

## به کارگیری مدل بندی شکنندگی در تحلیل توأم وقایع بازگشتی به همراه رخداد پایانی و کاربرد آن در داده‌های پزشکی: مطالعه همگروهی

فرشته عثمانی<sup>۱</sup>، ابراهیم حاجی‌زاده<sup>۲</sup>، علی اکبر راسخی<sup>۳</sup>، محمد اسماعیل اکبری<sup>۴</sup>

<sup>۱</sup>استادیار، مرکز تحقیقات عفونی، دانشگاه علوم پزشکی بیرجند، بیرجند، ایران

<sup>۲</sup>استاد، گروه آمار زیستی، دانشگاه تربیت مدرس، تهران، ایران

<sup>۳</sup>استادیار، گروه آمار زیستی، دانشگاه تربیت مدرس، تهران، ایران

<sup>۴</sup>استاد، فوق تخصص غدد، مرکز تحقیقات سرطان، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران

نویسنده رابط: ابراهیم حاجی‌زاده، نشانی: تهران، بزرگراه جلال آل‌احمد، پل نصر، دانشگاه تربیت مدرس، دانشکده علوم پزشکی، گروه آمار زیستی، تلفن: ۸۲۸۸۳۸۱۰

پست الکترونیک: hajizadeh@modares.ac.ir

تاریخ دریافت: ۹۷/۸/۳؛ پذیرش: ۹۸/۲/۳۱

**مقدمه و اهداف:** در بسیاری از موقعیت‌های پزشکی، افراد می‌توانند پیشامدهای بازگشتی را با یک پیشامد پایانی تجربه کنند. در صورتی که پیشامد پایانی به عنوان سانسور در نظر گرفته شود، ممکن است از پذیره استقلال در آنالیز داده‌های بقا تخطی شود. در این مطالعه، با استفاده از یک مدل شکنندگی سعی شده تا به طور توأم، پیشامدهای بازگشتی عود به همراه رخداد نهایی مرگ بیماران مبتلا به سرطان پستان مدل‌بندی شود.

**روش کار:** در این مطالعه همگروهی گذشته‌نگر، تعداد ۴۴۳ بیمار مبتلا به سرطان پستان ثبت شده در مرکز تحقیقات سرطان بیمارستان شهدای تجریش، مورد بررسی قرار گرفتند. در این مطالعه، از مدل لیو برای مدل‌بندی توأم پیشامدهای بازگشتی و مرگ استفاده شد، که در آن از یک شکنندگی مشترک با توزیع گاما استفاده شد. اجرای مدل و تحلیل داده‌ها در بسته Frailtypack نرم‌افزار R نسخه ۳،۴،۱ انجام شد.

**یافته‌ها:** تعداد ۴۴۳ زن مبتلا به سرطان پستان مورد بررسی قرار گرفتند. تحلیل یک‌متغیره و چندمتغیره برای این بیماران انجام شد. از این تعداد، برای ۳۳۸ بیمار (۷۶/۳ درصد) پیشامد عود رخ داده بود و ۱۰۵ بیمار (۲۳/۷٪) سانسور شده بودند. یافته‌ها به دست آمده از مدل شکنندگی توأم نشان داد که خطر نسبی عود در بیماران دارای سابقه فامیلی درجه یک در مقایسه با سایر افراد ۳۶ درصد بیش‌تر بوده است ( $P < 0.05$ ) هم‌چنین خطر نسبی عود در بیماران با مرحله ۳ بیماری ۱۹٪ بیش‌تر نسبت به سایر مراحل و همین‌طور خطر نسبی عود در بیمارانی که شیمی‌درمانی انجام داده‌اند، ۲/۵ برابر بیش‌تر از بیماران بدون سابقه شیمی‌درمانی به دست آمد.

**نتیجه‌گیری:** در این مطالعه، مدل ارایه شده علاوه بر قابلیت مدل‌بندی هم‌زمان پیشامدها، می‌تواند به پیشگیری از شیوع بالاتر ابتلا به رخداد نهایی (مرگ) و در نتیجه کاهش عوارض نامطلوب ناشی از بیماری‌های برگشت‌پذیر کمک‌کننده باشد.

**واژگان کلیدی:** تحلیل بقا، پیشامدهای بازگشتی، پیشامد پایانی، مدل‌بندی شکنندگی توأم

### مقدمه

روش‌های مبتنی بر تعداد پیشامدها<sup>۱</sup>، روش‌های مبتنی بر فواصل زمانی بین پیشامدها و روش‌های مبتنی بر تابع شدت کامل در بسیاری مواقع، پیشامدهای بازگشتی مورد نظر با یک رویداد دیگر همراه می‌شوند که در صورت رخداد آن رویداد، فرایند رخداد پیشامدهای بازگشتی متوقف می‌شود. به عنوان مثال ممکن است در بیماران قلبی-عروقی، علاقه به پایش حملات ایسکمیک مکرر وجود داشته باشد که با رخداد مرگ بیمار، این پایش متوقف

در تحلیل بقا و بسیاری از موقعیت‌های پزشکی، افراد می‌توانند پیشامدها مکرر یا بازگشت‌پذیر مانند وقوع تومورهای جدید در بیماران سرطانی، وقوع حملات ایسکمیک در بیماران قلبی-عروقی، تشنج‌های مکرر در بیماران مبتلا به صرع و رخداد عفونت‌های فرصت طلب مکرر در بیماران اچ‌آی‌وی مثبت را تجربه کنند. برای مدل‌بندی این نوع داده‌های همبسته از روش‌های گوناگونی استفاده شده است که رایج‌ترین آن‌ها عبارت‌اند از:

<sup>۱</sup>Gap times

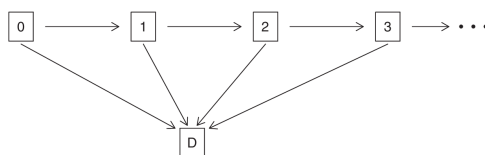
بازگشتی و پیشامد پایانی هستند، به‌طور عمده از دو روش کلی استفاده شده است که عبارت‌اند از «مدل‌های حاشیه‌ای»<sup>۲</sup> و «مدل‌های اثرهای تصادفی»<sup>۳</sup> یا شکنندگی<sup>۴</sup> (۴).

### مدل‌های اثرهای تصادفی (شکنندگی)

این دسته از مدل‌ها، به‌طور هم‌زمان تابع شدت کامل پیشامدهای بازگشتی و تابع مخاطره پیشامد پایانی را با استفاده از دو شکنندگی همبسته<sup>۵</sup> یا یک همبستگی مشترک<sup>۶</sup> مدل‌بندی می‌کنند که معمولاً فرض می‌شود که این شکنندگی یا شکنندگی‌ها دارای یک توزیع معین با پارامترهای ثابت است و همچنین فرض می‌شود که مشروط بر مقدار یا مقدارهای شکنندگی، دو فرایند فوق مستقل از یکدیگر هستند. مهم‌ترین مزیت این نوع مدل‌ها در این است که با برآورد پارامتر شکنندگی، درجه‌ای از میزان وابستگی بین فرایندهای بازگشتی و پیشامد پایانی به دست می‌آید که از نظر کاربردی دارای اهمیت است و در ضمن برآوردهای حاصل از آن، کارایی بالاتری نسبت به مدل‌های حاشیه‌ای دارند (۴). لنچستر و اینتراتور (۱۹۹۸) با استفاده از یک شکنندگی مشترک غیر قابل مشاهده، توزیع توأم پیشامدهای بازگشتی (بستری‌های مکرر در بیمارستان) و بقاء را به شیوه پارامتری مدل‌بندی نمودند. آن‌ها فرض کردند اپیزودهای بستری از فرایند پواسون پیروی می‌کند و در تابع نرخ پیشامدهای بازگشتی و تابع مخاطره مرگ از یک شکنندگی مشترک استفاده نمودند و فرض نمودند که این دو پیشامد مشروط بر شکنندگی مستقل از هم هستند (۵). وانگ، کین و چیانگ<sup>۷</sup> (۲۰۰۱)، تابع نرخ پیشامدهای بازگشتی تحت سانسور آگاهی‌بخش را به شیوه نیمه پارامتری و ناپارامتری مدل‌بندی نمودند. آن‌ها نیز با در نظر گرفتن یک شکنندگی برای پیشامدهای بازگشتی یک فرایند پواسون غیر مانا تعریف کردند که مشروط بر شکنندگی، پیشامدهای بازگشتی و پایانی مستقل از هم بودند.

هدف‌های مربوط با آنالیز پیشامدهای بازگشتی می‌تواند شامل توصیف وضعیت فرایند پیشامدهای بازگشتی در افراد، تغییر نرخ وقوع فرایند از فردی به فرد دیگر و همچنین بررسی رابطه بین

می‌شود. یا در بیماران سرطانی تمایل وجود داشته باشد تا دریافت خدمات پزشکی مکرر بررسی شود که با مرگ بیمار، فرایند دریافت این خدمات پایان می‌پذیرد. به این وضع خاص، خطرهای شبه رقابتی<sup>۱</sup> نیز گفته می‌شود؛ چرا که هر فردی که یک رویداد بازگشت‌پذیر را تجربه کند به‌طور توأم در معرض رویداد بعدی یا پیشامد پایانی (مرگ) قرار می‌گیرد. شکل شماره ۱، این وضع را به خوبی نشان می‌دهد (۱).



شکل شماره ۱- دیاگرام چند وضعیتی پیشامدهای بازگشتی در حضور یک پیشامد پایانی

در برخی مطالعه‌های بالینی خاص، ممکن است پیشامدهای بازگشتی متأثر از سانسور وابسته یا آگاهی‌بخش باشند و آن زمانی به‌وجود می‌آید که زمان سانسور، وابسته به زمان عودهای مکرر مشاهده شده یا مشاهده نشده باشد (مثلاً آن دسته از بیماران اچ‌آی‌وی مثبت که با میزان بالاتر یا فاصله‌های زمانی کوتاه‌تری دچار عود عفونت‌های فرصت‌طلب می‌شوند، عمدتاً زمان بقا و طول عمر کوتاه‌تری داشته باشند). وقتی در یک مطالعه سانسور وابسته وجود داشته باشد، ساختار همبستگی بین زمان سانسور و فرایند پیشامدهای بازگشتی پیچیده است و در این گونه مواقع، آنالیز داده‌های پیشامدهای بازگشتی با روش‌های معمول (مبتنی بر سانسور مستقل و با در نظر گرفتن پیشامد پایانی -مرگ- به عنوان سانسور از راست) فاقد اعتبار است. سانسور وابسته در این‌جا به دو صورت می‌تواند رخ دهد: در حالت نخست، افراد مطالعه به‌طور اختیاری و به سبب‌هایی مرتبط با فرایند عودهای مکرر از مطالعه خارج می‌شوند و البته به‌طور بالقوه می‌توانند پس از خروج از مطالعه پیشامدهای مکرر را تجربه کنند که توسط پژوهشگران قابل مشاهده نیست. حالت دوم زمانی رخ می‌دهد که سانسور به علت مرگ رخ می‌دهد و در این حالت، احتمال بروز عودهای بعدی وجود ندارد (۲). لائو، وانگ و هوانگ (۲۰۰۸) نشان دادند وقتی که پیشامد پایانی با فرایند پیشامدهای بازگشتی مرتبط باشد، مدل‌بندی نامناسب داده‌ها می‌تواند منجر به نتیجه‌گیری‌های گمراه‌کننده‌ای شود (۳). در مدل‌بندی این نوع خاص از داده‌ها که متضمن وابستگی بالای فرایندهای

<sup>۱</sup>Quasi-competing risks

<sup>۲</sup> Marginal model

<sup>۳</sup> Random effect

<sup>۴</sup> Frailty

<sup>۵</sup> Correlated frailty

<sup>۶</sup> Shared frailty

<sup>۷</sup> Wang, Qin and Chiang

نیز در مطالعه مشابهی در سال ۲۰۰۴، از یک مدل شکنندگی برای مدل‌بندی توأم فرایند پیشامدهای بازگشتی و پیشامد پایانی استفاده می‌کنند که مدل پیشنهادی آن‌ها به صورت زیر بوده است (۱۲):

$$\text{Recurrent : } \lambda(t) = z \lambda_0(t) \exp(X \alpha)$$

$$\text{Death : } h(t) = z h_0(t) \exp(X \beta)$$

زنگ و لین (۲۰۰۹) و زنگ و کای (۲۰۱۰) یک روش حداکثری درست‌نمایی ناپارامتری معرفی کردند که برای مدل توأم پیشامدهای بازگشتی و پیشامد پایانی از کلاس وسیعی از مدل‌های ناپارامتری تبدیل با اثرات تصادفی و برای مدل‌بندی پیشامدهای بازگشتی تحت پیشامد پایانی آگاهی بخش از مدل‌های نرخ جمعی استفاده نموده‌اند (۸،۷). کالب فلیش<sup>۲</sup> و همکاران (۲۰۰۷) یک مدل حاشیه‌ای برای مدل‌بندی تابع نرخ پیشامدهای بازگشتی معرفی کردند و برای پیوند بین پیشامدهای بازگشتی و پیشامد پایانی از یک پارامتر شکنندگی مشترک بهره گرفتند (۱۳). مزروعی<sup>۳</sup> و همکاران (۲۰۱۲) در مطالعه خود، یک مدل شکنندگی توأم برای تابع شدت پیشامدهای بازگشتی و تابع مخاطره پیشامد پایانی استفاده کردند (۹). در این مطالعه مدل توأم مورد استفاده توسط لیو و همکاران (۱۴) مورد نقد قرار گرفته و اظهار داشتند که مدل اخیر نمی‌تواند ریشه وابستگی بین دو تابع نرخ مورد نظر را تبیین کند، چرا که این وابستگی می‌تواند هم ناشی از وابستگی درون فردی بین پیشامدهای بازگشتی (عودهای مکرر) باشد یا این که ناشی از وابستگی بین پیشامدهای بازگشتی (عودهای مکرر) و پیشامد پایانی (مرگ) باشد. با عطف به نکته اخیر، مدل زیر را با استفاده از دو پارامتر شکنندگی مجزا پیشنهاد می‌کنند:

$$\text{Recurrent : } r_i(t | u_i, v_i) = u_i v_i r_0(t) \exp(\beta_1' Z_i(t)) = u_i v_i r_i(t)$$

$$\text{Death : } \lambda_i(t | u_i) = u_i \lambda_0(t) \exp(\beta_2' Z_i(t)) = u_i \lambda_i(t)$$

متغیر شکنندگی<sup>v<sub>i</sub></sup> نشان دهنده وابستگی درون فردی بین پیشامدهای بازگشتی و متغیر<sup>u<sub>i</sub></sup> در بردارنده وابستگی بین پیشامدهای بازگشتی و رویداد پایانی (مرگ) هستند. در ضمن متغیرهای کمکی مورد استفاده می‌توانند وابسته به زمان باشند و دارای اثر ضربی هستند. در این مدل متغیرهای شکنندگی<sup>u<sub>i</sub></sup> و<sup>v<sub>i</sub></sup> مستقل از هم و دارای توزیع گاما به صورت زیر هستند:

متغیرهای مستقل ثابت یا وابسته به زمان با زمان رخداد توأم پیشامدهای بازگشتی و رخداد نهایی باشد. این اهداف از طریق مدل‌های مرتبط با تحلیل پیشامدهای بازگشتی و پیشامد نهایی قابل بررسی است. مدل‌های توأم در تحلیل بقا به دلیل قابلیت بررسی هم‌زمان فرایند پیشامد بازگشتی و رخداد نهایی و دستیابی به برآوردهای ناریب، کافی و کارایی برای پارامترها، مدل‌هایی هستند که برای تحلیل مطالعه‌های پیگیری شامل بررسی هم‌زمان دو واقعه بقا مورد استفاده قرار می‌گیرند (۶). هم‌چنین در مطالعه‌هایی با چندین شکست در طول دوره پیگیری همواره عوامل فردی و محیطی به نحوی حضور دارند که این عوامل موجب همبستگی زمان رخداد پیشامد در افراد یکسان و نیز سبب پراکندگی بین افراد می‌شود. مدل‌های بقای استاندارد این اثرها مشاهده نشده را نادیده گرفته و موجب دستیابی به برآوردهای نادرست از پارامترهای مدل می‌شود، که برای رفع این مسأله در مطالعه‌های اخیر از یک مؤلفه تصادفی به نام شکنندگی که اغلب نشان دهنده ارتباط و پراکندگی مشاهده نشده در داده‌ها است، استفاده می‌کنند. در تمامی این مدل‌ها رخداد پایانی (مرگ) که با رخدادهای بازگشتی گذشته مرتبط است به عنوان سانسور در نظر گرفته می‌شود که این مسأله باعث می‌شود که فرض سانسور نا آگاهی بخش بودن در تحلیل‌های آماری برقرار نباشد. در این مواقع مدل‌بندی چند متغیره با تحلیل توأم پیشامدهای بازگشتی با در نظر گرفتن رخداد پایانی با قابلیت مطالعه هم‌زمان پیشامدها باعث دستیابی به برآوردهای ناریب می‌شود. هدف از این مطالعه، به‌کارگیری مدل‌بندی شکنندگی توأم در تحلیل عودهای بازگشتی بیماران مبتلا به سرطان پستان با حضور یک پیشامد پایانی وابسته (مرگ) است.

لنچستر و اینتراتور (۱۹۹۸) با استفاده از یک شکنندگی مشترک غیر قابل مشاهده، توزیع توأم پیشامدهای بازگشتی و بقا را به شیوه پارامتری مدل‌بندی نمودند و در تابع میزان پیشامدهای بازگشتی و تابع مخاطره مرگ از یک شکنندگی مشترک استفاده نمودند و فرض کردند که این دو پیشامد مشروط بر شکنندگی مستقل از هم هستند (۵). یک مدل شکنندگی برای داده‌های خوشه‌ای تحت سانسور آگاهی‌بخش طراحی نمودند که افراد خوشه‌های یکسان دارای یک شکنندگی مشترک بودند و درون هر خوشه، سانسور مستقل از بقا بوده است. هوانگ و وانگ<sup>۱</sup>

<sup>۲</sup> Kalbfleisch  
<sup>۳</sup> Mazroui

<sup>۱</sup> Huang and Wang

ضریب‌های رگرسیونی مرتبط با متغیرهای کمکی که در دو فرایند عود و فرایند مرگ می‌توانند متفاوت باشند و در ضمن می‌توانند وابسته به زمان هم باشند. این دو فرایند توسط جمله شکنندگی  $u_i$  با یکدیگر ارتباط پیدا می‌کنند. جمله شکنندگی  $v_i$  نیز فقط به توابع نرخ عودها اختصاص می‌یابد. در این مدل، نرخ وقایع بازگشتی در افرادی که زنده هستند، مد نظر قرار می‌گیرد. فرض کنید  $u_i$  و  $v_i$  شکنندگی مستقل و هم توزیع گاما به شکل زیر باشند:

$$u_i \sim \Gamma\left(\frac{1}{\theta}, \frac{1}{\theta}\right)$$

$$v_i \sim \Gamma\left(\frac{1}{\eta}, \frac{1}{\eta}\right)$$

$$E(u_i) = E(v_i) = 1, \quad Var(u_i) = \theta, \quad Var(v_i) = \eta$$

واریانس  $v_i$  همان  $\eta$  بیان‌گر وابستگی درون فردی بین زمان‌های عود است، در حالی که واریانس  $u_i$  یا همان  $\theta$  نشان دهنده وابستگی بین واقعه بازگشتی و پیشامد پایانی است. اگر  $\theta$  صفر باشد، پیشامدهای بازگشتی و پیشامد پایانی مستقل از هم هستند. برای برآورد پارامترهای  $(\beta, \theta, \eta)$  و توابع مخاطره زمان مبدأ  $t_0(t)$  و  $\lambda_0(t)$  تابع درست‌نمایی توانیده باید حداکثر مقدار شود. لازم به ذکر است که در این مطالعه برای اجرای مدل شکنندگی مشترک مزروعی و همکاران (۲۰۱۲) و برآورد پارامترها به شیوه حداکثری درست‌نمایی توانیده، از بسته `frailtypack` موجود در نرم‌افزار R نسخه ۳،۴،۱ استفاده شد. در نهایت مدل ارائه شده روی داده‌های مربوط به ۴۴۳ بیمار مبتلا به سرطان پستان که طی سال‌های ۹۴-۱۳۸۵ که به بیمارستان شهدای تجریش تهران مراجعه کردند و حداقل به مدت ۶ ماه پیگیری شدند، اجرا شد. لازم به ذکر است، بیماران زنده‌ای که در پایان بررسی، پیشامدهای عود برای آن‌ها رخ نداده بود، و نیز بیمارانی که پس از زمان معینی اطلاعاتی در مورد وضعیت بقای آن‌ها وجود نداشت، سانسور در نظر گرفته شدند.

## یافته‌ها

در این مطالعه همگروهی تعداد ۴۴۳ زن مبتلا به سرطان پستان مورد بررسی قرار گرفتند. تحلیل تک‌متغیره و چند متغیره برای این بیماران انجام شد. از این تعداد، برای ۳۳۸ بیمار (۷۶/۳) درصد پیشامد عود رخ داده بود. لازم به ذکر است که منظور از عود در این مطالعه، هرگونه بازگشت مجدد تومور (به صورت موضعی یا متاستاز) در سرطان پستان است. هم‌چنین ۱۰۵ بیمار (۲۳/۷ درصد) سانسور شده بودند. سن بیماران مورد مطالعه بین ۲۲-۸۴ سال با میانگین ۴۷/۸۴، انحراف معیار ۱۱/۷۵ سال و میانه ۴۷ سال بود. میانه زمان پیگیری بیماران برابر با ۱۱۳ ماه با

$$u_i \sim \Gamma\left(\frac{1}{\theta}, \frac{1}{\theta}\right)$$

$$v_i \sim \Gamma\left(\frac{1}{\eta}, \frac{1}{\eta}\right)$$

$$E(u_i) = E(v_i) = 1, \quad Var(u_i) = \theta, \quad Var(v_i) = \eta$$

لازم به ذکر است که روش‌های این مطالعه قابل تعمیم به داده‌های بریده از چپ و نیز قابل استفاده در مدل‌بندی فاصله‌های زمانی بین پیشامدهای بازگشتی نیز هستند (۹).

## روش کار

در این مطالعه از مدل لیو، وولف و هوانگ (۲۰۰۴) برای مدل‌بندی توأم پیشامدهای بازگشتی و پیشامد پایانی استفاده شد، که در آن از یک شکنندگی مشترک دارای توزیع گاما به صورت زیر استفاده شده بود:

$$\text{Recurrent:} \quad r_i(t) = \omega_i r_0(t) \exp(\beta_1' Z_i(t))$$

$$\text{Death:} \quad \lambda_i(t) = \omega_i^\alpha \lambda_0(t) \exp(\beta_2' Z_i(t))$$

که در آن  $r_i(t)$  و  $\lambda_i(t)$  به ترتیب تابع نرخ پیشامدهای بازگشتی و نرخ پیشامد پایانی در فرد  $i$ ام است. پارامترهای  $\beta_1$  و  $\beta_2$  (بردارهای ضرایب رگرسیونی) بر حسب «احتمال رخداد هم‌زمان پیشامدهای بازگشتی و پیشامد پایانی، مشروط بر تاریخچه پیشین پیشامدهای فرد و نیز زنده بودن فرد» تعبیر می‌شوند. این مدل می‌توانست متغیرهای کمکی وابسته به زمان بیرونی را تحت پوشش قرار دهد. در این‌جا اثرات تصادفی  $\omega_i$  (شکنندگی‌ها) مستقل از یکدیگر و دارای توزیع گاما با میانگین یک و واریانس  $\theta$  فرض شده‌اند. در صورتی که  $\alpha=0$  آن‌گاه  $\lambda_i(t)$  به  $\omega_i$  بستگی ندارد و برای پیشامدهای بازگشتی غیر آگاهی بخش است؛ بدین معنی که نرخ پیشامدهای بازگشتی و پیشامد پایانی، مشروط بر مقدارهای متغیرهای کمکی غیر مرتبط هستند. اگر  $\alpha=1$  اثر شکنندگی روی پیشامدهای بازگشتی و پایانی یکسان است و اگر  $\alpha>1$  نرخ بازگشت و مرگ ارتباط مستقیم دارند؛ بدین معنی که شکنندگی بیش‌تر باعث افزایش خطر عود و همین‌طور مرگ می‌شود. حال فرض کنید  $\omega_i$  ها مستقل و هم توزیع و دارای توزیع گاما به شکل زیر باشند:

$$\omega_i \sim \Gamma\left(\frac{1}{\theta^*}, \frac{1}{\theta^*}\right)$$

$$E(\omega_i) = 1, \quad Var(\omega_i) = \theta^*$$

## مدل شکنندگی توأم

$$\text{Recurrent events:} \quad r_i(t | u_i, v_i) = u_i v_i r_0(t) \exp(\beta_1' Z_i(t)) = u_i v_i r_i(t)$$

$$\text{Terminal event:} \quad \lambda_i(t | u_i) = u_i \lambda_0(t) \exp(\beta_2' Z_i(t)) = u_i \lambda_i(t)$$

$r_0(t)$  و  $\lambda_0(t)$  به ترتیب عبارت‌اند از تابع شدت وقایع بازگشتی و تابع مخاطره پیشامد پایانی،  $\beta_1$  و  $\beta_2$  به ترتیب عبارت‌اند از بردار



به کارگیری مدل بندی شکنندگی در تحلیل توأم وقایع بازگشتی به همراه رخداد پایانی و کاربرد آن در داده‌های پزشکی: مطالعه همگروهی/۱۶۷

۰/۰۳۳	-	رده مرجع	%۱۸/۵	۲۶	۵۳	۲۱	مرحله یک	مرحله بیماری
	۰/۴۸۷	۰/۹۳۰ (۰/۱۶-۱/۹۶)	%۵۹/۸	۸۴	۱۷۸	۶۰	مرحله دو	
	۰/۰۱	۱/۷۶ (۰/۹۳-۲/۹۶)	%۲۱/۲	۱۲	۵۶	۴۸	مرحله سه	
	۰/۰۷	۰/۸۶ (۰/۱۶-۳/۳۲)	%۱/۶	-	۵	۴	مرحله چهار	
۰/۰۲۱	۰/۰۲۱	۱/۸۵ (۰/۱۲-۴/۱۲)	۹۵/۵	۲۳	۸۶	۱۰۱	دارد	شیمی درمانی
	-	۰/۰۸ (۰/۰۲-۱/۳۲)	%۴/۵	۴۹	۹۸	۴	ندارد	

جدول شماره ۲- نتایج مدل بندی بقای بیماران مبتلا به سرطان پستان با استفاده از یک مدل نیمه پارامتری مخاطرات متناسب کاکس

نام متغیر	نام رده	نسبت خطر	Pp- مقدار	p- مقدار کلی
اندازه تومور	ندارد	رده مرجع	-	
	درجه ۱	۱/۶۹ (۰/۸۷-۲/۷۱)	۰/۳۰	۰/۱۰۲
	درجه ۲	۲/۱۳ (۱/۸۴-۳/۹۷)	۰/۰۲	
اندازه تومور	<۲	رده مرجع	-	
	۲-۵	۰/۰۷ (۰/۱۲-۱/۴۲)	۰/۳۴	۰/۰۴۲
	>۵	۱/۴۴ (۱/۰۴-۲/۱۹)	۰/۰۳۷	
مرحله بیماری	مرحله یک	رده مرجع	-	
	مرحله دو	۱/۷۵ (۰/۹۴-۲/۴۲)	۰/۱۹	۰/۰۹۱
	مرحله سه	۲/۱۱ (۱/۱۷-۳/۲۵)	۰/۰۳	
	مرحله چهار	۰/۶۷ (۰/۱۹-۱/۳۹)	۰/۳۵	
دارد	۰/۸۵ (۰/۳۴-۰/۹۶)	۰/۰۴۱	۰/۰۴۱	
ندارد	رده مرجع	-		

جدول شماره ۳ - نتایج مدل‌بندی شکنندگی توأم پیشامد عود و مرگ در بیماران مبتلا به سرطان پستان

نام متغیر		نام رده		عودهای مکرر		مرگ	
				نسبت خطر		نسبت خطر	
				p- مقدار		p- مقدار	
		ندارد		رده مرجع		رده مرجع	
سابقه فامیلی	درجه ۱	۱/۳۵۹	۰/۰۲۴	۱/۶۱۷	۰/۰۰۸		
		(۱/۰۴۱-۲/۰۹۱)		(۱/۰۹-۲/۰۲)			
	درجه ۲	۱/۴۶۶	۰/۲۸۰	۱/۰۰۲	۰/۹۸۹		
		(۰/۹۷-۲/۴۲)		(۰/۳۳-۲/۱۶)			
		<۲		رده مرجع		رده مرجع	
اندازه تومور	۲-۵	۰/۵۴۸	۰/۳۲۸	۰/۵۵۴	۰/۱۸۶		
		(۰/۲۳-۱/۰۲)		(۰/۲۷-۱/۱۲)			
	>۵	۱/۰۱۳	۰/۹۶۶	۰/۵۰۷	۰/۳۸۴		
		(۰/۶۴-۱/۲۶)		(۰/۲۹-۱/۸۱)			
		مرحله یک		رده مرجع		رده مرجع	
مرحله بیماری	مرحله دو	۱/۳۴۳	۰/۴۵۸	۱/۲۷۷	۰/۳۴۹		
		(۰/۸۹-۱/۴۵)		(۰/۹۲-۲/۵۲)			
	مرحله سه	۱/۱۹۷	<۰/۰۰۱	۱/۲۵	۰/۰۳۱		
		(۰/۹۷-۲/۴۲)		(۱/۰۴-۲/۱۴)			
	مرحله چهار	۱/۰۷۸	۰/۳۵۱	۰/۳۷۳	۰/۰۸۴		
		(۰/۷۳-۱/۸۲)		(۰/۱۷-۱/۰۲)			
		دارد		۲/۶۲۰		۰/۵۷۲	
شیمی درمانی	دارد	(۱/۲۷-۴/۶۱)	۰/۰۴۸	(۰/۱۲-۰/۸۹)	۰/۰۱۸		
	ندارد	رده مرجع	-	رده مرجع	-		

## بحث

مدل‌های مرتبط با تحلیل پیشامدهای بازگشتی و پیشامد نهایی قابل بررسی است (۶). در همه این مدل‌ها، پیشامد نهایی اصلی که با پیشامدهای بازگشتی گذشته وابسته است سانسور فرض می‌شود و در نتیجه فرض سانسور ناآگاهی بخش پیشامدهای بازگشتی به وسیله رخداد نهایی که فرض بسیاری از تحلیل‌های آماری است، نقص می‌شود. مدل‌بندی توأم برای چنین حالتی به دلیل قابلیت مطالعه دو فرایند و دستیابی به برآوردهای ناریب و کافی برای پارامترها برای تحلیل بسیاری از مطالعه‌های پیگیری مناسب هستند (۱۰).

از طرفی افراد ممکن است در معرض تجربه بیش از یک نوع پیشامد بازگشتی به همراه یک رخداد نهایی در طول دوره زندگی همراه با بیماری قرار داشته باشند. که این دوره‌های پیگیری ممکن است به سبب‌های مختلف به هم بریزد. مرگ هم‌چنین می‌تواند پیگیری را متوقف کند. از این نظر به عنوان پیشامد نهایی وابسته در نظر گرفته شود (۱۵، ۱۶).

در بسیاری از مطالعه‌های طولی در پزشکی، هر فرد می‌تواند یک حادثه، مانند عود تومور در قسمت‌های مختلف بدن را، چندین بار تجربه کند. زمان این حوادث بازگشتی ذاتاً به یکدیگر وابسته هستند. اغلب بازگشت پیشامدهای مرتبط با بیماری‌های حاد یا مزمن مانند عود تومورها و یا ابتلا به بیماری‌های قلبی-عروقی با افزایش خطر مرگ در ارتباط است. در این صورت فرض سانسور ناآگاهی بخش در پیشامد بازگشتی به وسیله مرگ که فرض بسیاری از تحلیل‌های آماری است، نقص می‌شود. اهداف مربوط با آنالیز این‌گونه پیشامدهای بازگشتی می‌تواند شامل توصیف وضعیت فرایند پیشامدهای بازگشتی در افراد، تغییر نرخ وقوع فرایند از فردی به فرد دیگر و هم‌چنین بررسی رابطه بین متغیرهای مستقل ثابت یا وابسته به زمان با زمان رخداد توأم پیشامدهای بازگشتی و رخداد نهایی باشد. این اهداف از طریق

بودن رخداد‌های بازگشتی به واسطه پیشامد نهایی نقض می‌شود. در این صورت مدل‌های توأم برای رخداد بازگشتی و بقا به دلیل بررسی همزمان دو فرایند برای تحلیل این گونه مطالعه‌ها به‌کار می‌روند. در این مطالعه از مدل‌های شکنندگی چند متغیره برای تحلیل توأم وقایع بازگشتی در حضور رخداد نهایی استفاده شد و در این مطالعه از روش برآوردیابی حداکثری درست‌نمایی جریمه شده در برآورد توابع خطر در مدل چند متغیره شکنندگی توأم استفاده شد. مزیت اصلی مدل‌های شکنندگی توأم این است که هم‌زمان رخداد‌های بازگشتی را در کنار رخداد نهایی تحلیل می‌کند و وابستگی بین این دو پیشامد را در نظر می‌گیرد.

کاربرد مدل ارائه شده در یک مجموعه داده بالینی مربوط به سرطان عودپذیر پستان برای بررسی عوامل مؤثر بر بازگشت‌های مکرر بیماری و همچنین بقای بیماران نشان داده شد. مطالعه‌های مختلفی به بررسی عوامل خطر عود و بقا به‌صورت جداگانه با استفاده از مدل‌های شکنندگی و کاکس پرداخته‌اند، اما هیچ مطالعه‌ای به‌طور هم‌زمان عوامل خطر عود و بقا را در بیماران مبتلا به سرطان پستان در نظر نگرفته است. این یافته‌ها به‌صورت دو رویکرد تک‌متغیره و چند متغیره به‌دست آمد. در رویکرد تک‌متغیره عوامل مؤثر بر فرایند عود‌های مکرر در بیماران مبتلا به سرطان پستان با استفاده از یک مدل نیمه پارامتری پیشامدهای بازگشتی مبتنی بر شکنندگی به‌صورت تک‌متغیره بررسی شد. همچنین عوامل مؤثر بر بقای بیماران مبتلا به سرطان پستان با استفاده از یک مدل نیمه پارامتری مخاطره‌های متناسب کاکس به‌صورت تک‌متغیره بررسی شد. سپس تحت مدل‌بندی شکنندگی توأم پیشامد عود و مرگ در بیماران مبتلا به سرطان پستان ارائه شد. با توجه به یافته‌های به‌دست آمده از این مطالعه، خطر عود و مرگ در بیماران مبتلا به سرطان پستان به‌طور معنی‌داری در بیماران با سابقه‌ی فامیلی درجه یک نسبت به سایر بیماران بالاتر است که این یافته در مطالعه‌های مختلفی نیز به‌دست آمده است. همچنین بیماران در مرحله ۳ بیماری خطر نسبی عود و مرگ بالاتری نسبت به سایر بیماران دارند که این یافته نیز هم‌راستا با چندین مطالعه دیگر است (۱۷،۱۵) اما در برخی مطالعه‌های دیگر به عنوان عامل معنی‌دار شناخته نشده است (۱۸،۱۴).

### نتیجه‌گیری

در این مطالعه، مدل شکنندگی توأم چند متغیره با روش برآوردیابی حداکثری درست‌نمایی جریمه شده به‌کار گرفته شد، که

در این مطالعه که با هدف مدل‌بندی توأم داده‌های پیشامدهای بازگشتی و پیشامد پایانی صورت گرفته است، از یک مدل شکنندگی چند متغیره با حضور سانسور از راست استفاده شد. مدل‌های شکنندگی مشترک پیشین مانند مدل لیو و همکاران (۲۰۰۴)، رونوو و همکاران (۲۰۰۷) و مزروعی و همکاران (۲۰۱۲) دارای این پیش‌فرض بودند که بین مخاطره پیشامدهای بازگشتی (عود‌های مکرر) و پیشامد پایانی (مرگ) یک همبستگی مثبت وجود دارد؛ بدین معنا که افراد دارای نرخ عود بالاتر یا فواصل زمانی کوتاه‌تر بین عود‌های متوالی، عمدتاً مخاطره مرگ بالاتر و زمان بقای کوتاه‌تری دارند. در این مطالعه برای بررسی ارتباط بین فرایند عود‌های مکرر و مرگ، از یک پارامتر شکنندگی دارای توزیع لگ-نرمال دو متغیره استفاده شده و درضمن مشابه مدل مزروعی و همکاران (۲۰۱۲)، برای بررسی وابستگی بین عود‌های مکرر بیماری از یک پارامتر شکنندگی اختصاصی که دارای توزیع لگ-نرمال تک متغیره بوده استفاده شده است. هر چند که پیکلز و کروچلی در سال ۱۹۹۵ میلادی اظهار نمودند که برآورد پارامترها تأثیر کلی چندانی از توزیع پارامتر شکنندگی نمی‌پذیرد (۱۱). با وجود این، توزیع لگ نرمال دو متغیره به علت ارتباط تابعی نزدیک با نرمال دو متغیره، دارای این مزیت است که با استفاده از پارامتر همبستگی ( $\rho$ ) موجود در تابع چگالی، به سادگی می‌توان در مورد ارتباط بین پیشامدهای بازگشتی و پیشامد پایانی استنباط نمود. البته معمولاً فرم درست‌نمایی‌های مبتنی بر توزیع لگ-نرمال پیچیده‌تر از سایر توزیع‌های رایج مانند توزیع گاما بوده و بنابراین تاکنون کمتر مورد استفاده پژوهشگران قرار گرفته است. در تحلیل پیشامدهای بازگشتی تنها در نظر گرفتن نخستین رخداد، برای بررسی سابقه بیماری و مزایای یک روش درمانی رضایت‌بخش نیست. همچنین در این نوع تحلیل از تمامی اطلاعات داده‌ها استفاده نمی‌شود. روش‌های متفاوتی از جمله مدل‌های حاشیه‌ای و شرطی برای تحلیل این‌گونه مشاهده‌ها ارائه شده‌اند، اما در مطالعه‌هایی با رخداد چندین شکست، عوامل فردی نیز وجود دارند که این عوامل باعث همبستگی زمان شکست‌ها می‌شوند. با وجود این که برخی از این عوامل اندازه‌گیری می‌شوند، اما برخی دیگر به سبب محدودیت‌های مالی و غیره قابل شناسایی و ثبت نیستند. مدل‌های شکنندگی در این موارد برای کنترل این عوامل ناشناخته استفاده می‌شوند. هم‌چنین در مطالعه‌هایی که دوره مطالعه با رخداد یک رخداد نهایی پایان پذیرد (مرگ) نیز مورد استفاده قرار می‌گیرد. بنابراین این رخداد نهایی با رخداد‌های بازگشتی گذشته وابسته می‌شود و فرض سانسور ناآگاهی بخش

کارکنان مرکز تحقیقات سرطان پستان بیمارستان شهدای تجریش، به دلیل فراهم آوردن دسترسی به اطلاعات بیماران مبتلا به سرطان پستان به عمل آورند. این مقاله، برگرفته از رساله دکتری دانشکده پزشکی، دانشگاه تربیت مدرس است. بدین وسیله از اعضای هیأت علمی و کارکنان دانشکده پزشکی دانشگاه تربیت مدرس نیز قدردانی می‌شود.

این مدل با قابلیت مدل‌بندی هم‌زمان پیشامدها برآوردهای نارایی برای پارامترها به دست می‌دهند. در نهایت کاربرد مدل ارزیابی شده براساس یک مجموعه داده بالینی مربوط به بیماران مبتلا به سرطان پستان نشان داده شد. هدف از مطالعه فوق پیشگیری از شیوع بالاتر ابتلا به رخدادهای نهایی (مرگ) و در نتیجه کاهش عوارض نامطلوب ناشی از بیماری‌های برگشت‌پذیر است.

## تشریح و قدردانی

نویسندگان بر خود لازم می‌دانند مراتب قدردانی خود را از

## منابع

1. Cook RJ, Lawless J. The statistical analysis of recurrent events. Springer Science & Business Media; 2007 Aug 2; p:382-403.
2. Viswanathan SH. Statistical Methods for Recurrent Event Data in the Presence of a Terminal Event and Incomplete Covariate Information. DrPH Dissertation. Department of Biostatistics. University of North Carolina at Chapel Hill. USA; 2011.
3. Luo X, Wang MC, Huang CY. A comparison of various rate functions of a recurrent event process in the presence of a terminal event. *Stat Methods Med Res.* 2010; 19: 167-82.
4. Sun L, Kang F. An additive-multiplicative rates model for recurrent event data with informative terminal event. *Lifetime Data Analysis.* 2013; 19: 117-37.
5. Lancaster T, Intrator O. Panel Data with Survival: Hospitalization of HIV-Positive Patients. *Journal of American Statistical Association.* 1998; 93: 46-53.
6. Cook R J, Lawless JF. Analysis of repeated events. *Statistical Methods in Medical Research* 2002; 11: 141-66.
7. Zeng D, Lin DY. Semiparametric transformation models with random effects for joint analysis of recurrent and terminal events. *Biometrics.* 2009; 65: 746-752.
8. Zeng D, Cai J. Semiparametric additive rate model for recurrent events with informative terminal event. *Biometrika.* 2010; 97: 699-712.
9. Mazroui Y, Mathoulin-Pelissier S, Soubeyran P, Rondeau V. General joint frailty model for recurrent event data with a dependent terminal event: Application to follicular lymphoma data. *Statistics in Medicine.* 2012; 31: 1162-76.
10. Liu L, Wolfe RA, Huang X. Shared frailty models for recurrent events and a terminal event. *Biometrics* 2004; 60: 747-56.
11. Pickles A, Crouchley R. A comparison of frailty models for multivariate survival data. *Statistics in Medicine.* 1995; 14: 1447-61.
12. Huang CY, Wang MC. Joint Modeling and Estimation for Recurrent Event Processes and Failure Time Data. *J Am Stat Assoc.* 2004; 99: 1153-65.
13. Ye Y, Kalbfleisch JD, Schaubel DE. Semiparametric analysis of correlated recurrent and terminal events. *Biometrics.* 2007; 63: 78-87.
14. Liu L, Wolfe RA, Huang X. Shared frailty models for recurrent events and a terminal event. *Biometrics.* 2004; 60: 747-56.
15. Osmani F, Hajizadeh E, Mansoori P. Estimation of seasonal effect on the psoriasis recurrence using time dependent coefficient rates model for recurrent events. *Journal of Dermatology and Cosmetic.* 2015; 6: 23-30.
16. Mansouri P, Hajizadeh E, Osmani F. Analysis of Risk Factors for Psoriasis Recurrence Using Proportional Rates Model. *Journal of Skin and Stem Cell.* 2014; 1.
17. Osmani F, Hajizadeh E, Rasekhi AA. Joint Frailty Modeling for Multiple Recurrent Events and Its Application in Patients with Breast Cancer. *Journal of Obstetrics, Gynecology and Cancer Research (JOGCR).* 2018 Nov 15; 11: e81783.
18. Osmani F, Hajizadeh E, Rasekhi A. Association between Multiple Recurrent Events with Multivariate Modeling: A Retrospective Cohort Study. *Journal of research in health sciences.* 2018 Dec 29; 18.

# Multivariate Frailty Modeling in Joint Analyzing of Recurrent Events with Terminal Event and Its Application in Medical Data

Osmani F<sup>1</sup>, Hajizadeh E<sup>1</sup>, Rasekhi A<sup>1,2</sup>, Akbari ME<sup>2</sup>

1- Assistant Professor, Infectious Diseases Research Center, Birjand University of Medical Sciences, Birjand, Iran

2- Professor, Department of Biostatistics, Faculty of Medical Sciences, Tarbiat Modares University, Tehran, Iran

3- Assistant Professor, Department of Biostatistics, Faculty of Medical Sciences, Tarbiat Modares University, Tehran, Iran

4- Professor, Endocrinologist, Cancer Research Center, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran

**Corresponding author:** Hajizadeh A, hajizadeh@modares.ac.ir

(Received 25 October 2018; Accepted 21 Mayr 2019)

**Background and Objectives:** In many medical situations, people can experience recurrent events with a terminal event. If the terminal event is considered a censor in this type of data, the assumption of independence in the analysis of survival data may be violated. This study was conducted to investigate joint modeling of frequent events and a final event (death) in breast cancer patients using a frailty model.

**Methods:** In this retrospective cohort study, 443 patients with breast cancer registered at the Hospital of Shohadaye Tajrish Cancer Research Center were studied. The model of Liu (2004) was applied for joint modeling of recurrent events and a terminal event in which a shared frailty with gamma-distribution was used. Data modeling and data analysis were done using the R software.

**Results:** Four hundred and forty three women with breast cancer were studied. Univariate and multivariate analysis were performed in these patients. Of these, 338 cases (76.3%) had recurrence events, and 105 (23.7%) were censored. The obtained results of joint frailty model indicated that the relative risk of relapse in patients with a positive first-degree family history was 36% higher than that of other people ( $P < 0.05$ ). The relative risk of relapse in patients with stage 3 disease was 19% more than other stages and also the relative risk of relapse in patients with chemotherapy was 2.5 times higher than those without chemotherapy.

**Conclusion:** In this study, the presented model, in addition to simultaneous modeling capability of the event, could help prevent a higher prevalence of the terminal event (death) and thus reduce the adverse effects of reversible diseases.

**Keywords:** Survival analysis, Recurrent event, Terminal event, Joint frailty model