Original Article

Application of the competing risk models for the analysis of risk factors in patients with breast cancer

Abadi AR[1], Dehghani-Arani M[2*], Yavari P[1], Alavi-Majd H[2], Bajik K[3]

1- Department of Community Medicine, School of Medicine, Shahid Beheshti University of Medicine Sciences, Tehran, I. R. Iran.
2- Department of Biostatistics, Faculty of Paramedicine, Shahid Beheshti University of Medicine Sciences, Tehran, I. R. Iran.
3- Cancer Control Research Program, BC Cancer Agency, Vancouver, British Columbia, Canada.

Received June 5, 2012; Accepted October 31, 2012

Abstract:

Background: In competing risks data, when a person experiences an event other than the one of interest in the study, usually the probability of experiencing the event of interest is altered. Therefore, it is necessary to analyze the competing risk data. The aim of this study was to analyze the breast cancer risk factors using the competing risk model in patients with breast cancer.

Materials and Methods: In this cohort study, 6206 cancerous patients included all women diagnosed with breast cancer were identified during 1990-1999 by the British Columbia Cancer Center and followed until 2010. To compare the competing risk models, the stratified Cox and proportional sub-distribution hazards models were fitted.

Results: Findings showed that for breast cancer death, the hazard ratio increased for age (29%, 40%), radiotherapy (71%, 55%) and hormone therapy (76%, 84%) in the stratified Cox and proportional sub-distribution hazards models, respectively. Surgery decreased the hazard ratio in both models (89%, 80%). For deaths not due to breast cancer, the hazard ratio for age (81%, 91%) and chemotherapy (67%, 61%) decreased in both models, respectively.

Conclusion: The Cox model, which ignores the competing risks, presents the different estimates and results than the proportional sub-distribution hazards model. Thus, in the analysis of competing risks data, the sub-distribution proportion hazards model is more appropriate than the Cox model.

Keywords: Competing risks, Cox proportional hazards model, Proportional sub-distribution hazards model

* **Corresponding Author.**
Email: m.dehghani1363@yahoo.com
Tel: 0098 913 260 2838
Fax: 0098 362 272 5909

Conflict of Interests: ***No***

Feyz, Journal of Kashan University of Medical Sciences January, 2013; Vol. 16, No 6, Pages 546-552

Please cite this article as: Abadi AR, Dehghani-Arani M, Yavari P, Alavi-Majd H, Bajik K. Application of the competing risk models for the analysis of risk factors in patients with breast cancer. ***Feyz*** 2013; 16(6): 546-52.

[Downloaded from feyz.kaums.ac.ir on 2026-10-31]

به‌کارگیری مدل‌های ریسک رقابتی برای تحلیل عوامل مخاطره در بیماران مبتلا به سرطان سینه

علیرضا ابدی [۱]، منیره دهقانی آرانی [۲*]، پروین یاوری [۳]، حمید علوی مجد [۴]، کریس باجیک [۵]

خلاصه:

سابقه و هدف: در داده‌های ریسک رقابتی وقتی یک فرد پیشامدی غیر از پیشامد مورد نظر را تجربه کند، احتمال پیشامد مورد نظر تغییر می‌کند؛ بنابراین لازم است تحلیل ریسک رقابتی انجام شود. هدف از مطالعه حاضر به‌کارگیری مدل‌های ریسک رقابتی برای تحلیل عوامل مخاطره در بیماران مبتلا به سرطان سینه می‌باشد.

مواد و روش‌ها: این مطالعه از نوع کوهورت و متعلق به ٦٢٠٦ بیمار مبتلا به سرطان سینه است و شامل تمامی زنان مبتلا به سرطان سینه می‌باشد که طی سال‌های ۹-۱۹۹۰ توسط مرکز گزارشات ثبت سرطان ایالت بریتیش کلمبیا آمریکا تشخیص داده شده و تا سال ۲۰۱۰ پیگیری شده‌اند. برای مقایسه مدل‌های ریسک‌رقابتی، مدل‌های کاکس طبقه‌بندی شده و مخاطرات متناسب زیرتوزیع برازش داده شد.

نتایج: یافته‌های مطالعه نشان می‌دهند که برای مرگ ناشی از سرطان سینه، در دو مدل کاکس طبقه‌بندی شده و مخاطرات متناسب زیرتوزیع، به‌ترتیب نسبت مخاطره سن (٤٠ و ۲۹ درصد)، پرتودرمانی (۵۵ و ۷۱ درصد) و هورمون‌درمانی (٨٤ و ٧٦ درصد) افزایش می‌یابد و نسبت مخاطره عمل‌جراحی در دو مدل فوق (۸۹ و۸۰ درصد) کاهش می‌یابد. برای مرگ ناشی از سایر علل نیز، در دو مدل کاکس طبقه‌بندی شده و مخاطرات متناسب زیرتوزیع، به‌ترتیب نسبت مخاطره عمل‌جراحی (۹۱ و ۸۱ درصد) و شیمی‌درمانی (٦١ و ٦٧ درصد) کاهش می‌یابد.

نتیجه‌گیری: مدل کاکس با نادیده گرفتن ریسک‌های رقابتی، برآوردها و نتایج متفاوتی نسبت به مدل مخاطرات متناسب زیرتوزیع ارائه می‌کند. بنابراین، مدل مخاطرات متناسب زیرتوزیع در تحلیل داده‌های ریسک‌رقابتی، مناسب‌تر از مدل کاکس می‌باشد.

واژگان کلیدی: ریسک‌های رقابتی، مدل مخاطرات متناسب کاکس، مدل مخاطرات متناسب زیرتوزیع

دو ماه‌نامه علمی– پژوهشی فیض، دوره شانزدهم، شماره ٦، بهمن و اسفند ۱۳۹۱، صفحات ٥٥٢-٥٤٦

مقدمه

در حال حاضر سرطان‌ها یکی از مسایل مهم و اصلی بهداشت و درمان در ایران و تمام نقاط دنیا می‌باشند. در کشور ما بروز بیماری سرطان در حال افزایش است و به‌عنوان سومین علت مرگ و میر و دومین گروه بزرگ از بیماری‌های مزمن و غیرقابل انتقال، مطرح است. عادت‌های جدید زندگی، افزایش مصرف دخانیات، افزایش جمعیت و مسن‌تر شدن ترکیب جمعیتی، از عوامل مسبب افزایش موارد بیماری سرطان محسوب می‌شوند. به‌طور معمول، بیماران مبتلا به سرطان سینه، یک تا چهار نوع درمان را دریافت می‌کنند که شامل جراحی، پرتودرمانی، شیمی درمانی و هورمون درمانی است.

[۱] دانشیار، گروه پزشکی اجتماعی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

[۲] دانشجوی کارشناسی ارشد آمار زیستی، دانشکده پیراپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

[۳] استاد، گروه پزشکی اجتماعی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

[۴] دانشیار، گروه آمار زیستی، دانشکده پیراپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

[۵] دانشیار، مرکز تحقیقات ثبت سرطان بریتیش کلمبیا

نشانی نویسنده مسئول:

آران و بیدگل، میدان بهشتی، خیابان ۲۰ متری قاسمیه، کوچه میثاق ۹

تلفن: ۲۶۰۲۸۳۸ ۰۹۱۳ **دورنویس:** ۲۷۲۵۹۰۹ ۰۳۶۲

پست الکترونیک: m.dehghani1363@yahoo.com

تاریخ دریافت: ۹۱/۳/۱۶ **تاریخ پذیرش نهایی:** ۹۱/۸/۱۰

مطالعات اپیدمیولوژی، بسیاری از عوامل مخاطره سرطان سینه را مشخص کرده‌اند. با وجود تعداد زیادی عامل مخاطره، تعداد معدودی به‌شدت با ایجاد سرطان سینه رابطه دارند و هیچ عامل منفرد یا ترکیبی از عوامل نمی‌تواند رویداد سرطان سینه را در فرد خاصی پیش‌گویی کند. خطر ابتلا همراه با متغیرهای تولید مثل (بدون فرزند، تولد نخستین فرزند در سنین بالا، قاعدگی زودرس، یائسگی دیررس) با محیط هورمونی که سینه با آن مواجهه می‌یابد (در خلال آبستنی یا در طی قاعدگی طولانی) رابطه دارد [۱]. چندین عامل مخاطره دیگر سرطان سینه نیز بررسی شده‌اند، ولی نتایج مطالعات مختلف با هم سازگار نیستند. این عوامل مخاطره عبارتند از: مصرف کالری زیاد یا رژیم غذایی پرچربی، مصرف متوسط تا زیاد الکل و مصرف هورمون با منشا خارجی، به‌ویژه قرص‌های خوراکی پیش‌گیری از آبستنی و استروژن جایگزین در طی یائسگی [۱]. در حضور ریسک‌های رقابتی، از روش‌های معمول آماری برای تحلیل داده‌های بقا نمی‌توان استفاده کرد. مطالعاتی که تاکنون در زمینه مدل‌سازی داده‌های ریسک رقابتی به‌کار گرفته شده‌اند، به‌طور عمده روش‌های استانداردی است که برای تحلیل بقا به‌کار گرفته می‌شود. یکی از این روش‌ها، رگرسیون کاکس است. مدل مخاطرات متناسب کاکس که در آن اثر متغیرهای کمکی روی پاسخ به‌صورت ضربی مدل می‌شود، موفقیت

[Downloaded from feyz.kaums.ac.ir on 2026-10-31]

چشم‌گیری در کاربردهای زیست‌پزشکی داشته است. در این مدل، برآورد و تفسیر نتایج ساده است که همین امر موجب کاربرد بیشتر آن شده است مهمترین ایرادی که می‌توان به مدل کاکس در تحلیل داده‌های ریسک رقابتی گرفت، سانسور گرفتن ریسک‌های رقابتی و در واقع نادیده گرفتن ریسک‌ها خواهد داد. هم‌چنین اعتبار تحلیل رگرسیونی کاکس به شدت به برقراری فرض مخاطرات نسبی وابسته است [۲]؛ لذا، این مدل برای داده‌های ریسک رقابتی مناسب نمی‌باشد و به جایگزین‌های دیگری نیاز داریم. مدل مخاطرات متناسب زیرتوزیع، می‌تواند جایگزین مناسبی باشد. این مدل با در نظر گرفتن سایر ریسک‌ها، مخاطرات را برای پیشامد مورد نظر برآورد می‌کند. در صورتی‌که فرض مخاطرات متناسب برقرار نباشد باز می‌توان این مدل را برازش داد. تحلیل بقا به مجموعه‌ای از روش‌های آماری استفاده شده برای مطالعه زمان رویداد یک پیشامد در جامعه اشاره می‌کند و اغلب تحلیل زمان- تا-رخداد نامیده می‌شود. پیشامد مورد نظر، زمان سپری شده بین نقطه آغازین و نقطه پایانی می‌باشد. در داده‌های بقا گاهی هر فرد می‌تواند با بیش از یک نوع پیشامد مواجه شود که وقوع یکی از آنها مانع از رخ دادن بقیه پیشامدها می‌شود، این وضعیت ریسک رقابتی نامیده می‌شود. وضعیت ریسک‌های رقابتی شبیه سانسور شدن نمی‌باشند؛ زیرا در حالت سانسور شدگی، احتمال رخ دادن پیشامد مورد نظر در آینده وجود خواهد داشت، در حالی‌که در ریسک رقابتی با رخ دادن یک پیشامد، از رخ دادن بقیه پیشامدها جلوگیری می‌کند. برای هر فرد تنها یک زمان شکست و یک علت شکست وجود دارد. یک مثال از داده‌های ریسک رقابتی در مطالعات سرطان، شامل عود بیماری و مرگ ناشی از سرطان است. وقتی یک فرد پیشامدی غیر از پیشامد مورد نظر را تجربه کند، احتمال پیشامد مورد نظر تغییر می‌کند. بنابراین، لازم است تحلیل ریسک رقابتی انجام شود [۳]. در حضور ریسک‌های رقابتی، از روش‌های معمول آماری برای تحلیل داده‌های بقا نمی‌توان استفاده کرد. مدل کاکس با نادیده گرفتن ریسک‌های رقابتی، برآوردهای متفاوتی را ارائه خواهد داد. Fine و Gray مدل مخاطرات متناسب زیرتوزیع (Sub distribution proportional hazard models) را برای داده‌های ریسک رقابتی پیشنهاد کردند [٤]. بنابراین، مدل مخاطرات متناسب زیرتوزیع جایگزین مناسبی برای مدل کاکس خواهد. اما به‌طور معمول مدل مخاطرات متناسب کاکس (Cox proportional hazard model) به‌عنوان یک مدل نیمه پارامتری برای تحلیل ریسک رقابتی استفاده می‌شود. اغلب پژوهش‌گران در رشته پزشکی تمایل به استفاده از مدل‌های نیمه پارامتریک چون کاکس دارند. زیرا به پیش فرض‌های کمتری در مقایسه با مدل‌های پارامتریک نیازمند است [٦،٥]. انتخاب مدل مناسب برای تحلیل داده‌ها و پیش‌بینی بقا، تابع مفروضاتی است که از آنها به‌عنوان پیش فرض‌های مدل یاد می‌شود. در رگرسیون کاکس و مخاطرات متناسب زیرتوزیع برقراری پذیره‌های متناسب بودن مخاطرات ضروری است. یک مطالعه سیستماتیک روی نتایج مطالعات انجام شده در مورد سرطان نشان می‌دهد که فقط در ۵ درصد از مطالعاتی که در آنها مدل کاکس استفاده شده است، پیش-فرض‌های مورد نیاز این مدل بررسی شده‌اند [۷]. همان‌طور که در بسیاری از مطالعات بقا رایج است، افراد درطول مطالعه پیگیری می-شوند و مقادیر متغیرهایی که ممکن است در طول مطالعه تغییر کنند ثبت می‌شود. چنین متغیرهایی که در طول زمان تغییر می‌کنند متغیرهای وابسته به زمان نامیده می‌شوند. در این صورت ممکن است هنوز مدل کاکس استفاده شود، اما به‌دلیل برقرار نبودن فرض مخاطرات متناسب از مدل کاکس طبقه بندی شده استفاده می‌شود. این مدل، فرض مخاطرات متناسب را با طبقه‌بندی کردن پیشگوهایی که این فرض برای آن‌ها برقرار نمی‌باشد کنترل می‌کند. در مدل مخاطرات متناسب زیرتوزیع، حتی در صورت عدم برقراری فرض، نسبت مخاطره به‌عنوان نسبت مخاطره متوسط زمانی در نظر گرفته می‌شود [۹،۸]. در این تحقیق استفاده از مدل‌های فوق بر اساس کنترل مفروضات مربوطه صورت پذیرفته است. هدف این مطالعه به-کار گیری مدل‌های ریسک رقابتی برای تحلیل عوامل مخاطره در بیماران مبتلا به سرطان سینه می‌باشد.

مواد و روش‌ها

این مطالعه از نوع کوهورت بوده و شامل ٦٢٠٦ بیمار مبتلا به سرطان سینه است که طی سال‌های ۹-۱۹۹۰ توسط مرکز گزارشات ثبت سرطان ایالت بریتیش کلمبیا آمریکا تشخیص داده شده و تا سال ۲۰۱۰ پیگیری شده‌اند. میانگین سنی افراد در زمان تشخیص سرطان ۱۲/٦۳±٦۰/۰۸ بود. متغیرهای مستقل در این پژوهش عبارتند از سن که در دوطبقه ۵۰ سال و کمتر و بالاتر از ۵۰ آورده شده است [۱۰]. درمان شامل عمل جراحی، پرتو درمانی، شیمی درمانی و هورمون درمانی است. برای برازش مدل‌های ریسک رقابتی، کلیه علل مرگ بیماران سرطانی را در دو دسته مرگ براثر سرطان سینه و مرگ بر اثر سایر علل طبقه‌بندی کردیم. مرگ ناشی از سرطان سینه پیشامد مورد نظر و مرگ ناشی از سایر علل را به-عنوان ریسک رقابتی در نظر گرفتیم. سپس، برای هر یک از علل مرگ، مدل‌های مخاطرات زیرتوزیع و کاکس طبقه‌بندی شده را به-منظور تحلیل عوامل مخاطره در بیماران مبتلا به سرطان سینه برازش دادیم. اگر علت مورد نظر مرگ از سرطان سینه باشد، مدل کاکس طبقه‌بندی شده، افرادی که از علل دیگر فوت کرده باشند، را به‌عنوان

[Downloaded from feyz.kaums.ac.ir on 2026-10-31]

سانسور در نظر می‌گیرد. هم‌چنین، در حالتی که علت مورد نظر مرگ از علل دیگر باشد، مدل کاکس طبقه‌بندی شده، افرادی که از سرطان سینه فوت کرده باشند را به‌عنوان سانسور در نظر می‌گیرد. در حالی- که در مدل ریسک رقابتی مخاطرات متناسب زیرتوزیع، هر تعداد علت به‌جز علت مورد نظر داشته باشیم، به‌عنوان یک علل جداگانه در نظر گرفته می‌شوند و سانسور نمی‌شوند. تجزیه و تحلیل آماری داده‌ها با استفاده از با نرم افزار Stata ویرایش ۱۱ انجام و سطح معنی‌داری ۰/۰۵ درصد در نظر گرفته شد.

الف- مدل مخاطرات متناسب کاکس

رگرسیون کاکس برای برازش تابع مخاطره، یک مدل نیمه پارامتریک در نظر می‌گیرد که می‌توان متغیرهای توضیحی یا ریسک فاکتورها را به آن اضافه کرد. ولی باید تابع مخاطره پایه را به‌عنوان تابعی ثابت، نامشخص و غیرمنفی از زمان در نظر گرفت [۱۱،۳]. در این تابع، انتگرال تابع تجمعی مخاطره پایه نامیده می‌شود و روش‌های گوناگونی برای برآورد آن وجود دارد [۱۲]. به‌منظور بررسی فرض مخاطرات متناسب، از باقی مانده‌های شوئنفلد در مقابل زمان برای همه متغیرهای کمکی استفاده می‌کنیم [۱۳]؛ در صورت عدم برقراری فرض مخاطرات متناسب باید از روش‌های دیگر از جمله مدل کاکس طبقه‌بندی شده به‌جای کاکس معمولی استفاده کرد.

ب- مدل مخاطرات متناسب زیر توزیع

تابع بروز تجمعی (CIF) یا زیرتوزیع برای i امین پیشامد، احتمال رخداد دادن i امین پیشامد را تا قبل از زمان t اندازه گیری کرده و تابع توزیع کلی، احتمال رخ دادن هر پیشامد از هر نوع را تا قبل از زمان t اندازه می‌گیرد.

نتایج

۲۵/۸ درصد بیماران ۵۰ سال و کمتر و ۷٤/۲ درصد بالای ۵۰ سال سن داشتند. ۷٤/۲ درصد بیماران سانسور شدند (تا انتهای مطالعه زنده بودند)، ۱۰/٤ درصد پیشامد مرگ را بر اثر سرطان سینه و ۱۵/٤ درصد پیشامد مرگ بر اثر علل دیگر را تجربه کرده بودند. ۹۹/٦ درصد بیماران عمل جراحی شده، ٦۹/۹ درصد پرتو درمانی، ۱۱/۷ درصد شیمی درمانی و ۲۹/٦ درصد هورمون درمانی شده بودند. هر بیمار می‌تواند بیش از یک درمان دریافت کرده باشد. با استفاده از آزمون‌های آماری، فرضیه مخاطرات متناسب را بررسی کردیم. با توجه به برقرار نبودن فرض مخاطرات متناسب (PH)، مدل کاکس طبقه‌بندی شده به‌جای مخاطرات متناسب کاکس و مدل مخاطرات متناسب زیرتوزیع، مطابق با جدول شماره ۱ برازش داده شد.

جدول شماره ۱- برازش مدل کاکس طبقه بندی و مخاطرات متناسب زیرتوزیع

ریسک‌های رقابتی	مدل	متغیرهای کمکی	نسبت مخاطره	فاصله اطمینان ۹۵ درصد	*P*
مرگ ناشی از سرطان سینه	کاکس طبقه‌بندی	سن	۱/٤۰	(۱/۱٤ ،۱/۷۱)	۰/۰۰۱
		عمل جراحی	۰/۱۱	(۰/۰۵ ،۰/۲۰)	۰/۰۰۰۱
		پرتودرمانی	۱/۵۵	(۱/۲۸ ،۱/۸۸)	۰/۰۰۰۱
		شیمی درمانی	-	-	-
		هورمون درمانی	۱/۸٤	(۱/۵۷ ،۲/۱۵)	۰/۰۰۰۱
مرگ ناشی از سرطان سینه	مخاطرات متناسب زیرتوزیع	سن	۱/۲۹	(۱/۰٤ ،۱/۵۹)	۰/۰۱
		عمل جراحی	۰/۲۰	(۰/۱۰ ،۰/۳۸)	۰/۰۰۰۱
		پرتودرمانی	۱/۷۱	(۱/٤۱ ،۲/۰۷)	۰/۰۰۰۱
		شیمی درمانی	۲/۵۷	(۲/۰۷ ،۳/۲۰)	۰/۰۰۰۱
		هورمون درمانی	۱/۷٦	(۱/۵۰ ،۲/۰٦)	۰/۰۰۰۱
مرگ ناشی از سایر علل	کاکس طبقه‌بندی	سن	-	-	-
		عمل جراحی	۰/۰۹	(۰/۵ ،۰/۱۷)	۰/۰۰۰۱
		پرتودرمانی	-	-	-
		شیمی درمانی	۰/۳۹	(۰/۲۵ ،۰/٦۱)	۰/۰۰۰۱
		هورمون درمانی	۱/۰۷	(۰/۹۳ ،۱/۲۲)	۰/۲
مرگ ناشی از سایر علل	مخاطرات متناسب زیر توزیع	سن	٦/٦۷	(٤/۸٦ ،۹/۱۷)	۰/۰۰۰۱
		عمل جراحی	۰/۱۹	(۰/۰۹ ،۰/۳۹)	۰/۰۰۰۱
		پرتودرمانی	۰/٤٤	(۰/۲۹ ،۰/۵۰)	۰/۰۰۰۱
		شیمی درمانی	۰/۳۳	(۰/۲۱ ،۰/۵۲)	۰/۰۰۰۱
		هورمون درمانی	۰/۹۹	(۰/۸۷ ،۱/۱٤)	۰/۵٤

- : عدم برقراری فرض مخاطرات متناسب

[Downloaded from feyz.kaums.ac.ir on 2026-10-31]

با توجه به جدول شماره ۱، نتایج این مطالعه موارد زیر را نشان می‌دهند:

الف: پیشامد مرگ ناشی از سرطان سینه

متغیرهای سن، جراحی، پرتو درمانی، هورمون درمانی در مدل کاکس طبقه‌بندی شده و کلیه متغیرها در مدل مخاطرات متناسب زیرتوزیع معنادار شدند. در مدل کاکس طبقه‌بندی شده و مخاطرات متناسب زیرتوزیع نتایج زیر حاصل شد:

در دو مدل فوق، نسبت مخاطره بیماران در گروه سنی بالای ۵۰ سال نسبت به زیر ۵۰ سال ٤۰ و ۲۹ درصد بیشتر می‌شود. در افرادی که جراحی شده‌اند نسبت به کسانی که این درمان را دریافت نکرده‌اند، به‌ترتیب نسبت مخاطره ۸۹ و ۸۰ درصد کمتر می‌شود. در افرادی که پرتو درمانی شده‌اند نسبت به کسانی که این درمان را دریافت نکرده‌اند، به‌ترتیب نسبت مخاطره ۵۵ و ۷۱ درصد بیشتر می‌شود. در افرادی که هورمون درمانی شده‌اند نسبت به کسانی که این درمان را دریافت نکرده‌اند، به‌ترتیب نسبت مخاطره ۸٤ و ۷٦ درصد بیشتر می‌شود.

ب- پیشامد مرگ ناشی از سایر علل

متغیرهای جراحی، شیمی درمانی در مدل کاکس طبقه بندی شده و کلیه متغیرها به‌جز هورمون درمانی در مدل مخاطرات متناسب زیر توزیع معنادار شدند. در مدل کاکس طبقه‌بندی شده و مخاطرات متناسب زیرتوزیع نتایج زیر حاصل شد:

در دو مدل فوق در افرادی که جراحی شده‌اند نسبت به کسانی که این درمان را دریافت نکرده‌اند، به‌ترتیب نسبت مخاطره ۹۱ و ۸۱ درصد کمتر می‌شود. هم‌چنین، در افرادی که شیمی درمانی شده‌اند نسبت به کسانی که این درمان را دریافت نکرده‌اند، به‌ترتیب نسبت مخاطره ٦۱ و ٦۷ درصد کمتر می‌شود.

بحث

یافته‌های مطالعه حاضر نشان داد در مدل‌های کاکس و مخاطرات متناسب زیرتوزیع برای مرگ ناشی از سرطان سینه، بیماران بالای ۵۰ سال نسبت زیر ۵۰ سال مخاطره بیشتری دارند. به‌غیر از جراحی، سایر درمان‌ها مانند شیمی درمانی، پرتو درمانی یا هورمون درمانی نسبت مخاطره را برای بیماران دریافت کننده آن بیشتر می‌کند. هم‌چنین، در دو مدل فوق برای مرگ ناشی از سایر علل، بیمارانی که یکی از درمان‌ها را دریافت کرده‌اند، نسبت مخاطره کمتری نسبت به بیمارانی دارند که درمان‌ها را دریافت نکرده‌اند. هم‌چنین، بیماران بالای ۵۰ سال نسبت زیر ۵۰ سال مخاطره بیشتری دارند. یافته‌های این مطالعه نشان داد مدل کاکس، نسبت مخاطره ناشی از مرگ از سرطان سینه برای متغیر سن و هورمون درمانی، هم‌چنین نسبت مخاطره ناشی از مرگ از سایر علل را برای متغیر هورمون درمانی بیش از مدل مخاطرات متناسب زیرتوزیع برآورد می‌کند. به‌علاوه، کل متغیرهای کمکی در مدل-های کاکس و مخاطرات متناسب زیرتوزیع برای پیشامد مرگ ناشی از سرطان سینه معنی‌دار و برای پیشامد مرگ ناشی از سایر علل، به‌جز متغیر هورمون درمانی، سایر متغیرهای کمکی در دو مدل معنی‌دار شدند. مطالعه McArdle و همکاران که بر روی بیماران مبتلا به سرطان سینه و با به‌کارگیری مدل کاکس انجام شد، نسبت مخاطره برای بیماران بالای ۵۰ سال نسبت به زیر ۵۰ سال، برابر با ۱/۳٤ می‌باشد که معنی‌دار نشده است. هم‌چنین، نسبت بیماران پرتو درمانی شده به بیمارانی که این درمان را دریافت نکرده‌اند برابر با ۱/۲٤ می‌باشد و معنی‌دار نشده است [۱٤]. Mell و همکاران با به‌کار گیری مدل مخاطرات متناسب زیرتوزیع نشان دادند که نسبت مخاطره برای بیماران بالای ٦۰ سال نسبت به زیر ٦۰ سال، برابر با ۱/۸۳ بوده و این نسبت معنی‌دار است. هم‌چنین، مخاطره برای بیماران دریافت‌کننده شیمی درمانی نسبت به بیمارانی که این درمان را دریافت نکرده‌اند، برابر با ۱/۲ است که معنی‌دار نشده است [۱۵]. Nottage و همکاران نیز با مطالعه بر روی بیماران سرطان سینه و با به‌کارگیری مدل کاکس نشان دادند که نسبت مخاطره برای بیماران زیر ٤۰ سال نسبت به بالای ٤۰ سال، برابر با ۰/۷۹ می‌باشد که تقریبا معنی‌دار شده است. نسبت مخاطره برای بیماران دریافت‌کننده پرتو درمانی نسبت به بیمارانی که این درمان را دریافت نکرده‌اند، برابر با ۱/۱۸، و این نسبت برای بیماران دریافت‌کننده شیمی درمانی نسبت به بیمارانی که این درمان را دریافت نکرده‌اند، برابر با ۰/٦۲ و برای بیماران دریافت‌کننده هورمون درمانی نسبت به بیمارانی که این درمان را دریافت نکرده‌اند، برابر با ۰/۷۵ می‌باشد که هیچ‌یک معنی‌دار نشده‌اند [۱٦]. در مطالعه Zhou و همکاران بر روی بیماران سرطان سینه و با به‌کار گیری مدل کاکس طبقه بندی شده مشخص گردید که نسبت مخاطره برای بیماران بالای ٦۵ سال نسبت به زیر ٦۵ سال، برابر با ۰/۹٦ و معنی‌دار نمی‌باشد [۱۷]. یک مطالعه دیگر نیزبا استفاده از مدل مخاطرات متناسب زیرتوزیع نشان داد نسبت مخاطره برای متغیر سن برابر با ۰/۷۱ و غیرمعنی‌دار است [۱۸]. هم‌چنین، با استفاده از مدل کاکس نشان داده شده است که نسبت مخاطره برای بیماران زیر ۷۰ سال نسبت به بالای ۷۰ سال، برابر با ۰/۹۸ بوده که معنی‌دار می‌باشد. نسبت مخاطره برای بیماران دریافت کننده شیمی درمانی برابر با ۰/۹۷ است و معنی دار نشده است. هم‌چنین، نسبت مخاطره برای سن و شیمی درمانی به‌ترتیب برابر با ۰/۹٤ و ۰/۸۸ می‌باشد که متغیر سن معنی‌دار و شیمی-

[Downloaded from feyz.kaums.ac.ir on 2026-10-31]

درمانی معنی‌دار نشده است [۱۹]. در مطالعه Robson و همکاران با به‌کار گیری مدل کاکس مشخص گردیده است که نسبت مخاطره برای بیماران بالای ۵۰ سال نسبت به زیر ۵۰ سال، برابر با ۰/۵۵ و معنی‌دار می‌باشد. نسبت مخاطره برای بیماران دریافت کننده شیمی درمانی نیز برابر با ٤/۸ و معنی‌دار است [۲۰]. در یک مطالعه مشابه دیگر نیز این نسبت برای بیماران بالای ٤۰ سال نسبت به زیر ٤۰ سال، برابر با ۱/۵۹ و معنی‌دار بوده است [۲۱]. در مطالعه Wolbers و همکاران که بر روی بیماران قلبی به انجام رسید سه مدل کاکس، مخاطره علتی ویژه و مخاطرات متناسب زیرتوزیع در حضور ریسک‌های رقابتی برازش داده شد و مدل‌های کاکس و مخاطره علتی ویژه با نادیده گرفتن ریسک‌های رقابتی و سانسور گرفتن آن‌ها، نسبت مخاطره پیشامد مورد نظر را بیش از مدل مخاطرات متناسب زیرتوزیع برآورد کردند [۲۲]. Jason و Gray بر روی بیماران سرطان سینه، با استفاده از مدل‌های مخاطره علتی ویژه و مخاطرات متناسب زیرتوزیع، اثر متغیرهای کمکی را در داده‌های ریسک‌های رقابتی برآورد کردند. مقادیر برآورد شده در دو مدل متفاوت بود و به‌علاوه، در مدل مخاطره علتی ویژه اثر متغیرهای کمکی معنادار و در مدل مخاطرات متناسب زیرتوزیع، هیچ اثر معنی‌داری نداشت [۲۳]. یافته‌های مطالعه حاضر نشان داد مقادیر نسبت مخاطره ناشی از پیشامد سرطان سینه و سایر علل با توجه به متغیرهای سن و درمان‌ها، در مدل‌های کاکس و مخاطرات متناسب زیر توزیع متفاوت است. مطالعات مشابه انجام شده بر روی بیماران دیابتی [٢٤] و مبتلا به سرطان خون [۲۵] نیز نشان دادند که نسبت مخاطره در مدل کاکس و مخاطرات متناسب زیرتوزیع متفاوت است. بیان شده است که برای تحلیل داده‌های ریسک رقابتی، مدل کاکس زمانی که درمان هیچ اثری روی مخاطره ریسک‌های رقابتی نداشته باشد مناسب است و مدل مخاطرات متناسب زیرتوزیع زمانی که ریسک‌ها تحت تاثیر مداخله باشند نیز قابل اعتماد است. هم‌چنین، مدل کاکس بر خلاف مدل مخاطرات متناسب زیرتوزیع، نسبت مخاطره پیشامدها را بیش برآورد می‌کند [۲٦]. در مطالعه حاضر فراوانی مربوط به ریسک‌ها مربوط به پیشامد سرطان سینه ۲۰٤۹ مورد و فراوانی مربوط به پیشامد سایر علل ۲۷۲٦ مورد بود که با توجه به فراوانی‌ها، هر دو مدل قابل کاربرد است، ولی تعداد کل ریسک‌ها، تنها یک مورد مرگ از سایر علل می‌باشد. در ریسک‌های رقابتی ممکن است یک یا چند علت مختلف با علت مورد نظر محقق برای رسیدن به یک پیشامد خاص در رقابت باشند. در این تحقیق، فوت از سرطان سینه به‌عنوان علت مورد نظر و فوت از سایر علل به‌عنوان ریسک رقابتی در نظر گرفته شد. پس در این حالت تنها یک (مورد) ریسک رقابتی وجود دارد. نشان داده شده است در صورتی‌که فراوانی مربوط به ریسک‌ها نادر باشد، تنها می‌توان از مدل کاکس استفاده کرد و در صورتی‌که فراوانی ریسک‌ها کم نباشد از دو مدل می‌توان استفاده کرد [٢٤]. هم‌چنین، وقتی تعداد ریسک‌های رقابتی زیاد باشد، هر دو مدل قابل کاربرد است و در صورتی‌که تعداد ریسک‌ها کم باشد، مدل کاکس مناسب‌تر از مخاطرات متناسب زیرتوزیع است [۲۷]. در برخی مطالعات با استفاده از مدل مخاطره علتی ویژه، اثر متغیرهای کمکی در حضور ریسک رقابتی برآورد شده است. در این مدل، تفسیر نسبت مخاطره حاصل از متغیرهای کمکی در حضور ریسک‌های رقابتی پیچیده و مبهم است. و بیان شده است که استفاده از مخاطرات متناسب زیرتوزیع، تفسیر واضح و روشنی از متغیرهای کمکی در حضور ریسک‌های رقابتی ارائه می‌کند [۲۹،۲۸]. مطالعه Tai و همکاران نیز با مقایسه دو مدل مخاطره علتی ویژه و مخاطرات متناسب زیرتوزیع نشان داد بدون در نظر گرفتن ریسک‌های رقابتی، تحلیل اثر درمان‌های مختلف منجر به نتایج متفاوتی می‌شود [۳۰].

نتیجه‌گیری

در مجموع یافته‌های مطالعه حاضر نشان می‌دهد استفاده از دو مدل کاکس و مخاطرات زیرتوزیع، با وجود برقراری پیش فرض‌های مدل می‌تواند در تحلیل عوامل مخاطره نتایج متفاوتی داشته باشند. مدل کاکس با نادیده گرفتن ریسک‌های رقابتی، برآوردها و نتایج متفاوتی نسبت به مدل مخاطرات متناسب زیرتوزیع ارائه می‌کند. بنابراین، مدل مخاطرات متناسب زیرتوزیع در تحلیل داده‌های ریسک رقابتی، مناسب‌تر از مدل کاکس می‌باشد.

تشکر و قدردانی

از دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی که اطلاعات مورد نیاز این تحقیق را فراهم نمودند، تشکر و قدردانی به‌عمل می‌آید.

References:

[1] Azizi F, Hatami H, Janghorban M. Epidemiology and control of common diseases. Tehran: Publication of eshtiagh; 2000. p. 7-10.

[2] Dietz K, Gail M, Krickeberg K, Samet J, Tsiatis A. Survival analysis techniques for censored and truncated data. 2nd ed. 2003.

[Downloaded from feyz.kaums.ac.ir on 2026-10-31]

[3] Satagopan JM, Ben-Porat L, Berwick M, Robson M, Kutler D, Auerbach AD. A note on competing risks in survival analysis. ***Br J Cancer*** 2004; 91(7): 1229-35.
[4] Fine JP, Gray RJ. A proportional hazards model for the subdistribution of competing risks in survival analysis. ***J Am Stat Assoc*** 1999; 94: 496-509.
[5] Efron B. The efficiency of Cox's likelihood function for censored data. ***J Am Stat Assoc*** 1977; 72: 557-65.
[6] Oakes D. The asymptotic information in censored survival data. ***Biometrika*** 1977; 64: 441-48.
[7] Altman DG, De Stavola BL, Love SB, Stepniewska KA. Review of survival analyses published in cancer journals. ***Br J Cancer*** 1985; 72(2): 511–18.
[8] Grambauer N, Schumacher M, Beyersmann J. Proportional subdistribution hazards modeling offers a summary analysis, even if misspecified. ***Stat Med*** 2010; 29(7-8): 875-84.
[9] Beyersmann J, Schumacher M. Misspecified regression model for the subdistribution hazard of a competing risk. ***Stat Med*** 2007; 26(7): 1649-51.
[10] Yavari P, Barroetavena MC, Hislop TG, Bajdik CD. Breast cancer treatment and ethnicity in British Columbia,Canada. ***BMC Cancer*** 2010; 10: 154.
[11] Lawless J. Statistical Models and Methods for Lifetime Data. New York: John Wiley & Sons; 1982. p. 56.
[12] Klein J. Moeschberger M. Survival Analysis: Techniques for Censored and Truncated Data. New York: Springer-Verlag; 1997. p. 27.
[13] Kleinbaum D, Klein M. Survival Analysis: A Self-Learning Text. 2nd ed. New York: Springer; 2005. p. 151.
[14] McArdle CS, McMillan DC, Greenlaw N, Morrison DS. Adjuvant radiotherapy and chemotherapy in breast cancer: 30 year follow-up of survival. ***BMC Cancer*** 2010; 10: 398.
[15] Mell LK, Jeong JH, Nichols MA, Polite BN, Weichselbaum RR, Chmura SJ. Predictors of competing mortality in early breast cancer. ***Cancer*** 2010; 116(23): 5365-73.
[16] Nottage MK, Kopciuk KA, Tzontcheva A, Andrulis IL, Bull SB, Blackstein ME. Analysis of incidence and prognostic factors for ipsilateral breast tumour recurrence and its impact on disease-specific survival of women with node-negative breast cancer: a prospective cohort study. ***Breast Cancer Res*** 2006; 8(4): R44.
[17] Zhou B, Latouche A, Rocha V, Fine J. Competing risks regression for stratified data. ***Biometrics*** 67(2): 661-70.
[18] Zhang M, Zhang XU, Scheike T. Modeling cumulative incidence function for competing risks data. ***Expert Rev Clin Pharmacol*** 2008; 1(3): 391–400.
[19] Chapman JAW, Meng D, Shepherd L, Parulekar W, Ingle JN, Muss HB, et al. Competing Causes of Death From a Randomized Trial of Extended Adjuvant Endocrine Therapy for Breast Cancer. ***J Natl Cancer Inst*** 2008; 100(4): 252–60.
[20] Robson ME, Chappuis PO, Satagopan J, Wong N, Boyd J, Goffin JR, et al. A combined analysis of outcome following breast cancer: differences in survival based on BRCA1/BRCA2 mutation status and administration of adjuvant treatment. ***Breast Cancer Res*** 2004; 6(1): R8-R17.
[21] Klein JP. Modelling competing risks in cancer studies. ***Stat Med*** 2006; 25(6): 1015-34.
[22] Wolbers M, Koller MT, Witteman JC, Steyerberg EW. Prognostic Models With Competing Risks-Methods and Application to Coronary Risk Prediction. ***Epidemiology*** 2009; 20(4): 555-61.
[23] Jason P, Gray RJ. A proportional hazards model for the subdistribution of a competing risk. ***J Am Stat Assoc*** 1999; 94(446): 496-509.
[24] Lim HJ, Zhang X, Dyck R, Osgood N. Methods of competing risks analysis of end-stage renal disease and mortality among people with diabetes. ***BMC Med Res Methodol*** 2010; 10: 97.
[25] Latouche A, Boisson V, Chevret S, Porcher R. Misspecified regression model for the subdistribution hazard of a competing risk. ***Stat Med*** 2007; 26(5): 965-74.
[26] Tai BC, Wee J, Machin D. Analysis and design of randomised clinical trials involving competing risks endpoints. ***Trials*** 2011; 12: 127.
[27] Hyun J, Lim J. Comparison of Three Different Approaches for Competing Risks Analysis of Patients with Diabetes. ***Canada-Korea Conference on Science and Technology***, 2011, vancouver, canada.
[28] Grambauer N, Schumacher M, Beyersmann J. Proportional subdistribution hazards modeling offers a summary analysis, even if misspecified. ***Stat Med.*** 2010; 29(7-8): 875-84.
[29] Andersen P, Ronald B, Putter H. Competing risks in epidemiology: Possibilities and pitfalls. Denmark; 2011. p. 256-263.
[30] Tai BC, Grundy RG, Machin D. On the importance of accounting for competing risks in pediatric cancer trials designed to delay or avoid radiotherapy: I. Basic concepts and first analyses. ***Int J Radiat Oncol Biol Phys*** 2010; 76(5): 1493-9.

[Downloaded from feyz.kaums.ac.ir on 2026-10-31]