML (جزئی) مدل کاکس برازش داده شده است، می باشد. همچنین  $R_S$  نیز ماتریس باقی مانده‌های امتیاز<sup>۵</sup> به دست آمده از برآورد ML است. فرمول برآورد نیرومندی که در بالا بیان شد در روش CP و سایر روش‌های تحلیل داده‌های پیشامد برگشت پذیر که در ادامه این فصل معرفی خواهند شد، مورد استفاده قرار می گیرد.

### نتایج برای مثال CP

در این بخش نتایج حاصل از استفاده روش CP برای تحلیل داده‌های مطالعه سرطان مثانه را که شامل همه ۸۵ نفر است، تفسیر می کنیم. جدول (۸-۸) خروجی حاصل از برازش مدل PH کاکس بدون برهم کنش که شامل سه متغیر پیشگوی tx و num و size است، را نشان می دهد. چون آزمون نسبت درستی برای عبارت‌های tx×num, tx×size معنادار نشده بود بنابراین مدل بدون برهم کنش را در نظر می گیریم و فرض می کنیم که فرضیه PH برای هر سه متغیر مدل برقرار است.

جدول (۸-۸)

- 
1. Lin
  2. Wei
  3. information sandwich estimator
  4. information matrix
  5. score residuals

Var	DF	Parmeter		Chisq	P	HR
		Estimate	Std Error			
tx	1	-0.4071	0.2001	4.140	0.042	0.667
num	1	0.1607	0.0480	11.198	0.001	1.174
size	1	-0.0401	0.0703	0.326	0.568	0.961

-2 LOG L = 920.159

جدول (۸-۹) ماتریس کوواریانس، که از برآورد نیرومند واریانس ضرایب رگرسیونی برآورد شده سه متغیر tx، num و size به دست آمده است را نشان می‌دهد. مقادیر روی قطر اصلی این ماتریس برآوردهای نیرومند واریانس این متغیرها و خارج قطر اصلی مقادیر کوواریانس‌ها هستند. متغیر مواجهه در این مطالعه متغیر tx می‌باشد، بنابراین عددی که در این ماتریس برای ما بسیار مهم است مقدار ۰/۰۵۸۴۸ می‌باشد. ریشه دوم این مقدار ۰/۲۴۱۸ که مساوی خطای استاندارد نیرومند ضریب برآورد شده متغیر tx است.

جدول (۸-۹)

	tx	num	size
tx	0.05848	-0.00270	-0.00051
num	-0.00270	0.00324	0.00124
size	-0.00051	0.00124	0.00522

به این نکته توجه داشته باشید که برآورد گر نیرومند ممکن است با برآورگر غیر نیرومند مساوی یا نامساوی باشد. برای مثال برآورد غیر نیرومند ضریب برآورد شده tx در جدول (۸-۸)، ۰/۰۲۰۰۱ گزارش شده است. در اینجا خلاصه نتایج روش CP را برای اثر متغیر مواجهه tx بر روی بقای پیشامد تکرار شونده که در آن num و size کنترل شده‌اند آورده شده است. برآورد نسبت خطر ۰/۶۶۷ برای tx نشان می‌دهد که مخاطره برای گروه دارونما ۱/۵ برابر مخاطره برای گروه درمان است. با استفاده از برآورد نیرومند آماره والد برای این نسبت خطر در مرز معنی دار نبودن ( $P=0.09$ ) قرار می‌گیرد. اما با استفاده از برآورگر غیر نیرومند آماره والد در مرز معناداری  $P=0.04$  قرار خواهد گرفت. هر دو این p-valueها برای فرض‌های مقابل دو طرفه

هستند. برای فرض مقابل یک طرفه مقدار دو p-value در سطح ۰.۰۵ معنادار می‌شوند. اما در هر حال فاصله اطمینان ۹۵٪ با استفاده از برآورد گر واریانس نیرومند بسیار پهن خواهد شد. فاصله اطمینان ۹۵٪ برای HR متغیر tx (نیرومند): (۰/۴۱۴ و ۱/۰۶۹)

### سایر روش‌ها: کاکس طبقه‌بندی شده

در اینجا می‌خواهیم سه روش دیگر را برای تحلیل داده‌های پیشامد برگشت‌پذیر معرفی کنیم که در همه آنها از مدل PH کاکس طبقه‌بندی شده (SC) استفاده می‌شود. این روش‌ها طبقه‌بندی شده<sup>۱</sup>، زمان فاصله‌ای<sup>۲</sup> و حاشیه‌ای<sup>۳</sup> نامیده می‌شوند. اغلب از این سه روش برای تشخیص ترتیب در اینکه پیشامدهای برگشت‌پذیر چگونه رخ می‌دهند استفاده می‌شود. متغیر طبقه‌بندی، در هر یک از این روش‌ها، تعداد فواصل زمانی است که به عنوان یک متغیر گسسته در نظر گرفته می‌شود.

برای مثال اگر بیشترین تعداد شکست‌هایی که ممکن است برای هر فرد مشخص در مجموعه داده‌ها رخ دهد ۴ پیشامد باشد، در این صورت فاصله زمانی اول را به عنوان رده ۱، فاصله زمانی دوم را به عنوان رده ۲ و به همین ترتیب تا فاصله زمانی چهارم که آن را به عنوان رده ۴م در نظر می‌گیریم.

هر دو روش طبقه‌بندی شده و زمان فاصله‌ای بر روی زمان بقای بین دو پیشامد تمرکز می‌کنند با این تفاوت که طبقه‌بندی شده از زمان‌های واقعی رخداد دو پیشامد از ورود به مطالعه استفاده می‌کند در حالی که زمان فاصله‌ای زمان بقا را از صفر برای پیشامد قبلی تا زمان بقای پایان برای پیشامد بعدی در نظر می‌گیرد. روش حاشیه‌ای بر خلاف دو روش شرطی بر روی زمان بقای کل (از ورود به مطالعه تا رخداد یک پیشامد مشخص) (مثلاً k امین پیشامد) تمرکز می‌کند. این روش زمانی پیشنهاد می‌شود که پیشامدهای برگشت‌پذیر دارای انواع مختلف و با یکدیگر متفاوت باشند.

در مدل طبقه‌بندی شده از طرح‌بندی مشابه آنچه برای روش CP استفاده می‌شد، استفاده می‌کنیم با این تفاوت که برای روش شمارشی طبقه‌بندی شده یک مدل SC به جای یک مدل PH استاندارد (طبقه‌بندی نشده) استفاده می‌شود. متغیر رده‌بندی در این روش و در جدول (۸-۱۰) "int" نامگذاری شده است.

روش شمارشی طبقه‌بندی شده برای فرد شماره ۱۰

- 
1. Stratified CP
  2. Gap Time
  3. Marginal

جدول (۸-۱۰)

id	int	event	start	stop	tx	num	size
10	1	1	0	12	0	1	1
10	2	1	12	16	0	1	1
10	3	0	16	18	0	1	1

برای روش زمان فاصله‌ای نیز از همان طرح‌بندی قبلی داده‌ها استفاده می‌شود (شروع و پایان). اما مقدار شروع همیشه صفر و مقدار پایان، فاصله زمانی بین پیشامدهای قبلی و بعدی (۲ پیشامد متوالی) است. در این روش از مدل SC استفاده می‌شود.  
حفره زمانی برای فرد شماره ۱۰

جدول (۸-۱۱)

(طول فاصله زمانی از پیشامد قبلی تا پیشامد بعدی = stop)							
id	int	event	start	stop	tx	num	size
10	1	1	0	12	0	1	1
10	2	1	0	4	0	1	1
10	3	0	0	2	0	1	1

در روش حاشیه‌ای از طرح‌بندی استاندارد (پیشامدهای غیر برگشتی) به جای طرح‌بندی‌های داده‌های برگشت‌پذیر (شروع و پایان) استفاده می‌کنیم.  
طرح‌بندی داده‌ها برای روش حاشیه‌ای در جدول (۸-۱۲) نشان داده شده است. این جدول شامل چهار سطر برای فرد شماره ۱۰ است در حالی که تعداد سطرها برای این فرد در روش CP، طبقه‌بندی شده و زمان فاصله‌ای تنها سه سطر است. به این دلیل در روش حاشیه‌ای تعداد سطرهای فرد شماره ۱۰، به جای سه سطر، چهار سطر است که در این روش هر فرد صرف نظر از تعداد پیشامدهایی که واقعاً تجربه کرده است، برای همه شکست‌هایی که ممکن است رخ دهد، در معرض خطر در نظر گرفته می‌شود. در این مثال چون بیشترین تعداد شکست‌هایی که در داده‌های سرطان مثانه رخ داده چهار شکست بوده است (فرد شماره ۱۵ و ۲۶) فرد شماره ۱۰ که تنها دو بار شکست داشته است، دو سطر اضافی اطلاعات متناظر با دو شکست اضافه‌ای که ممکن بود برای این فرد رخ دهد خواهد داشت. بنابراین چون در جدول داده‌ها بیشترین تعداد پیشامدهای رخ داده برای یک فرد چهار پیشامد بوده است پس تعداد پیشامدهای ممکن برای هر فرد در این گروه نیز چهار پیشامد است پس باید چهار سطر اطلاعات برای هر فرد بنویسیم.

روش حاشیه‌ای برای فرد شماره ۱۰

جدول (۸-۱۲)

id	int	event	stime	tx	num	size
10	1	1	12	0	1	1
10	2	1	16	0	1	1
10	3	0	18	0	1	1
10	4	0	18	0	1	1

سه تفاوت اساسی بین سه روش SC (طبقه‌بندی شده، زمان فاصله‌ای و حاشیه‌ای) وجود دارد. این تفاوت ناشی از مجموعه خطر مشخص شده برای رده‌های متناظر با پیشامدهای بعد از اولین پیشامد است (مجموعه خطر برای رده‌های بعد از اولین پیشامد در این روش‌ها با یکدیگر متفاوت است). در مدل طبقه‌بندی شده زمان تا اولین پیشامد، تأثیری بر روی ترکیب مجموعه خطر برای دومین، سومین یا پیشامدهای بعدی ندارد. به عبارت دیگر زمان برای تعیین اینکه چه کسی در معرض خطر است بعد از هر رخداد پیشامد دوباره از صفر شروع می‌شود. اما در مدل طبقه‌بندی شده زمان تا اولین پیشامد، بر روی ترکیب مجموعه در معرض خطر برای پیشامدهای بعدی تأثیر می‌گذارد. در روش حاشیه‌ای مجموعه خطر برای  $k$  امین پیشامد ( $k=1,2,\dots$ ) از زمان ورود به مطالعه مشخص می‌شود. برای مثال فرض کنید که مریم (م)، حسین (ح) و پیام (پ) سه نفر هستند که مجموعه داده‌های جدول (۸-۱۳) برای آنها گزارش شده است. "مریم" درمان آزمایشی (۱=درمان) و "حسین" و "پیام" دارونما را دریافت کرده‌اند. همچنین هر سه آنها پیشامدهای برگشت‌پذیری را در زمان‌های مختلف داشته‌اند. "پیام" سه پیشامد، "مریم" و "حسین" هر کدام دو پیشامد را تجربه کرده‌اند.

جدول (۸-۱۳)

روزها	
درمان	پایان شروع رده وضعیت رخداد پیشامد افراد



م	۱	۱	۰	۱۰۰	۱
م	۱	۲	۱۰۰	۱۰۵	۱
ح	۱	۱	۰	۳۰	۰
ح	۱	۲	۳۰	۵۰	۰
پ	۱	۱	۰	۲۰	۰
پ	۱	۲	۲۰	۶۰	۰
پ	۱	۳	۶۰	۸۵	۰

جدول زیر نشان می‌دهد که چگونه مجموعه در معرض خطر در طول زمان برای رده اول و دوم در روش طبقه‌بندی شده تغییر می‌کند.

حاشیه‌ای

رده‌ی ۱			رده‌ی ۲		
$t_{(j)}$	$n_j$	$R(t_{(j)})$	$t_{(j)}$	$n_j$	$R(t_{(j)})$
۰	۳	{م, ح, پ}	۲۰	۱	{پ}
۲۰	۳	{م, ح, پ}	۳۰	۲	{ح, پ}
۳۰	۲	{م, ح}	۵۰	۲	{ح, پ}
۱۰۰	۱	{م}	۶۰	۱	{پ}
			۱۰۵	۱	{م}

برای رده دوم هیچ فردی تا زمان  $t=20$  در مجموعه خطر وجود ندارد زمانی که اولین پیشامد اول برای "پیام" رخ می‌دهد، او برای دومین پیشامد در معرض خطر قرار می‌گیرد. "حسین" در زمان  $t=30$  وارد مجموعه خطر رده‌ی دوم می‌شود. بنابراین در  $t=50$  زمانی که اولین پیشامد دوم رخ می‌دهد مجموعه خطر شامل "پیام" و "حسین" است. "مریم" برای دریافت دومین پیشامدش تا  $t=100$  در معرض خطر نمی‌باشد. مجموعه خطر در  $t=60$  تنها شامل "پیام" است چون "حسین" قبلاً در  $t=50$  پیشامد دوم برای او رخ داده است و مجموعه خطر در  $t=105$  تنها شامل "مریم" است چون "حسین" و "پیام" قبل از  $t=105$  پیشامد دوم خود را تجربه کرده‌اند.

جدول زیر چگونگی تغییر مجموعه خطر در طول زمان را برای روش زمان فاصله‌ای نشان می‌دهد.

حفره زمانی

رده ۱			رده ۲		
$t_{(j)}$	$n_j$	$R(t_{(j)})$	$t_{(j)}$	$n_j$	$R(t_{(j)})$
۰	۳	{م, ج, پ}	۰	۳	{م, ج, پ}
۲۰	۳	{م, ج, پ}	۵	۳	{م, ج, پ}
۳۰	۲	{م, ج}	۲۰	۲	{ج, پ}
۱۰۰	۱	{م}	۴۰	۱	{پ}

توجه داشته باشید که داده‌ها برای رده ۱ مانند رده ۱ در مدل طبقه‌بندی شده تعریف می‌شود. برای رده ۲ هر سه نفر برای رخدادهای دومین پیشامد در  $t=0$  و در  $t=5$  و تا زمانی که "مریم" دومین پیشامد را در روز پنجم و بعد از اولین پیشامدش تجربه کرده است، در معرض خطر هستند. چون برای "مریم" قبلاً و در نزدیکی  $t=20$  پیشامد دوم رخ داده است، مجموعه خطر در  $t=20$  تنها شامل "حسین" و "پیام" خواهد بود و چون هر دو نفر "حسین" و "پیام" قبلاً در نزدیکی  $t=40$  پیشامد دوم را تجربه کرده‌اند، مجموعه خطر در  $t=40$  تنها شامل "پیام" است. جدول بعد مربوط به روش حاشیه‌ای است. رده اول در این روش نیز مانند روش‌های مدل طبقه‌بندی شده و زمان فاصله‌ای است.

حاشیه‌ای

رده ۱			رده ۲		
$t_{(j)}$	$n_j$	$R(t_{(j)})$	$t_{(j)}$	$n_j$	$R(t_{(j)})$
۰	۳	{م, ج, پ}	۰	۳	{م, ج, پ}
۲۰	۳	{م, ج, پ}	۵۰	۳	{م, ج, پ}
۳۰	۲	{م, ج}	۶۰	۲	{م, پ}
۱۰۰	۱	{م}	۱۰۵	۱	{م}

در رده دوم و در هر دو زمان  $t=0$  و  $t=50$  یعنی تا زمانی که برای "حسین" دومین پیشامد رخ می‌دهد، هر سه نفر برای دومین پیشامد در معرض خطر هستند. چون "حسین" دومین پیشامدش را در  $t=50$  تجربه کرده است، مجموعه خطر در  $t=60$  تنها شامل "مریم" و "پیام" خواهد بود. و چون "پیام" دومین پیشامد را در  $t=60$  تجربه کرده است، مجموعه خطر در  $t=105$  تنها شامل "مریم" می‌باشد. همچنین چون برای "پیام" سه پیشامد رخ داده است سوم برای این مثال و به روش حاشیه‌ای به صورت زیر تعریف می‌شود.

## رده‌ی سوم در روش حاشیه‌ای

$t_{(j)}$	$n_j$	$R(t_{(j)})$
۰	۳	{م، ح، پ}
۸۵	۲	{م، پ}

نکته: حسین در  $t=85$  سانسور شده است

هنگامی که از روش حاشیه‌ای استفاده می‌کنیم هر سه نفر از زمانی که وارد مطالعه می‌شوند ( $t=0$ ) برای رخدادهای سومین پیشامد در معرض خطر خواهند بود (با وجود اینکه برای "مریم" و "حسین" تنها دو پیشامد برگشت‌پذیر رخ داده است).

در  $t=85$  زمانی که برای "پیام" سومین پیشامد اتفاق می‌افتد و در این زمان "حسین" که پیگیری وی در  $t=50$  به پایان رسیده است از مجموعه‌ی خطر خارج شده است. اما چون پیگیری برای "مریم" تا  $t=105$  ادامه دارد "مریم" تا آن زمان در مجموعه خطر حضور خواهد داشت.

ایده اصلی که در روش حاشیه‌ای وجود دارد این است که هر شکست به عنوان یک فرایند جداگانه در نظر گرفته می‌شود. روش حاشیه‌ای نه تنها به محقق این اجازه را می‌دهد که ترتیب شکست‌ها را به عنوان پیشامدهای جداگانه (رده‌ها) در نظر بگیرد، بلکه این امکان را نیز فراهم می‌سازد که شکست‌های متفاوت انواع مختلف پیشامدهایی که ممکن است برای یک فرد رخ دهد نیز باشند (رده‌بندی بر روی ترتیب یا نوع شکست برای مثال مرحله اول در مقابل مرحله دوم سرطان). هر سه روش پیشنهادی اگر چه دارای طرح‌بندی‌های متفاوتی برای داده‌ها هستند و مجموعه خطرهای متفاوتی دارند، اما در هر سه آنها برای انجام دادن تحلیل‌ها از روش PH کاکس طبقه‌بندی شده استفاده می‌شود. بنابراین می‌توانیم از برنامه‌های استاندارد که از مدل SC را برای انجام تحلیل‌ها استفاده می‌کنند، بهره ببریم. مانند دستوراتی که در نرم‌افزار SAS وجود دارد. مدل‌های استفاده شده برای هر سه روش SC دارای ظاهری یکسان هستند. برای مثال در زیر مدل SC بدون برهم‌کنش برای داده‌های سرطان مثانه آورده شده است.

$$h_g(t, x) = h_{0g}(t) \exp[\beta tx + \gamma_1 \text{num} + \gamma_2 \text{size}] \quad g = 1, 2, 3, 4$$

همانطور که در فصل پنجم توضیح دادیم، زمانی که بین متغیرهای طبقه‌بندی شده و متغیرهای پیشگویی که در مدل حضور دارند برهم‌کنشی وجود دارد، مدل کاکس طبقه‌بندی شده بدون

برهم‌کنش مناسب نخواهد بود. بنابراین لازم است مناسب بودن مدل SC بر هم‌کنش را با استفاده از آزمون نسبت در ستمایی آزمون کنیم.

در زیر مدل برهم‌کنش SC را با دو بیان هم‌ارز که برای داده‌های سرطان مثانه نوشته شده است را مشاهده می‌کنید. در مدل شماره (۱) داده‌ها به چهار مدل جداگانه تفکیک شده‌اند که هر مدل مربوط به یک طبقه است.

مدل (۱):

$$h_g(t, x) = h_{0g}(t) \exp[\beta_g tx + \gamma_{1g} num + \gamma_{2g} size] \quad g = 1, 2, 3, 4$$

مدل شماره (۲) شامل عبارات ضربی است. این عبارات حاصلضرب بین متغیر طبقه‌بندی شده و سه متغیر پیشگوی مدل است. از آنجا که چهار طبقه وجود دارد، متغیر طبقه‌بندی با استفاده از سه متغیر ساختگی  $Z_1^*$ ،  $Z_2^*$  و  $Z_3^*$  نشان داده می‌شود.

مدل (۲):

$$h_g(t, x) = h_{0g}(t) \exp[\beta tx + \gamma_1 num + \gamma_2 size + \delta_{11}(Z_1^* \times tx) + \delta_{12}(Z_2^* \times tx) + \delta_{13}(Z_3^* \times tx) + \delta_{21}(Z_1^* \times num) + \delta_{22}(Z_2^* \times num) + \delta_{23}(Z_3^* \times num) + \delta_{31}(Z_1^* \times size) + \delta_{32}(Z_2^* \times size) + \delta_{33}(Z_3^* \times size)]$$

فرضیه صفر آزمون LR، که برای مقایسه مدل SC برهم‌کنش و بدون برهم‌کنش استفاده می‌شود به صورت زیر است. درجه آزادی (df) برای آزمون LR برابر ۹ است.

فرضیه صفر (مدل ۱):

$$\beta_1 = \beta_2 = \beta_3 = \beta_4 = \beta$$

$$\gamma_{11} = \gamma_{12} = \gamma_{13} = \gamma_{14} = \gamma_1$$

$$\gamma_{21} = \gamma_{22} = \gamma_{23} = \gamma_{24} = \gamma_2$$

فرضیه صفر (مدل ۲):

$$\delta_{11} = \delta_{12} = \delta_{13} = \delta_{21} = \delta_{22} = \delta_{23} = \delta_{31} = \delta_{32} = \delta_{33} = 0$$

حتی اگر نتایج آزمون LR نشان دهند که مدل SC بدون برهم‌کنش مناسب‌تر از مدل SC برهم‌کنش است این امکان وجود دارد که محقق نخواهد از مدل SC برهم‌کنش برای تعیین و ارزیابی نسبت‌های خطر متفاوت در هر طبقه استفاده کند. چون اگر از مدل بدون برهم‌کنش استفاده کنیم دیگر امکان به دست آوردن تاثیر پیشگوها (مثلاً tx) درون هر طبقه و به طور جداگانه امکان پذیر نخواهد بود و تنها یک اثر کلی از پیشگو بر روی بقا قابل برآورد خواهد بود.

برای هر یک از روش‌های پیشنهادی SC نیز مانند روش CP می‌توان از برآورد نیرومند

واریانس ضرایب رگرسیونی برآورد شده برای تعدیل کردن همبستگی بین مشاهدات یک فرد مشخص، استفاده کرد. حالت کلی برآوردگر نیرومند مانند روش CP است. اما چون طرح‌بندی داده‌ها در هر یک از مدل‌ها متفاوت است، نتایج عددی متفاوتی خواهد داشت.

$$\hat{R}(\hat{\beta}) = \widehat{Var}(\hat{\beta})[R'_s R_s] \widehat{Var}(\hat{\beta})$$

### مثال مطالعه سرطان مثانه (۱۵مه)

در اینجا نتایج حاصل از نرم‌افزار SAS را که برای مدل‌های CP، طبقه‌بندی شده، زمان فاصله‌ای و حاشیه‌ای به دست آمده است، با یکدیگر مقایسه می‌کنیم. این نتایج حاصل تحلیل داده‌های پیشامد برگشت پذیر در مطالعه سرطان مثانه هستند.

جدول (۸-۱۴)

Model	$\hat{\beta}$	$\hat{HR} = \exp(\hat{\beta})$
CP	-0.407	0.666 (=1/1.50)
C1	-0.334	0.716 (=1/1.40)
C2	-0.270	0.763 (=1/1.31)
M	-0.580	0.560 (=1/1.79)

CP = Counting Process, C1 = Conditional 1,  
C2 = Conditional 2, M = Marginal

در جدول (۸-۱۴) ضرایب رگرسیونی متغیر tx و نسبت‌های خطر متناظر آن  $\exp(\beta)$  را برای مدل PH کاکس بدون برهم‌کنش و با استفاده از چهار روش نامبرده، گزارش شده است. مدل استفاده شده برای روش CP یک مدل PH کاکس استاندارد است در حالی که سه مدل دیگر مدل‌های SC هستند که بر روی ترتیب پیشامد، طبقه‌بندی شده‌اند. همانطور که مشاهده می‌کنید نسبت خطر برای اثر متغیر مواجهه (tx) در هر یک از این سه روش مقادیر متفاوتی برآورد شده است. این در حالی است که نتایج به دست آمده از روش حاشیه‌ای تفاوت بیشتری با نتایج به دست آمده از سایر روش‌ها دارد.

مجدداً در جدول (۸-۱۵) برای متغیر مواجهه tx ضرایب رگرسیونی، خطاهای استاندارد نیرومند، خطاهای استاندارد غیر نیرومند، p-value و آماره والد متناظر با هر یک از آنها که برای هر یک از

چهار روش و با استفاده از مدل بدون برهم کنش به دست آمده‌اند، گزارش شده است. مشاهده می‌کنید که خطاهای استاندارد نیرومند و غیر نیرومند و p-value های هر یک از چهار روش با یکدیگر متفاوت هستند. همچنین هیچ الگوی مشخص برای پیشنهاد اینکه نتایج برآورد نیرومند همیشه بیشتر یا کمتر از نتایج غیر نیرومند متناظرشان هستند، وجود ندارد.

جدول (۸-۱۵)

Model	$\hat{\beta}$	SE(NR)	SE(R)	P(NR)	P(R)
CP	-0.407	0.200	0.242	.042	.092
C1	-0.334	0.216	0.197	.122	.090
C2	-0.270	0.208	0.208	.195	.194
M	-0.580	0.201	0.303	.004	.056

CP = Counting Process, C1 = Conditional 1,  
C2 = Conditional 2, M = Marginal,  
NR = Nonrobust, R = Robust, P = Wald P-value

$$CP: P(NR) = 0.042 < P(R) = 0.092$$

$$C1: P(NR) = 0.122 > P(R) = 0.090$$

$$C2: P(NR) = 0.195 = P(R) = 0.194$$

مقادیر p-value در جدول صفحه قبل براساس محاسبه آزمون والد استاندارد (Z) یا آماره کای-دو که تحت فرضیه صفر دارای توزیع کای دو با ۱ درجه آزادی است به دست آمده‌اند. فرضیه صفر در اینجا این است که tx اثری بر روی بقا ندارد.

$$Z = \hat{\beta} / SE(\hat{\beta}) \Leftrightarrow Z^2 = \left[ \frac{\hat{\beta}}{SE(\hat{\beta})} \right]^2 \sim N(0,1) \text{ تحت } H_0: \beta = 0 \sim X_{1df}^2$$

در جدول (۸-۱۶) ضرایب رگرسیونی برآورد شده و خطاهای استاندارد متغیر tx که با استفاده از مدل‌های SC برهم کنش و بدون برهم کنش (برای هر سه روش) به دست آمده‌اند، آورده شده است. همانطور که مشاهده می‌کنید  $\hat{\beta}$  های برآورد شده و خطاهای استاندارد متناظر آنها برای مدل بدون برهم کنش و نیز هر یک از سه روش SC، در هر چهار طبقه محاسبه شده‌اند.

برای مثال با استفاده از روش طبقه‌بندی شده ضرایب برآورد شده برای رده‌های ۱ تا ۴ در مدل

بدون برهم کنش به ترتیب ۰/۵۱۸، -۰/۴۵۹، -۰/۱۱۷، -۰/۰۴۱ و -۰/۳۳۴ محاسبه شده‌اند.

جدول (۸-۱۶)

Model	Interaction SC Model				No
	Str1	Str2	Str3	Str4	Interaction
	$\hat{\beta}_1$ (SE)	$\hat{\beta}_2$ (SE)	$\hat{\beta}_3$ (SE)	$\hat{\beta}_4$ (SE)	$\hat{\beta}$ (SE)
CP	—	—	—	—	-.407 (.242)
C1	-.518 (.308)	-.459 (.441)	.117 (.466)	-.041 (.515)	-.334 (.197)
C2	-.518 (.308)	-.259 (.402)	.221 (.620)	-.195 (.628)	-.270 (.208)
M	-.518 (.308)	-.619 (.364)	-.700 (.415)	-.651 (.490)	-.580 (.303)

CP = Counting Process, C1 = Conditional 1,  
C2 = Conditional 2, M = Marginal

همانطور که انتظار داشتیم برآوردهای طبقات با یکدیگر متفاوت هستند. این تفاوت به دلیل برارزش مدل برهم کنش است که به محقق امکان برآورد ضرایب رگرسیونی متفاوت را در طبقات مختلف می‌دهد.

$$h_g(t, x) = h_{0g}(t) \exp[\beta_g tx + \gamma_{1g} num + \gamma_{2g} size] \quad g = 1, 2, 3, 4$$

توجه داشته باشید که در رده اول،  $\beta$  برآورد شده و خطای استاندارد آن برای روش طبقه‌بندی شده و زمان فاصله‌ای و حاشیه‌ای برابر هستند (۰/۵۱۸ و ۰/۳۰۸). این نتیجه دور از انتظار نیست چون برای مثال (همانطور که در جدول (۸-۱۷) نشان داده شده است) برای فرد شماره ۱۰ اطلاعات زمان بقا برای اولین طبقه در هر سه روش SC با یکدیگر برابراند و تفاوت بین این سه روش تا رده دوم آغاز نمی‌شود. اگر چه در طرح‌بندی داده‌ها برای روش حاشیه‌ای نیازی به ستون‌های شروع و پایان نداریم اما زمان شروع برای طبقه اول (و همه طبقات دیگر) صفر و زمان پایان نیز در ستون stime مشخص شده است. به عبارت دیگر در روش حاشیه‌ای برای طبقه اول، فرد شماره ۱۰، مانند

طبقه بندی شده و زمان فاصله ای دارای زمان شروع صفر و زمان پایان ۱۲ است.  
طبقه اول در روش طبقه بندی شده برای فرد شماره ۱۰

جدول (۸-۱۷)

id	int	event	start	stop	tx	num	size
10	1	1	0	12	0	1	1

طبقه اول در روش زمان فاصله ای برای فرد شماره ۱۰

جدول (۸-۱۸)

id	int	event	start	stop	tx	num	size
10	1	1	0	12	0	1	1

طبقه اول در روش حاشیه ای برای فرد شماره ۱۰

جدول (۸-۱۹)

id	int	event	stime	tx	num	size
10	1	1	12	0	1	1

اکنون در بررسی همه اطلاعات بالا و در تحلیل داده های سرطان مثانه ما به دنبال پاسخ به سوال های زیر هستیم:

۱. کدام یک از چهار روش تحلیل داده های پیشامد برگشت پذیر بهترین روش برای داده های این مثال است؟

۲. اثر برآورد شده tx زمانی که متغیرهای num و size را تعدیل و کنترل می کنیم چه چیزی را نشان می دهد؟

بهترین پاسخ به سوال اول این است که بگوییم بستگی دارد. اگر محقق بین پیشامدهای برگشت پذیری که برای یک فرد خاص رخ می دهند، تفاوت قائل نشود و هدف او یک نتیجه گیری کلی درباره اثر tx باشد، روش CP مناسب ترین روش به نظر می رسد. اما اگر محقق بین



اثرات tx بر طبق ترتیبی که پیشامدها رخ داده‌اند تفاوت قائل شود (بر اساس شماره طبقات) در این صورت یکی از سه روش SC ترجیح داده می‌شود. اما کدام یک از آنها را باید انتخاب کنیم؟

اگر هدف مطالعه، به دست آوردن خطر فرد برای رخداد مرتبه خاصی از یک پیشامد (مثلاً پیشامد رده دوم) با استفاده از زمان رخداد هر پیشامد برگشت‌پذیر از هنگام ورود به مطالعه باشد، روش طبقه‌بندی‌شده مناسب خواهد بود.

روش زمان فاصله‌ای زمانی مناسب است که بجای فاصله زمانی از هنگام ورود به مطالعه تا هر پیشامد برگشت‌پذیر، از فاصله زمانی بین رخداد پیشامد قبلی تا پیشامد برگشت‌پذیر بعدی استفاده شود. و در نهایت زمانی از روش حاشیه‌ای استفاده می‌کنیم که برای محقق ترتیب متفاوت رخداد پیشامدهای مختلف مورد توجه باشد، برای مثال رخداد وضعیت‌های مختلف یک بیماری.

باید در انتخاب روش طبقه‌بندی‌شده و روش حاشیه‌ای دقت بیشتری نمود. زمانی طبقه‌بندی‌شده را ترجیح می‌دهیم که، رده‌های پیشامد برگشت‌پذیر به طور مشخص پیشامدهای متفاوتی را شامل نشوند. اگر رده‌ها، رخداد پیشامدهای متفاوتی را نشان دهند از روش حاشیه‌ای استفاده می‌کنیم. براساس مباحث بالا به این نتیجه می‌رسیم که روش CP روش قابل قبول و مناسب‌تری برای تحلیل داده‌های سرطان مثانه است.

اما اگر بخواهیم یکی از سه روش SC را برای تحلیل این داده‌ها انتخاب کنیم از روش طبقه‌بندی‌شده استفاده می‌کنیم. چون ترتیب رخداد پیشامدها (که به عنوان طبقات تعیین شده‌اند) رخداد پیشامدهای جداگانه‌ای را نشان نمی‌دهند.

جدول (۸-۲۰) خلاصه‌ای از نتایج به دست آمده برای اثر متغیر درمان (tx) (در حالی که اثر متغیرهای تعداد (num) و اندازه (size) کنترل شده‌اند) که با استفاده از دو روش CP و طبقه‌بندی‌شده محاسبه شده‌اند را نشان می‌دهد. چون در روش طبقه‌بندی‌شده، مدل بدون برهم‌کنش تفاوت معناداری با مدل برهم‌کنش نداشت (با استفاده از نتایج آزمون LR)، در جدول زیر تنها نتایج حاصل از مدل بدون برهم‌کنش را آورده‌ایم.

جدول (۸-۲۰)

	CP	طبقه‌بندی‌شده
برآورد پارامتر	-۰/۴۰۷	-۰/۳۳۴

خطای استاندارد نیرومند	۰/۲۴۱۸	۰/۱۹۷۱
آماره والد	۲/۸۳۳۸	۲/۸۷۷۷
p-value	۰/۰۹۲۳	۰/۰۸۹۸
خطر نسبی	۰/۶۶۷	۰/۷۱۶
فاصله اطمینان ۹۵٪	(۰/۴۱۴ و ۱/۰۶۹)	(۰/۴۸۶ و ۱/۰۵۳)

همانطور که مشاهده می کنید نتایج به دست آمده از دو روش مشابه هستند و در هر دو روش اثر برآورد شدهی tx بر روی بقا بسیار کم است. به طوری که در مرز معنادار نشدن قرار گرفته است (آزمون دو طرفه)  $P(CP)=0/09=P(C1)$

$$\widehat{HR}(CP) = 0.667 = 1/1.5$$

$$\widehat{HR}(C1) = 0.716 = 1/1.4$$

فاصله اطمینان ۹۵٪ نسبت خطر بسیار پهن است که نشان دهنده دقیق نبودن و غیر مطمئن بودن برآورد اثر می باشد. به طور کلی این نتایج نشان می دهند که با استفاده از تحلیل بقای پیشامدهای برگشت پذیر بر روی داده های سرطان مثانه، دلایل قوی مبنی بر مؤثر بودن tx (پس از کنترل متغیرهای اندازه و تعداد (num و size)) وجود ندارد.

### روش پارامتری با استفاده از شکنندگی مشترک

در بخش قبلی برای داده های سرطان مثانه نتایج به دست آمده از چهار روش تحلیل پیشامد برگشت پذیر را با یکدیگر مقایسه کردیم. در همه این روش ها از مدل کاکس استفاده شد. همچنین در این روش ها خطاهای استاندارد نیرومند را برای تعدیل همبستگی بین پیامدهای حاصل از یک فرد مشخص به دست آوردیم. در این بخش می خواهیم یک روش پارامتری را برای تحلیل داده های پیشامد برگشت پذیر معرفی کنیم که شامل یک مولفه شکنندگی است. در این بخش یک مدل PH وایبل با مولفه شکنندگی مشترکی که دارای توزیع گاما است را با استفاده از مجموعه داده های سرطان مثانه توضیح می دهیم. در اینجا نیز طرح بندی داده ها مشابه آن چیزی است که برای روش فرایندهای شمارشی بیان کردیم. در ابتدا یادآوری مختصری از مطالب فصل ۷ که درباره مدل های وایبل و مدل های شکنندگی بود را مطرح می کنیم.

به خاطر دارید که در فصل ۷ مدل وایبل را به صورت زیر تعریف کردیم.

$$h_k(t|\alpha, X_{jk}) = \alpha_k h(t|X_{jk})$$

$$\alpha \sim \text{gamma}(\mu = 1, \text{var} = \theta), \quad h(t|\mathbf{X}_{jk}) = \lambda_{jk} p t^{p-1}$$

$$\lambda_{jk} = \exp(\beta_0 + \beta_1 tx_{jk} + \beta_2 \text{num}_{jk} + \beta_3 \text{size}_{jk})$$

در مدل شکنندگی، تغییراتی را که تحت تاثیر عوامل مشاهده نشده رخ می‌دهد و می‌توانند بر وقوع پیشامدها تاثیر گذار باشند و با استفاده از پیشگوهای مدل قابل اندازه‌گیری نیستند را محاسبه می‌کند. این عامل‌های غیر قابل مشاهده که در افراد مختلف، متفاوت هستند می‌توانند منبع همبستگی درون فردی باشند. در اینجا ما از مولفه شکنندگی مشترک برای نشان دادن اینکه پیشامدهای مشاهده شده برای یک فرد مشخص هستند استفاده می‌کنیم. به عبارت دیگر هر فرد یک خوشه و دسته است که دارای یک سطح مشترک از شکنندگی است.

در بخش قبل از برآوردهای واریانس نیرومند برای تعدیل خطاهای استاندارد برآورد ضرایب که همبستگی درون فردی را محاسبه و تعدیل می‌کردند، استفاده کردیم. شکنندگی مشترک تنها یک تعدیل‌کننده نیست بلکه حضور آن در مدل می‌تواند بر روی ضرایب برآورد شده و خطاهای استاندارد آنها اثرگذار باشد. خروجی مدل (با استفاده از نرم‌افزار Stata) در زیر آورده شده است.

جدول (۸-۲۱)

Weibull regression (PH form)  
Gamma shared frailty  
Log likelihood = -184.73658

._t	Coef.	Std. Err.	z	P >  z
tx	-.458	.268	-1.71	0.011
num	.184	.072	2.55	0.327
size	-.031	.091	-0.34	0.730
._cons	-2.952	.417	-7.07	0.000
/ln_p	-.119	.090	-1.33	0.184
/ln_the	-.725	.516	-1.40	0.160
p	.888	.080		
1/p	1.13	.101		
theta	.484	.250		

Likelihood ratio test of theta = 0:  
chibar(01) = 7.34  
Prob >= chibar2 = 0.003

با در نظر گرفتن شکنندگی در مدل (مشترک یا غیر مشترک) یک پارامتر که باید برآورد شود

به پارامترهای مدل اضافه می‌شود. آزمون نسبت درستنمایی برای  $\theta = 0$  یک p-value که دارای معناداری آماری است را تولید کرده (۰/۰۰۳) این معناداری نشان می‌دهد که باید مولفه شکنندگی در مدل حضور داشته باشد و همبستگی درون فردی وجود دارد.

برآورد پارامتر شکل وایبل (p) یعنی ۰/۸۸۸ پیشنهاد می‌دهد که خطر با گذشت زمان به کندی کاهش می‌یابد ( $p < 1$ ). به هر حال آزمون وایبل برای  $\ln(p) = 0$  (که معادل  $p = 1$ ) است، p-value معناداری را نشان نمی‌دهد.

نسبت خطر برآورد شده ۰/۶۳۳ اثر درمان بین دو نفر که مقدار شکنندگی یکسانی دارند و ( $p\text{-value} = 0/184$ ) سایر کوودریت‌ها برای آنها کنترل شده است را نشان می‌دهد. فاصله اطمینان ۹۵٪ نسبت خطر برآورد شده نیز در زیر محاسبه شده است.

برای مدل وایبل:

$$\widehat{HR}(tx) = \exp(-0.458) = 0.633$$

$$95\% \text{ فاصله اطمینان} = \exp[-0.458 \pm 1.96(0.268)] = (0.374, 1.070)$$

$HR(tx)$  و فاصله اطمینان ۹۵٪ برای HR با استفاده از روش فرایندهای شمارشی نیز در زیر نشان داده شده است.

$$\widehat{HR}(tx) = \exp(-0.407) = 0.667$$

$$(0.414, 1.069) : \text{فاصله اطمینان } 95\% \text{ (نیرومند)}$$

تفسیر دیگری که برای نسبت خطر برآورد شده در یک مدل شکنندگی می‌توان داشت بیان آن به عنوان مقایسه یک فرد با خودش است. به عبارت دیگر این نسبت خطر، اثر بر روی خطر فردی را برای وقتی که فرد در گروه درمان است نسبت به زمانی که در گروه پلاسیبو است، توصیف می‌کند.

## مثال دوم

اکنون با استفاده از مثال دیگری تحلیل داده‌های بقای پیشامد برگشت پذیر را بیشتر توضیح می‌دهیم. در این بخش می‌خواهیم بر روی زیر مجموعه‌ای از داده‌های بیماری‌های چشم مرتبط با سن (AREDS) تحلیل‌هایی را انجام دهیم.

داده‌ها مربوط به یک کارآزمایی بالینی است که به منظور ارزیابی اثر دوز بالای آنتی‌اکسیدان‌ها

و روی بر روی پیشرفت بیماری<sup>۱</sup> AMD (انحطاط ماکولا مرتبط با سن) انجام شده است. زیر مجموعه‌ای از داده‌ها شامل ۴۳ بیمار است که پیشامد مورد نظر که ضعیف شدن دید چشم است را تجربه کرده‌اند. در این مثال متغیر مواجه مورد نظر گروه درمانی (tx) است. گروه درمان گروهی است که آنتی اکسیدان، روی و ویتامین C دریافت کرده‌اند و با کد ۱ مشخص شده‌اند. گروه دارونما نیز با کد ۰ نشان داده شده است. بیماران برای ۸ سال مورد پیگیری قرار گرفته‌اند. برای هر بیمار امکان رخداد دو پیشامد وجود دارد. اولین پیشامد کاهش ناگهانی دید چشم است. این پیشامد زمانی اتفاق می‌افتد که نمره چشم فرد کمتر از ۵۰ شود. نمره چشم که به هر فرد داده می‌شود بر اساس تعداد حروفی است که وی قادر به خواندن آنها از روی یک صفحه مخصوص سنجش دید چشم از فاصله ۴ متری است. هر چه نمره یک فرد بیشتر باشد بینایی او نیز قوی‌تر خواهد بود. پیشامد دوم به دنبال پیشامد اول اتفاق می‌افتد و این گونه تعریف می‌شود: پیشرفت درمانگاهی و مرحله تشدید انحطاط ماکولا. بنابراین اگر یک فرد پیشامد دوم را تجربه کند حتماً قبل از آن پیشامد اول را تجربه کرده است.

در این بخش می‌خواهیم نتایج حاصل از برازش چهار روش گفته شده برای تحلیل بقای پیشامد برگشت پذیر را بر روی این داده‌ها به دست آوریم و با یکدیگر مقایسه کنیم. در هر یک از تحلیل‌ها دو متغیر سن و جنسیت را کنترل می‌کنیم. بنابراین هر مدل شامل سه متغیر درمان، سن و جنس خواهد بود. در زیر مدل فرایندهای شمارشی (CP) و مدل‌های SC برهم کنش و بدون برهم کنش را برای داده‌های این مثال مشاهده می‌کنید.

مدل CP:

$$h(t, X) = h_0(t) \exp[\beta tx + \gamma_1 age + \gamma_2 sex]$$

مدل SC بدون برهم کنش:

$$h_g(t, X) = h_{0g}(t) \exp[\beta tx + \gamma_1 age + \gamma_2 sex] \quad \text{که } g = 1, 2$$

مدل SC برهم کنش:

$$h_g(t, X) = h_{0g}(t) \exp[\beta_g tx + \gamma_{1g} age + \gamma_{2g} sex] \quad \text{که } g = 1, 2$$

در جدول (۸-۲۲) ضرایب برآورد شده متغیر tx و خطاهای استاندارد نیرومند آنها برای هر چهار روش آورده شده است. این جدول نتایج را برای هر دو مدل کاکس برهم کنش و

1. age-related macular degeneration

بدون برهم کنش و نیز برای روش فرایندهای شمارشی نشان می دهد.

جدول (۸-۲۲)

Model	"Interaction" Cox stratified model		"No-interaction" SC model
	Stratum 1 $\hat{\beta}_1$ (SE)	Stratum 2 $\hat{\beta}_2$ (SE)	$\hat{\beta}$ (SE)
Counting process	n/a	n/a	-0.174 (0.104)
Cond 1	-0.055 (0.286)	-0.955 (0.443)	-0.306 (0.253)
Cond 2	-0.055 (0.286)	-1.185 (0.555)	-0.339 (0.245)
Marginal	-0.055 (0.286)	-0.861 (0.465)	-0.299 (0.290)

همانطور که مشاهده می کنید ضرایب برآورد شده برای  $\beta_1$  و خطای استاندارد آن در هر سه روش SC با یکدیگر مساوی است. به یاد داشته باشید که این موضوع صرف نظر از مجموعه داده ها برای اولین طبقه همیشه برقرار است. اما همانطور که انتظار داشتیم، ضرایب برآورد شده  $\beta_2$  در هر سه روش SC با یکدیگر تفاوت مختصری دارند.

برای هر سه روش، آزمون های LR، که برای مقایسه مدل برهم کنش و بدون برهم کنش انجام شده اند معنادار شده اند ( $P < 0/001$ ). بنابراین برای داده های این مثال در هر سه روش SC مدل برهم کنش از مدل بدون برهم کنش مناسب تر خواهد بود.

در جدول (۸-۲۳) خلاصه ای از نتایج استنباط آماری حاصل از دو روش طبقه بندی شده و حاشیه ای گزارش شده است. از این نتایج برای بررسی اثر متغیر tx استفاده می کنیم. چون در این مثال دو پیشامد از نظر شدت بیماری یکسان نیستند نمی توانیم از نتایج روش CP استفاده کنیم. به یاد دارید که روش CP زمانی مناسب است که پیشامدها یکسان باشند و با یکدیگر تفاوتی نداشته باشند. نتایج روش زمان فاصله ای نیز در اینجا برای ما مهم نیست چون محقق علاقمند به بررسی زمان بقا از

ورود اولیه به مطالعه است و فاصله زمانی بین اولین و دومین پیشامد مورد توجه محقق نیست. یادآوری می‌کنیم که چون در این مثال مدل SC برهم‌کنش در مقایسه با مدل SC بدون برهم‌کنش معنادار شد بنابراین در جدول (۸-۲۳) اثر tx برای هر طبقه به طور جداگانه محاسبه شده است. با استفاده از آماره والد و p-value متناظرش که برای آزمون فرضیه  $H_0: \beta_1 = 0$  (اثر tx بر روی بقا در پیشامد اول) محاسبه شده‌اند، هر دو روش طبقه‌بندی شده و حاشیه‌ای نتایج یکسانی را تولید کرده‌اند (p-value=0/85) با توجه به مقدار p-value می‌توانیم بگوییم که اثر tx برآورد شده، بر روی بقا در پیشامد اول معنادار نیست.

جدول (۸-۲۳)

		Cond 1	Marginal
Estimate	$\hat{\beta}_1$	-0.0555	-0.0555
	$\hat{\beta}_2$	-0.9551	-0.8615
	$\hat{\beta}$	-0.306	-0.2989
Robust std. error	$SE(\hat{\beta}_1)$	0.2857	0.2857
	$SE(\hat{\beta}_2)$	0.4434	0.4653
	$SE(\hat{\beta})$	0.2534	0.2902
Wald chi- square	$H_0: \beta_1 = 0$	0.0378	0.0378
	$H_0: \beta_2 = 0$	<b>4.6395</b>	<b>3.4281</b>
	$H_0: \beta = 0$	1.4569	1.0609
P-value	$H_0: \beta_1 = 0$	0.8458	0.8478
	$H_0: \beta_2 = 0$	<b>0.0312</b>	<b>0.0641</b>
	$H_0: \beta = 0$	0.2274	0.3030
Hazard ratio	$\exp(\hat{\beta}_1)$	0.946	0.946
	$\exp(\hat{\beta}_2)$	<b>0.385</b>	<b>0.423</b>
	$\exp(\hat{\beta})$	0.736	0.742
95% Conf. interval	$\exp(\hat{\beta}_1)$	(0.540, 1.656)	(0.540, 1.656)
	$\exp(\hat{\beta}_2)$	<b>(0.161, 0.918)</b>	<b>(0.170, 1.052)</b>
	$\exp(\hat{\beta})$	(0.448, 1.210)	(0.420, 1.310)

اما برای دومین پیشامد می بینیم که p-value آماره والد در روش طبقه بندی شده، ۰/۰۳ است که در سطح ۰/۰۵ معنادار می باشد و این در حالی است که p-value متناظرش در روش حاشیه ای ۰/۰۶ شده که در سطح ۰/۰۵ معنادار نیست.

اما برای دومین پیشامد می بینیم که p-value آماره والد در روش طبقه بندی شده، ۰/۰۳ است که در سطح ۰/۰۵ معنادار می باشد و این در حالی است که p-value متناظرش در روش حاشیه ای ۰/۰۶ به دست آمده که در سطح ۰/۰۵ معنادار نیست.

در روش طبقه بندی شده، HR برآورد شده برای اثر tx در پیشامد دوم ۰/۳۸۵ محاسبه شده است. فاصله اطمینان ۹۵ درصد برای آن نیز بسیار پهن است که یک را نیز شامل نمی شود. در روش حاشیه ای HR=0/423 و دارای یک فاصله اطمینان وسیع است در حالی که این فاصله اطمینان یک را شامل می شود.

بنابراین براساس نتایج حاصل از روش های تحلیل طبقه بندی شده و حاشیه ای درمان بیماران با استفاده از دور بالای آنتی اکسیدان و روی، تأثیری بر روی کاهش نمره بینایی و جلوگیری از رسیدن آن به زیر ۵۰ ندارد (رخداد پیشامد اول). در حالی که شواهد نشان می دهند که مراقبت کلینیکی موثر است و روش درمان جدید دارای اثر معنادار آماری است و اثر محافظتی دارد. و رخداد پیشامد دوم را که انحطاط ماکولار است را تحت تاثیر قرار می دهد (تعداد شکست را کاهش می دهد). نتایج حاصل از روش طبقه بندی شده بیشتر از روش حاشیه ای از معناداری اثر حمایت می کند.

با وجود نتایج مشابهی که از دو روش طبقه بندی شده و حاشیه ای به دست آوردیم هنوز این بحث مطرح است که کدامیک از این دو روش برای تحلیل داده های این مثال مناسب تر هستند. در حقیقت اگر نتایج حاصل از این دو روش خیلی با یکدیگر متفاوت بود آنگاه انتخاب روش مناسب اهمیت بیشتری پیدا می کرد. حال آنکه انتخاب روش مناسب در این مثال کمی مشکل است. برای این مثال طبقه بندی شده زمانی مناسب است که محقق فرض کند دومین پیشامد تنها زمانی اتفاق می افتد که قبل از آن پیشامد اول اتفاق افتاده باشد. در این صورت زمان بقای پیشامد دوم کسانی برای ما مهم است که پیشامد اول را تجربه کرده باشند (یعنی بر روی پیشامد اول شرطی شده باشند). از طرف دیگر روش حاشیه ای زمانی مناسب خواهد بود که هر فرد صرف نظر از اینکه پیشامد اول برای او اتفاق افتاده است یا نه برای رخداد پیشامد دوم در معرض خطر محسوب شود. در این روش دومین پیشامد بدون در نظر گرفتن پیشامد اول (غیر شرطی) جداگانه مورد توجه قرار می گیرد. بنابراین در روش حاشیه ای بقای پیشامد دوم برای تمام افراد حاضر در مطالعه محاسبه می شود. ما برای مثال داده های این مثال در نهایت روش حاشیه ای که مناسب تر به نظر می رسد را پیشنهاد



می‌کنیم. اما در حالت کلی انتخاب روش مناسب تحلیل از بین چهار روش معرفی شده خیلی روشن و ساده نیست و باید با دقت به تفسیرهای متفاوتی که براساس هر یک از روش‌ها به دست می‌آید، توجه نمود.

### منحنی بقا با پیشامدهای برگشت‌پذیر

یک هدف مهم بسیاری از تحلیل‌های بقا در مدل‌های رگرسیونی یا غیر رگرسیونی، رسم و تفسیر یا مقایسه منحنی‌های بقای گروه‌های متفاوت است. قبلاً و در فصل دوم چگونگی رسم و تفسیر منحنی کاپلان مایر را برای منحنی‌های بقای تجربی توضیح داده‌ایم. همچنین در فصل ۳ و ۴ رسم منحنی‌های تعدیل شده مدل PH کاکس را شرح دادیم. در مبحث‌های قبلی تنها داده‌های بقایی را مورد بررسی قرار می‌دادیم که امکان رخداد فقط یک پیشامد برای آنها وجود داشت (پیشامدها برگشت‌پذیر نبودند). اکنون این سوال مطرح می‌شود که چگونه منحنی‌های بقا را برای پیشامدهای برگشت‌پذیر رسم کنیم؟

زمانی می‌توانیم منحنی‌های بقا را برای پیشامدهای برگشت‌پذیر رسم کنیم که تنها یک پیشامد مرتب شده برحسب زمان را در نظر بگیریم. یعنی گراف یک منحنی بقا را برای بقا تا اولین پیشامد، بقا تا دومین پیشامد و ... رسم کنیم.

برای بقا تا اولین پیشامد، منحنی بقا احتمال اینکه زمان تا رخداد اولین پیشامد از یک زمان مشخص بیشتر باشد را توصیف می‌کند ( $S_1(t) = P(T_1 > t)$ ) و هر پیشامد برگشت‌پذیری که امکان رخداد آن بعد از اولین پیشامد وجود دارد، نادیده گرفته می‌شود.

همچنین برای بقا تا دومین پیشامد، منحنی بقا، احتمال اینکه زمان تا رخداد دومین پیشامد برای یک فرد از یک زمان مشخص تجاوز کند را توصیف می‌کند [ $S_2(t) = P(T_2 > t)$ ].

دو روش متفاوت برای رسم گراف بقا برای دومین پیشامد وجود دارد:

(۱) طبقه‌بندی شده: در این روش برای محاسبه زمان بقا، زمان از اولین پیشامد تا رخداد دومین پیشامد در نظر گرفته می‌شود. بنابراین در این روش مجموعه داده‌ها به مواردی که اولین پیشامد را تجربه کرده‌اند، محدود می‌شوند.

(۲) حاشیه‌ای: در این روش برای محاسبه زمان بقا، صرف نظر از اینکه برای فرد پیشامد اول رخ داده است یا خیر، زمان از ورود به مطالعه تا رخداد دومین پیشامد در نظر گرفته می‌شود.

به طور مشابه برای بقا تا  $k$ امین پیشامد، منحنی بقا احتمال اینکه زمان اتفاق افتادن  $k$ امین پیشامد

برای یک فرد از زمان مشخصی بیشتر شود را توصیف می کند. مانند بقا تا دومین پیشامد، دو روش شرطی و حاشیه‌ای برای هر گراف و به صورت زیر وجود دارد.

(۱) در روش شرطی  $T_{KC}$  زمان از  $K-1$  امین تا  $K$  امین پیشامد است که در این صورت داده‌ها به مواردی محدود می شوند که  $K-1$  پیشامد را تجربه کرده باشند.

(۲) در حاشیه‌ای  $T_{KM}$ ، بدون در نظر گرفتن پیشامدهای قبلی، زمان از ورود به مطالعه تا  $K$  امین پیشامد را نشان می دهد.

در اینجا می خواهیم رسم گراف‌های بقا را برای داده‌های پیشامد برگشت پذیر و با استفاده از مجموعه داده‌هایی که برای مریم (م) و حسین (ح) و پیام (پ) داشتیم توضیح دهیم. مجموعه داده‌ها به صورت جدول (۸-۲۴) است. برای رسم گراف بقا تا اولین پیشامد  $S_I(t)$  از طبقه اول چارچوب داده‌هایی که در زیر برای هر سه روش تحلیلی SC آورده شده است استفاده می کنیم. در این چارچوب  $m_j$  و  $q_j$  به ترتیب تعداد شکست‌ها و مشاهدات سانسور شده تا زمان  $t_{(j)}$  هستند. احتمالات بقا نیز در ستون آخر و با استفاده از فرمول حد حاصلضربی KM محاسبه شده‌اند.

جدول (۸-۲۴)

ID	Status	Stratum	Days		tx
			Start	Stop	
م	۱	۱	۰	۱۰۰	۱
م	۱	۲	۱۰۰	۱۰۵	۱
ح	۱	۱	۰	۳۰	۰
ح	۱	۲	۳۰	۵۰	۰
پ	۱	۱	۰	۲۰	۰
پ	۱	۲	۲۰	۶۰	۰
پ	۱	۳	۶۰	۸۵	۰

طبقه اول

جدول (۸-۲۵)

$t_{(j)}$	$n_j$	$m_j$	$q_j$	$R(t_{(j)})$	$S_I(t_{(j)})$
-----------	-------	-------	-------	--------------	----------------

۰	۳	۰	۰	{م, ح, پ}	۱/۰۰
۲۰	۳	۱	۰	{م, ح, پ}	۰/۶۷
۳۰	۲	۱	۰	{م, ح}	۰/۳۳
۱۰۰	۱	۱	۰	{م}	۰/۰۰

اما برای رسم گراف بقای طبقه بندی شده برای بقا تا دومین پیشامد که آن را با  $S_{2c}(t)$  نشان می‌دهیم از طبقه دوم چارچوب داده‌های روش زمان فاصله‌ای که در جدول (۸-۲۶) آورده شده است، استفاده می‌کنیم. طبقه دوم (شرطی)

جدول (۸-۲۶)

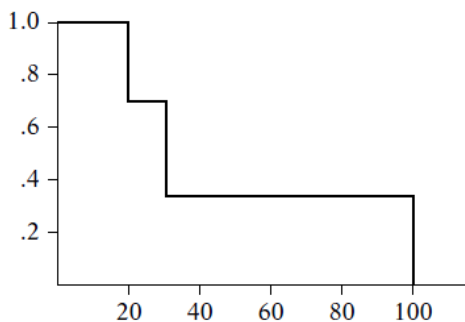
$t_{(j)}$	$n_j$	$m_j$	$q_j$	$R(t_{(j)})$	$S_1(t_{(j)})$
۰	۳	۰	۰	{م, ح, پ}	۱/۰۰
۵	۳	۱	۰	{م, ح, پ}	۰/۶۷
۲۰	۲	۱	۰	{م, پ}	۰/۳۳
۴۵۰	۱	۱	۰	{م}	۰/۰۰

به این نکته توجه داشته باشید که احتمالات بقا در جدول (۸-۲۶) با جدول (۸-۲۵) یکسان است اما زمان‌های شکست در هر یک از جداول متفاوت هستند. همچنین برای رسم گراف بقای حاشیه‌ای برای بقا تا دومین پیشامد که آن را با  $S_{2m}(t)$  نشان می‌دهیم از طبقه دوم داده‌ها در روش حاشیه‌ای که در زیر آورده شده است استفاده می‌کنیم. طبقه دوم (حاشیه‌ای)

جدول (۸-۲۷)

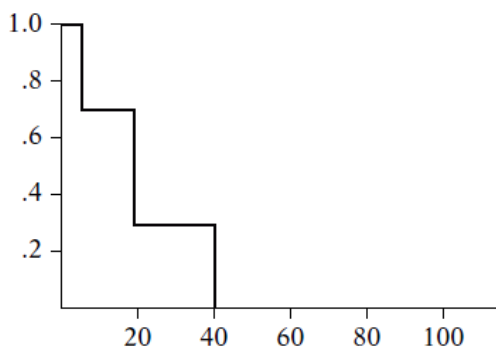
$t_{(j)}$	$n_j$	$m_j$	$q_j$	$R(t_{(j)})$	$S_1(t_{(j)})$
۰	۳	۰	۰	{م, ح, پ}	۱/۰۰
۲۰	۳	۱	۰	{م, ح, پ}	۰/۶۷
۳۰	۲	۱	۰	{ح, پ}	۰/۳۳
۱۰۰	۱	۱	۰	{پ}	۰/۰۰

در این جدول احتمالات بقا مانند دو جدول قبلی است اما زمان شکست‌ها با یکدیگر متفاوت هستند. گراف‌های بقای متناظر با سه جدول (۲۵-۸) و (۲۶-۸) و (۲۷-۸) در شکل‌های (۱-۸) تا (۳-۸) آورده شده‌اند.



شکل (۱-۸)

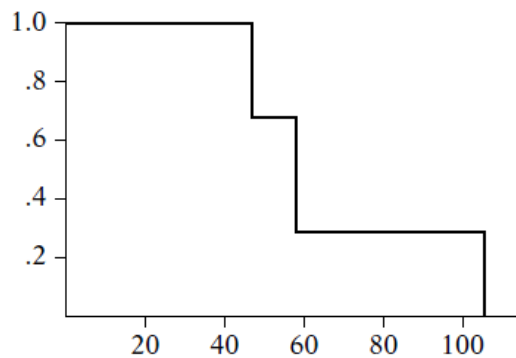
شکل (۱-۸) احتمالات بقا برای اولین پیشامد را بدون در نظر گرفتن پیشامدهای بعدی را نشان می‌دهد. در زمان صفر هر سه فرد در مجموعه خطر حضور دارند. در زمان  $t=20$  گراف از  $S_1(t)=1$  تا  $S_1(t)=0.67$  سقوط می‌کند و مجدداً در  $t=30$  تا  $S_1(t)=0.33$  در  $t=30$  سقوط می‌کند تا در نهایت در  $t=100$  زمانی که آخرین پیشامد اول رخ داده است به  $S_1(t)=0$  تنزل می‌یابد.



شکل (۲-۸)

شکل (۲-۸) احتمالات بقای طبقه‌بندی شده دومین پیشامد با استفاده از زمان بقا از اولین پیشامد

تا دومین پیشامد است. از آنجا که هر سه فرد اولین پیشامد را تجربه کرده‌اند، مجموعه در معرض خطر در زمان صفر شامل هر سه نفر خواهد بود. همچنین احتمالات بقا مانند شکل (۱-۸) همان ۱ و  $0/67$  و  $0/33$  و ۰ هستند. با این حال چون احتمالات بقا در زمان‌های بقای متفاوتی رسم شده‌اند (در شکل (۲-۸)،  $t=5, 20, 40$  اما در شکل (۱-۸)،  $t=20, 30, 100$ ) این گراف با گراف قبلی متفاوت است.



شکل (۳-۸)

شکل (۳-۸) احتمالات بقای حاشیه‌ای را برای پیشامد دوم و با استفاده از زمان بقا از ورود به مطالعه تا پیشامد دوم و بدون توجه به پیشامد اول را نشان می‌دهد. مجدداً احتمالات بقای  $0/67$  و  $0/33$  و ۰ با شکل‌های (۱-۸) و (۲-۸) مساوی هستند. اما از آنجا که احتمالات بقا در زمان بقاهای متفاوتی رسم شده‌اند این گراف با دو گراف قبلی متفاوت می‌باشد (در شکل (۳-۸)،  $t=50, 60, 105$ ).





## تحلیل بقای ریسک‌های رقابتی

در این فصل درباره داده‌های بقایی صحبت خواهیم کرد که در آن هر فرد امکان تجربه تنها یکی از چند پیشامد مورد نظر را خواهد داشت. احتمال رخداد این پیشامدها حالتی را به وجود می‌آورد که به آن ریسک‌های رقابتی می‌گوییم. در این فصل چگونگی استفاده از مدل PH کاکس برای تحلیل چنین داده‌هایی را توضیح خواهیم داد.

مثالهایی از داده‌هایی با ریسک‌های رقابتی:

ریسک‌های رقابتی زمانی رخ می‌دهند که امکان رخداد حداقل دو پیشامد برای یک فرد وجود دارد اما هر فرد تنها یکی از آنها را تجربه می‌کند، برای مثال:

۱. یک فرد ممکن است در اثر سرطان ریه یا بیماری قلبی (و نه هر دوی آنها) فوت کند. اگر چه ممکن است قبل از فوت، هر دو بیماری یعنی سرطان ریه و مشکل قلبی را داشته باشد.

۲. بیماران مبتلا به سرطان در مراحل پیشرفته ممکن است بعد از یک عمل جراحی و قبل از اینکه مدت زیادی در بیمارستان بستری باشند بر اثر سرطان یا عفونت بیمارستانی فوت کنند.

۳. سربازانی که در جنگ شرکت می‌کنند ممکن است در جنگ کشته شوند و یا در اثر یک حادثه (تصادف ترافیکی) جان خود را از دست بدهند.

۴. در یک کارآزمایی بالینی بیماران که دارای متاستاز نیستند و سرطان آنها به سایر اعضای بدن سرایت نکرده است پس از شیمی‌درمانی و عمل جراحی متاستاز ریه یا سایر متاستازها برای آنها اتفاق بیفتد.



برای هر یک از مثال‌های بالا پیشامدهای مورد نظری که ممکن است رخ دهند متفاوت‌اند، اما تنها یکی از آنها ممکن است برای فرد رخ دهد. به این نکته توجه داشته باشید که اگر حتی یکی از پیشامدهای مورد نظر مرگ نباشد، این امکان وجود خواهد داشت که در طول دوره پیگیری یک پیشامد تکرار شود. یعنی پیشامدهای برگشت‌پذیر داشته باشیم. بنابراین اگر چه ممکن است تحلیل پیشامدهای برگشت‌پذیر شامل ریسک‌های رقابتی نیز باشند، اما این موضوع پیچیده‌تر و فراتر از دامنه مطالب این کتاب است.

یک هدف مشترک در تحلیل داده‌های ریسک‌های رقابتی تعیین ارتباط بین پیشگوه‌های مرتبط با نرخ شکست یا به طور متناظر احتمال بقای هر کدام از پیشامدهای ممکن در مقایسه با سایر ریسک‌های رقابتی موجود در مطالعه است.

همچنین ممکن است در حالی که پیشگوه‌های مرتبط را کنترل کرده‌ایم، بخواهیم نرخ شکست را برای دو یا تعداد بیشتری پیشامد با یکدیگر مقایسه کنیم (مثلاً با استفاده از نسبت خطر). برای مثال مرگ در اثر سرطان ریه در مقابل سکته قلبی را، که در صفحه قبل بیان کردیم، در نظر بگیرید. با در نظر گرفتن این احتمال که ممکن است افراد در اثر سکته قلبی فوت کرده باشند، ممکن است این سوال مطرح شود که آیا نرخ مرگ در اثر سرطان ریه در افراد مواجهه داشته با نرخ مرگ در اثر سرطان ریه در افراد مواجهه نداشته متفاوت است.

همچنین ممکن است بخواهیم بدانیم که پس از کنترل پیشگوه‌های مورد نظر آیا نرخ مرگ در اثر سرطان ریه با نرخ مرگ در اثر سکته قلبی متفاوت است؟

مثال دوم از ریسک‌های رقابتی، مرگ در اثر عمل جراحی یا پیشرفت عفونت بیمارستانی است. برای کنترل عفونت بیمارستانی، اولین اولویت محقق پیشامد عفونت بیمارستانی است. و از آنجایی که مرگ در اثر جراحی بار عفونت بیمارستانی را کاهش می‌دهد، کنترل آن لازم است. بنابراین برآورد نرخ عفونت بیمارستانی با وجود ریسک رقابتی مرگ در اثر جراحی پیچیده می‌شود.

مثال سوم که شامل ریسک‌های رقابتی مرگ در اثر جنگ یا تصادف در یک گروه سرباز است. اولین چیزی که در این مثال مورد توجه ما قرار دارد، محاسبه نرخ خطر مرگ در اثر جنگ در گروه‌های مواجهه است (افراد شرکت‌کننده در جنگ در مقابل افرادی که در جنگ شرکت نکرده‌اند).

فرض کنید تمام گروه در زمان  $t$  در تصادف هلی‌کپتر در راه رسیدن به منطقه جنگی کشته شده‌اند از آنجا که هیچ کس در زمان  $t$  بر اثر جنگ کشته نشده است، احتمال بقای نمردن در جنگ

یک خواهد بود (حتی اگر هیچ جنگی اتفاق نیفتاده باشد و هیچ فردی به منطقه جنگی نرسیده باشد). اگر پیامد مورد نظر را مرگ در اثر جنگ یا تصادف تعریف کنیم احتمال بقای عدم پیشامد<sup>۱</sup> بعد از رخ داد تصادف صفر خواهد بود (در زمان  $t$ ).

علاوه بر این احتمال بقای کاپلان مایر (KM) برای مرگ در اثر جنگ در زمان  $t$  تعریف نشده است چون هیچکس در زمان  $t$  برای مرگ در اثر جنگ در معرض خطر نیست. بنابراین زمانی که ریسک‌های رقابتی وجود داشته باشند ممکن است تفسیر منحنی بقا مشکل یا سوال برانگیز باشد. در مثال چهارم که شامل بیماران با تومورهای موضعی بود ریسک‌های رقابتی ممکن است موجب رخ داد سه شکست زیر شوند:

۱. عود کردن موضعی

۲. متاستاز ریه

۳. متاستاز سایر اعضای بدن

هدف محقق در این مطالعه محاسبه نسبت خطر هر یک از شکست‌ها در حضور ریسک‌های رقابتی (که موجب رخداد دو شکست دیگر می‌شوند) است. همچنین ممکن است محقق علاقه‌مند به مقایسه نرخ شکست متاستاز ریه در مقابل عود کردن موضعی (یا هر کدام از دو نوع شکست دیگر) با کنترل پیشگوهای مرتبط باشد. چون هیچ کدام از شکست‌ها مرگ نیستند، ممکن است پیشامدهای برگشت پذیر برای هر یک از سه نوع شکست رخ دهد. اگر اطلاعات تنها بر روی اولین شکست هدف گذاری شده باشند برای تحلیل داده‌ها از روش ریسک‌های رقابتی کلاسیک، که در ادامه فصل آورده شده، استفاده می‌کنیم.

## داده‌های بایر

در این بخش مثالی از تحلیل بقای ریسک‌های رقابتی، برای داده‌های حاصل از یک کارآزمایی بالینی (گرین و بایر، ۱۹۸۰) که هدف آن، مقایسه درمان‌ها برای سرطان پروستات است را مطرح می‌کنیم. از این به بعد این مثال و داده‌های مربوط به آن را با نام داده‌های بایر به کار می‌بریم. بیمارانی که در مرحله سه و چهار سرطان پروستات هستند به طور تصادفی دارونما یا یکی از سه سطح دوز

---

1. Event free

از درمان‌های فعال<sup>۱</sup> را دریافت می‌کنند.

در این مطالعه بیماران ممکن است بر اثر سرطان پروستات، بیماری قلبی<sup>۲</sup> یا موارد دیگر جان خود را از دست بدهند. همچنین اطلاعات متغیرهای کمکی برای بررسی تأثیر متغیرهای پیشگو بر روی بقا، جمع آوری شده‌اند. این داده‌ها به طور وسیع توسط چندین نفر مورد تحلیل قرار گرفته‌اند (بایر و کورل، ۱۹۷۷، کی، ۱۹۸۶، لون و مک نیل، ۱۹۹۵). بعضی از پیشگوها با توجه به شرایط بالینی، گروه‌بندی شده‌اند. این گروه‌بندی‌ها به صورت زیر می‌باشند.

جدول (۹-۱)

پیشگوها	ارزش	طبقه
درمان (Rx)	0	دارونما، 0/2 mg DES
	1	1/0, 5/0 mg DES
سن در زمان تشخیص	1	≤ 74 سال
تشخیص (سن)	2	75-79 سال
	0	≥ 80 سال
وزن استاندارد شده (Wt)	0	≥ 100
	1	80-99
	2	>80
وضعیت اشتغال (PF)	0	نرمال
	1	محدودیت فعالیت
سابقه بیماری‌های قلبی (Hx)	0	ندارد
	1	دارد
هموگلوبین (Hg)	0	≥ 12g/100ml
	1	9/0-11/9g/100ml
اندازه اولین زخم (SZ)	2	<9g/100ml
	0	<30 cm <sup>2</sup>
	1	≥ 30 cm <sup>2</sup>
Gleeson	0	≤10
Score*(SG)	1	> 10

\*weight (kg) – height (cm)+200+ index of tumor invasiveness/aggressiveness

\* وزن (kg) – قد (cm) + ۲۰۰ + شاخص + شاخص تهاجمی/وخامت تومور

1. Diethylstilbestrol (DES)

2. cardiovascular

پیشگوهایی که در جدول (۹-۱) آورده شده‌اند در حقیقت عوامل مهم خطر مرتبط با مهم‌ترین پیامد مورد نظر (مرگ در اثر سرطان) محقق، هستند.

اولین چیزی که در این تحقیق به دنبال آن هستیم، تعیین اثر درمان (Rx) در حالی است که عوامل خطر مرتبط با ریسک‌های رقابتی را تعدیل نموده‌ایم. نکته قابل توجه در جدول (۹-۱) این است که متغیر Rx به صورت یک متغیر دو حالتی گروه‌بندی شده است. افرادی که در گروه دارونما قرار دارند یا ۰/۲ mg از DES دریافت می‌کنند را با کد صفر و آنهایی که ۱/۰ یا ۵/۰ mg از DES دریافت می‌کنند را با کد یک نشان می‌دهیم.

از منظر یک کارآزمایی می‌توان این سه ریسک رقابتی را مستقل از یکدیگر فرض کرد (برای مثال شکست حاصل از بیماری قلبی (یا سایر موارد مرگ) با خطر شکست در اثر سرطان پرستات مرتبط نیستند)، در ادامه فصل این فرض را که فرضیه استقلال نام دارد بیشتر توضیح خواهیم داد. در ادامه روشی را برای تحلیل داده‌های ریسک‌های رقابتی شرح می‌دهیم که در آن فرض می‌شود ریسک‌های رقابتی مستقل از یکدیگر هستند. برای توضیح این روش از داده‌های بایر استفاده می‌کنیم.

### مدل ۱: مدل‌های جداگانه برای پیشامدهای مختلف

در این روش برای تحلیل داده‌های ریسک‌های رقابتی از مدل (PH) کاکس جهت برآورد جداگانه خطر و نسبت‌های خطر متناظر آنها برای هر نوع شکست استفاده می‌کنیم. با این فرض که سایر شکست‌ها (رقابت‌ها) به عنوان سانسور به سایر سانسورها، یعنی گم‌شدگی در طول پیگیری یا کناره‌گیری<sup>۱</sup> از پیگیری، اضافه می‌شوند. از این به بعد به این روش با نام مدل ۱ اشاره می‌کنیم. زیرا در ادامه روش پیشنهادی دیگری (مدل ۲) را نیز معرفی خواهیم نمود که در آن برای تحلیل داده‌ها تنها از یک مدل استفاده می‌شود.

اگر در ابتدا تنها یک نوع شکست مورد توجه ما باشد، تحلیل‌ها به برآورد خطرهای یا نسبت‌های خطر همان نوع شکست خلاصه می‌شود (در حالی که شکست در اثر سایر ریسک‌های رقابتی به عنوان سانسور در نظر گرفته خواهند شد).

---

1. withdrawal

برای توضیح ریاضی این روش لازم است تابع خطر حالت خاص<sup>۱</sup> را به صورت زیر تعریف کنیم.

$$h_c(t) = \lim_{\Delta t \rightarrow 0} P(t \leq T_c < \Delta t | T_c \geq t) / \Delta t$$

که در آن متغیر تصادفی  $T_c$  زمان تا شکست حاصل از پیشامد نوع  $c$  است. بنابراین  $h_c(t)$  نرخ شکست آنی (لحظه‌ای) در زمان  $t$  برای پیشامد نوع  $c$ ، به شرط نداشتن شکست از نوع پیشامد  $c$  تا زمان  $t$  است.

با استفاده از مدل PH کاکس که پیشگوهای آن  $\mathbf{X} = (X_1, X_2, \dots, X_c)$  هستند، مدل خطر حالت خاص برای پیشامد نوع  $c$  به صورت زیر تعریف می‌شود.

$$h_c(t, X) = h_{0c}(t) \exp\left[\sum_{i=1}^p \beta_{ic} X_i\right], \quad c = 1, \dots, C$$

توجه کنید که  $\beta_{ic}$  ضریب رگرسیونی پیشگوها است. اندیس  $c$  نشان می‌دهد که ممکن است اثر پیشگو برای پیشامدهای مختلف با یکدیگر متفاوت باشند.

مدل بالا را با استفاده از داده‌های بایو توضیح می‌دهیم که در آن سه ریسک رقابتی و هشت پیشگو وجود دارد. مدل حالت خاص بدون برهم کنش برای مرگ در اثر سرطان (Ca) در زیر نشان داده شده است. با استفاده از این مدل نسبت خطر برای اثر Rx و با کنترل سایر متغیرها برابر است با  $\exp[\beta_{1ca}]$  و از آنجا که سرطان پیشامد مورد نظر ما است، دو پیشامد رقابتی دیگر یعنی مرگ در اثر سکت قلبی (CVD) یا مرگ در اثر سایر موارد (OTH) به عنوان سانسور به مشاهدات سانسور شده معمولی اضافه می‌شوند (افرادی که در طول مدت پیگیری گم شده یا از مطالعه خارج شده‌اند).

$$h_{ca}(t, X) = h_{0ca}(t) \exp[\beta_{1ca} Rx + \beta_{2ca} Age + \beta_{3ca} Wt + \beta_{4ca} PF + \beta_{5ca} Hx + \beta_{6ca} HG + \beta_{7ca} SZ + \beta_{8ca} SG]$$

به طور مشابه اگر CVD پیشامد مورد نظر باشد، مدل خطر بدون برهم کنش حالت خاص و فرمول نسبت خطر برای اثر درمان مربوط به این پیشامد به صورت زیر خواهد بود و پیشامدهای Ca و OTH نیز به عنوان سانسور در نظر گرفته می‌شوند.

$$h_{CVD}(t, X) = h_{0CVD}(t) \exp[\beta_{1CVD} Rx + \beta_{2CVD} Age + \beta_{3CVD} Wt + \beta_{4CVD} PF + \beta_{5CVD} Hx + \beta_{6CVD} HG + \beta_{7CVD} SZ + \beta_{8CVD} SG]$$

و در آخر، اگر OTH پیشامد مورد نظر باشد، مدل خطر بدون برهم کنش حالت خاص آن و فرمول نسبت خطر برای اثر درمان به صورت زیر خواهد بود. در اینجا نیز پیشامدهایی از نوع Ca و

1. cause-specific hazard function

CVD سانسور در نظر گرفته می‌شوند.

$$h_{OTH}(t, X) = h_{0OTH}(t) \exp[\beta_{1OTH}Rx + \beta_{2OTH}Age + \beta_{3OTH}Wt + \beta_{4OTH}PF + \beta_{5OTH}Hx + \beta_{6OTH}HG + \beta_{7OTH}SZ + \beta_{8OTH}SG]$$

در زیر خروجی سه مدل حالت خاص بالا، ابتدا برای پیشامد نوع Ca (جدول (۲-۹))، سپس پیشامد نوع DVC (جدول (۳-۹)) و در انتها پیشامد نوع OThe (جدول (۴-۹)) آورده شده است.

جدول (۲-۹)

Var	DF	Coef.	Std.Err.	P>[Z]	Haz.Ratio
Rx	1	-0.550	0.170	0.001	0.577
Afe	1	0.005	0.142	0.970	1.005
Wt	1	0.187	0.138	0.173	1.206
PF	1	0.253	0.262	0.334	1.288
Hx	1	-0.094	0.179	0.599	0.910
HG	1	0.467	0.177	0.008	1.596
SZ	1	1.154	0.203	0.000	3.170
SG	1	1.343	0.202	0.000	3.830

Log likelihood = -771.174

بر اساس خروجی جدول (۲-۹) HR تعدیل شده برای اثر Rx به صورت زیر محاسبه می‌شود.

$$\overline{HR}_{Ca}(Rx = 1 \text{ در مقابل } Rx = 0) = \exp(-0.550) = 0.577$$

$$\text{آماره والد} = \left( \frac{-0.550}{0.170} \right)^2 = 10.345 (P = 0.001)$$

$$\exp[\beta_{1Ca}] = \text{فاصله اطمینان } 95\% = \exp[-0.550 \pm 1.96(0.170)] = (0.413, 0.807)$$

P-مقدار برای آزمون والد دو طرفه ۰/۰۰۱ گزارش شده است. بنابراین Rx اثر مثبت معنی‌داری

بر روی بقای مرگ در اثر سرطان در حضور ریسک‌های رقابتی CVD و OTH دارد.

جدول (۳-۹) نیز خروجی برای حالتی است که پیشامد نوع CDV مورد نظر محقق باشد و

پیشامدهای نوع Ca و OTH سانسور در نظر گرفته شده‌اند.

جدول (۳-۹)

Var	DF	Coef.	Std.Err.	P>[Z]	Haz.Ratio
Rx	1	0.354	0.174	0.042	1.425
Age	1	0.337	0.134	0.012	1.401

Wt	1	0.041	0.150	0.783	1.042
PF	1	0.475	0.270	0.079	1.608
Hx	1	1.141	0.187	0.000	3.131
HG	1	0.018	0.202	0.929	1.018
SZ	1	-0.222	0.364	0.542	0.801
SG	1	-0.023	0.186	0.900	0.977

Log likelihood = -763.001

در اینجا نیز HR تعدیل شده و فاصله اطمینان ۹۵٪ برآورد شده‌اند.

$$\widehat{HR}_{CVD}(Rx = 1 \text{ در مقابل } Rx = 0) = \exp(0.354) = 1.425$$

$$\text{آماره والد} = \left(\frac{0.354}{0.174}\right)^2 = 4.220 (P = 0.042)$$

$$\exp[\beta_{1CVD}] = \exp[0.354 \pm 1.96(0.174)] = (1.013, 2.004)$$

P-مقدار آزمون والد (۰/۰۴۲) به این معنی است که در حضور ریسک‌های رقابتی Ca و OTH،

Rx اثر منفی معناداری بر روی بقای مرگ بر اثر CVD دارد.

در انتها جدول (۴-۹) خروجی مربوط به زمانی را نشان می‌دهد که پیشامد نوع OTH مورد توجه

بوده و پیشامدهای نوع DCV و Ca سانسور در نظر گرفته شده‌اند.

جدول (۴-۹)

Var	DF	Coef.	Std.Err.	P>[Z]	Haz.Ratio
Rx	1	-0.578	0.279	0.038	0.561
Afe	1	0.770	0.204	0.000	2.159
Wt	1	0.532	0.227	0.019	1.702
PF	1	0.541	0.422	0.200	1.718
Hx	1	0.023	0.285	0.935	1.023
HG	1	0.357	0.296	0.228	1.428
SZ	1	0.715	0.423	0.091	2.045
SG	1	-0.454	0.298	0.127	0.635

Log likelihood = -297.741

HR تعدیل شده و فاصله اطمینان ۹۵٪ نیز برای این حالت در زیر محاسبه شده است.

$$\widehat{HR}_{OTH}(Rx = 1 \text{ در مقابل } Rx = 0) = \exp(-0.580) = 0.561$$

$$\text{آماره والد} = \left(\frac{-0.578}{0.279}\right)^2 = 4.29 (P = 0.038)$$

$$\exp[\beta_{1OTH}] = \exp[-0.578 \pm 1.96(0.279)] = (0.325, 0.969)$$

P-مقدار آزمون والد دو طرفه ۰/۰۳۸ محاسبه شده است. بنابراین نتیجه می‌گیریم که در حضور ریسک‌های رقابتی مرگ در اثر Ca، CVD، Rx دارای اثر مثبت معناداری بر روی بقای مرگ در اثر سایر موارد (OTH) است.

در داده‌های بایر فرض کردیم که مدل PH کاکس بدون برهم کنش مدل مناسبی برای تحلیل داده‌های ریسک‌های رقابتی است. اما در حقیقت برقراری فرضیه PH را برای هیچ یک از متغیرهای مدل بررسی نکردیم. همچنین بررسی نکردیم که آیا برهم کنش معناداری بین Rx و سایر متغیرهای کنترل شده وجود دارد یا خیر. برای آنکه از مناسب بودن این روش مطمئن شویم باید موارد بالا را بررسی نماییم.

### فرضیه مستقل بودن

در فصل اول مفهوم سانسور شدن را توضیح دادیم و انواع اصلی سانسور، که در تحلیل داده‌های بقا به کار می‌روند را معرفی نمودیم. همچنین بین سانسورهای راست و چپ تفاوت قائل شدیم و بیان کردیم که در این کتاب تنها بر روی سانسورهای راست، که بیشتر اتفاق می‌افتند، تمرکز خواهیم کرد.

علاوه بر این در فصل اول به طور خلاصه یک فرضیه مهم را درباره سانسور شدن مطرح کردیم که یکی از فرضیات مهم در همه مدل‌ها و روش‌هایی است که در تحلیل داده‌های بقای ریسک‌های رقابتی بکار می‌رود. فرضیه‌ی مطرح شده این بود که سانسورها بدون اطلاع یا مستقل<sup>۱</sup> هستند. به علاوه در فصل ۱ ذکر گردید که فرضیه مستقل بودن سانسورها از دو فرضیه دیگر تشکیل شده است که شامل دو فرضیه سانسور تصادفی و سانسور بدون اطلاع می‌باشد و به اهمیت فرضیه استقلال تاکید شده است. در فصل ۱ سانسور مستقل را در حضور ریسک‌های رقابتی تعریف کردیم. درون هر زیر گروهی که مورد نظر است، باید افرادی که در زمان t سانسور شده‌اند نماینده تمامی افرادی که در این زیر گروه باقیمانده‌اند و تحت خطرند باشند. یعنی:

$$h(t|G,Ce) = h(t|G,NCe)$$

که در این رابطه G هر زیر گروهی از افراد در معرض خطر بوده و  $h(t|G,Ce)$ ، مخاطره برای افراد سانسور شده و  $h(t|G,NCe)$  بیانگر مخاطره برای افرادی که از زیر گروه سانسور نشده‌اند می‌باشد.

1. noninformative or independent



متاسفانه سانسورهای اطلاع بخش ممکن است منجر به نتایج اریب<sup>۱</sup> در تحلیل بقا شوند. زیرا افرادی که سانسور می‌شوند نسبت به کسانی که سانسور نشده‌اند شانس بیشتری برای شکست داشته‌اند بنابراین اگر نسبت بزرگی از آنهایی که سانسور شده‌اند، در حقیقت باید شکست می‌داشتند، احتمال بقای برآورد شده در هر زمان، مانند  $t$ ، بیش برآوردی از احتمال بقای واقعی در زمان  $t$  خواهد بود.

زمانی که مسئله تحلیل بقا شامل ریسک‌های رقابتی می‌شود، وجود سانسورهای بدون اطلاع و اطلاع بخش باعث پیچیدگی بیشتر تحلیل خواهد شد. در این حالت احتمال رخداد انواع مختلفی از سانسور وجود خواهند داشت. زمانی که تمرکز ما بر روی خطر حالت خاص برای پیشامد نوع  $A$  است، ریسک‌های دیگر به جز  $A$  به عنوان سانسور به انواع سانسورها (سانسورهایی که به دلیل گم شدن، خارج شدن از مطالعه و یا پایان مطالعه، اطلاعات آنها در دسترس نیست) اضافه می‌شوند. برای مثال در مجموعه داده‌های بایر سه ریسک رقابتی وجود دارد. مرگ بر اثر سرطان (Ca)، مرگ در اثر بیماری قلبی (CVD) و یا مرگ در اثر سایر بیماری‌ها (OTH). چه اتفاقی می‌افتد اگر فرض کنیم در این مطالعه سانسورها فاقد اطلاع هستند.

فرض کنید سانسورها فاقد اطلاع هستند و تمرکز بر روی مرگ در اثر سرطان است. در این صورت، صرفه نظر از دلیل سانسور شدن (مرگ در اثر CVD یا OTH، کناره‌گیری از مطالعه و یا گمشدگی در طول مطالعه)، شانس سانسور در زمان  $t$  برای هر فردی (مانند "حسین") که دارای مجموعه‌ی مشخصی از متغیرهای کمکی است و در زمان  $t$  در مجموعه‌ی خطر قرار دارد، با شانس سانسور شدن هر فرد دیگر در مجموعه‌ی خطر و با همان مجموعه متغیرهای کمکی یکسان خواهد بود.

از طرف دیگر، اگر سانسورها از نوع اطلاع بخش یا وابسته باشند و "حسین" در زمان  $t$  به دلیل مرگ از CVD یا علت‌های دیگر از مطالعه سانسور شده باشد در زمان  $t$  نرخ شکست او برای مرگ در اثر سرطان متفاوت از نرخ شکست افراد سانسور نشده می‌باشد.

مهم‌ترین فرضیه برای تحلیل ریسک‌های رقابتی این است که فرض می‌کنیم تمام سانسورها، صرف نظر از اینکه از چه نوعی هستند (سانسور شدن در اثر سایر ریسک‌های رقابتی یا سانسورهای شده‌اند) همگی سانسورهای فاقد اطلاع یا مستقل می‌باشند. به بیان دیگر در ادامه مبحث می‌پذیریم که ریسک‌های رقابتی مستقل هستند. بنابراین با توجه به این موضوع که برای تحلیل، نیاز به مستقل

---

1. biased results

فرض کردن ریسک‌های رقابتی داریم، دو سوال زیر مطرح می‌شود:

(۱) چگونه می‌توان برقرار بودن این فرضیه را بررسی کرد؟

(۲) اگر این فرضیه برقرار نبود چگونه تحلیل را انجام دهیم؟

در جواب سوال اول باید بگوییم که متأسفانه برای یک مجموعه داده هیچگاه به طور واضح نمی‌توانیم مستقل بودن یا نبودن ریسک‌های رقابتی را اثبات کنیم. برای مثال در مجموعه داده‌های بایو‌هنگامی که یک فرد در زمان  $t$  در اثر CVD فوت می‌کند هرگز نمی‌توانیم با اطمینان مشخص کنیم که اگر فرد در اثر CVD فوت نمی‌کرد آیا در اثر سرطان فوت می‌کرد یا خیر.

به عبارت دیگر مرگ در اثر سرطان در زمان  $t$  برای فردی که در یا قبل از زمان  $t$  در اثر CVD فوت کرده است، پیامدی غیر قابل مشاهده (و غیر قابل گفتن) خواهد بود. در حالت کلی شکست حاصل از یک ریسک رقابتی در زمان  $t$  برای فردی که قبلاً و تا رسیدن به زمان  $t$  در اثر ریسک‌های رقابتی دیگر شکست داشته است، غیر قابل مشاهده (و غیر قابل گفتن) خواهد بود.

اکنون که به طور کامل نمی‌توانیم مستقل بودن ریسک‌های رقابتی را مشخص نمائیم، پس چگونه داده‌های بقای ریسک‌های رقابتی را تحلیل کنیم؟ پاسخ این است که روشهای پیشنهادی مختلفی برای تحلیل این داده‌ها وجود دارد، اما نمی‌توان گفت کدام یک از آنها همیشه بهترین روش است.

اولین راه حل این است که در عنوان‌های بالینی-زیستی و سایر عنوان‌ها قبل از آنکه داده‌ها را تحلیل کنیم، تصمیم بگیریم که فرضیه مستقل بودن برقرار است و تحلیل‌ها را با فرضیه مستقل بودن انجام دهیم.

برای مثال فرض کنید که دو ریسک رقابتی مرگ در اثر سرطان و مرگ در اثر سکته قلبی (CVD) را داریم. در این صورت اگر در هر زمان، مانند  $t$ ، فردی که به علت مرگ در اثر CVD سانسور می‌شود شانس بیشتری یا کمتر برای مرگ در اثر سرطان نداشته باشد، فرضیه مستقل بودن را می‌پذیریم.

راه حل دوم اندازه‌گیری عوامل خطر مشترک ریسک‌های رقابتی و وارد کردن این متغیرها در مدل بقا است. برای مثال در ریسک‌های رقابتی مرگ در اثر CVD یا سرطان، می‌توان با وارد مدل کردن متغیرهای سن و وضعیت سیگار کشیدن در مدل اثر مشترک آنها بر روی ریسک‌های رقابتی را از بین ببریم.

از معایب دو راه حل بالا این است که هر دوی آنها بر اساس مفروضاتی بنا شده‌اند که با استفاده

از داده‌ها درستی آنها را نمی‌توان بررسی کرد.

اما راه حل سوم استفاده از یک تحلیل حساسیت است. مانند راه حل‌های اول و دوم به کمک تحلیل حساسیت نیز نمی‌توان به طور روشن اثبات کرد که آیا فرضیه مستقل بودن برقرار هست یا خیر. به هر حال این راه به ما امکان برآورد کردن پارامترها، حتی با در نظر گرفتن بدترین حالت تخطی از فرضیه استقلال، را می‌دهد.

بنابراین با استفاده از تحلیل حساسیت محقق می‌تواند حداکثر دامنه پارامترهای برآورد شده تحت تخطی از فرضیه استقلال را تعیین کند.

اگر نتایج در بدترین حالت‌ها، تفاوت معناداری با نتایج تحت فرضیه استقلال نداشته باشند، محقق نتیجه می‌گیرد که در صورت انجام تحلیل‌ها تحت فرض استقلال تنها ممکن است نتایج اریبی کوچکی داشته باشند.

از طرف دیگر اگر نتایج حاصل از تحلیل حساسیت تفاوت معناداری با نتایج به دست آمده تحت فرضیه مستقل بودن داشته باشند، محقق متوجه می‌شود که با در نظر گرفتن فرضیه استقلال نتایج به دست آمده دارای اریبی خیلی زیادی خواهند بود که مقدار واقعی این اریبی مشخص نخواهد شد.

اکنون چگونگی انجام تحلیل حساسیت را با یک مثال توضیح می‌دهیم. در داده‌های بایر بقای حالت خاص را برای مرگ در اثر سرطان در نظر بگیرید در حالتی که مرگ در اثر CVD و سایر بیماری‌ها به سانسورها اضافه می‌شوند. بدترین حالت‌های زیر را در نظر بگیرید:

(۱) همه افرادی که به علت مرگ در اثر CVD یا سایر بیماری‌ها سانسور شده‌اند، در اثر سرطان فوت می‌کردند.

(۲) همه افرادی که به علت مرگ در اثر CVD یا سایر بیماری‌ها سانسور شده‌اند تا بیشترین زمان بقای مشاهده شده در مطالعه، بقا داشته باشند.

جدول (۴-۹) و جدول (۵-۹) خروجی تحت دو حالت بالا را نشان می‌دهند. در زیر این دو جدول اطلاعات مربوط به جدول (۱-۹) برای زمانی که از فرضیه استقلال استفاده کرده‌ایم مجدداً آورده شده است.

جدول (۴-۹)

Var	DF	Coef.	Std.Err.	P>[Z]	Haz.Ratio
Rx	1	-0.185	0.110	0.092	0.831
Age	1	0.286	0.087	0.001	1.332
Wt	1	0.198	0.093	0.032	1.219
PF	1	0.402	0.170	0.018	1.495
Hx	1	0.437	0.112	0.000	1.548
HG	1	0.292	0.120	0.015	1.339
SZ	1	0.672	0.159	0.000	1.958
SG	1	0.399	0.115	0.001	1.491

Log likelihood= -1892.091

جدول (۵-۹)

Var	DF	Coef.	Std.Err.	P>[Z]	Haz.Ratio
Rx	1	-0.411	0.169	0.015	0.663
Afe	1	0.118	0.139	0.394	0.888
Wt	1	0.086	0.138	0.532	1.090
PF	1	0.125	0.254	0.622	1.133
Hx	1	0.266	0.179	0.138	0.767
HG	1	0.314	0.169	0.063	1.369
SZ	1	0.825	0.197	0.000	2.282
SG	1	0.293	0.201	0.000	3.644

Log likelihood= -839.631

جدول (۱-۹)

Var	DF	Coef.	Std.Err.	P>[Z]	Haz.Ratio
Rx	1	-0.550	0.170	0.001	0.577
Age	1	0.005	0.142	0.970	1.005
Wt	1	0.187	0.138	0.173	1.206
PF	1	0.253	0.262	0.334	1.288
Hx	1	-0.094	0.179	0.599	0.910
HG	1	0.467	0.177	0.008	1.596
SZ	1	1.154	0.203	0.000	3.170
SG	1	1.343	0.202	0.000	3.830

Log likelihood= -771.174

برای انجام دادن بدترین حالت اول در مجموعه داده‌ها مقدار متغیر وضعیت (این متغیر وضعیت

فرد از نظر داشتن شکست یا سانسور را نشان می‌دهد) را برای افرادی که به علت CVD یا سایر بیماری‌ها (OTH) فوت کرده‌اند، از صفر به یک تغییر می‌دهیم. برای انجام دادن بدترین حالت دوم بیشترین زمان بقای مشاهده در مطالعه را، که ۷۶ هفته است، در نظر گرفته و زمان بقای هر فردی که در اثر CVD یا OTH فوت کرده است را به ۷۶ هفته تغییر می‌دهیم.

برای بررسی نتایج حاصل از تحلیل حساسیت باید نتایج گزارش شده در جدول (۹-۱) (که بر اساس فرضیه استقلال به دست آمده‌اند) را با جداول (۹-۴) و (۹-۵) مقایسه کنیم. در این مقایسه بر روی ضریب برآورده شده‌ی متغیر Rx تمرکز می‌کنیم.

اولین سطر هر سه جدول متناظر است با نتایج برای متغیر Rx که مجدداً در زیر نشان داده‌اند.

جدول (۹-۶)

Var	DF	Coef.	Std.Err.	P>[Z]	Haz.Ratio	
Rx	1	-0/185	0/110	0/892	0/831	حالت (۱)
Rx	1	-0/411	0/169	0/015	0/663	حالت (۲)
Rx	1	-0/550	0/171	0/001	0/577	ریسک‌های رقابتی مستقل

نتایج برای Rx تفاوت قابل توجهی بین سه حالت در نظر گرفته شده را نشان می‌دهد. برآورد نسبت خطر برای هر سه حالت به همراه p-value برای معناداری اثر Rx در زیر گزارش شده که منجر به نتایج متفاوتی درباره اثر Rx شده است.

جدول (۹-۷)

	حالت (۱)	حالت (۲)	مستقل
$\widehat{HR}_s$	831/0	663/0	577/0
P-values	0/92	0/015	0/001
	(NS)	(<0/05)	(<<0/01)

نکته قابل توجه این است که HR تعیین شده بر اساس فرضیه استقلال بین HRs حاصل از دو حالت دیگر قرار نگرفته است. این نتیجه خیلی دور از انتظار نیست زیرا هر دو وضعیت دیگر تحت فرض عدم استقلال بودند.

عدم استقلال      استقلال

$$\text{-----} \times \text{-----} [\text{-----}] \text{-----}$$

$$0/557 \quad 0/663 \quad 0/831$$

این نتایج نشان می‌دهند که در صورت مستقل نبودن ریسک‌های رقابتی ممکن است نتایج متفاوتی برای اثر Rx به دست می‌آید.

به هر حال نتایج برقرار بودن فرضیه استقلال را نشان نمی‌دهند. همچنین هیچ یک از آن‌ها، تحت تخطی از فرضیه استقلال، برآورد نااریبی از نسبت خطر و آماره والد متناظر آن را تولید نمی‌کنند. حالت (۱) نسبت به حالت (۲) انحراف بیشتری از فرض استقلال دارد. نمی‌توانیم انتظار داشته باشیم افرادی که به دلیل مرگ در اثر CVD یا OTH سانسور شده‌اند، تا پایان مطالعه زنده بمانند. بنابراین، حالت (۱) واقع‌بینانه‌تر است و باید نسبت به حالت (۲) اهمیت بیشتری به آن داد.

مشاهدات قبلی نشان می‌دهند که محقق می‌تواند از روش‌های مختلفی برای انجام دادن و تفسیر هر یک از تحلیل‌های حساسیت استفاده کند. برای مثال یک روش پیشنهادی که می‌تواند حالت (۱) را بهبود بخشیده و تا حدودی اصلاح نماید، به صورت زیر است.

زیر مجموعه‌ای شامل ۵۰ یا ۲۵ درصد افراد سانسور شده به دلیل فوت در اثر CVD یا سایر بیماری‌ها را به طور تصادفی انتخاب و فرض می‌کنیم که هر یک از افراد این زیر مجموعه در اثر سرطان فوت کرده‌اند.

توجه داشته باشید تحلیل حساسیتی که در اینجا استفاده کردیم یکی از چندین راه حل و تحلیل حساسیتی است که درباره فرضیه استقلال وجود دارد.

تحلیل حساسیتی به محقق اجازه ارزیابی این موضوع را می‌دهد که اگر فرضیه استقلال برقرار نباشد نتایج ما تا چه اندازه اریب خواهد بود و آیا این اریبی خیلی زیاد است.

علاوه بر این یادآوری می‌کنیم که در حال حاضر هیچ روشی که مستقیماً برقراری فرضیه استقلال را ارزیابی و در صورت نقض فرضیه استقلال درستی برآوردها را ضمانت کند، وجود ندارد. بنابراین در تحلیل‌های معمولی بقا برای ریسک‌های رقابتی همیشه فرض می‌کنیم که فرضیه استقلال برقرار است حتی اگر این فرضیه واقعاً برقرار نباشد.

## منحنی شیوع تجمعی<sup>۱</sup> (CIC)

1. Cumulative Incidence Curves (CIC)

در فصل‌های قبل چگونگی استفاده از منحنی‌های بقا برای تولید اطلاعات خلاصه در طول زمان پیگیری گروه‌های مورد نظر، توضیح داده شد و روش کاپلان مایر (KM) که روش محدود ضربی نیز نامیده می‌شود، را به عنوان پر کاربردترین روش تجربی برای برآورد منحنی بقا معرفی کردیم. همچنین اشاره کردیم که برای برآورد منحنی‌های بقای تعدیل شده که سایر متغیرهای کمکی را نیز کنترل می‌کنند، می‌توان از یک وضعیت تعمیم یافته KM به همراه یک مدل رگرسیون (کاکس) استفاده نمود.

تاکنون از منحنی‌های بقا تنها برای وضعیت‌هایی که در آنها تنها یک پیشامد مورد توجه بود استفاده می‌کردیم. اما زمانی که ریسک‌های رقابتی وجود دارند استفاده از منحنی‌های KM که تنها یک ریسک را در نظر می‌گیرند، اطلاع بخش نخواهد بود.

حالت فرضی زیر را در نظر بگیرید:

۱۰۰ بیمار که دارای سرطان (مثلاً سرطان پروستات) هستند را پنج ماه مورد پیگیری قرار داده‌ایم. فرض کنید که در سه ماه اول پیگیری ۹۹ نفر از ۱۰۰ نفر بر اثر CVD فوت کرده‌اند و در ماه پنجم یک نفر باقی مانده، در اثر سرطان فوت می‌کند.

هدف از این مطالعه تعیین بقای حالت خاص مرگ در اثر سرطان است در حالی که مرگ در اثر CVD را به عنوان سانسور در نظر می‌گیریم.

علت مرگ	تعداد فوت	بقا (ماه)
CVD	۹۹	۳
سرطان	۱	۵

جدول (۸-۹) خلاصه‌ای از آزمون بقا در این مطالعه فرضی را نشان می‌دهد. پنج ستون اول این جدول به ترتیب تعداد فاصله زمان شکست مرتب شده (j)، زمان شکست ( $t_j$ )، تعداد افراد حاضر در مجموعه خطر ( $n_j$ )، تعداد افرادی که شکست داشته‌اند ( $m_j$ ) و با فرض اینکه مرگ بر اثر CVD در زمان مشخص شده به عنوان سانسور در آن زمان در نظر گرفته می‌شود، تعداد افرادی که در هر یک از زمان شکست‌ها سانسور شده‌اند ( $q_j$ ) را نشان می‌دهند. آخرین ستون این جدول نیز احتمال‌های بقای KM ( $S_{ca}(t_j)$ ) برای حالت خاص سرطان در هر یک از زمان شکست‌ها را نشان می‌دهد.

جدول (۸-۹)

j	t <sub>j</sub>	n <sub>j</sub>	m <sub>j</sub>	q <sub>j</sub>	S <sub>ca</sub> (t <sub>j</sub> ) ↔ KM
۰	۰	۱۰۰	۰	۰	۱
۱	۳	۱۰۰	۰	۹۹	۱
۲	۵	۱	۱	-	۰

همانطور که در جدول مشاهده می‌کنید در ماه پنجم، تنها یک نفر در مجموعه خطر باقی مانده و برای این فرد در ماه پنجم شکست رخ داده است. احتمال شرطی بقا پس از پنج ماه به شرط بقا تا ماه پنجم مساوی است با  $\frac{(1-1)}{1} = 0$ . بنابراین احتمال بقای KM در ماه پنجم صفر است.

$$Pr(T > 5 | T \geq 5) = (1 - 1)/2 = 0$$

$$KM_{Ca}: S_{Ca}(t = 5) = S(t = 4) \times Pr(T > 5 | T \geq 5) = 1 \times 0 = 0$$

در نتیجه استفاده از منحنی KM<sub>ca</sub> در حضور ریسک رقابتی (CVD) پیشنهاد می‌دهد که ریسک برای مرگ در اثر سرطان در ماه پنجم مساوی ۱ است.

$$KM_{Ca} \Rightarrow Risk_{Ca}(T \leq 5) = 1 - S_{Ca}(t = 5) = 1 - 0 = 1$$

با این حال، چون ۹۹ بیمار به جای سرطان، در اثر CVD فوت کرده‌اند، نسبتی از ۱۰۰ نفر اول که در اثر سرطان فوت کرده‌اند ۰/۰۱ است که در مقایسه با خطر به دست آمده از KM (مقدار ۱) بسیار کوچک است.

یک مرگ در اثر سرطان

$$\frac{1}{100 \text{ بیمار (تعداد بیماران در ابتدای پیگیری)}} = 0/01$$

سؤالی که پیش می‌آید این است که اگر هیچ یک از ۹۹ بیماری که در سه ماهه‌ی اول در اثر CVD فوت کرده‌اند در اثر این بیماری جان خود را از دست نمی‌دادند، در طول پنج ماه چه تعداد از آنها به علت سرطان فوت می‌کردند. متأسفانه چون رخداد مرگ در آینده برای آنهایی که در اثر CVD فوت کرده‌اند، غیر قابل مشاهده است، هرگز نمی‌توانیم به این سوال پاسخ دهیم. اما می‌توانیم از یک تحلیل حساسیت برای دیدن اینکه تحت حالت پیشنهادی خاص چه اتفاقی ممکن است بیفتد استفاده کنیم. برای مثال فرض کنید که همه ۹۹ نفر به جای آنکه در سه ماهه‌ی اول و در اثر CVD فوت کنند، در طول پنج ماه و در اثر سرطان فوت می‌کردند. همچنین فرض کنید قبل از



اینکه صدمین فرد که تا قبل از ماه پنجم زنده مانده است، به محض رسیدن به ماه پنجم در اثر سرطان فوت کند. بقای تجربی برای این وضعیت در جدول (۹-۹) نشان داده شده است. این نکته قابل توجه است که احتمال بقای KM در این پنج ماه با آنچه که از مجموعه داده‌های اصلی به دست آمد یکسان است.

جدول (۹-۹)

j	$t_j$	$n_j$	$m_j$	$q_j$	$S_{Ca}(t_j) \leftrightarrow KM$
۰	۰	۱۰۰	۰	۰	۱
۱	۳	۱۰۰	۰	۰	۱
۲	۵	۱۰۰	۱۰۰	۰	۰

دلیل اینکه احتمال بقا در پنج ماه در دو جدول (۸-۹) و (۹-۹) یکسان به دست آمده، این است که در روش KM سانسورها مستقل فرض شده‌اند.

بنابراین کدام یک از دو برآورد خطر (۱ یا ۰/۰۱) اطلاع بخش تر هستند. در حقیقت هر دوی آنها اطلاع بخش هستند اما در دو جهت متفاوت.

خطر ۰/۰۱ از این نظر که می‌تواند بیانگر مفید بودن درمان برای سرطان باشد، اطلاع بخش است. چون این مقدار نشان می‌دهد که در این داده‌ها و در حضور ریسک رقابتی، نسبت بیماران سرطانی که نیازمند درمان هستند بسیار کوچک است.

از طرف دیگر مقدار خطر ۱ که متناظر با احتمال بقای صفر از نقطه نظر یک سبب شناس است دارای اهمیت بوده و اطلاع بخش می‌باشد مشروط بر اینکه ریسک‌های رقابتی مستقل باشند. برای مثال بیمار سرطانی که در اثر CVD فوت نکرده است انتظار داریم تا ماه پنجم در اثر سرطان فوت کند. این مقدار به این معنی که بقای یک بیمار سرطانی بعد از ماه پنجم غیر محتمل است.

نکته اصلی در مثال‌های بالا این است که با وجود ریسک‌های رقابتی، ممکن است منحنی بقای KM خیلی اطلاع بخش نباشد. چون این منحنی بر اساس فرضیه مستقل بودن ریسک‌های رقابتی رسم می‌شود در حالی که درستی این فرضیه قابل اثبات نیست.

این موضوع ما را به سوی یک روش جایگزین KM برای داده‌های ریسک‌های رقابتی هدایت می‌کند. این روش جایگزین منحنی شیوع تجمیعی (CIC) نامیده می‌شود که از احتمالات حاشیه‌ای برای وضعیت‌های توصیف شده‌ی بالا استفاده می‌کند.

در ساده‌ترین حالت، اگر تنها یک ریسک وجود داشته باشد CIC همان (1-KM) است. در ریسک‌های رقابتی، CIC با استفاده از توابع خطر حالت خاص رسم شده و برآوردهای احتمالات حاشیه‌ای یک پیشامد را در حضور پیشامدهای رقابتی دیگر تولید می‌کند. برای رسم این منحنی نیازی به برقرار بودن فرضیه استقلال ریسک‌های رقابتی نداریم.

برخی از احتمالات حاشیه‌ای مربوط به پزشکان برای تحلیل‌های هزینه - اثربخشی<sup>۱</sup> مفید هستند به طوری که احتمالات خطر<sup>۲</sup> برای تعیین مفید بودن درمان مورد استفاده قرار می‌گیرند. برای مثال احتمال حاشیه‌ای ۱٪ (برای ۵ ماه) برای سرطان که با استفاده از داده‌های فرضی جدول (۹-۷) به دست می‌آید نشان‌دهنده کم بودن فایده درمان برای سرطان می‌باشد.

اما چگونه می‌توان یک CIC را رسم کرد؟ برای این کار ابتدا خطر را در نقاط زمانی مرتب شده  $t_j$  برآورد می‌کنیم (زمانی که پیشامد مورد نظر رخ می‌دهد). این برآورد خطر به سادگی و از تقسیم تعداد پیشامدهایی که در زمان  $t_j$  رخ می‌دهند بر تعداد در معرض خطر در زمان  $t_j$  به دست می‌آید (مانند برآوردهای KM).

$$\hat{h}_c(t_j) = \frac{m_{cj}}{n_j}$$

در فرمول بالا  $m_{cj}$  نشان‌دهنده تعداد پیشامدها برای ریسک  $c$  در زمان  $t_j$  و  $n_j$  تعداد افراد در معرض خطر در زمان  $t_j$  است. بنابراین در هر زمان مشخص،  $\frac{m_{cj}}{n_j}$  نسبت برآورد شده افراد دارای شکست حاصل از ریسک  $c$  است.

برای آنکه یک فرد در زمان  $t_j$  شکست داشته باشد، لازم است که تا زمان شکست قبلی بقا یافته باشد. احتمال بقا تا زمان شکست قبلی  $t_{j-1}$  با  $S(t)$  نشان می‌دهیم که  $S(t)$  منحنی بقای کل (به جای منحنی بقای حالت خاص  $S_c(t)$ ) است. چون باید فرد تا زمان شکست قبلی هیچ شکستی (رخداد ریسک‌های رقابتی) نداشته باشد از احتمال بقای کل استفاده می‌کنیم.

احتمال (مانند شیوع) داشتن شکست حاصل از پیشامد نوع  $c$  در زمان  $t_j$  به سادگی برابر است با احتمال بقا در دوره زمانی قبلی ضرب در  $\hat{h}_c(t_j)$ . یعنی:

$$\hat{I}_c(t_j) = \hat{S}(t_{j-1}) \times \hat{h}_c(t_j)$$

در این صورت شیوع تجمعی در زمان  $t_j$  برابر با مجموع تجمعی مقادیر شیوع در همه زمان شکست‌های نوع  $c$  تا زمان  $t_j$  (مانند  $j'=1$  تا  $j'=j$ ) خواهد بود.

1. Cost-Effectiveness Analysis
2. Risk probabilities

$$CIC(t_j) = \sum_{j'=1}^j \hat{I}_c(t_{j'}) = \sum_{j'=1}^j \hat{S}(t_{j'-1}) \times \hat{h}_c(t_j)$$

با یک مثال چگونگی محاسبه CIC را توضیح می‌دهیم.

یک مطالعه فرضی دیگر را که شامل ۲۴ بیماری است در نظر بگیرید. فرض کنید برای درمان سرطان گردن این ۲۴ بیمار، رادیوگرافی (XRT) انجام شده است. بیماران ممکن است در اثر بیماری (سرطان) یا سایر موارد بمیرند و یا سانسور شوند. این داده‌ها در زیر نشان داده شده‌اند.

زمان بقا بر حسب ماه:

(۱) مرگ در اثر بیماری: ۰/۷، ۳، ۴/۹، ۶، ۶، ۶/۹، ۱۰، ۱۰/۸، ۱۷/۱، ۲۰/۳

(۲) مرگ به دلیل سایر موارد: ۱/۵، ۲/۸، ۳/۸، ۴/۷، ۷، ۱۰، ۱۰، ۱۱/۲

(۳) سانسور: ۳/۲، ۷/۶، ۱۰، ۱۱، ۱۵، ۲۴/۴

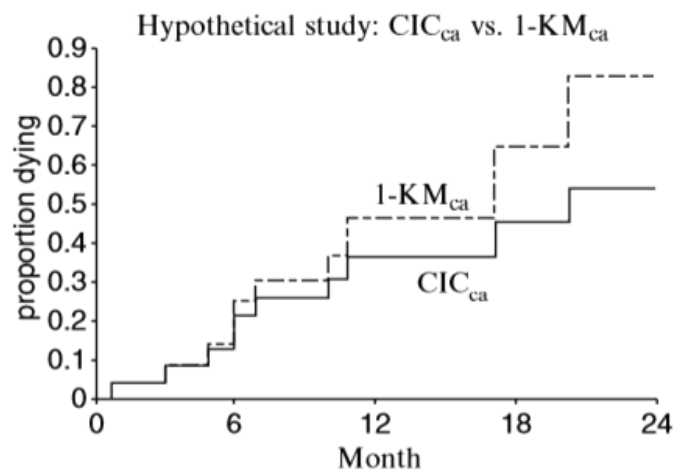
برای این داده‌ها  $CIC_{ca}$  در جدول (۹-۱۰) محاسبه شده است.

جدول (۹-۹)

$t_f$	$n_f$	$m_f$	$\hat{h}_{ca}(t_f)$	$\hat{S}(t_{f-1})$	$\hat{I}_{ca}(t_f)$	$CIC_{ca}(t_f)$
0	24	0	0	-	0	0
0.7	24	1	0.042	1.000	0.042	0.042
1.5	23	0	0	0.958	0	0.042
2.8	22	0	0	0.916	0	0.042
3.0	21	1	0.048	0.875	0.042	0.083
3.2	20	0	0	0.833	0	0.083
3.8	19	0	0	0.833	0	0.083
4.7	18	0	0	0.789	0	0.083
4.9	17	1	0.059	0.745	0.044	0.127
6	16	2	0.125	0.702	0.088	0.215
6.9	14	1	0.071	0.614	0.044	0.259
7.0	13	0	0	0.570	0	0.259
7.6	12	0	0	0.526	0	0.259
10	11	1	0.091	0.526	0.048	0.307
10.8	7	1	0.143	0.383	0.055	0.361
11.0	6	0	0	0.328	0	0.361
11.2	5	0	0	0.328	0	0.361
15	4	0	0	0.262	0	0.361
17.1	3	1	0.333	0.262	0.087	0.449
<b>20.3</b>	2	1	0.5	0.175	0.087	<b>0.536</b>
24.4	1	0	0	0.087	0	0.536

همانطور که در جدول (۹-۹) مشاهده می‌کنید، بیشترین احتمال CIC (۰/۵۳۷) متعلق به زمان  $t=20.3$  در زمانی که آخرین پیشامد مشاهده شده رخ داده است، می‌باشد. بنابراین خطر تجمعی (مانند احتمال  $h_c$  حاشیه‌ای) برای مرگ در اثر سرطان در هفته ۲۰ام، و در حضور ریسک‌های رقابتی مرگ در اثر CVD و سایر موارد، تقریباً ۵۳/۷٪ است.

منحنی  $CIC_{ca}$  شیوع تجمعی را توصیف می کند. بنابراین در  $t=0$  از نقطه صفر شروع شده و دارای تابعی غیر نزولی است که این روند غیر نزولی تا آخرین زمان پیگیری افراد ادامه دارد ( $t=24/4$ ). در نمودار زیر منحنی های  $CIC_{ca}$  و  $1-KM_{ca}$  هر دو رسم شده اند. باید توجه داشت که منحنی  $1-KM_{ca}$  احتمال شکست در اثر سرطان را بیش تر برآورد می کند.



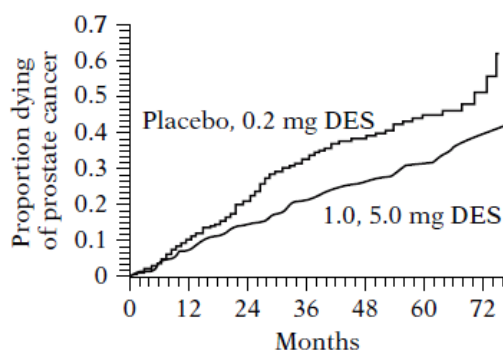
شکل (۹-۱)

بنابراین در این مثال احتمال حاشیه ای برآورد شده به وسیله  $CIC$  از فرمول حد حاصلضربی (مانند  $KM$ ) استفاده نمی کند. علاوه بر این محاسبه یک  $CIC$  به عنوان یکی از دستورات اصلی در پکیج های نرم افزارهای آماری دیده نمی شود. همانطور که قبلا ذکر شد برای محاسبه  $CIC$  برقراری فرضیه مستقل بودن ریسک های رقابتی لازم نیست. در حالی که برای رسم منحنی بقای  $KN$  توجه به این فرضیه ضروری است. یک فرضیه لازم برای  $CIC$  این است که باید خطر کل برابر مجموع خطرات فردی برای همه ریسک های رقابتی باشد. یعنی

$$h(t) = h_{c1}(t) + h_{c2}(t) + \dots + h_{ck}(t)$$

در رابطه بالا  $h(t)$  خطر کل و  $h_c(t)$  خطر برای پیشامد نوع  $c$  است. فرضیه بالا زمانی برقرار است که ریسک های رقابتی دو به دو ناسازگار باشند و هیچ یک از آنها پیشامد برگشت پذیر نباشند. به عبارت دیگر در هر زمان تنها امکان رخداد یکی از پیشامدها وجود داشته باشد و برای

هر فرد در طول دوره مطالعه امکان رخداد حداکثر یک پیشامد وجود داشته باشد. گری<sup>۱</sup> در سال ۱۹۸۸ آزمونی را برای مقایسه دو یا تعداد بیشتری CIC مطرح کرد. این آزمون مشابه با آزمون لگ رتبه‌ای است. برای انجام این آزمون فرضیه استقلال لازم نیست. این آزمون تعدیلی را بر روی متغیرهای کمکی انجام نمی‌دهد. در زیر CIC برای دو درمان در داده‌های بایر رسم شده‌اند.



شکل (۲-۹)

با استفاده از آزمون گری دو CIC شکل (۲-۹) را با یکدیگر مقایسه کردیم و متوجه وجود تفاوت معناداری بین این دو منحنی شدیم ( $\chi^2 = 6.6, df = 1, P - value = 0.01$ ). تاکنون CIC را بدون در نظر گرفتن مدل‌هایی (PH کاکس) که برای متغیرهای کمکی محاسبه می‌شوند، توضیح دادیم. به عنوان یک گام مقدماتی در محاسبه CIC زمانی که از یک مدل PH برای تعیین نسبت خطر ریسک‌های رقابتی فردی استفاده می‌شود، مستقل بودن ریسک‌های رقابتی لازم و ضروری خواهد بود. در هر صورت صرفه نظر از اینکه ریسک‌های رقابتی مستقل هستند یا نه CIC دارای یک تفسیر معناداری برای فایده درمان است.

فاین<sup>۲</sup> و گری در سال ۱۹۹۹ با استفاده از فرضیه خطرهای متناسب، روشی را برای مدل‌بندی CIC به همراه متغیرهای کمکی ارائه دادند. آنها منحنی‌های CIC را به عنوان توابع زیر توزیع در نظر گرفتند. به همین دلیل CIC را تابع زیر توزیع<sup>۳</sup> نیز می‌نامند. نرم‌افزارهایی در دسترس هستند

1. Gray  
2. Fine  
3. subdistribution

که به ما اجازه پردازش چنین مدل‌هایی را می‌دهند. جزئیات ریاضی این مدل‌ها خارج از دامنه این کتاب است.

مدل‌های CIC مطرح شده توسط فاین و گری شبیه مدل PH کاکس هستند در حالی که برای هر نوع شکست یک CIC خواهیم داشت. در خصوص اثر پیشگوها در مدل، نتایج حاصل از برازش این مدل‌ها تفسیر مشابهی با نتایج حاصل از مدل PH کاکس (استاندارد) برای داده‌های ریسک‌های رقابتی، دارند. تابع مخاطره (زیر توزیع) برای پیشامد نوع C در روش فاین و گری به وسیله  $h_{c,CIC}(t)$  تعریف می‌شود.

$$h_{c,CIC}(t) = \lim_{\Delta t \rightarrow 0} \frac{\Pr(t < T_c < t + \Delta t | B)}{\Delta t}$$

این تابع، براساس CIC، نرخ مخاطره را برای رویداد ویژه - علت براساس مجموعه تحت خطری که در زمان t بعد از احتساب تمام پیشامدهایی که در گذشته به وقوع پیوسته‌اند (یعنی، شامل ریسک‌های رقابتی) تعریف می‌شود.

در فرمول مخاطره شرطی بالا، عبارت B در سمت راست نماد شرطی روی یک بقای فردی از پیشامد نوع c بعد از زمان t یا روی یک شکست فردی از پیشامدی متفاوت (مثلاً c') کمتر یا مساوی t، بیان می‌شود. با این فرمول می‌توان وقوع تمامی پیشامدها تا قبل از زمان t را محاسبه نمود.

$$B = \{T_c > t \text{ or } T_{c'} \leq t, c' \neq c\}$$

یک عبارت ریاضی معادل برای  $h_{c,CIC}(t)$  به صورت زیر می‌باشد:

$$h_{c,CIC}(t) = \frac{dCIC_c(t) / dt}{1 - CIC_c(t)}$$

بطوری که صورت کسر مشتق تابع CIC برای پیشامد نوع c در زمان t می‌باشد. این عبارت ( $h_{c,CIC}(t)$ ) مشابه عبارت تابع مخاطره  $h(t)$  برای زمانی است که ریسک‌های رقابتی وجود ندارند. به بیانی دیگر،  $h(t)$  برابر با احتمال تابع چگالی  $f(t)$  تقسیم بر تابع بقا می‌باشد.

$$h(t) = \frac{f(t)}{s(t)} = \lim_{\Delta t \rightarrow 0} \frac{\Pr(t < T_c < t + \Delta t)}{\Delta t}$$

به منظور وضوح بیشتر این شباهت جمله صورت کسر در فرمول  $h_{c,CIC}(t)$  متناظر با تابع چگالی  $f(t)$  در صورت کسر تابع  $h(t)$  می‌باشد. توجه کنید که  $f(t)$  برابر با مشتق تابع توزیع تجمعی می‌باشد. به عبارت دیگر انحراف  $CIC_c(t)$  در فرمول  $h_{c,CIC}(t)$  متناظر با مشتق  $F(t)$  می‌باشد که همان  $f(t)$  در فرمول  $h(t)$  است.

همچنین زمانی که ریسک‌های رقابتی وجود ندارند،  $S(t)$  برابر با  $1-F(t)$  می‌باشد. بطوری که مشابه  $1-CIC_c(t)$  در مخرج کسر  $h_{c,CIC}(t)$  است. به بیان دقیق،  $1-CIC_c(t)$  به طور مستقیم معادل منحنی بقا برای پیشامد نوع  $c$  نمی‌باشد. چون فرمول  $CIC_c(t)$ ، وقوع انواع دیگری از پیشامدها را به عنوان شکست و نه سانسور در نظر می‌گیرد.

مدل توسعه یافته CIC توسط فاین و گری به صورت زیر می‌باشد:

$$h_{c,CIC}(t) = h_{0c,CIC}(\exp[\sum_{i=1}^p \gamma_i X_i])$$

این مدل، مشابه مدل کاکس است با این تفاوت که مدل تابع مخاطره زیر توزیع  $h_{c,CIC}(t)$  را به جای تابع مخاطره  $h(t)$  در نظر می‌گیرد.

مدل  $HR_{c,CIC}(X^*, X) = \exp[\sum_{i=1}^p \gamma_i (X_i^* - X_i)]$  از فرضیه PH برای مخاطره زیر جمعیت مدل‌بندی شده تبعیت می‌کند، یعنی فرمول نسبت مخاطره کلی با مدل کاکس زیر یکسان است.

$$HR_{COXPH}(X^*, X) = \exp[\sum_{i=1}^p \beta_i (X_i^* - X_i)]$$

با این تفاوت که  $\beta$ ها در مدل مخاطره متناسب کاکس به وسیله  $\gamma$  در مدل فاین و گری جایگذاری شده است.

مدل فاین و گری را می‌توان برای متغیرهایی که از فرضیه مخاطره متناسب تبعیت نمی‌کنند و شامل متغیرهای وابسته به زمان هستند، نیز تعمیم داد.

برای داده‌های بایو بر روی مدل CIC ای تمرکز می‌کنیم که برای مرگ در اثر سرطان برآزش داده شده است (پیشامد مورد نظر در آن مرگ در اثر سرطان بوده است). نتایج حاصل از برآزش این مدل در جدول (۹-۱۱) آورده شده است. لازم به ذکر است که این جدول در حقیقت همان جدول (۹-۱) می‌باشد که با استفاده از روش مدل PH کاکس ریسک‌های رقابتی محاسبه شده است. اگر چه برآوردهای ضرایب متناظر و خطاهای استاندارد آن‌ها در این دو خروجی با یکدیگر متفاوت هستند اما هر دو خروجی به طور قابل قبولی مشابه‌اند.

برای مثال ضریب برآورد شده Rx در جدول (۹-۱۱) ۰/۴۱۴- شده در حالی که در جدول (۹-۱) مقدار آن ۰/۵۵۰- گزارش شده است.

جدول (۹-۱۰)

Var	DF	Coef.	Std.Err.	P>[Z]	Haz.Ratio
Rx	1	-0.414	0.171	0.008	0.661
Age	1	-0.112	0.145	0.221	0.894



Wt	1	0.088	0.146	0.274	1.092
PF	1	0.126	0.260	0.313	1.135
Hx	1	-0.256	0.182	0.080	0.774
HG	1	0.321	0.191	0.046	1.379
SZ	1	0.841	0.207	0.001	2.318
SG	1	1.299	0.198	0.001	3.665

-2 LOGL=1662.766546

تکرار جدول (۹-۱)

Var	DF	Coef.	Std.Err.	P>[Z]	Haz.Ratio
Rx	1	-0.550	0.170	0.001	0.577
Age	1	0.005	0.142	0.970	1.005
Wt	1	0.187	0.138	0.173	1.206
PF	1	0.253	0.262	0.334	1.288
Hx	1	-0.094	0.179	0.599	0.910
HG	1	0.467	0.177	0.008	1.596
SZ	1	1.154	0.203	0.000	3.170
SG	1	1.343	0.202	0.000	3.830

Log likelihood= -771.174

بر آورد نسبت خطر متناظر ( $e^{\beta}$ ) نیز در این دو خروجی به ترتیب ۰/۶۶۱ و ۰/۵۷۷ هستند. به طوری که برای این داده‌ها با اینکه هر دو نسبت خطر به شدت معنادار هستند، قدرت همبستگی با استفاده از روش فاین و گری کمی ضعیف‌تر است.

	CIC فاین و گری (جدول (۹-۱۰))	کاکس PH استاندارد (جدول (۹-۱))
$\hat{\beta}_{Rx}$	: -0.414	-0.550
$\hat{HR}_{Rx}$	: $0.661 (= \frac{1}{1.513})$	$0.577 (= \frac{1}{1.733})$
P-value	: 0.008	0.001

منحنی احتمال شرطی<sup>۱</sup> (CPC)

روش دیگر برای ریسک‌های رقابتی احتمال شرطی تجمعی<sup>۲</sup> یا CPC نامیده می‌شود. CPC سومین اندازه خلاصه بعد از (1-KM) و CIC است که خطر شکست یک پیشامد را در حضور

1. Conditional Probability Curves
2. Cumulative Conditional Probability

ریسک‌های رقابتی تولید می‌کند. به بیانی ساده  $CPC_c$  احتمال وقوع پیشامد نوع  $c$  در زمان  $t$  است به شرط اینکه یک فرد هیچ یک از ریسک‌های رقابتی دیگر را تا زمان  $t$  تجربه نکرده باشد. بنابراین، با استفاده از مجموعه داده‌های بایر می‌توانیم خطر مرگ در اثر سرطان پروستات در ماه ۲۴ام را به شرط اینکه فرد تا ماه ۲۴ام که این پیشامد را تجربه می‌کند، زنده باشد را محاسبه کنیم. برای ریسک نوع  $c$ ،  $CPC_c = CIC_c / (1 - CIC_c)$  به صورت  $CIC_c$  تعریف می‌شود که  $CIC_c$  شیوع تجمعی شکست در اثر سایر ریسکها (بجز ریسک  $c$ ) می‌باشد (یعنی همه ریسک‌های دیگر همزمان در نظر گرفته می‌شوند).

گراف منحنی‌های  $CPC$  را می‌توان با توجه به منحنی‌های  $CIC$  و با توجه به مطالعه پیپ - موری<sup>۱</sup> (۱۹۹۳) و لان<sup>۲</sup> (۱۹۹۸) به دست آورد. پیپ و موری یک آزمون برای مقایسه دو منحنی  $CPC$  ارائه کردند. لان (۱۹۹۸) این آزمون را برای  $g$  گروه و با در نظر گرفتن طبقات تعمیم داد. با محاسبه یک  $CPC$  را با استفاده از داده‌هایی که شامل ۲۴ فرد دریافت کننده رادیوتراپی (XRT) برای درمان سرطان سر و گردن توصیف شده است. برای این داده‌ها محاسبات  $CIC_{ca}$  در جدول (۹-۹)، منحنی  $CIC_{ca}$  به صورت نموداری نشان داده شده بود. در جدول (۹-۱۱)، محاسبه  $CPC$  برای پیشامد "مرگ به علت سرطان" داده شده است.

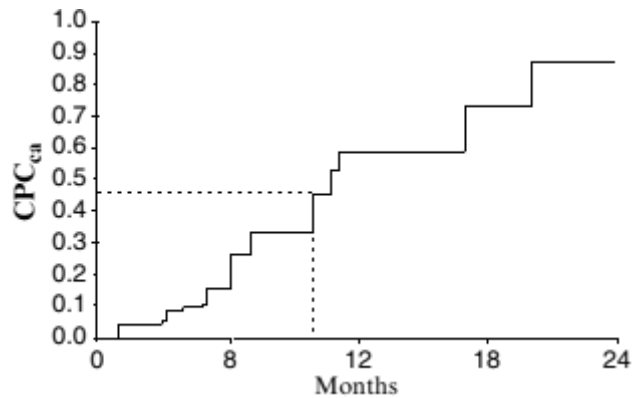
#### جدول (۹-۱۱)

---

1. Pepe-Mori  
2. Lunn

$t_f$	$n_f$	$CIC_{ca}(t_f)$	$CIC_{oth}(t_f)$	$CPC_c$ $= CIC_c / (1 - CIC_c)$
0	24	0	0	0
0.7	24	0.042	0	0.042
1.5	23	0.042	0.042	0.043
2.8	22	0.042	0.083	0.045
3.0	21	0.083	0.083	0.091
3.2	20	0.083	0.083	0.091
3.8	19	0.083	0.127	0.095
4.7	18	0.083	0.171	0.101
4.9	17	0.127	0.171	0.153
6	16	0.215	0.171	0.259
6.9	14	0.259	0.171	0.312
7.0	13	0.259	0.215	0.330
7.6	12	0.259	0.215	0.330
<b>10</b>	<b>11</b>	<b>0.307</b>	<b>0.311</b>	<b>0.445</b>
10.8	7	0.361	0.311	0.524
11.0	6	0.361	0.311	0.524
11.2	5	0.361	0.376	0.579
15	4	0.361	0.376	0.579
17.1	3	0.449	0.376	0.719
<b>20.3</b>	<b>2</b>	<b>0.536</b>	<b>0.376</b>	<b>0.860</b>
24.4	1	0.536	0.376	0.860

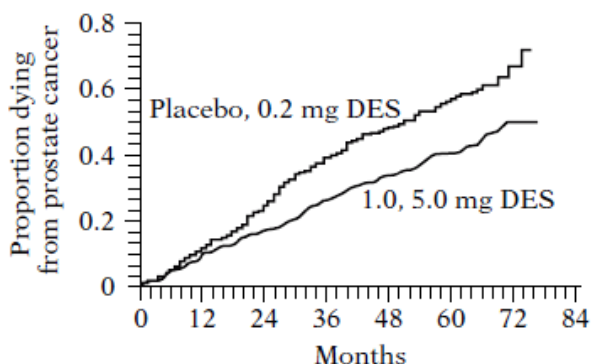
و در زیر منحنی  $CPC_{ca}$  نشان داده شده است.



شکل (۹-۲)

برای مثال، از منحنی  $CPC_{ca}$  می‌توان چنین فهمید که احتمال مرگ بر اثر سرطان در صورتی

که انواع دیگر رخدادها اتفاق نیفتاده باشد ۰/۴۵۵ می‌باشد. به طور مشابه در ماه ۲۰/۳، احتمال مرگ به علت سرطان به طوریکه حادثه دیگری رخ نداده باشد، ۰/۸۶۰ است. شکل (۳-۹) منحنی‌های CPC برای مقایسه دو گروه درمان در داده‌های بایو، را نشان می‌دهد. این منحنی‌ها احتمال رخداد یک پیشامد (مرگ) حاصل از سرطان در هر زمان مشخص به شرط آنکه بیمار تا آن زمان پیشامدی را تجربه نکرده باشد را تعیین می‌کنند.



شکل (۳-۹)

آزمون پِپ - موری تفاوت معنی‌داری را بین دو منحنی CPC نشان می‌دهد (P-value=0.01).  
**روش ۲: روش لان - مک‌نیل<sup>۱</sup> (LM)**

در بخش‌های قبلی، روشی (روش ۱) را برای تحلیل داده‌های ریسک‌های رقابتی معرفی کردیم که در هر نوع شکست، برای برآورد کردن خطرهای جداگانه و نسبت‌های خطر متناظر آن‌ها از مدل (PH) کاکس استفاده می‌شد. در حالی که سایر انواع شکست (رقابتی‌ها) به عنوان سانسور، به سایر سانسورها اضافه می‌شدند.

در این بخش می‌خواهیم روش ۲ را که روش لان - مک‌نیل (LM) نامیده می‌شود، معرفی کنیم. در این روش به جای مدل‌های جداگانه برای هر نوع پیشامد، تنها از برازش یک مدل PH کاکس استفاده می‌کنیم. این روش وابسته به متغیرهایی که در مدل قرار می‌گیرند، می‌تواند نتایج مشابهی با آنچه توسط مدل‌های جداگانه به دست می‌آید، تولید کند. علاوه بر این، برای انجام استنباط‌های آماری درباره خصوصیات مختلف مدل‌های ریسک‌های رقابتی که نمی‌توان آن‌ها را به طور مناسبی با استفاده از

1. Lunn-McNeil

روش ۱ تعیین کرد، روش LM دارای انعطاف پذیری بیشتری است. برای انجام روش LM باید طرح بندی داده‌ها را تغییر داد. اگر C ریسک رقابتی وجود داشته باشد، داده‌های اصلی باید C بار تکرار شوند (یعنی برای هر فرد C سطر داشته باشیم) و هر تکرار (هر سطر) برای یک نوع شکست در نظر گرفته می‌شود. جدول (۹-۱۲) برای این روش در زیر آورده شده است.

جدول (۹-۱۲)

Subj	Stime	Status	D <sub>1</sub>	D <sub>2</sub>	D <sub>3</sub> ... D <sub>c</sub>	X <sub>1</sub> ...X <sub>p</sub>
i	t <sub>i</sub>	e <sub>1</sub>	1	0	0...0	X <sub>i1</sub> ...X <sub>ip</sub>
i	t <sub>i</sub>	e <sub>2</sub>	0	1	0...0	X <sub>i1</sub> ...X <sub>ip</sub>
i	t <sub>i</sub>	e <sub>3</sub>	0	0	1...0	X <sub>i1</sub> ...X <sub>ip</sub>
.	.	.	.	.	...	.
.	.	.	.	.	...	.
.	.	.	.	.	...	.
i	t <sub>i</sub>	e <sub>c</sub>	0	0	0...1	X <sub>i1</sub> ...X <sub>ip</sub>

D<sub>1</sub>, D<sub>2</sub>, D<sub>3</sub>, ..., D<sub>c</sub> نشان دهنده انواع پیشامدها

برای مثال:

پیشامد نوع اول D<sub>1</sub>=1, D<sub>2</sub>=0, D<sub>3</sub>=0, ..., D<sub>c</sub>=0

پیشامد نوع دوم D<sub>1</sub>=0, D<sub>2</sub>=1, D<sub>3</sub>=0, ..., D<sub>c</sub>=0

پیشامد نوع سوم D<sub>1</sub>=0, D<sub>2</sub>=0, D<sub>3</sub>=1, ..., D<sub>c</sub>=0

همان‌طور که در جدول (۹-۱۲) مشاهده می‌کنید، در این روش برای C ریسک رقابتی، C متغیر دو حالتی D<sub>1</sub> و D<sub>2</sub> و ... و D<sub>c</sub> تعریف می‌شود. اگر پیشامد نوع c در زمان t رخ دهد مقدار متغیر وضعیت e<sub>c</sub> (که در آن c، مقدار ۱ تا C را می‌گیرد) مساوی ۱ است، در غیر این صورت مقدار صفر را می‌گیرد. متغیرهای X در جدول (۹-۱۲) نشان دهنده پیشگوه‌های مورد نظر محقق هستند که در تمام سطرها مربوط به فرد آم مقادیر آنها یکسان خواهد بود.

متغیرهای دو حالتی D<sub>1</sub> و D<sub>2</sub> و ... و D<sub>c</sub> نشانگرهایی برای مشخص کردن C ریسک رقابتی هستند (یعنی، پیشامدها).

بنابراین اگر فرد آم، پیشامد نوع C رخ دهد، متغیرهای دو حالتی D<sub>c</sub> مساوی ۱ خواهد بود، در غیر این صورت مقدار صفر را می‌گیرد.

جدول (۹-۱۳) مشاهدات مربوط به موارد ۱ و ۱۴ و ۱۶ و ۵۰۳ در داده‌های بایر را نشان می‌دهد.

جدول (۹-۱۳)

Subj	Stime	Status	CA	CVD	OTH	Rx	Age	Wt
1	72	0	1	0	0	0	1	2
1	72	0	0	1	0	0	1	2
1	72	0	0	0	1	0	1	2
14	49	1	1	0	0	0	0	0
14	49	0	0	1	0	0	0	0
14	49	0	0	0	1	0	0	0
16	3	0	1	0	0	1	2	1
16	3	1	0	1	0	1	2	1
16	3	0	0	0	1	1	2	1
503	41	0	1	0	0	0	1	0
503	41	0	0	1	0	0	1	0
503	41	1	0	1	1	0	1	0

ستون‌های CA و CVD و OTH به ترتیب نشان‌دهنده  $c=3$  متغیر دو حالتی  $D_1$ ،  $D_2$  و  $D_3$  هستند. سه ستون آخر جدول که با عنوان‌های RX و Age و Wt مشخص شده‌اند، مقدار سه متغیر از ۸ پیشگوی مجموعه داده‌های بایر هستند.

در این جدول برای هر فرد سه سطر مشخص شده است که این سه سطر متناظر با سه ریسک رقابتی مرگ در اثر سرطان، مرگ در اثر CVD و مرگ در اثر سایر بیماری‌ها می‌باشد. با توجه به ستون‌های زمان بقا (Stime) برای اولین فرد ۷۲، برای ۱۴امین فرد ۴۹، برای ۱۶امین فرد ۳ و برای فرد ۴۱، ۵۰۳ می‌باشد و از وضعیت (CA و CVD و OTH) متوجه می‌شویم که مورد اول سانسور شده است و مورد ۱۴م در اثر سرطان، مورد ۱۶م در اثر CVD و مورد ۵۰۳م در اثر سایر علل فوت کرده‌اند.

برای مورد اول، مقدار پیشگوهای درمان (Rx)، سن (Age) و Wt به ترتیب ۰، ۱ و ۲ ثبت شده است این مقادیر در سه ستون آخر هر سه سطر مربوط به مورد اول نوشته شده است.

در داده‌های جدول (۹-۱۲) برای آنکه نتایج حاصل از روش LM با نتایج حاصل از برازش مدل‌های جداگانه (مدل ۱) یکسان شود باید از حالت برهم‌کنش یک مدل PH کاکس طبقه‌بندی شده استفاده کنیم. فرم کلی برای این مدل با توجه به متغیرهای سر ستون جدول (۹-۱۲) به صورت زیر خواهد بود:

$$g=1,2,\dots,C$$

$$h_g^*(t.X) = h_{0g}^*(t) \times \exp[\beta_1 X_1 + \beta_2 X_2 + \dots + \beta_p X_p + \delta_{21} D_2 X_1 + \delta_{22} D_2 X_2 + \dots + \delta_{2p} D_2 X_p + \delta_{31} D_3 X_1 + \delta_{32} D_3 X_2 + \dots + \delta_{3p} D_3 X_p + \dots + \delta_{c1} D_c X_1 + \delta_{c2} D_c X_2 + \dots + \delta_{cp} D_c X_p]$$

یادآوری می‌کنیم که  $X_1, X_2, \dots, X_p$  نشان‌دهنده متغیرهای پیشگو هستند.  $D_2, D_3, \dots, D_c$  و  $D_c$  نیز C-1 متغیر دو حالته‌ای هستند که برای تفاوت قائل شدن بین C نوع پیشامد، مورد استفاده قرار گرفته‌اند. به این نکته توجه داشته باشید که پیشامد نوع ۱ ( $g=1$ ) به عنوان گروه مرجع در نظر گرفته شده است، بنابراین متغیر  $D_1$  از مدل حذف خواهد شد و اولین سطر این فرمول تنها شامل  $X$ ها می‌شود. سطر دوم شامل حاصلضرب  $D_2$  با هر یک از  $X$ ها می‌باشد. به همین ترتیب تا آخرین سطر (سطر  $c$ ) که شامل حاصلضرب  $D_c$  با هر یک از  $X$ ها است. طبقات ( $g=1, \dots, C$ ) نیز C نوع پیشامد ما هستند. برای پیشامد نوع ۱ ( $g=1$ ) مدل کاکس طبقه‌بندی شده بالا ساده‌ترین حالت را دارد و به صورت زیر خواهد بود.

$$h_1^*(t.X) = h_{01}^*(t) \times \exp[\beta_1 X_1 + \beta_2 X_2 + \dots + \beta_p X_p] \quad (D_2 = D_3 = \dots = D_c = 0)$$

چون  $g=1$  است مقادیر متغیرهای ۲ حالت  $D_2, D_3, \dots, D_c$  همگی مساوی صفر خواهند بود. بنابراین برای  $g=1$  اگر  $X_1$  یک متغیر با مقادیر (۰ و ۱) باشد و هیچ یک از  $X$ های (متغیرهای کمکی) دیگر و عبارت‌های ضربی  $X_j X_1$  در مدل وجود نداشته باشند، فرمول HR برای اثر  $X_1$  که در آن متغیرهای کمکی را تعدیل کرده‌ایم مساوی  $\exp(\beta_1)$  خواهد شد.

$$HR_{g=1}(X_1 = 1 \text{ در مقابل } X_1 = 0) = \exp[\beta_1]$$

حال اگر عبارت بر هم کنشی مانند  $X_j X_1$  در مدل باشد، باید از فرمول کلی‌تری که در فصل سوم برای به دست آوردن HR تعدیل شده مطرح شد، استفاده کنیم. که در این صورت خواهیم داشت:

$$HR_{g=1}(X_1 = 1 \text{ در مقابل } X_1 = 0) = \exp[\beta_1 + \sum \beta_j X_j]$$

برای هر  $g$  بزرگتر از یک، مدل مخاطره کلی به یک فرمول تابع مخاطره که تنها شامل عبارات ضربی دارای اندیس  $g$  است، خلاصه می‌شود (چون  $D_g = 1$  و  $D_{\acute{g}} = 0$ ).

با کمی تغییرات جبری می‌توانیم مدل خطر گفته شده در قبل را به صورت زیر بازنویسی کنیم.

$$h_g^*(t.X) = h_{0g}^*(t) \times \exp[\beta_1 X_1 + \beta_2 X_2 + \dots + \beta_p X_p + \delta_{g1} D_2 X_1 + \delta_{g2} D_2 X_2 + \dots + \delta_{gp} X_p]$$

$$= h_{0g}^*(t) \exp[(\beta_1 + \delta_{g1})X_1 + (\beta_2 + \delta_{g2})X_2 + \dots + (\beta_p + \delta_{gp})X_p]$$

بنابراین برای  $g > 1$ ، اگر  $X_1$  یک متغیر با مقادیر (۰ و ۱) باشد و هیچ یک از  $X$ های (متغیرهای کمکی) دیگر و عبارت‌های ضربی  $X_j X_1$  در مدل وجود نداشته باشند، فرمول HR برای اثر  $X_1$  که در آن متغیرهای کمکی را تعدیل کرده‌ایم مساوی  $\exp(\beta_1 + \delta_{g1})$  خواهد شد. دوباره تکرار می‌کنیم که اگر مدل شامل عبارات ضربی‌ای به صورت  $X_j X_1$  باشد باید فرمول HR اصلاح و به صورت زیر بیان شود.

$$HR_{g=1}(X_1 = 1 \text{ در مقابل } X_1 = 0) = \exp[(\beta_1 + \delta_{g1}) + \sum(\beta_j + \delta_{gj}X_j)]$$

اکنون با استفاده از داده‌های بایر مدل LM کلی را توضیح می‌دهیم. یادآوری می‌کنیم که با استفاده از روش مدل‌های جداگانه (روش ۱) فرمول مخاطره کاکس مثلاً برای مدل جداگانه مرگ در اثر سرطان، مرگ‌های حاصل از CVD و سایر بیماری‌ها به عنوان سانسور در نظر گرفته می‌شدند. در این مدل مجدداً در زیر آورده شده است.

$$h_{ca}(t, X) = h_{0ca}(t) \exp[\beta_{1ca}RX + \beta_{2ca}Age + \beta_{3ca}Wt + \beta_{4ca}PF + \beta_{5ca}Hx + \beta_{6ca}HG + \beta_{7ca}SZ + \beta_{8ca}SG]$$

همچنین نشان دادیم که فرمول نسبت مخاطره برای اثر متغیر RX، برای سایر متغیرهای مدل تعدیل شده است.

$$HR_{ca}(RX = 1 \text{ vs. } RX = 0) = \exp[\beta_{1ca}]$$

با استفاده از داده‌های LM کلی که در جدول (۹-۱۱) نشان داده شده است، مدل LM کاکس طبقه‌بندی شده را برای داده‌های بایر و با ترکیب  $c=3$  نوع پیشامد در زیر آورده‌ایم.

$$h_g^*(t, X) = h_{0g}(t) \times \exp[\beta_1 RX_1 + \beta_2 Age + \dots + \beta_8 SG + \delta_{21} D_2 RX + \delta_{22} D_2 Age + \dots + \delta_{28} D_2 SG + \delta_{31} D_3 RX + \delta_{32} D_3 Age + \dots + \delta_{38} D_3 SG]$$

طبقات با  $g = 1, 2, 3$  که نشان‌دهنده سه نوع پیشامد مرگ در اثر سرطان، CVD و سایر بیماری‌ها است، مشخص شده‌اند. توجه داشته باشید که در قسمت نمایی مدل بالا عبارت‌ها در سه سطر نوشته شده‌اند که این سه سطر متناظر با سه نوع پیشامد مورد نظر هستند. اولین سطر شامل  $p=8$  پیشگوی  $Rx, Age, Wt, PF, HX, HG, SZ$  و  $SG$  است. دومین سطر شامل عبارت ضربی متغیر دو حالتی  $D_2$  (متغیر نشانگر CVD) با هر یک از ۸ پیشگوی مدل است و به طور مشابه



سطر سوم نیز شامل عبارت ضربی  $D_3$  (متغیر نشانگر OThe) با هر یک از پیشگوها است. با استفاده از مدل بالا، فرمول نسبت مخاطره برای اثر Rx متناظر با هر نوع پیشامد در زیر آورده شده است. نکته قابل توجه این است که برای مرگ در اثر CVD یا سایر بیماری‌ها، ضریب  $\delta_{g1}$  عبارت ضربی  $D_g Rx$ ،  $g = 2, 3$  با ضریب  $(\beta_1)$  متغیر Rx در عبارت نمایی جمع می‌شود.

$$HR_{Ca}(RX = 1 \text{ در مقابل } RX = 0) = \exp[\beta_1]$$

$$HR_{CVD}(RX = 1 \text{ در مقابل } RX = 0) = \exp[\beta_1 + \delta_{21}]$$

$$HR_{OTH}(RX = 1 \text{ در مقابل } RX = 0) = \exp[\beta_1 + \delta_{31}]$$

جدول (۹-۱۴) خروجی حاصل از برازش مدل LM بالا را نمایش می‌دهد. هشت سطر اول این جدول مساوی هشت سطر متناظر خروجی جدول (۹-۱) که مربوط به برازش مدل ۱ است، می‌باشد. در آنجا برای مرگ در اثر سرطان یک مدل جداگانه برازش دادیم. این نتایج معادل یکدیگر هستند، چون ۸ سطر اول خروجی LM متناظر است با حالت کاهش یافته مدل LM زمانی که  $D_2=D_3=0$  که در آن سرطان به عنوان پیشامد مورد نظر تعریف شده است. توجه داشته باشید که ۱۶ سطر باقی مانده خروجی LM با ۸ سطر جدول (۹-۲) (برای CVD) و ۸ سطر جدول (۹-۳) (برای OThe) مساوی نیستند. نکته قابل توجه این است که ۱۶ ضریب باقی مانده در خروجی LM ضرایب  $\delta_{gz}$  مربوط به مدل LM را مشخص می‌کنند در حالی که برای محاسبه HR زمانی که  $g = 2$  و  $g = 3$  است باید مجموع  $(\beta_1 + \delta_{gz})$  را داشته باشیم. با توجه به جدول (۹-۱۴)، زمانی که نوع پیشامد سرطان است، HR تعدیل شده برای اثر Rx را می‌توانیم مستقیماً از روی جدول به دست آوریم که مقدار آن برابر است با:

$$\overline{HR}_{Ca}(RX = 1 \text{ در مقابل } RX = 0) = \exp[-0.550] = 0.577 = (1/1.733)$$

جدول (۹-۱۴)

Var	DF	Coef.	Std.Err.	P>[Z]	Haz.Ratio
Rx	1	-0.550	0.170	0.001	0.577
Age	1	0.005	0.142	0.970	1.005
Wt	1	0.187	0.138	0.173	1.206
PF	1	0.253	0.262	0.334	1.288
Hx	1	-0.094	0.179	0.599	0.910
HG	1	0.467	0.177	0.008	1.596
SZ	1	1.154	0.203	0.000	3.170
SG	1	1.343	0.202	0.000	3.830
Rx CVD	1	0.905	0.244	0.000	2.471
Age CVD	1	0.332	0.196	0.089	1.394

Wt CVD	1	-0.146	0.203	0.472	0.864
PF CVD	1	0.222	0.377	0.556	1.248
Hx CVD	1	1.236	0.259	0.000	3.441
HG CVD	1	-0.449	0.268	0.094	0.638
SZ CVD	1	-1.375	0.417	0.001	0.253
SG CVD	1	-1.366	0.275	0.000	0.255
Rx Oth	1	-0.028	0.327	0.932	0.972
Age Oth	1	0.764	0.248	0.002	2.147
Wt Oth	1	0.344	0.265	0.194	1.411
PF Oth	1	0.288	0.497	0.562	1.334
Hx Oth	1	0.117	0.337	0.727	1.125
HG Oth	1	-0.111	0.345	0.748	0.895
SZ Oth	1	-0.439	0.470	0.350	0.645
SG Oth	1	-1.797	0.423	0.000	0.166

Log likelihood = -1831.92

همچنین آماره والد برای آزمون  $H_0: \beta_1 = 0$  بسیار معنادار شده است ( $P=0/001$ ). فاصله اطمینان ۹۵٪ نیز برای Rx برابر است با:

$$Wald\ ChiSq = (-.550/.171)^2 = 10.345(p=0.001)$$

$$95\%CI\ For\ exp[\beta_{1ca}]:\ exp[-0.550 \pm 1.96(0.171)] = (0.413, 0.807)$$

این نتایج با نتایج به دست آمده برای  $\widehat{HR}$  تعدیل شده، آزمون والد و فاصله اطمینان حاصل از جدول (۱-۹) که با استفاده از روش ۱ برای تعیین اثر Rx بر روی بقای مرگ در اثر سرطان بود، یکسان است. با استفاده از جدول (۹-۱۴)،  $\widehat{HR}$  تعدیل شده برای اثر Rx زمانی که نوع پیشامد CVD یا OTH است را باید به صورت زیر محاسبه کنیم.

$$\widehat{HR}_{CVD}(Rx = 1\ \text{در مقابل}\ Rx = 0) = \exp(\hat{\beta}_1 + \hat{\delta}_{11}) = \exp(-0.550 + 0.905) = \exp(0.355) = 1.426$$

$$\widehat{HR}_{OTH}(Rx = 1\ \text{در مقابل}\ Rx = 0) = \exp(\hat{\beta}_1 + \hat{\delta}_{21}) = \exp(-0.550 + 0.028) = \exp(-0.578) = 0.561$$

$$Wald_{CVD} = \left[ \frac{\hat{\beta}_1 + \hat{\delta}_{11}}{SE_{\hat{\beta}_1 + \hat{\delta}_{11}}} \right]^2 \qquad Wald_{OTH} = \left[ \frac{\hat{\beta}_1 + \hat{\delta}_{21}}{SE_{\hat{\beta}_1 + \hat{\delta}_{21}}} \right]^2$$

این نتایج با آنچه از جدول (۲-۹) و (۳-۹) به دست آمده یکسان هستند. توجه کنید که با استفاده از مدل LM برای تعیین آماره آزمون والد و فاصله اطمینان ۹۵٪ برای HRهای مربوط

به CVD و OTH در فرمول‌های ریاضی آنها باید خطای استاندارد مجموع  $(\hat{\beta}_1 + \hat{\delta}_{g1})$  برای  $g=3$  یا  $g=2$  مشخص باشد در حالی که در خروجی جدول (۹-۱۴) تنها خطاهای استاندارد فردی یعنی  $\hat{\beta}_1, \hat{\delta}_{11}, \hat{\delta}_{12}$  گزارش شده است. نرم‌افزارهای SAS و Stata کدهای برنامه نویسی برای انجام این محاسبات را دارند.

یک حالت جایگزین مدل LM وجود دارد. این فرمول جایگزین که آن را  $LM_{alt}$  می‌نامیم، خروجی‌هایی تولید می‌کند که با خروجی حاصل از روش مدل‌های جداگانه (روش ۱) برای تحلیل داده‌های ریسک‌های رقابتی که در جدول (۹-۱)، (۹-۲) و (۹-۳) آمده یکسان هستند.

### روش ۲a: شیوه جایگزین لان - مک‌نیل ( $LM_{alt}$ )

چگونگی طرح‌بندی داده‌ها برای برآزش مدل  $LM_{alt}$  مشابه جدول (۹-۱۲) است. متغیرهای فهرست شده در ستون‌های این جدول یعنی متغیرهای دو حالتی  $D_1$  و  $D_2$  و ... و  $D_C$  و متغیرهای پیشگوی  $X_1$  و  $X_2$  و ... و  $X_P$  داریم به عنوان متغیرهای اصلی به کار گرفته می‌شوند که در مدل  $LM_{alt}$  در عبارات ضربی از آنها استفاده می‌شوند.

تفاوت اولیه‌ای که در فرمول وجود دارد این است که اولین ردیف عبارت نمایی در مدل  $LM_{alt}$  شامل عبارت ضربی  $D_1X_1, D_1X_2, \dots, D_1X_P$  و ... با ضرایب  $\delta_{11}, \dots, \delta_{1p}$  در حالی که سطر اول عبارت نمایی در مدل LM شامل پیشگوهای  $X_1, \dots, X_p$  بدون عبارات ضربی و با ضرایب  $\beta_1, \dots, \beta_p$  بود.

فرم کلی مدل  $LM_{alt}$  در زیر نشان داده شده است.

$$g=1, \dots, C$$

$$h'_g(t, x) = h'_{0g}(t)$$

$$\begin{aligned} & \times \exp[\delta'_{11}D_1X_1 + \delta'_{11}D_1X_2 + \dots + \delta'_{1p}D_1X_p \\ & + \delta'_{21}D_2X_1 + \delta'_{22}D_2X_2 + \dots + \delta'_{2p}D_2X_p] \\ & + \delta'_{31}D_3X_1 + \delta'_{32}D_3X_2 + \dots + \delta'_{3p}D_3X_p] \\ & + \dots \\ & + \delta'_{C1}D_CX_1 + \delta'_{C2}D_CX_2 + \dots + \delta'_{Cp}D_CX_p] \end{aligned}$$

چون مدل  $LM_{alt}$  و مدل  $LM$  مدل‌های مخاطره متفاوتی هستند ضرایب رگرسیونی برآورد شده آن‌ها نیز یکسان نخواهد بود. با این وجود زمانی که از آن‌ها بر روی داده‌های یکسانی استفاده می‌شود HRهای برآورد شده مورد نظر و آماره آزمون‌های متناظر آن‌ها و برآورد فاصله‌ای آن‌ها یکسان می‌باشند (با وجود اینکه فرمول‌های استفاده شده برای محاسبه برآوردهای آن‌ها در دو مدل، متفاوت است). برای  $g=1$  (پیشامد نوع ۱) مدل بسیار ساده  $LM_{alt}$  در زیر آورده شده است.

$$h'_1(t; X) = h'_{01}(t) \times \exp[\delta'_{11}X_1 + \delta'_{12}X_2 + \dots + \delta'_{1p}X_p]$$

به این نکته توجه کنید که چون  $g=1$  است مقادیر متغیرهای دو حالت به صورت زیر تعریف می‌شوند.

$$D_1=1 \text{ و } D_2=\dots=D_c=0$$

بنابراین اگر  $X_1$  متغیری با دو مقدار (۱، ۰) باشد، سایر  $X$ ها متغیر کمکی در نظر گرفته شوند و عبارات‌های ضربی شامل  $X_j X_1$  در مدل وجود نداشته باشند، برای  $g=1$  فرمول محاسباتی HR اثر  $X_1$  تعدیل شده برای متغیرهای کمکی مساوی  $\exp(\delta'_{11})$  خواهد شد. یادآوری می‌کنیم که در مدل  $LM$  نیز فرمول HR متناظر به صورت  $\exp(\beta_1)$  بود که در آن  $\beta_1$  ضریب  $X_1$  می‌باشد. برای هر  $g$  بزرگتر از یک، مدل مخاطره کلی با خلاصه کردن فرمول تابع مخاطره‌ای که تنها شامل عبارات ضربی با اندیس  $g$  است به دست می‌آید (چون در آن  $D_g = 1$  و  $D_g = 0$  برای  $g \neq g$ ). بنابراین برای  $g > 1$  اگر  $X_1$  متغیری با دو مقدار (۱ و ۰) باشد و سایر  $X$ ها متغیرهای کمکی مدل باشند و عبارات‌های ضربی شامل  $X_j X_1$  در مدل وجود نداشته باشد، فرمول محاسباتی HR اثر  $X_1$  که برای سایر متغیرهای کمکی تعدیل شده مساوی است با:

$$h'_1(t; X) = h'_{0g}(t) \times \exp[\delta'_{g1}X_1 + \delta'_{g2}X_2 + \dots + \delta'_{gp}X_p]$$

یادآوری می‌کنیم که برای مدل  $LM$  فرمول محاسباتی HR مساوی  $\exp(\beta_1 + \delta_{g1})$  بود.

بنابراین در مدل  $LM_{alt}$  برای  $g > 1$  استنباط آماری درباره HRها تنها نیاز به داشتن انحراف استاندارد برآورد شده‌ی است که این مقدار به طور مستقیم از خروجی قابل استخراج است. در حالی که در مدل  $LM$  باید برای برآورد انحراف استاندارد مجموع محاسبات پیچیده‌ای را انجام می‌دادیم (در آنجا انحراف استاندارد مجموع  $(\hat{\beta}_1 + \hat{\delta}_{g1})$  را لازم داشتیم).

اکنون با استفاده از داده‌های **بایر** مدل  $LM_{alt}$  و فرمول‌بندی آن را بیشتر توضیح می‌دهیم.

مدل  $LM_{alt}$  کاکس طبقه‌بندی شده (SC) که  $c=3$  نوع پیشامد را به صورت توأم در نظر می‌گیرد را در زیر مشاهده می‌کنیم. در این مدل طبقات با اندیس‌های  $g=1,2,3$  مشخص شده‌اند

که معرفی کننده نوع پیشامدها (سرطان، CVD یا سایر علل) هستند.

$$g=1,2,3$$

$$h'_g(t, x) = h'_{0g}(t) \times \exp[\delta'_{11}D_1Rx + \delta'_{12}D_1Age + \dots + \delta'_{1p}D_1SG + \delta'_{21}D_2Rx + \delta'_{22}D_2Age + \dots + \delta'_{28}D_2SG + \delta'_{31}D_3Rx + \delta'_{32}D_3Age + \dots + \delta'_{38}D_3SG]$$

نکته قابل توجه این است که در قسمت نمایی مدل، سطر اول شامل عبارات ضربی  $D_1$  (متغیر نشانگر Ca) با هر یک از ۸ پیشگوی  $Rx$ ،  $Age$ ،  $Wt$ ،  $PF$ ،  $HX$ ،  $HG$ ،  $SZ$ ،  $SG$  است. یادآوری می‌کنیم که در مدل  $LM$  سطر اول شامل اثرات اصلی پیشگوها بود، نه عبارات ضربی. اما مانند مدل  $LM$ ، دومین و سومین سطر به ترتیب شامل عبارات ضربی متغیرهای دو حالتی  $D_2$  (متغیر نشانگر CVD) و  $D_3$  (متغیر نشانگر OTH) با هر یک از ۸ پیشگو است.

با استفاده از مدل بالا می‌توان فرمول  $HR$  را برای اثر  $Rx$  متناظر با هر نوع پیشامد به صورت  $\exp(\delta'_{32})$  نوشت که در آن  $\delta'_{32}$  ضریب عبارات ضربی  $D_gRx$  در مدل  $LM_{alt}$  است.

$$HR_{Ca}(RX = 1 \text{ در مقابل } RX = 0) = \exp[\delta'_{11}]$$

$$HR_{CVD}(RX = 1 \text{ در مقابل } RX = 0) = \exp[\delta'_{21}]$$

$$HR_{OTH}(RX = 1 \text{ در مقابل } RX = 0) = \exp[\delta'_{31}]$$

آماره آزمون والد و فاصله اطمینان برای این  $HR$ ها با استفاده از انحراف استاندارد آنها، که به طور مستقیم از ستون انحراف استاندارد جدول در خروجی مدل  $LM_{alt}$  قابل استخراج است، به دست می‌آید.

$$Wald_g = \left[ \frac{\hat{\delta}'_{g1}}{SE_{\hat{\delta}'_{g1}}} \right]^2 \quad g=1(CA), 2(CVD), 3(OTH)$$

بنابراین مدل  $LM_{alt}$  این اجازه را به محقق می‌دهد که استنباطهای آماری را با استفاده از اطلاعاتی که مستقیماً از خروجی کامپیوتری مدل  $LM_{alt}$  قابل استخراج است، انجام دهد. در حالی که در مدل  $LM$  به دلیل پیچیده‌تر بودن محاسبات برای انجام این استنباطها احتیاج به کدهای برنامه‌نویسی اضافی داشتیم. جدول (۹-۱۵) خروجی حاصل از برارزش مدل  $LM_{alt}$  گفته شده در صفحات قبل را نشان می‌دهد.

جدول (۹-۱۵)

Var	DF	Coef.	Std.Err.	P>[Z]	Haz.Ratio
-----	----	-------	----------	-------	-----------

Rx Ca	1	-0.550	0.170	0.001	0.577
Age Ca	1	0.005	0.142	0.970	1.005
Wt Ca	1	0.187	0.138	0.173	1.206
PF Ca	1	0.253	0.262	0.334	1.288
Hx Ca	1	-0.094	0.179	0.599	0.910
HG Ca	1	0.467	0.177	0.008	1.596
SZ Ca	1	1.154	0.203	0.000	3.170
SG Ca	1	1.343	0.202	0.000	3.830
Rx CVD	1	0.354	0.174	0.042	1.429
Age CVD	1	0.337	0.134	0.012	1.401
Wt CVD	1	0.041	0.150	0.783	1.042
PF CVD	1	0.475	0.270	0.079	1.608
Hx CVD	1	1.041	0.187	0.000	3.131
HG CVD	1	0.018	0.202	0.929	1.018
SZ CVD	1	-0.222	0.364	0.542	0.801
SG CVD	1	-0.023	0.186	0.900	0.977
Rx Oth	1	-0.578	0.279	0.038	0.561
Age Oth	1	0.770	0.204	0.000	2.159
Wt Oth	1	0.532	0.227	0.019	1.702
PF Oth	1	0.541	0.422	0.200	1.718
Hx Oth	1	0.023	0.285	0.935	1.023
HG Oth	1	0.357	0.296	0.228	1.428
SZ Oth	1	0.715	0.423	0.091	2.045
SG Oth	1	-0.454	0.298	0.127	0.635

Log likelihood=-1831.916

۸ سطر اول جدول (۹-۱۵) با ۸ سطر خروجی در جدول (۹-۱) مربوط به روش ۱ (مدل جداگانه‌ای برای مرگ در اثر سرطان که در آن مرگ در اثر CVD و سایر علل به عنوان سانسور در نظر گرفته می‌شدند) یکسان است.

۸ سطر بعدی در این جدول با ۸ سطر خروجی نمایش داده شده در جدول (۹-۲) مربوط به برآزش مدل جداگانه برای مرگ در اثر CVD (مرگ در اثر سرطان و سایر بیماری‌ها را سانسور در نظر گرفتیم) یکسان است.

همچنین ۸ سطر آخر این جدول با ۸ سطر جدول (۹-۳) مربوط به برآزش مدل جداگانه برای مرگ در اثر سایر بیماری‌ها (مرگ در اثر سرطان و سایر بیماری‌ها را سانسور در نظر گرفتیم) یکسان است.

بنابراین خروجی نمایش داده شده در جدول (۹-۱۵) که با استفاده از مدل  $LM_{alt}$  به دست آمده با نتایج گزارش شده در جداول جداگانه (۹-۱)، (۹-۲) و (۹-۳) مساوی است.

### روش ۱ (مدل‌های جداگانه) در مقابل روش ۲ (شیوه LM)

ممکن است برای شما این سوال مطرح باشد که چرا مدل‌های LM یا  $LM_{alt}$  را برآزش دهیم در حالی که نتایج آن‌ها با نتایج حاصل از برآزش سه مدل جداگانه که با استفاده از روش ۱ به دست می‌آید، یکسان است. پاسخ این است که فرمول‌بندی مدل‌های LM یا  $LM_{alt}$  با ما اجازه استنباط آماری درباره خصوصیات مختلف مدل‌های ریسک‌های رقابتی، که با مدل‌های جداگانه‌ی حاصل از روش ۱ نمی‌توان آن‌ها را به راحتی تعیین کرد، را می‌دهد. چگونگی انجام استنباط‌ها با استفاده از مدل LM و با استفاده از مثال داده‌های **بایر** را قبلاً توضیح دادیم. این مدل دوباره در زیر نشان داده شده است.

$$g=1,2,3$$

$$\begin{aligned} h_g(t, X) = & h_{0g}^*(t) \\ & \times \exp[\beta_1 RX + \beta_2 Age + \dots + \beta_8 SG \\ & + \delta_{21} D_2 RX + \delta_{22} D_2 Age + \dots + \delta_{28} D_2 SG \\ & + \delta_{31} D_3 RX + \delta_{32} D_3 Age + \dots + \delta_{38} D_3 SG \end{aligned}$$

همین استنباط‌ها را می‌توان با استفاده از مدل  $LM_{alt}$  نیز انجام داد. یک سوال استنباطی در داده‌های **بایر** این است که آیا مدل کاکس طبقه‌بندی LM بدون برهم‌کنش متناسب‌تر است یا مدل کاکس طبقه‌بندی LM برهم‌کنش؟

مدل SC بدون برهم‌کنش به صورت زیر است.

$$g=1,2,3$$

$$h_g^*(t, X) = h_{0g}^*(t) \times \exp[\beta_1 RX + \beta_2 Age + \dots + \beta_8 SG]$$

در این مدل فرض شده است که نسبت مخاطره برای اثر یک پیشگو، مثلاً متغیر دو حالتی  $X_1$  (متغیر دو حالتی) تعدیل شده برای سایر متغیرهای حاضر در مدل، برای هر نوع پیشامد مورد نظر یکسان است.

برای مثال در مدل کاکس طبقه‌بندی شده LM بدون برهم‌کنش بالا نسبت خطر اثر RX برای هر  $g$  مساوی است با  $\exp(\beta_1)$  که ضریب RX است.

برای انجام دادن مقایسه مدل‌های کاکس طبقه‌بندی شده LM برهم کنش و بدون برهم کنش فرضیه صفری که آزمون می‌شود این است که ضرایب ۱۶ عبارت ضریبی ( $\delta_{gj}$ ) در مدل کاکس طبقه‌بندی شده برهم کنش همگی مساوی صفر هستند. درستی فرضیه صفر به سادگی با استفاده از مدل LM و آزمون نسبت درستنمایی قابل بررسی است. آماره آزمون نسبت درستنمایی به صورت زیر به دست می‌آید که تحت فرض  $H_0$  دارای توزیع کای دو با ۱۶ درجه آزادی است.

$$LR = -2\log L_R - (-2\log L_F)$$

R = مدل کاکس طبقه‌بندی بدون برهم کنش (مدل کاهش یافته)

F = مدل کاکس طبقه‌بندی برهم کنش (مدل کامل)

۱۶ تعداد ضرایب  $\delta_{gj}$  است که در  $H_0$  مساوی صفر فرض شدند.

جدول (۹-۱۶) نتایج حاصل از مدل کاکس طبقه‌بندی LM بدون برهم کنش را برای مجموعه داده‌های بایر نشان می‌دهد. مانند آنچه که در یک مدل کاکس طبقه‌بندی بدون برهم کنش اتفاق می‌افتاد در این جدول نیز یک ضریب، متناظر با هر یک از ۸ پیشگوی مدل وجود دارد که با این حال تابع خطر اولیه  $h^*_{0g}(t)$  باعث می‌شود حتی اگر ضرایب برای  $g$ های متفاوت، یکسان باشد، تابع خطرهای متفاوتی برای  $g$ های متفاوت داشته باشیم.

جدول (۹-۱۶)

Var	DF	Coef.	Std.Err.	P>[Z]	Haz.Ratio
Rx	1	-0.185	0.110	0.092	0.831
Age	1	0.287	0.087	0.001	1.332
Wt	1	0.198	0.093	0.032	1.219
PF	1	0.402	0.170	0.018	1.495
Hx	1	0.437	0.112	0.000	1.548
HG	1	0.292	0.120	0.015	1.339
SZ	1	0.672	0.159	0.000	1.958
SG	1	0.399	0.115	0.001	1.491

Log likelihood = -1892.091

با توجه به جدول (۹-۱۶) آماره لگاریتم درستنمایی برای مدل کاهش یافته (مدل کاکس طبقه‌بندی بدون برهم کنش) برابر  $1892/091$  - است و با توجه به جدول (۹-۱۴) یا (۹-۱۵) آماره لگاریتم درستنمایی برای مدل کامل (مدل کاکس طبقه‌بندی برهم کنش)  $1831/916$  - است. در این صورت آماره آزمون نسبت درستنمایی (LR) برابر است با:

$$LR = -2 \log L_R - (-2 \log L_F) = -2(-1892.091) - (-2(-1831.916)) = 120.35$$



آماره آزمون تحت فرض صفر دارای توزیع تقریبی کای دو با ۱۶ درجه آزادی است. P-مقدار کمتر از ۰/۰۰۱ شده که بیانگر معناداری بالا برای نتیجه آزمون است. بنابراین در این مثال مدل کاکس طبقه‌بندی برهم‌کنش مناسب‌تر از مدل کاکس طبقه‌بندی بدون برهم‌کنش است. برای مجموعه داده‌های بایو، زمانی که ریسک رقابتی مرگ در اثر سرطان یا مرگ در اثر CVD مورد توجه است، تصمیم برای رد مدل کاکس طبقه‌بندی بدون برهم‌کنش بیشتر احساس می‌شود. از آنجا که سرطان و CVD از نظر بالینی، بیماری‌های بسیار متفاوتی هستند، انتظار داریم که اثر هر یک از پیشگوها، مخصوصاً نوع درمان (Rx) بر روی زمان شکست برای بیماری‌های مختلف متفاوت باشد.

$$HR_{Ca}(Rx = 0 \text{ در مقابل } 1) \neq HR_{CVD}(Rx = 0 \text{ در مقابل } 1)$$

فرض کنید در یک مطالعه، ریسک‌های رقابتی مراحل سرطان سینه است. در این صورت این موضوع قابل قبول است که اثر مقایسه دو رژیم غذایی ممکن است برای هر دو مرحله یکسان باشد. در این صورت مناسب بودن مدل کاکس طبقه‌بندی LM بدون برهم‌کنش وابسته به تشابه (بالینی) بین ریسک‌های رقابتی است.

دوباره به مثال داده‌های بایو برمی‌گردیم. در زیر مدل LM را با کمی تغییر مشاهده می‌کنید که آن را با LM<sub>u</sub> نشان داده‌ایم. LM<sub>u</sub> یک مدل PH کاکس است که برای داده‌های جدول (۹-۱۲) که در آن هیچ طبقه‌بندی‌ای برای ریسک‌های رقابتی در نظر گرفته نشده (در تعریف مدل اندیس *g* بکار نرفته) استفاده شده است. در این مدل از علامت (•) برای متمایز کردن مدل LM<sub>u</sub> از مدل‌های LM و LM<sub>alt</sub> استفاده کرده‌ایم. مدل LM<sub>u</sub> شامل دو متغیر دو حالتی CVD و OTh به جای طبقه‌بندی بر روی این متغیرها است. مانند مدل LM، برازش مدل LM<sub>u</sub> نیز براساس طرح‌بندی داده‌های جدول (۹-۱۲) انجام می‌شود. از آنجا که مدل LM<sub>u</sub> یک مدل PH کاکس طبقه‌بندی نشده است، برای تعیین برقراری فرضیه PH متغیرهای CVD و OTh از روش‌های فصل ۴ استفاده می‌کنیم. اگر فرضیه PH برقرار نباشد باید به جای مدل LM<sub>u</sub> از مدل LM (کاکس طبقه‌بندی شده) استفاده کنیم.

$$\begin{aligned} h^*(t, X) &= h_0^*(t) \\ &\times \exp[\gamma_1 CVD + \gamma_2 OTH \\ &+ \beta_1^* RX + \beta_2^* Age + \dots + \beta_8^* SG \\ &+ \beta_{21}^* D_2 RX + \beta_{22}^* D_2 Age + \dots + \beta_{28}^* SG \\ &+ \beta_{31}^* D_3 RX + \beta_{32}^* D_3 Age + \dots + \beta_{38}^* SG] \end{aligned}$$

اگر فرضیه PH برقرار باشد نسبت خطر برای اثرات پیشگوهای مختلف در مدل  $LM_u$  را می‌توان با استفاده از فرمول مطرح شده در فصل ۳ (که برای مدل PH کاکس استفاده می‌شد)، به دست آورد. برای به دست آوردن نسبت مخاطره اثر  $Rx$  بر روی بقای سرطان باید فرض کنیم که  $CVD=OTH=0$  است که در این صورت خواهیم داشت:

$$HR_{Ca}(RX = 1 \text{ در مقابل } RX = 0) = \exp[\delta_{11}^*]$$

به طور مشابه نسبت خطر اثر  $Rx$  بر روی  $CVD$  و  $OTH$  نیز برابر است با:

$$HR_{CVD}(RX = 1 \text{ در مقابل } RX = 0) = \exp[\gamma_1 + \delta_{21}^*]$$

$$HR_{OTH}(RX = 1 \text{ در مقابل } RX = 0) = \exp[\gamma_1 + \delta_{21}^*]$$

در اینجا توضیحات بیشتری درباره نتایج حاصل از برازش مدل  $LM_u$  بر روی مجموعه داده‌های بایر نمی‌دهیم فقط به این نکته مهم اشاره می‌کنیم که مدل  $LM$  نسبت به برازش یک مدل تک‌ی با داده‌هایی به صورت جدول (۹-۱۲) انعطاف‌پذیری بیشتری برای تحلیل دارد.



## مباحثی از طراحی آزمایشات تصادفی

### I. پیش‌زمینه تصمیمات آماری

در فصل‌های قبل بیشتر بر روی معرفی و توسعه روش‌های آماری برای آنالیز داده‌های زمان تا پیشامد، بحث کردیم. در این فصل بیشتر تمرکز بر روی طراحی این نوع مطالعات می‌باشد. در این قسمت به سوالاتی مانند سوالات زیر پاسخ داده می‌شود.

چه تعداد بیمار برای انجام مطالعه نیاز است، در انجام مطالعه چه مدت زمانی برای پیگیری افراد مورد نیاز است، تا چه زمانی می‌توان بیماران را به مطالعه اضافه کرد، بعد از پایان ورود بیماران به مطالعه تا چه زمانی نیاز به پیگیری آن‌ها داریم. اگر بیماری در طول مطالعه از دریافت درمان تخصیص داده شده منصرف شده و به درمان دیگری روی آورد چه پیامدهایی برای مطالعه ما خواهد داشت. پاسخ این نوع سوالات کلیدی برای طراحی یک مطالعه بر اساس قوانین علمی و آماری بوده و نتایج معتبر آماری خواهد داشت.

لازمه بحث درباره مباحث مطرح شده، نگاهی به مفاهیم کلیدی آماری مانند توان و سطح معناداری است.

اغلب مطالعات بقا برای مقایسه دو گروه درمانی طراحی می‌شوند. با این فرض برابری بقا در گروه‌های درمانی شروع می‌کنیم. نام این فرض، فرضیه صفر ( $H_0$ ) است. وقتی در مطالعه به دنبال شواهد کافی برای وجود تفاوت بین بقا گروه‌های درمانی هستیم، به آن فرضیه مقابل ( $H_A$ ) گوییم.

شواهدی که مثلاً با کمک آزمون لگ-رنک یا آزمون خطرات نسبی، در مقابل فرضیه صفر یافت می‌شوند، مقدار پی نام دارند. اگر مقدار پی به اندازه کافی کوچک باشد، می‌گوییم شواهد کافی آماری برای برابر نبودن گروه‌ها وجود دارد.

اما اندازه کافی برای کوچک بودن مقدار پی چقدر است؟ معمولاً مقدار  $0.05$  را برای مقدار کافی آماری برای رد فرضیه عدم تفاوت بین گروه‌های آماری در نظر می‌گیرند. این مقدار، به سطح معناداری، که با  $\alpha$  نشان داده می‌شود، مربوط است. برای یک مقدار خاص از  $\alpha$ ، می‌گوییم با احتمال  $\alpha$  ممکن است فرضیه صفر را وقتی در حقیقت صحیح است، رد کنیم. در بیان آماری، به این خطا، خطای نوع I می‌گوییم. در تصمیمات آماری خطای دیگر زمانی رخ می‌دهد که بگوییم با توجه به اندازه مقدار پی (بیشتر از  $0.05$ ) شواهد کافی برای وجود تفاوت بین گروه‌های درمانی وجود دارد اما در حقیقت گروه‌ها متفاوت نباشند. به این خطا، خطای نوع II می‌گوییم. توان آزمون با افزایش حجم نمونه زیاد می‌شود. یعنی، هرچه اطلاعات بیشتری جمع‌آوری کنیم، به درستی نشان می‌دهیم که دو گروه متفاوت هستند. آخرین مقدار مورد نظر، قدرت شواهد مورد نظر است. به این مقدار اندازه اثر<sup>۱</sup> گفته می‌شود و با  $\Delta$  نشان می‌دهیم. این اندازه، می‌تواند به صورت تفاوت یا نسبت خطرات نسبی، احتمالات بقا و یا زمان‌های بقا، بیان گردد. اگر اندازه اثر بزرگ باشد (مثلاً یک افزایش ۶۰ درصدی برای بقا بدون بیماری در ۵ سال) به حجم نمونه کمتری برای بیان وجود تفاوت بین گروه‌های درمانی، نیاز داریم. مثال‌هایی برای سه نوع اندازه اثر، بیان می‌کنیم.

۱. کاهش نرخ رخداد پیشامد سالانه از ۱۰ درصد به ۵ درصد.

$$\Delta = \lambda_0 / \lambda_1 = \frac{10}{5} = 2$$

۲. افزایش در بقا سه ساله، از ۷۴ درصد به ۸۶ درصد.

$$\Delta = (S_1/S_0) = \frac{0.86}{0.74} = 1.16$$

یا

$$\Delta = \frac{\ln S_0}{\ln S_1} = \frac{\ln(0.74)}{\ln(0.86)} = 2$$

۳. افزایش در میانه زمان بقا از ۷ به ۱۴ ماه.

$$\Delta = \frac{m_1}{m_0} = \frac{14}{7} = 2$$

اغلب  $\Delta$  بزرگتر از یک به عنوان اثر "مثبت" شناخته می‌شود. مثلاً در مثال ۱ بالا، کاهش در نرخ

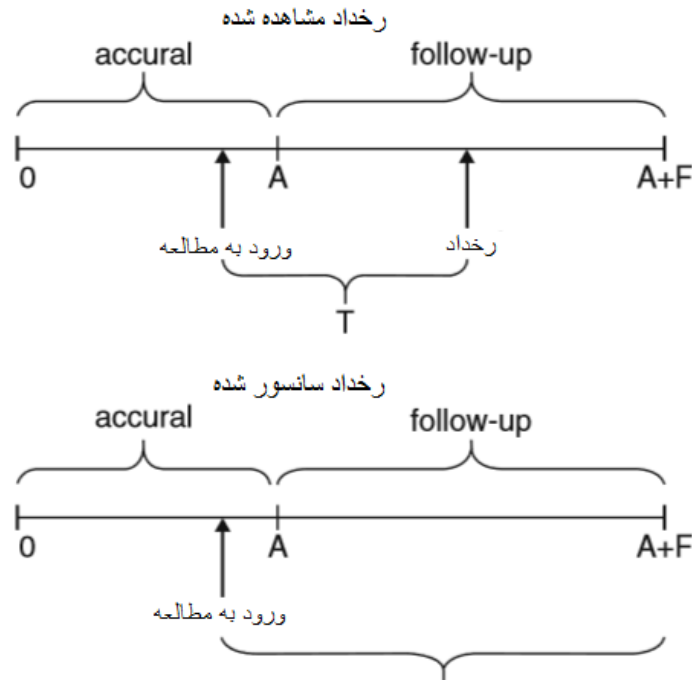
---

1. Effect size

رخداد پیشامد با اثر مثبت است. به همین علت، صورت کسر به جای  $\lambda_1$  مقدار  $\lambda_0$  را گرفته است. در این قسمت، سه عنصر اصلی محاسبه حجم نمونه را شناختیم، که عبارتند از: سطح معناداری ( $\alpha$ )، توان آزمون ( $1-\beta$ ) و اندازه اثر ( $\Delta$ ).

## II. ملاحظاتی در طراحی مطالعات زمان تا رخداد پیشامد

در این فصل تمرکز بر طراحی مطالعه و حجم نمونه در مطالعات آینده‌نگر آنالیز بقا برای مقایسه دو گروه درمانی تصادفی شده با حجم مساوی، است. همچنین درباره حجم نمونه و توان آزمون وقتی گروه‌های درمانی حجم مساوی ندارند صحبت خواهیم کرد. مطالعه‌ای را در نظر بگیرید که در آن، به مدت  $A$  واحد زمانی طول می‌کشد تا (مثلاً روز، ماه یا سال) افراد وارد مطالعه شوند و سپس برای مدت زمان معین  $F$  واحد، یا رخداد مورد نظر برای این افراد مشاهده خواهد شد و یا اینکه پیگیری می‌شوند. بنابراین زمان کل مطالعه  $A+F$  واحد زمانی است. نمودارها دو حالت متفاوت را که در آن پیشامد مورد نظر برای فرد رخ داده و یا فرد سانسور سانسور شده است در طول کل مطالعه یعنی مدت زمان  $A+F$ ، نشان می‌دهد. نمودار بالاتر بیانگر رخداد پیشامد مورد نظر برای فرد در مدت زمان  $T$  واحد بعد از ورود به مطالعه می‌باشد. نمودار پایین‌تر فردی را نشان می‌دهد که بعد از ورود به مطالعه پیشامد مورد نظر را تجربه نکرده (یعنی سانسور شده) است.



برای هر فرد اطلاعاتی از قبیل اینکه آیا پیشامد را تجربه کرده است یا خیر، از زمان ورود به مطالعه تا رخداد پیشامد یا سانسور، چه مدت طول می‌کشد و گروه درمانی که به آن تخصیص داده شده مورد نیاز است.

یک مقدار کلیدی در آزمایشات بالینی اندازه اثر مورد نظر برای مقایسه دو گروه درمانی است. این اندازه طوری تعیین شود که هم قابل قبول باشد و هم اینکه از نظر بالینی با ارزش باشد. موارد مهم دیگر برای انجام یک آزمایش بالینی، سرمایه کافی برای حمایت از مطالعه، منابع مناسب برای انجام مطالعه (مانند تعداد مراکز شرکت کننده و غیره) و تعداد کافی بیمار مبتلا به بیماری می‌باشد که این بیماران باید برای شرکت در آزمایش آمادگی داشته باشند.

وقتی یک آزمایش بالینی با پاسخ زمان تا رخداد پیشامد را برنامه‌ریزی می‌کنید، باید بین حجم نمونه مورد نیاز برای انجام مطالعه و تعداد پیشامدهای مورد نیاز تمایز قائل شوید. منظور از حجم نمونه آزمون تعداد کل افراد برای شرکت در مطالعه است که شامل رخداد پیشامد یا سانسور می‌باشد.

تعداد پیشامدها به تعداد بیمارانی گوئیم که در طول مطالعه پیشامد مورد نظر را تجربه کرده‌اند. وقتی در این مطالعات، بدنبال حجم نمونه یا توان آزمون هستیم، ابتدا تعداد پیشامدهای مورد

انتظار (یا مورد نیاز) ( $N_{EV}$ ) و سپس حجم نمونه ( $N$ ) را مشخص می‌کنیم. یعنی با کمک  $\alpha$ ،  $\beta$  و  $\Delta$  می‌توانیم  $N_{EV}$  را تعیین کنیم و سپس با تقسیم آن به احتمال رخداد پیشامد برای یک بیمار  $N$  را برون‌یابی می‌کنیم (جزئیات مربوط به برون‌یابی در قسمت IV بیان می‌شود). توجه کنید که آنچه مورد نیاز شرکت کنندگان مطالعه است (نه فقط برای گروه درمان)، آن چیز است که در عمل اتفاق می‌افتد زیرا پیشامد مورد نظر، قبل از شروع مطالعه رخ نمی‌دهد.

با این وجود، بدون منتظر ماندن برای شروع رخداد های پیشامد، که در بخش IV توضیح خواهیم داد، با کمک قرار دادن فرضیاتی درباره مدت زمان مطالعه (یعنی مدت زمان تعهد شده و مدت زمان پیگیری) و توزیع (خطر یا بقا) زمان‌های پیشامد، می‌توان حجم نمونه مورد نیاز را تعیین نمود.

مدت زمان مطالعه باید آنقدر طولانی باشد که تعداد وقایع مورد انتظار مشاهده گردد. اگر مدت زمان تعد شده و مدت زمان پیگیری همانند تعداد وقایع مورد انتظار تعیین گردد، امکان اجرای یک مطالعه با طول زمانی کافی وجود خواهد داشت.

### III. تعیین تعداد پیشامدهای مورد نیاز ( $N_{EV}$ )

برای راحتی کار، توضیح خواهیم داد که با داشتن فرضیات زیر چگونه تعداد پیشامدهای مورد نیاز را تعیین می‌کنیم.

فرضیات مورد نیاز به شرح زیر است:

۱.  $N_0 = N_1$ ، یعنی حجم نمونه در هر گروه درمانی برابر است.
  ۲.  $H_A$  دو طرفه است.
  ۳.  $N_0$  و  $N_1$  به اندازه کافی بزرگ بوده که بتوان از آماره توزیع نرمال استاندارد استفاده نمود.
  ۴. شرایط خطرات نسبی برقرار است یعنی  $\lambda_0/\lambda_1$  در طول زمان ثابت است.
- اگر فرض نسبت خطرات برقرار باشد، اندازه اثر را می‌توان با کمک هر یک از مقادیر: نرخ پیشامدها ( $\lambda_i$ )، احتمالات بقا ( $S_i$ ) یا میانگین زمان‌های بقا ( $m_i$ ) تعیین نمود.
- برای یک اندازه اثر ( $\Delta$ )، سطح معناداری ( $\alpha$ ) و توان ( $1-\beta$ ) داده شده، برای ترکیب دو گروه، تعداد پیشامدهای مورد نیاز با کمک معادله (۱) (Freedman 1982) محاسبه می‌گردد.
- معادله (۱):



$$N_{EV} = \left( \frac{(z_{1-\alpha/2} + z_{1-\beta})(\Delta + 1)}{(\Delta - 1)} \right)^2$$

با داشتن تعداد مشخصی از پیشامدها، توان آزمون با استفاده از فرمول زیر محاسبه می‌گردد.  
معادله (۲)

$$\text{Power} = \Pr(Z < z_{EV})$$

که در آن

$$z_{EV} = \left[ \sqrt{N_{EV}} \left( \frac{\Delta - 1}{\Delta + 1} \right) - z_{1-\alpha/2} \right]$$

توجه کنید که  $\Pr(Z < z_{EV})$  برابر احتمال تجمعی توزیع نرمال استاندارد تا نقطه  $z_{EV}$  می‌باشد. مثلاً، فرض کنید می‌خواهیم افزایش در میانه زمان بقا را وقتی  $\Delta = (m_1 / m_0) = 14/7 = 2$ ، محاسبه کنیم. فرض کنید سطح معناداری را از قبل برابر ۵ درصد و توان آزمون را برابر ۸۰ درصد تعیین کرده‌ایم و از مقادیر توزیع نرمال استاندارد داریم:

$$z_{1-\beta} = 0.84 \text{ و } z_{1-\alpha/2} = 1.96$$

تعداد پیشامدهای مورد نیاز با کمک معادله (۱) تقریباً برابر ۷۱ پیشامد می‌شود.

$$\Delta (= m_1/m_0) = 14/7 = 2$$

$$\alpha = 0.05, z_{1-\alpha/2} = 1.96, \beta = 0.20,$$

$$z_{1-\beta} = 0.84$$

$$N_{EV} = \left( \frac{(1.96 + 0.84)(2 + 1)}{(2 - 1)} \right)^2 = 70.56 \approx \boxed{71}$$

فرض کنید که با شروع مطالعه متوجه شدیم که نرخ رخداد پیشامد بسیار سریعتر از ورود شرکت‌کننده‌ها می‌باشد و ۱۰۰ پیشامد را مشاهده کرده‌ایم. بنابراین با استفاده از معادله (۲) توان آزمون برابر ۰/۹۲ می‌شود.

Power:  $\Pr(Z < z_{EV})$  where

$$z_{EV} = \left[ \sqrt{100} \left( \frac{2-1}{2+1} \right) - 1.96 \right] = 1.373$$

so that

$$\Pr(Z < 1.373) = 0.92$$

پس با رخداد ۱۰۰ پیشامد، مطالعه با توان آزمون ۹۲ درصد افزایش میانه زمان بقا از ۷ ماه به ۱۴ ماه تشخیص می‌دهد.

معادله (۱) را برای مطالعات با حجم نابرابر در گروه‌های درمانی نیز، می‌توان استفاده کرد. نابرابری حجم گروه‌ها زمانی که یک درمان بسیار گرانتر است یا بدنبال دقت زیادی برای بررسی درمان جدید هستیم، بکار می‌رود.

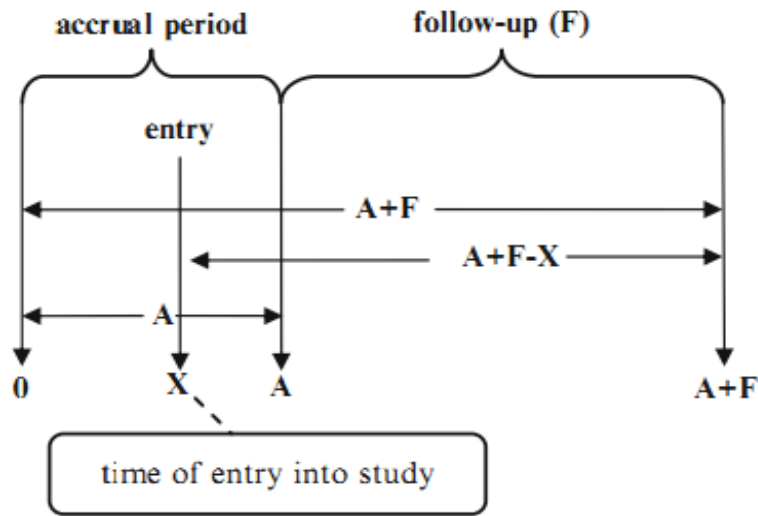
R را برابر نسبت  $N_1/N_0$  قرار می‌دهیم که در آن  $N_i$  بیانگر تعداد افراد (با رخداد پیشامد یا بدون آن) برای  $i$ امین گروه باشد و  $i=0,1$  بنابراین تعداد کل حجم نمونه مطالعه برابر  $N = N_1 + N_0$  می‌باشد. تعداد رخداد پیشامدهای مورد نیاز،  $N_{EV}$ ، را می‌توان با معادله (۳) نیز محاسبه نمود. معادله (۳):

$$N_{EV} = \left( \frac{(z_{1-\alpha/2} + z_{1-\beta})(R\Delta + 1)}{\sqrt{R}(\Delta - 1)} \right)^2$$

با استفاده از معادله (۳) وقتی  $R=2$ ،  $N_{EV}$  را برابر ۹۸ می‌شود که این مقدار از آنچه قبلاً برای حجم نمونه برابر  $R=1$  محاسبه کردیم (یعنی ۷۱) بزرگتر است.

#### IV. تعیین تعداد کل شرکت کنندگان مورد نیاز (N)

برای محاسبه تعداد شرکت کنندگان مورد نیاز برای طراحی یک مطالعه بالینی، اطلاعات بیشتری مورد نیاز است: (نمودار پایین را ببینید)



۱. مدت زمان قرارداد شده،  $A$ .
۲. مدت زمان پیگیری،  $F$ ، بعد از ورود آخرین فرد به مطالعه.
۳. میانه زمان پیگیری  $M_F = A/2 + F$ .
۴.  $X$  که بیانگر نقطه زمانی ورود به مطالعه برای هر فرد که بین صفر و  $A$  است.
۵.  $A+F-X$  نمایشگر حداکثر زمان پیگیری لز ورود به مطالعه برای فردی است که در زمان  $X$  به مطالعه وارد شده است.
۶. توزیع متغیر زمان تا رخداد پیشامد مورد نظر،  $T$ ، که تعیین کننده تابع بقا هر فرد در هر گروه درمانی،  $i=1,2$ ، می باشد یا اینکه فرض می کنیم نرخ رخداد پیشامد،  $\lambda_i$ ، در طول زمان ثابت است و داریم

$$S_i(t) = \exp(-\lambda_i t) \text{ (توزیع زمان نمایی است).}$$

فرمول حجم کل نمونه (آنهایی که پیشامد را تجربه کرده اند یا نکرده اند) با این فرض محاسبه می گردد که تعداد پیشامدهای مورد نیاز ( $N_{EV}$ ) حاصلضربی از حجم نمونه ای کل ( $N$ ) و احتمال رخداد پیشامد مورد نظر برای فردیست که وارد مطالع شده است ( $p_{EV}$ ).  
 از آنجایی که مطالعاتی با دو گروه درمانی مورد نظر ماست می توان از قوانین احتمالات شرطی برای بیان  $p_{EV}$  به صورت مجموعی از دو عنصر زیر بیان نمود.

$$p_{EV} = \Pr(EV|i=1)\Pr(i=1) + \Pr(EV|i=0)\Pr(i=0) = w_1 p_{EV1} + w_0 p_{EV0}$$

که در آن

$$p_{EV_i} = \Pr(EV|i)$$

و

$$w_i = \Pr(i) \\ i=0,1$$

عبارت  $p_{EV_i}$  بیانگر احتمال رخداد پیشامد مورد نظر، برای فردی در گروه درمان  $i$ ام و عبارت  $w_i$  بیانگر احتمال بودن در گروه  $i$ ام است و  $i=0,1$ .

اگر نسبت تخصیص افراد به گروه‌ها با کمک فرمول  $R = N_1/N_0$  مشخص شود، که در آن  $N_i$  حجم کل افراد در گروه  $i$ ام باشد،  $w_i$  وزن موثری می‌باشد که بیان‌کننده نسبت حجم گروه  $i$ ام به حجم کل مطالعه می‌باشد (یعنی  $N_i/N$ ).

با انجام عملیات ریاضی، می‌توان صورت و مخرج  $w_i$  را با  $N_0$  بیان کرد که بتوان وزن‌ها ( $w_i$ ) را به شکل  $R$  به صورت زیر نوشت.

$$w_1 = N_1/(N_1+N_0) = R/(R+1)$$

$$w_0 = N_0/(N_1+N_0) = 1/(R+1)$$

می‌توان این فرمول را برای حجم نمونه کل ( $N$ ) با کمک تعداد رخدادهای پیشامد ( $N_{EV}$ ) و نسبت تخصیص ( $R$ ) نوشت.

$$N = \frac{N_{EV}}{\frac{R}{R+1} p_{EV1} + \frac{1}{R+1} p_{EV0}}$$

و در حالت خاص  $R=1$  داریم:

$$N = \frac{N_{EV}}{(p_{EV1} + p_{EV0})/2}$$

اگر احتمالات رخداد پیشامد ( $p_{EV_i}$ ) را به صورت منحنی بقا بیان کنیم، فرمول دیگری برای حجم نمونه کل به دست می‌آید.

$$p_{EV_i} = 1 - \Pr(i|z \text{ زمان ورود به مطالعه پیشامدی رخ ندهد}) =$$

$$1 - \Pr(i|z \text{ زنده ماندن از زمان ورود به مطالعه}) \approx 1 - S_i(M_F)$$

که  $S_i(t)$  تابع بقا در زمان  $t$  برای گروه  $i$ ام است.

$S_i(M_F)$  را می‌توان تقریباً برابر با احتمال بقا یک فرد بیش از میانه زمان پیگیری برای تمامی

افراد، در نظر گرفت.

یعنی  $M_F$  میانه مدت زمان پیگیری و برابر  $F+A/2$  است. بنابراین می توان با استفاده از مدل بقا فرض شده توسط محقق، یک فرمول کلی برای حجم نمونه کل به صورت زیر، ارائه داد.

$$N = \frac{N_{EV}}{\frac{R}{R+1} \{1 - S_1(M_F)\} + \frac{1}{R+1} \{1 - S_0(M_F)\}}$$

بویژه، اگر تابع بقا به شکل نمایی فرض شود، فرمول به صورت زیر تعدیل می گردد.

$$N = \frac{N_{EV}}{\frac{R}{R+1} \{1 - e^{-\lambda_1 M_F}\} + \frac{1}{R+1} \{1 - e^{-\lambda_0 M_F}\}}$$

مثلا فرض کنید که به مدت ۲ سال بیماران وارد مطالعه شده و به مدت ۴ سال پیگیری شده اند. بنابراین میانه زمان پیگیری،  $M_F$ ، برابر ۵ خواهد بود. فرض کنید که  $R=1$ ،  $\alpha=0.05$ ،  $\beta=0.1$  و اندازه اثر  $(\Delta = \lambda_0/\lambda_1)$  برابر ۲ باشد، یعنی نرخ خطر از ۰/۱ بر سال به ۰/۰۵ بر سال کاهش می یابد. با جایگذاری این اطلاعات در فرمول حجم نمونه، حجم نمونه مورد نیاز برابر ۳۰۸ فرد که از این تعداد ۹۵ پیشامد رخداد با احتمال رخداد تقریباً ۰/۳۱ به دست می آید. توجه کنید که این احتمال با کمک مخرج فرمول حجم نمونه محاسبه گردید.

حالا فرمول دیگری برای حجم نمونه ارائه می دهیم که در آن از منحنی بقا با مدل نمایی استفاده می شود ولی این مقدار با کمک میانه زمان پیگیری ( $M_F$ ) برآورد نمی شود. علاوه بر مدل نمایی، دیگر توزیع های پارامتری بقا نیز وجود دارد. با این وجود، با فرض تابع نمایی، اغلب حجم نمونه مناسب و معقولی به دست می آید. قبول چنین توزیعی به دلیل گستردگی استفاده از مدل کاکس که دارای عبارت نمایی است، معقول به نظر می رسد. یادآوری می کنیم که قبلا برای حجم نمونه فرمولی ارائه کردیم که شامل تعداد پیشامدهای مورد نظر ( $N_{EV}$ )، نسبت تخصیص ( $R$ ) و احتمال رخداد پیشامد در هر گروه درمانی ( $P_{EVi}$ ) بود.

در این قسمت، محاسبه احتمالات رخداد پیشامد ( $P_{EVi}$ ) را با کمک تابع نمایی پارامتری شرح خواهیم داد.

ابتدا احتمال رخداد پیشامد در زمان  $X$  را برای فردی در گروه  $A$  با کمک حاصلضرب احتمالات محاسبه می کنیم. از قوانین اولیه احتمالات در می یابیم که احتمال توام  $A$  و  $B$  برابر احتمال شرطی

A به شرط B ضربدر احتمال B است.

با فرض یکنواخت بودن توزیع متغیر ورود افراد به مطالعه، یعنی X، در طول مدت پذیرش بیماران به مطالعه می‌توان فرمول بالا را ساده کرد.

احتمال رخداد پیشامد برابر یک منهای احتمال رخ ندادن پیشامد است که این احتمال رخ ندادن، برابر یک منهای احتمال زنده ماندن تا ورود به مطالعه می‌باشد. بنابراین، می‌توانیم سمت راست فرمول بالا به صورت زیر بنویسیم.

توجه کنید که  $A+F-X$  بیانگر زمان بقا از زمان ورود فردی در زمان X به مطالعه و زنده ماندن وی تا پایان مطالعه (زمان  $A+F$ )، می‌باشد.

$$\begin{aligned} \Pr_i(\text{EV and entry at X}) &= \frac{1}{A} \Pr_i(\text{EV} | \text{entry at X}) \\ &= \frac{1}{A} \Pr_i(\text{EV} | \text{entry at X}) \\ &= \frac{1}{A} [1 - \Pr_i(\text{No EV} | \text{entry at X})] \\ &= \frac{1}{A} [1 - \Pr_i(\text{Survive past } A + F - X | \text{entry at X})] \end{aligned}$$

با توجه به اینکه زمان ورود یک فرد به مطالعه بین صفر و A می‌باشد، با انتگرال‌گیری روی این بازه می‌توان  $P_{EVi}$ ، یعنی احتمال رخداد پیشامد برای فردی که در زمان X وارد گروه درمانی نام می‌شود را به صورت زیر، محاسبه نمود.

$$P_{EVi} = 1 - \frac{1}{A} \int_F^{A+F} S(u) du$$

می‌توانیم با فرض نمایی بودن تابع بقا فرمول بالا را به شکل ساده‌تری بنویسیم و با انتگرال‌گیری و محاسبات دیگری، با فرض ثابت بودن نرخ خطر برای گروه درمانی نام،  $\lambda_i$ ، مدت زمان A برای ورود بیماران به مطالعه و مدت زمان پیگیری F برای بیماران، عبارتی برای  $P_{EVi}$  به صورت زیر، به دست آورد.

$$\begin{aligned}
 P_{EVi} &= 1 - \frac{1}{A} \int_F^{A+F} \exp(-\lambda_i u) du \\
 &= 1 - \frac{1}{\lambda_i A} [-\exp(-\lambda_i u)]_F^{A+F} \\
 &= 1 - \frac{1}{\lambda_i A} [\exp(-\lambda_i F) - \exp(-\lambda_i (A + F))]
 \end{aligned}$$

در نهایت با نرخ خطر نمایی ( $\lambda_i$ ) در هر گروه، اندازه اثر ( $\Delta = \lambda_i/\lambda_0$ )، نسبت تخصیص  $R$ ، مدت زمان ورود بیماران  $A$  و مدت زمان پیگیری  $F$  یک فرمول کلی برای تعداد بیماران کل ( $N$ ) را بر حسب تعداد کل پیشامدهای مورد انتظار ( $N_{EV}$ ) به صورت زیر، خواهیم داشت:

$$N = \frac{N_{EV}}{\frac{R}{R+1} P_{EV1} + \frac{1}{R+1} P_{EV0}}$$

همان مثال قبل را با کمک معادله (۲) حل میکنیم. به یاد آورید که نرخ خطر از ۰/۱ بر سال به ۰/۰۵ بر سال کاهش داشت و بنابراین اندازه اثر برابر ۲ به دست آمد. نسبت تخصیص ۱:۱ در نظر گرفته شد (یعنی  $R=1$ )

برای این مثال، قبلاً تعداد پیشامدهای مورد نیاز،  $N_{EV}$ ، برابر ۹۴/۵۹۵ محاسبه شده بود. با جایگذاری اطلاعات بالا مقدار  $pEV1$  و  $pEV2$  به ترتیب ۰/۲۲۰۷ و ۰/۳۹۲۵ به دست خواهد آمد. با داشتن این مقدار در معادله (۲) حجم نمونه کل برابر ۳۰۹ نفر محاسبه می شود که تقریباً برابر مقدار ۳۰۸ به دست آمده از معادله (۱) است.

به عنوان مثال دوم، فرض کنید که می خواهیم حجم نمونه را برای یک آزمایش بالینی به منظور بررسی نتایج یک درمان مولکولی (گروه مداخله) برای بیماران مبتلا به سرطان کلون-رکتال با متاستاز، محاسبه نماییم.

هدف مطالعه افزایش میانه زمان بقا پیشرفت بیماری از ۶ ماه، در گروه کنترل، به ۱۰ ماه در گروه مداخله می باشد. فرض کنید که به مدت ۱۵ ماه افراد به مطالعه وارد شده و ۱۲ ماه پیگیری شوند. توان آزمون ۹۰ درصد، سطح معناداری ۰/۰۵ و نسبت تخصیص افراد به گروه های درمانی را ۱:۲ (یعنی به ازای هر فرد در گروه مداخله دو نفر در گروه کنترل،  $R=2$ ) در نظر می گیریم.

توجه کنید که ما مقدار افزایش در میانه زمان بقا ( $m_i$ ) را از گروه کنترل به مداخله در نظر گرفتیم اما آنچه در فرمول مورد نیاز است تغییر در نرخ خطر ( $\lambda_i$ ) دو گروه می باشد.

با این وجود، می‌توانیم با در نظر گرفتن میانه زمان مورد نظر  $m_i$  و برابر قرار دادن احتمالاً بقا نمایی  $S_i(m_i) = \exp(-\lambda_i m_i)$  با مقدار ۰/۵ برای گروه  $\lambda$ ، مقدار  $\lambda_i$  را محاسبه نماییم. (توجه کنید که با قرار دادن میانه زمان بقا در هر تابع بقا، مقدار تابع برابر ۰/۵ می‌شود) بنابراین با جایگذاری مقادیر  $m_0=6$  و  $m_1=10$  در فرمول بالا برای  $\lambda_i$ ، مقادیر  $\lambda_0=0.116$  و  $\lambda_1=0.069$  به دست می‌آید.

اندازه اثر مورد نیاز برای محاسبه حجم نمونه،  $(\Delta = \lambda_0/\lambda_1)$  برابر ۱/۶۶۷ به دست می‌آید. برای تعیین حجم نمونه مورد نیاز برای این مطالعه، ابتدا باید تعداد پیشامدهای مورد نیاز  $(N_{EV})$  تعیین گردد. با کمک فرمول مربوطه، مقدار آن برابر ۲۲۱/۶ به دست می‌آید یعنی ۲۲۲ رخداد پیشامد مورد نیاز است.

حالا با کمک معادله (۲) می‌توانیم حجم نمونه مورد نیاز در هر گروه درمانی را محاسبه نماییم. با اطلاعات بالا، به راحتی مقادیر  $p_{EV1}$  و  $p_{EV2}$  را می‌توان به ترتیب برابر ۰/۷۲۹۳ و ۰/۸۸۱۲ محاسبه نمود. با داشتن مقادیر  $N_{EV}$  برابر ۲۲۱/۶ و  $R$  برابر ۲، حجم نمونه از معادله (۲) برابر ۲۸۵ به دست می‌آید. از آنجا که  $R=2$ ، یعنی  $N_1=2N_2$ ، حجم نمونه در گروه ۱ و ۲،  $N_1$  و  $N_2$ ، به ترتیب ۱۹۰ و ۹۵ محاسبه می‌گردند.

## ۷. مباحث دیگر در طراحی مطالعه

از دیگر مباحث در طراحی مطالعات زمان تا رخداد پیشامد، می‌توان به موارد زیر اشاره نمود:

۱. انتخاب مدت زمان ورود افراد به مطالعه و مدت زمان پیگیری بیماران.
۲. تعدیل اثر گمشدگی در طول پیگیری، برای برخی افراد<sup>۱</sup>.
۳. تعدیل اثر جابجایی افراد بین درمان‌ها<sup>۲</sup>.

همانطور که دیدیم مدت زمان ورود افراد به مطالعه (A) و مدت پیگیری بیماران (F) در تعیین احتمال رخداد پیشامد مورد نظر و حجم نمونه مطالعه موثر بودند. در هر طرحی، وجود تعادلی بین این دو مدت زمان (یعنی F و A) لازم است. در حالت کلی، هزینه مربوط به ثبت نام افراد خیلی بیشتر از هزینه پیگیری آن‌هاست.

1. Lost to follow up

2. Cross-Over



جدول پایین صفحه، تغییرات در حجم نمونه (N) را با توجه به تغییرات مدت زمان ثبت نام و مدت زمان پیگیری، برای مثال سرطان کلون - رکتوم، نشان می‌دهد. در این جدول می‌بینیم که هرچه افزایش مدت زمان پیگیری تاثیر بیشتری، نسبت به افزایش مدت زمان ثبت نام بر حجم نمونه دارد.

تعداد افراد		زمان مطالعه
پیگیری	ورود به مطالعه	
۱۲	۱۲	۲۰۶
۱۵	۱۲	۱۹۴
۱۸	۱۲	۱۸۶
۱۲	۱۵	۲۰۰
۱۸	۱۵	۱۸۴
۱۲	۱۸	۱۹۶
۱۵	۱۸	۱۸۸
۱۸	۱۸	۱۸۲

مثلا برای دوره ثبت نام ۱۲ ماه، با افزایش مدت زمان پیگیری از ۱۲ به ۱۸ ماه، حجم نمونه از ۲۰۶ به ۱۸۶ کاهش می‌یابد در حالی که برای مدت زمان پیگیری ۱۲ ماه، با افزایش مدت ثبت نام از ۱۲ به ۱۸ ماه، حجم نمونه از ۲۰۶ به ۱۹۶ کاهش می‌یابد.

در آزمایش‌های بالینی بزرگ مقیاس، نمی‌توان تمامی افراد را پیگیری کامل نمود و ممکن است برخی افراد قبل از رخداد پیشامد، مثلا به علت جابجایی از شهری به شهر دیگر یا مسمویت از داروی مورد بررسی ویا دریافت داروی جدیدتر، مطالعه را ترک کنند. هرچه افراد بیشتری مطالعه را ترک کنند تعداد رخداد پیشامدها کمتر شده و توان مطالعه به خطر خواهد افتاد. برای جلوگیری از این اتفاق، می‌توان حجم نمونه را افزایش داد تا تعداد پیشامدها ثابت بماند. با کمک مطالعات پیشین می‌توان برای تعداد پیگیری‌های از دست رفته مورد انتظار ( $p_{lof}$ )، با استفاده از حجم نمونه کامل (N) مقداری پیشینی نمود. حجم نمونه تعدیل شده ( $N_{LOFadj}$ ) که حاوی اطلاعات از دست رفتن پیگیری افراد می‌باشد برابر با تقسیم N به  $(1-p_{lof})$  می‌باشد.

مثلا در مطالعه‌ای با حجم نمونه ۲۷۰، در طول مطالعه متوجه می‌شویم که پیگیری ۲۵ درصد افراد از دست رفته است. برای اطمینان از کم نشدن توان آزمون، حجم نمونه مورد نیاز به ۳۶۰ نفر افزایش می‌یابد.

در آزمایشات تصادفی کنترل شده، اغلب تحلیل‌ها بر اساس قوانین ITT<sup>۱</sup> است. براساس این قوانین، در هنگام تحلیل نتایج، هر فرد در گروه درمانی قرار می‌گیرد که به صورت تصادفی به آن تخصیص داده شده است.

توجه کنید که قوانین ITT گاهی تصادفی سازی را از بین می‌برند و ممکن است باعث برآوردهای مخدوش تعدیل شده شوند.

روش دیگر تحلیل داده‌ها با تعدیل اثر جایجایی افراد از یک گروه درمانی به دیگری<sup>۲</sup> است. اگر فردی در طول مطالعه گروه درمانی خود را تغییر دهد، یعنی از گروه درمان به کنترل یا از کنترل به درمان برود، می‌گوییم از یک گروه به گروه دیگر جابه‌جا شده است. جابه‌جایی از گروه درمان به کنترل را ترک کردن<sup>۳</sup> و جابه‌جایی از گروه کنترل به درمان را قرار گرفتن<sup>۴</sup> نامیم.

فرض کنید  $N$  برابر حجم نمونه محاسبه شده با در نظر گرفتن جابه‌جایی‌ها می‌باشد. همچنین  $d_c$  و  $d_t$  گمان ما برای تعداد افرادی است که در گروه کنترل و درمان قرار می‌گیرند. برای آنالیز ITT، با ثابت بودن مقدار توان، حجم نمونه کل باید تعدیل گردد و حجم نمونه تعدیل شده برای عامل تورم ( $N_{ITTadj}$ ) محاسبه گردد. برای محاسبه این مقدار تعدیل شده از فرمول زیر استفاده می‌کنیم.

$$N_{ITTadj} = \frac{N}{(1 - d_c - d_t)^2}$$

جدول زیر حجم نمونه با تعدیل عامل تورم را برای مقادیر مختلف قرار گرفتن در گروه تخصیص داده شده در زمان تصادفی سازی یا ترک کردن آن را نشان می‌دهد. بنابراین افرادی که درمان دیگری، غیر از آنچه به صورت تصادفی در آن قرار گرفته بوند، را انتخاب می‌کنند، به علت این جابه‌جایی، باعث کمرنگ تر نشان داده شدن اثر مداخله می‌شوند.

- 
1. Intention-to-treat
  2. Cross-over
  3. Drop-out
  4. Drop-in

### Sample Size Inflation factor

Drop-out rate	Drop-in rate					
	0%	1%	5%	10%	15%	20%
0%	1	1.02	1.11	1.23	1.38	1.56
1%	1.02	1.04	1.13	1.26	1.42	1.60
5%	1.11	1.13	1.23	1.38	1.56	1.78
10%	1.23	1.26	1.38	1.56	1.78	2.04
15%	1.38	1.42	1.56	1.78	2.04	2.37
20%	1.56	1.60	1.78	2.04	2.37	2.78

مثلا مطالعه‌ای را در نظر بگیرید که در آن اثر ورزش بر پیشرفت بیماری در بیماران مبتلا به سرطان کلون - رکتوم که با توجه به نوع حرکات ورزشی تصادفی سازی شده‌اند، مورد نظر است. بیمارانی که ورزش برخلاف برنامه داده شده، ورزش نمی کنند در حقیقت گروه ورزشی را ترک کرده اند ( و در گروه کنترل قرار گرفته‌اند). در مقابل، بیمارانی که شروع به انجام ورزش می کنند در گروه ورزش قرار گرفته‌اند (و از گروه کنترل خارج شده‌اند).

فرض کنید که حجم نمونه اصلی برابر ۶۰۰ فرد بوده و ۵٪ انتظار ترک گروه درمان و ۱۵٪ انتظار قرار گرفتن در گروه درمان را داشته‌ایم. در این صورت، در مدل ITT حجم نمونه مورد نیاز ۹۳۶ فرد خواهد بود.



Mashhad University of Medical Sciences  
Vice Chancellor for Research  
Publication No. 410

# **Survival Analysis**

**A Self-Learning Text**

**Third Edition**

**By:**

**David G. Kelnbaum**

**Mitchel Kling**

**Translated By:**

**Ali Reza Soltanian**

**Habibollah Esmaily**

**Shadi Ghasemi - Nazanin Fekri**

**Neloufar Javanrouh - Mahboubeh Akhlaghi**

**Roghyeh Parsaie - Elham Sharbaf**