

الله  
البر البر  
الرحمن  
رحم



دانشگاه تربیت مدرس  
دانشکده علوم پزشکی

رساله

دوره دکتری تخصصی (Ph.D.) در رشته آمارزیستی

عنوان

مدل شکنندگی مخاطره‌های رقیب با حضور متغیرهای کمکی در  
بررسی بقای بیماران مبتلا به سرطان کولورکتال

نگارش

محمد اصغری جعفرآبادی

استاد راهنما

دکتر ابراهیم حاجی‌زاده

اساتید مشاور

دکتر انوشیروان کاظم‌نژاد

دکتر سید رضا فاطمی

زمستان ۱۳۸۸



بسمه تعالی

تاییدیه اعضای هیات داوران حاضر در جلسه دفاع از رساله دکتری

آقای محمد اصغر جعفر آبادی رشته آمار زیستی رساله دکتری خود را با عنوان: مدل شکنندگی مخاطره های رقیب با حضور متغیرهای کمکی در بررسی بقای بیماران مبتلا به سرطان کولورکتال در تاریخ ۸۸/۱۲/۲۴ ارائه کردند. اعضای هیات داوران نسخه نهایی این رساله را از نظر فرم و محتوا تایید کرده است و پذیرش آنرا برای تکمیل درجه دکتری پیشنهاد می کنند.

امضاء	نام و نام خانوادگی	اعضای هیات داوران
	دکتر ابراهیم حاجی زاده	استاد راهنما
	دکتر انوشیروان کاظم نژاد	استاد مشاور
	دکتر سید رضا فاطمی	استاد مشاور
	دکتر فضل اله احمدی	استاد ناظر
	دکتر علیرضا حیدرنیا	استاد ناظر
	دکتر یداله محرابی	استاد ناظر
	دکتر فرید زایری	استاد ناظر
	دکتر سقراط فقیه زاده	نماینده تحصیلات تکمیلی

# آیین‌نامه حق مالکیت مادی و معنوی در مورد نتایج پژوهشهای علمی دانشگاه تربیت مدرس

**مقدمه:** با عنایت به سیاست‌های پژوهشی و فناوری دانشگاه در راستای تحقق عدالت و کرامت انسانها که لازمه شکوفایی علمی و فنی است و رعایت حقوق مادی و معنوی دانشگاه و پژوهشگران، لازم است اعضای هیأت علمی، دانشجویان، دانش‌آموختگان و دیگر همکاران طرح، در مورد نتایج پژوهشهای علمی که تحت عناوین پایان‌نامه، رساله و طرحهای تحقیقاتی با هماهنگی دانشگاه انجام شده است، موارد زیر را رعایت نمایند:

**ماده ۱-** حق نشر و تکثیر پایان‌نامه/ رساله و درآمدهای حاصل از آنها متعلق به دانشگاه می باشد ولی حقوق معنوی پدید آورندگان محفوظ خواهد بود.

**ماده ۲-** انتشار مقاله یا مقالات مستخرج از پایان‌نامه/ رساله به صورت چاپ در نشریات علمی و یا ارائه در مجامع علمی باید به نام دانشگاه بوده و با تایید استاد راهنمای اصلی، یکی از اساتید راهنما، مشاور و یا دانشجوی مسئول مکاتبات مقاله باشد. ولی مسئولیت علمی مقاله مستخرج از پایان‌نامه و رساله به عهده اساتید راهنما و دانشجو می باشد.

**تبصره:** در مقالاتی که پس از دانش‌آموختگی بصورت ترکیبی از اطلاعات جدید و نتایج حاصل از پایان‌نامه/ رساله نیز منتشر می‌شود نیز باید نام دانشگاه درج شود.

**ماده ۳-** انتشار کتاب و یا نرم افزار و یا آثار ویژه حاصل از نتایج پایان‌نامه/ رساله و تمامی طرحهای تحقیقاتی کلیه واحدهای دانشگاه اعم از دانشکده ها، مراکز تحقیقاتی، پژوهشکده ها، پارک علم و فناوری و دیگر واحدها باید با مجوز کتبی صادره از معاونت پژوهشی دانشگاه و براساس آئین‌نامه‌های مصوب انجام شود.

**ماده ۴-** ثبت اختراع و تدوین دانش فنی و یا ارائه یافته ها در جشنواره‌های ملی، منطقه‌ای و بین‌المللی که حاصل نتایج مستخرج از پایان‌نامه/ رساله و تمامی طرحهای تحقیقاتی دانشگاه باید با هماهنگی استاد راهنما یا مجری طرح از طریق معاونت پژوهشی دانشگاه انجام گیرد.

**ماده ۵-** این آیین‌نامه در ۵ ماده و یک تبصره در تاریخ ۸۷/۴/۱ در شورای پژوهشی و در تاریخ ۸۷/۴/۲۳ در هیأت رئیسه دانشگاه به تایید رسید و در جلسه مورخ ۸۷/۷/۱۵ شورای دانشگاه به تصویب رسیده و از تاریخ تصویب در شورای دانشگاه لازم‌الاجرا است.

## آئین نامه پایان نامه (رساله) های دانشجویان دانشگاه تربیت مدرس

نظر به اینکه چاپ و انتشار پایان نامه (رساله) های تحصیلی دانشجویان دانشگاه تربیت مدرس، مبین بخشی از فعالیت های علمی پژوهشی دانشگاه است. بنابراین به منظور آگاهی و رعایت حقوق دانشگاه، دانش آموختگان این دانشگاه نسبت به رعایت موارد ذیل متعهد می شوند:

ماده ۱: در صورت اقدام به چاپ پایان نامه (رساله) ی خود، مراتب را قبلاً به طور کتبی به دفتر "دفتر نشر آثار علمی" دانشگاه اطلاع دهد.

ماده ۲: در صفحه سوم کتاب (پس از برگ شناسنامه)، عبارت ذیل را چاپ کند:

" کتاب حاضر، حاصل رساله دکتری نگارنده در رشته **آمارزیستی** است که در سال **۱۳۸۹** در دانشکده علوم پزشکی دانشگاه تربیت مدرس به راهنمایی **دکتر ابراهیم حاجی زاده**، مشاوره **آقایان دکتر کاظم نژاد و دکتر فاطمی** از آن دفاع شده است.

ماده ۳: به منظور جبران بخشی از هزینه های انتشارات دانشگاه، تعداد یک درصد شمارگان کتاب (در هر نوبت چاپ) را به "دفتر نشر آثار علمی" دانشگاه اهداء کند. دانشگاه می تواند مازاد نیاز خود را به نفع مرکز نشر در معرض فروش قرار دهد.

ماده ۴: در صورت عدم رعایت ماده ۳، ۵۰٪ بهای شمارگان چاپ شده را به عنوان خسارت به دانشگاه تربیت مدرس، تادیه کند.

ماده ۵: دانشجو تعهد و قبول می کند در صورت خودداری از پرداخت های بهای خسارت، دانشگاه مذکور را از طریق مراجع قضایی مطالبه و وصول کند، به علاوه به دانشگاه حق می دهد به منظور استیفای حقوق خود، از طریق دادگاه، معادل وجه مذکور در ماده ۴ را از محل توقیف کتابهای عرضه شده نگارنده برای فروش، تامین نماید.

ماده ۶: اینجانب **محمد اصغری جعفرآبادی** دانشجوی رشته **آمارزیستی** مقطع **دکتری** تعهد فوق و ضمانت اجرایی آن را قبول کرده، به آن ملتزم می شوم.

نام و نام خانوادگی **محمد اصغری جعفرآبادی**  
تاریخ و امضا  
۱۳۸۹/۱۲/۲۴

تقدیم به:

همسر مهربانم

و محسن دلبندم

و همه آنان که آفتاب را به زندگی ام هدیه نمودند.

## تشکر و قدردانی

منت خدای را عزوجل که طاعتش موجب قربت است و به شکر اندرش مزید نعمت...  
با سپاس و قدردانی از زحمات جناب آقای دکتر حاجی‌زاده، استاد راهنمای دلسوز و مهربانم، که رهنمودهای گرانبه‌ای را همچون نوری فرا راه آموزندگی و زندگی من است.  
با تشکر و قدردانی از رهنمودها و همراهی ارزشمند جناب آقای دکتر کاظم‌نژاد، استاد مشاور ارجمندم، که سخاوت ایشان در اشاعه‌ی علم و دانش همواره قابل ستایش است.  
با قدردانی از رهنمودهای ارزشمند جناب آقای دکتر فاطمی، استاد مشاور عزیز.  
با سپاس از استاد گرامی جناب آقای دکتر فقیه‌زاده که افتخار همراهی ایشان گرمابخش دل‌هایمان است.

افتخار همکلاسی بودن با جناب آقایان یزدانی، باغستانی، روشنایی، روشنی و پورحسینقلی را ارج می‌نهم و برای این عزیزان بهترین‌ها را آرزومندم.

قدردانی و تشکر از زحمات اعضای گروه سرکار خانم محبی، که همکاری ایشان قرین با دوستی و صفا بود.

با سپاس و تشکر از همراهی و همدلی همسر مهربانم که یاری او، به ثمر رسیدن این مجموعه را برایم سهل نمود.

همچنین دست‌های محسن دل‌بندم را صمیمانه می‌فشارم که با قلب کوچکش محرومیت‌های بزرگی را در این راه پشت‌سر گذاشت.

با سپاس و قدردانی فراوان از همراهی خانواده‌ی عزیزم و خانواده‌ی آقای محمدی که همدلی و مهربانی آنها همواره بر یادم جاری است.

## چکیده:

در مسئله‌ی مخاطره‌های رقیب که در آن ممکن است هر یک از آزمودنی‌ها به دلیل یکی از چند علت، پیشامد مورد نظر را تجربه نمایند، رخداد پیشامد به دلیل یکی از علت‌ها مانع از مشاهده‌ی رخداد پیشامد توسط سایر علتها می‌گردد. مثلاً در داده‌های کولورکتال رخداد پیشامد مرگ ناشی از کولون (رکتوم)، رخداد این پیشامد را توسط رکتوم (کولون)، پنهان یا غیر قابل تفسیر می‌کند. در تحلیل‌های کلاسیک بر اساس پیش‌فرض استقلال مخاطره‌های رقیب، کمیت‌های مورد علاقه برآورد می‌شوند که در صورت برقرار نبودن آن برآورد اربیی از کمیت‌های مورد نظر ارائه می‌دهند و همچنین میزان دقت برآوردهای مورد نظر نیز صحیح نمی‌باشد. هدف از این رساله، ارائه‌ی مدل شکنندگی مخاطره‌های رقیب با حضور متغیرهای کمکی بود تا مشکل مستقل در نظر گرفتن مخاطره‌های رقیب، که در اغلب موقعیت‌های عملی در علوم زیستی برقرار نیست، مرتفع و برآوردهایی صحیح و معتبر ارائه گردد.

مدل‌های یک متغیره و چندمتغیره کلاسیک با رویکرد متغیرهای پنهان در دو بخش استنباط بر مبنای خطرهای ویژه-علت شامل مدل‌های توام لان-مکنیل، نیمه‌پارامتری و پارامتری با الگوهای PH و AFT، و استنباط بر مبنای CIF شامل آزمون گری و مدل فاین و گری ارائه شد. بر اساس نتیجه‌ی فینکلشتاین و اسالوا (۲۰۰۸)، تابع درست‌نمایی در یک فرآیند چهار مرحله‌ای تشکیل و برآورد پارامترها با اعمال شکنندگی گاما محاسبه گردید. مدل‌های کلاسیک و شکنندگی روی داده‌های دموگرافیک، بالینی و پاتولوژیکی مربوط به ۱۲۱۹ نفر از بیماران مبتلا به سرطان کولورکتال برازش شد.

به منظور بررسی تاثیر انحراف از پیش‌فرض استقلال، تحلیل حساسیت در دو سناریوی مختلف نشان داد که بین نتایج تحلیل حساسیت و مدل‌های ویژه-علت اختلاف وجود دارد. بنابراین، مدل‌های شکنندگی در مقابل مدل‌های کلاسیک روی مجموعه‌ی یکسانی از داده‌ها برازش و مشاهده شد که مدل‌های شکنندگی اربیی و دقت برآوردها و بیش‌برآوردی احتمال بقای کلی را در مقایسه با مدل‌های کلاسیک، تصحیح می‌نمایند. به علاوه، بین دو علت رقیب کولون و رکتال در برخی از متغیرهای مورد بررسی اختلاف مشاهده شد و بیماران مبتلا به سرطان کولون نسبت به بیماران مبتلا به سرطان رکتال، در مخاطره‌ی بیشتری از مرگ بودند.

مدل‌های شکنندگی با ایجاد تصحیح قابل ملاحظه‌ای که در برآورد پارامترهای مورد علاقه و شاخص پراکندگی آنها انجام می‌دهند، مدل مخاطره‌های رقیب و برآوردهای مزبور را از این نقطه نظر بهبود می‌بخشند و در موقعیت‌های بسیاری در زمینه‌ی علوم زیستی پیشنهاد می‌شوند. همچنین سرطان کولورکتال یک کمیت واحد نیست و علت‌های رقیب کولون و رکتوم باید به صورت جداگانه و اختصاصی ارزیابی شوند، تا اطلاعات ارزشمندی برای مطالعه مکانیسم مولکولی، تشخیص بهتر بیماری و تجویز درمان بهینه و اختصاصی، طراحی کارآزمایی‌های بالینی برای ایجاد درمان مناسب و طرح برنامه‌های غربالگری حاصل شود.

**واژگان کلیدی:** مخاطره‌های رقیب، شکنندگی، گاما، ویبول، بقا، لان-مکنیل، کولون، رکتوم



# فهرست مطالب

صفحه	عنوان
۱	فصل اول. مقدمه و مروری بر مطالعات انجام شده .....
۲	۱-۱) تعریف مسأله.....
۲	۱-۱-۱) مساله پژوهش از دیدگاه آماری.....
۳	۱-۱-۲) ضرورت انجام پژوهش از دیدگاه آماری.....
۴	۱-۱-۳) مساله پژوهش از دیدگاه پزشکی (سرطان کولورکتال).....
۵	۱-۱-۴) ضرورت انجام پژوهش از دیدگاه پزشکی.....
۷	۲-۱) هدفها.....
۷	۳-۱) فرضیهها.....
۸	۴-۱) تعریف اصطلاحات و مفاهیم.....
۱۷	۵-۱) مروری بر ادبیات موضوع.....
۱۸	۱-۵-۱) مروری بر پیشینه پژوهش درباره‌ی مخاطره‌های رقیب.....
۲۲	۲-۵-۱) مروری بر پیشینه پژوهش درباره‌ی مدل‌های شکنندگی.....
۲۷	۳-۵-۱) مروری بر پیشینه پژوهش درباره‌ی سرطان کولورکتال.....
۳۱	فصل دوم. مواد و روش‌ها.....
۳۲	۱-۲) مخاطره‌های رقیب.....
۳۵	۲-۲) رویکردهای اساسی در مدل‌سازی مخاطره‌های رقیب.....
۳۶	۳-۲) مفاهیم اساسی در مدل مخاطره‌های رقیب.....
۳۶	۱-۳-۲) تابع بقا.....
۳۷	۲-۳-۲) تابع خطر.....
۳۹	۳-۳-۲) احتمال خام (ویژه -علت).....
۴۰	۴-۳-۲) احتمال خالص.....
۴۰	۵-۳-۲) احتمال جزئی خام.....
۴۰	۶-۳-۲) تابع بروز تجمعی.....
۴۲	۷-۳-۲) تابع شرطی احتمال (CPF).....
۴۲	۸-۳-۲) برآوردگرهای دیگر.....
۴۴	۴-۲) مسئله شناسایی پارامترها.....
۴۷	۵-۲) استنباط بر اساس خطرهای ویژه-علت.....
۴۷	۱-۵-۲) مقایسه‌ی خطرهای ویژه‌علت میان گروه‌ها.....
۴۹	۲-۵-۲) نحوه‌ی تشکیل تابع درستنمایی برای مدل مخاطره‌های رقیب.....
۵۰	۳-۵-۲) بررسی اثر متغیرهای کمکی در مدل مخاطره‌های رقیب.....
۵۱	۴-۵-۲) خانواده‌ی مدل‌های ضربی و جمعی میزان خطر.....
۵۳	۵-۵-۲) تشکیل تابع درستنمایی برای مدل مخاطره‌های رقیب با رویکرد PH نیمه‌پارامتری.....
۵۵	۶-۵-۲) مدل‌های پارامتری متداول برای مدل مخاطره‌های رقیب با الگوی PH.....
۵۷	۷-۵-۲) مدل‌سازی توام لان-مکنیل (L-M).....
۶۰	۸-۵-۲) الگوی زمان شکست شتابنده (AFT).....
۶۳	۶-۲) تحلیل حساسیت برای ارزیابی انحراف از پیش‌فرض استقلال.....
۶۴	۷-۲) استنباط بر اساس CIF.....
۶۵	۱-۷-۲) مقایسه‌ی CIF در دو یا چند گروه.....
۶۷	۲-۷-۲) مدل‌های رگرسیونی بر اساس CIF.....
۷۰	۸-۲) اعمال پارامتر شکنندگی در مدل مخاطره‌های رقیب.....
۷۱	۱-۸-۲) پیش‌فرض‌های مدل‌های شکنندگی.....
۷۱	۲-۸-۲) انواع مدل‌های شکنندگی.....

۷۳	.....انواع توزیع‌ها برای متغیر شکنندگی.....۳-۸-۲
۷۵	.....نحوه‌ی اعمال پارامتر شکنندگی در مدل مخاطره‌های رقیب.....۴-۸-۲
۸۰	.....تشکیل تابع درست‌نمایی برای مدل مخاطره‌های رقیب با اعمال تصحیح شکنندگی و برآورد پارامترها.....۵-۸-۲
۸۴	.....مدل‌های شکنندگی.....۶-۸-۲
۸۷	.....تحلیل بیزی شکنندگی در مدل مخاطره‌های رقیب.....۹-۲
۸۹	.....روش‌شناسی پژوهش.....۱۰-۲
۹۲	<b>فصل سوم. نتایج و یافته‌ها.....</b>
۹۳	.....مقدمه.....۱-۳
۹۵	.....توصیف داده‌ها.....۲-۳
۹۷	.....نتایج توصیفی برای هر یک از مخاطره‌های رقیب کولون و رکتال.....۳-۳
۹۷	.....نتایج تحلیل کلاسیک (ویژه-علت) یک متغیره برای مخاطره‌های رقیب کولون و رکتال.....۴-۳
۱۰۰	.....نتایج تحلیل کلاسیک یک متغیره برای CIF.....۵-۳
۱۰۲	.....تحلیل کلاسیک (ویژه-علت) چند متغیره.....۶-۳
۱۰۲	.....مدل‌های نیمه‌پارامتری ویژه-علت با الگوی PH.....۱-۶-۳
۱۰۶	.....مدل‌های نیمه‌پارامتری توام I-M.....۲-۶-۳
۱۱۱	.....مقایسه‌ی مدل‌های پارامتری با یکدیگر و با مدل‌های نیمه‌پارامتری.....۳-۶-۳
۱۱۳	.....مدل‌های پارامتری ویژه-علت با الگوی PH.....۴-۶-۳
۱۱۵	.....مدل‌های پارامتری ویژه-علت با الگوی AFT.....۵-۶-۳
۱۱۶	.....تفسیر نتایج برای مدل ویبول (بهترین مدل انتخابی).....۶-۶-۳
۱۱۷	.....مدل‌های رگرسیونی CIF با روش فاین و گری (۱۹۹۹).....۷-۳
۱۱۹	.....تحلیل حساسیت.....۸-۳
۱۲۳	.....تحلیل شکنندگی چند متغیره.....۹-۳
۱۲۳	.....ارائه نتایج و مقایسه‌ی مدل شکنندگی گامای ویبول با مدل‌های کلاسیک ویبول در تحلیل مخاطره‌های رقیب.....۱-۹-۳
۱۲۶	.....تحلیل بیزی شکنندگی برای بیماران متاستازی مبتلا به سرطان‌های کولون و رکتال.....۱۰-۳
۱۳۰	<b>فصل چهارم. بحث، نتیجه‌گیری و پیشنهادها.....</b>
۱۳۱	.....مقدمه.....۱-۴
۱۳۲	.....بحث و نتیجه‌گیری و ارائه‌ی پیشنهاد در راستای اهداف ویژه‌ی آماری رساله.....۲-۴
۱۳۲	.....بحث.....۱-۲-۴
۱۳۶	.....نتیجه‌گیری کلی و ارائه‌ی پیشنهاد.....۲-۲-۴
۱۳۹	.....پیشنهاد برای پژوهش‌های آینده.....۳-۲-۴
۱۴۱	.....بحث و نتیجه‌گیری و ارائه‌ی پیشنهاد در راستای اهداف ویژه‌ی پزشکی رساله.....۳-۴
۱۴۱	.....بحث.....۱-۳-۴
۱۴۸	.....نتیجه‌گیری کلی و ارائه‌ی پیشنهاد.....۲-۳-۴
۱۴۹	.....پیشنهاد برای پژوهش‌های آینده.....۳-۳-۴
۱۵۱	<b>فهرست منابع.....</b>
۱۶۹	<b>چکیده انگلیسی.....</b>

# فهرست جداول

صفحه	عنوان
۴۶	جدول ۱-۲. مقایسه‌ی میزان خطر و CIF برای مثال ۲-۴.....
۵۷	جدول ۲-۲. میزان های خطر، توابع بتا، توابع چگالی احتمال و میانگین زمان بقای برخی از مدل‌های پارامتری متداول.....
۹۵	جدول ۱-۳. ویژگی‌های دموگرافیک به تفکیک بیماران مبتلا به سرطان‌های کولون و رکتوم.....
۹۶	جدول ۲-۳. ویژگی‌های بالینی به تفکیک بیماران مبتلا به سرطان‌های کولون و رکتوم.....
۹۸	جدول ۳-۳. نتایج آزمون لگ-رتبه ویژه-علت برای ویژگی‌های دموگرافیک برای سرطان‌های کولون و رکتال.....
۹۹	جدول ۴-۳. نتایج آزمون لگ-رتبه ویژه-علت برای ویژگی‌های بالینی و پاتولوژیک بیماران مبتلا به سرطان‌های کولون و رکتال.....
۱۰۰	جدول ۵-۳. نتایج آزمون گری برای مقایسه‌ی CIF در ویژگی‌های دموگرافیک بیماران مبتلا به سرطان‌های کولون و رکتال.....
۱۰۱	جدول ۶-۳. نتایج آزمون گری برای مقایسه‌ی CIF در ویژگی‌های بالینی و پاتولوژیک برای سرطان‌های کولون و رکتال.....
۱۰۲	جدول ۷-۳. شاخص‌های ارزیابی مدل نیمه‌پارامتری ویژه-علت برای سرطان‌های کولون و رکتال.....
۱۰۳	جدول ۸-۳. نتایج ارزیابی پیش‌فرض PH برای مدل‌های نیمه‌پارامتری.....
۱۰۳	جدول ۹-۳. نتایج ارزیابی پیش‌فرض PH برای مدل‌های نیمه‌پارامتری.....
۱۰۴	جدول ۱۰-۳. نتایج تحلیل نیمه‌پارامتری ویژه-علت برای سرطان کولون.....
۱۰۴	جدول ۱۱-۳. نتایج تحلیل نیمه‌پارامتری ویژه-علت برای سرطان رکتال.....
۱۰۶	جدول ۱۲-۳. شاخص‌های ارزیابی مدل در مدل‌سازی توام L-M برای سرطان‌های کولون و رکتال.....
۱۰۶	جدول ۱۳-۳. نتایج آزمون یک متغیره (تعدیل نشده) توام L-M برای ویژگی‌های دموگرافیک در سرطان‌های کولون و رکتال.....
۱۰۷	جدول ۱۴-۳. نتایج آزمون یک متغیره (تعدیل نشده) توام L-M برای ویژگی‌های بالینی در سرطان‌های کولون و رکتال.....
۱۰۸	جدول ۱۵-۳. نتایج آزمون چند متغیره (تعدیل شده) توام L-M برای سرطان‌های کولون و رکتال.....
۱۰۹	جدول ۱۶-۳. نتایج مقایسه‌ی نسبت خطرهای تعدیل‌نشده و تعدیل‌شده بین سرطان‌های کولون و رکتوم.....
۱۱۲	جدول ۱۷-۳. شاخص‌های ارزیابی مدل پارامتری ویژه-علت برای سرطان‌های کولون و رکتال.....
۱۱۳	جدول ۱۸-۳. شاخص‌های ارزیابی مدل پارامتری ویژه-علت ویبول برای سرطان‌های کولون و رکتال.....
۱۱۴	جدول ۱۹-۳. نتایج تحلیل پارامتری ویژه-علت ویبول برای سرطان کولون.....
۱۱۴	جدول ۲۰-۳. نتایج تحلیل پارامتری ویژه-علت ویبول برای سرطان رکتال.....
۱۱۵	جدول ۲۱-۳. نتایج تحلیل پارامتری ویژه-علت ویبول برای سرطان کولون.....
۱۱۶	جدول ۲۲-۳. نتایج تحلیل پارامتری ویژه-علت ویبول برای سرطان رکتال.....
۱۱۷	جدول ۲۳-۳. شاخص‌های ارزیابی مدل در مدل‌سازی رگرسیونی CIF برای سرطان‌های کولون و رکتال.....
۱۱۸	جدول ۲۴-۳. نتایج تحلیل رگرسیونی CIF برای سرطان کولون.....
۱۱۸	جدول ۲۵-۳. نتایج تحلیل رگرسیونی CIF برای سرطان رکتال.....
۱۲۰	جدول ۲۶-۳. نتایج تحلیل پارامتری ویژه-علت و تحلیل حساسیت (سناریوی اول) برای سرطان کولون.....
۱۲۱	جدول ۲۷-۳. نتایج تحلیل پارامتری ویژه-علت و تحلیل حساسیت (سناریوی اول) برای سرطان رکتال.....
۱۲۲	جدول ۲۸-۳. نتایج تحلیل پارامتری ویژه-علت و تحلیل حساسیت (سناریوی دوم) برای سرطان کولون.....
۱۲۲	جدول ۲۹-۳. نتایج تحلیل پارامتری ویژه-علت و تحلیل حساسیت (سناریوی دوم) برای سرطان رکتال.....
۱۲۴	جدول ۳۰-۳. نتایج مقایسه‌ی تحلیل پارامتری ویژه-علت و مدل شکنندگی ویبول برای سرطان کولون.....
۱۲۴	جدول ۳۱-۳. نتایج مقایسه‌ی تحلیل پارامتری ویژه-علت و مدل شکنندگی ویبول برای سرطان رکتال.....
۱۲۷	جدول ۳۲-۳. شاخص DIC برای ارزیابی مدل شکنندگی برای سرطان‌های کولون و رکتال.....
۱۲۸	جدول ۳۳-۳. برآورد بیزی بقا برای بیماران متاستازی مبتلا به سرطان کولون.....
۱۲۹	جدول ۳۴-۳. برآورد بیزی بقا برای بیماران متاستازی مبتلا به سرطان رکتال.....

## فهرست نمودارها

صفحه	عنوان
۹۸	نمودار ۳-۱. میزان خطر تجمعی نلسن-آلن برای بیماران مبتلا به سرطان کولون (راست) و رکتال (چپ).....
۱۰۵	نمودار ۳-۲. منحنی‌های بقای تعدیل شده مبتنی بر مدل نیمه پارامتری ویژه-علت برای سرطان‌های کولون (راست) و رکتال (چپ). .
۱۱۱	نمودار ۳-۳. احتمال بقای تعدیل شده برای سرطان‌های کولون و رکتال بر اساس مدل توام I-M.....
۱۱۲	نمودار ۳-۴. نمودارهای احتمال نرمال برای ارزیابی میزان برازش زمان‌های بقا به توزیع‌های نمایی، ویبول، لگ-نرمال و لگ-جستیک.
۱۱۷	نمودار ۳-۵. احتمال بقای تعدیل شده مدل رگرسیونی ویبول برای بیماران مبتلا به سرطان کولون و رکتال.....
۱۱۹	نمودار ۳-۶. منحنی‌های CIF تعدیل شده برای سرطان‌های کولون (راست) و رکتال (چپ).....
۱۲۶	نمودار ۳-۷. احتمال بقای تعدیل شده بر اساس مدل شکنندگی گامای ویبول برای سرطان‌های کولون و رکتال.....
۱۲۹	نمودار ۳-۸. احتمال بقای بیزی و فاصله اطمینان ۹۵ درصدی آن برای بیماران متاستازی مبتلا به سرطان کولون و رکتال.....

## فهرست شکل‌ها

صفحه	عنوان
۹	شکل ۱-۱. زمان لازم تا رخداد پیشامد.....
۱۱	شکل ۲-۱. نمایی از روده‌ی بزرگ.....
۳۵	شکل ۱-۲. وضعیت‌های ممکن در زمینه‌ی تحلیل مخاطره‌های رقیب.....
۵۶	شکل ۲-۲. توابع خطر پارامتری ویبول با پارامترهای مختلف مقیاس برای (a) $\lambda = 1$ ، (b) $\lambda = 2$ و چگالی نظیر (c) $\lambda = 1$ ، (d) $\lambda = 2$ .....
۶۱	شکل ۳-۲. توابع بقا در دو گروه درمانی و شاهد.....

# فصل اول

مقدمه و

مروری بر مطالعات انجام شده

## ۱-۱) تعریف مسأله:

نظر به این که یک رساله‌ی آمارزیستی، با توجه ماهیت این رشته، شامل دو بخش آماری و زیست-پزشکی است، بنابراین در ادامه، مساله‌ی مورد نظر در این مطالعه را از دو دیدگاه آماری و پزشکی دنبال نموده و در هر بخش مساله و سوال‌های اساسی پژوهش به صورت اختصاصی مطرح خواهد شد.

### ۱-۱-۱) مساله پژوهش از دیدگاه آماری:

مطالعات همگروهی و مطالعات کارآزمایی بالینی، که با پیگیری بیماران همراه است، معمولاً جزء مطالعات رایج و معتبر در زمینه‌ی پزشکی هستند. این مطالعات معمولاً در مورد بیماری‌های مزمن و خاص نظیر ایدز و انواع سرطان‌ها به کار می‌رود. در بسیاری از موارد هدف از چنین مطالعاتی، بررسی وضعیت بقای بیماران در وضعیت جاری و یا پس از اعمال یک روش درمانی (برای بررسی میزان تاثیر روش درمانی مورد نظر) می‌باشد. برای تجزیه و تحلیل داده‌های حاصل از این مطالعات، تکنیک‌های تحلیل بقا رایج و مورد علاقه‌ی پژوهش‌گران است. به عنوان مثال، در بررسی میزان بقای بیماران مبتلا به سرطان کولورکتال، هدف از مطالعه، بررسی میزان بقای بیماران و عوامل موثر بر این کمیت می‌باشد [۱]. اغلب در این مطالعات فرض می‌شود که پیشامد مورد نظر (که معمولاً مرگ است)، توسط یک علت معین، که هدف مطالعه می‌باشد، اتفاق می‌افتد و سایر علت‌هایی که منجر به رخداد پیشامد مورد نظر می‌شوند، تحت عنوان علت‌های ثانویه در ادبیات تحلیل بقا، اغلب به عنوان سانسور در نظر گرفته می‌شوند (یعنی فرض می‌شود که پیشامد مورد نظر برای آنها رخ نداده است) و از روش‌های متداول موجود در این زمینه نظیر کاپلان-میر<sup>۱</sup> (KM)، آزمون لگ-رتبه و مدل رگرسیونی

---

<sup>۱</sup> Kaplan- Meier

کاکس و یا مدل‌های پارامتری استفاده می‌شود [۲-۴]. نکته‌ی دیگری که در این ارتباط باید ذکر گردد، این است که همه‌ی روش‌های فوق بر مبنای پیش‌فرض آگهی‌نابخش بودن سانسورها<sup>۱</sup> (مستقل بودن آنها از یکدیگر) بنا شده‌اند.

به هر حال، در زمینه‌ی مطالعات ذکر شده، موقعیت‌هایی وجود دارند که پیشامد مورد نظر بر اثر علت‌های مختلفی رخ می‌دهد و رخداد پیشامد توسط یک علت، رخداد آن را توسط پیشامد دیگر غیر قابل مشاهده می‌کند که این علت‌ها را مخاطره‌های رقیب<sup>۲</sup> می‌نامند. مثلاً برای سرطان کولورکتال، ممکن است مرگ بر اثر سرطان کولون (علت اول) و یا بر اثر سرطان رکتوم (علت دوم) رخ دهد که رخداد مرگ توسط هر یک از علت‌ها، امکان رخداد آن توسط دیگری را از بین می‌برد. بر اساس آنچه گفته شد، در تحلیل مخاطره‌های رقیب با روش کلاسیک، دو مسئله‌ی اساسی وجود دارد:

۱) با سانسور در نظر گرفتن علت‌های ثانویه، احتمال بقا برای علت اولیه بیشتر از مقدار واقعی آن برآورد می‌شود.

۲) معمولاً در چنین مطالعاتی، علت‌ها با هم رابطه دارند و در نتیجه مکانیسم سانسور شدن با علت ثانویه، از رخداد پیشامد مورد نظر برای علت اولیه مستقل نبوده و در نتیجه پیش‌فرض مزبور در این داده‌ها برقرار نیست.

به عنوان مثال در مورد سرطان کولورکتال، دو علت رخداد مرگ از هم مستقل نیستند و در نتیجه پیش‌فرض آگهی‌نابخش بودن سانسورها برقرار نیست.

### ۱-۱-۲) ضرورت انجام پژوهش از دیدگاه آماری:

با توجه به آنچه که گفته شد، نیاز است رویکردهای تحلیلی خاصی در این زمینه استفاده شود تا این‌که:

۱) بدون سانسور کردن علت‌های ثانویه و در حضور آنها، میزان بقای آزمودنی‌ها برای علت مورد نظر (اولیه) بررسی شود.

<sup>1</sup> Noninformative Censoring

<sup>2</sup> Competing Risks



۲) در صورت وجود همبستگی بین سانسور شدن ناشی از علت‌های مختلف، بتوان به نحوی این همبستگی را در برآورد پارامترها لحاظ نمود.

رساله‌ی حاضر بر آن است تا دو هدف فوق را در قالب مدل شکنندگی مخاطره‌های رقیب با حضور متغیرهای کمکی برآورده نماید.

### ۱-۱-۳) مساله پژوهش از دیدگاه پزشکی (سرطان کولورکتال):

سرطان کولورکتال، سومین نوع سرطان کشنده در جهان است و سالانه حدود یک میلیون نفر مبتلا به این سرطان شناخته می‌شوند و نیم میلیون نفر در اثر این نوع سرطان می‌میرند [۵]. این سرطان در نقاط مختلف جهان نظیر امریکا، اروپا، آسیا با شدت متفاوت، به عنوان یکی از مهمترین سرطان‌ها و عوامل مرگ و میر است [۶-۸].

میزان بروز این سرطان در ایران، در مقایسه با کشورهای غربی کمتر است به طوری که پنجمین و سومین سرطان متداول به ترتیب در میان مردان و زنان کشور است [۹]. این میزان در نقاط مختلف جهان، به دلیل تفاوت‌هایی که در عوامل تشخیصی و میزان تأثیر آنها بر این سرطان می‌گذارد، تفاوت قابل ملاحظه‌ای دارد. همچنین میزان بروز این سرطان به لحاظ سیر زمانی نیز تفاوت‌هایی دارد، به طوری که میزان بروز آن در طول زمان افزایش یافته است [۶، ۱۰-۱۳] ولی به دلیل پیشرفت‌های علم پزشکی مخصوصاً در زمینه درمان این سرطان، میزان مرگ و میر ناشی از این بیماری کاهش و میزان بقای بیماران مبتلا به آن افزایش یافته است [۱۱، ۱۳-۱۵]. در ایران نیز میزان بروز این بیماری افزایش داشته است [۱۶]. در نتیجه اهمیت بررسی آن را به عنوان یک مسئله بهداشت عمومی نشان می‌دهد.

از طرف دیگر، عوامل تشخیصی سرطان کولورکتال به صورت قابل اصلاح<sup>۱</sup> و غیر قابل اصلاح<sup>۲</sup> (غیر قابل تغییر با ایجاد تغییر در سبک زندگی) تقسیم می‌شوند [۱۷-۲۰]. عوامل قابل اصلاح شامل چاقی، رژیم‌های غذایی در بر دارنده‌ی گوشت قرمز، مصرف کم میوه و سبزیجات [۲۱، ۲۲]، مصرف زیاد الکل، مصرف دخانیات، فعالیت فیزیکی کم و تفاوت‌های اقتصادی-اجتماعی است.

<sup>1</sup> Modifiable

<sup>2</sup> Immutable

عوامل خطر غیر قابل اصلاح این سرطان شامل سن بالای ۶۵ سال، سابقه‌ی فامیلی سرطان، بیماری التهابی روده<sup>۱</sup>، پولیپ‌های آدنوماتوی فامیلی<sup>۲</sup>، سرطان فامیلی غیر پولیپی روده بزرگ<sup>۳</sup> [۲۳، ۲۴] هستند.

همچنین عوامل خطر دیگری نظیر نژاد، مکان جغرافیایی و سبک و عوامل بالینی و پاتولوژیکی نظیر شاخص توده‌ی بدنی، وضعیت تأهل، درجه‌ی تومور، اندازه‌ی تومور، میزان وسعت نفوذ دیواره‌ی روده، متاستاز دور، متاستاز غدد لنفی و مرحله‌ی پاتولوژیک تومور نیز بر میزان بقای بیماران مبتلا به سرطان کولورکتال نقش دارند [۱، ۶، ۱۰، ۲۵].

با توجه به این که بخش عمده‌ای از علل بروز این سرطان به دلیل عوامل تشخیصی قابل اصلاح است، بنابراین بخش عمده‌ای از این سرطان قابل پیشگیری است [۱۰] و این موضوع انگیزه‌ی لازم برای مطالعه و کاهش این عوامل تشخیصی را فراهم می‌کند. از طرف دیگر، پزشکانی که با بیماران مبتلا به سرطان کولورکتال مواجه می‌شوند، باید نتایج مورد انتظار و عوامل خطر احتمالی این سرطان را به منظور تشخیص مناسب و تجویز داروی مناسب بدانند. تشخیص زودرس این سرطان اهمیت به‌سزایی دارد، چون یکی از درمان‌پذیرترین سرطان‌ها به شرط تشخیص زودرس آن است [۲۶] و پیش‌بینی و تشخیص زودرس آن را می‌توان با استفاده از عوامل خطر آن انجام داد. این موضوع نیز بر ضرورت مطالعه‌ی عوامل خطر سرطان کولورکتال تاکید می‌نماید. در مطالعه‌ای که بر روی بیماران سرطان کولورکتان در ایران صورت گرفته است، نوع اولین درمان به کار رفته، شاخص توده‌ی بدنی، وضعیت تأهل، درجه‌ی تومور، اندازه‌ی تومور، میزان وسعت نفوذ دیواره‌ی روده، دسیتانت متاستاز، متاستاز غدد لنفی و مرحله‌ی پاتولوژیک تومور به عنوان عوامل مخاطره‌ی سرطان کولورکتال تشخیص داده شد [۱].

#### ۱-۱-۴) ضرورت انجام پژوهش از دیدگاه پزشکی:

به هر حال بقای سرطان کولورکتال به بخش آناتومی این بیماری یعنی به نقاط مختلف در روده‌ی بزرگ (کولون و رکتوم) بستگی دارد [۲۷، ۲۸]. در مطالعات انجام شده در این زمینه، برای عوامل

<sup>1</sup> Inflammatory Bowel Disease

<sup>2</sup> Familial Adenomatous Polyposis (FAP)

<sup>3</sup> Hereditary Non Polyposis Colon Cancer (HNPCC)

تشخیصی، سن حین تشخیص، جنسیت، مرحله‌ی پاتولوژیک تومور، اندازه‌ی تومور، درجه‌ی تومور، تعداد غدد لنفاوی درگیر شده، سابقه‌ی فامیلی سرطان تفاوت‌هایی بین کولون و رکتوم مشاهده نمودند [۲۷-۲۹]. بنابراین نیاز است مدل‌های آماری مناسبی برای مدل‌سازی این تفاوت به کار گرفته شود، چون عوامل مخاطره‌ی سرطان کولون و رکتوم به طور کلی ممکن است با عوامل مخاطره‌ی اختصاص سرطان‌های کولون و رکتوم متفاوت باشد. بنابراین برای درک بیشتر تفاوت‌ها و تشابهات بین دو سرطان کولون و رکتوم لازم است که عوامل مخاطره‌ی بخش‌های مختلف روده بزرگ به طور اختصاصی بررسی و با یکدیگر مقایسه شود.

در مورد سرطان کولورکتال، هدف بررسی میزان بقای بیماران مبتلا به این سرطان است، اما همان‌طور که از نام این بیماری پیداست، شامل دو بخش سرطان کولون و سرطان رکتوم است. در واقع، دو علت سرطان کولون و سرطان رکتوم، که باهم در ارتباط هستند، باعث وقوع پیامد مرگ در بیماران مبتلا به این بیماری است. بنابراین با توجه به آن‌چه در مورد مخاطره‌های رقیب گفته شد، دو علت متفاوت باعث رخداد پیشامد مورد نظر می‌شوند.

بنابراین در این بخش، سوال‌های اساسی این پژوهش عبارتند از:

- ۱) میزان بقای بیماران مبتلا به هر یک از سرطان‌های کولون و رکتوم با حضور علت ثانویه (رکتوم و کولون، به ترتیب) چقدر است؟
- ۲) آیا با وجود علت ثانویه (رکتوم و کولون، به ترتیب)، میزان بقای بیماران مبتلا به هر یک از سرطان‌های کولون و رکتوم با هم تفاوت دارد؟
- ۳) ریسک‌فاکتورهای اختصاصی مربوط به میزان بقای بیماران مبتلا به هر یک از سرطان‌های کولون و رکتوم کدامند؟

۴) آیا با استفاده از مدل شکنندگی مخاطره‌های رقیب می‌توان به سوالات فوق پاسخ گفت؟

هدف از انجام این مطالعه، مدل نمودن عوامل مخاطره‌ی اختصاصی سرطان‌های کولون و رکتوم، به عنوان دو علت رقیب مرگ و میر در بیماران مبتلا به این دو نوع سرطان، از طریق مدل‌سازی‌های یک

متغیره و چند متغیره‌ی بقا با رویکرد مخاطره‌های رقیب و با انجام تصحیح مدل توسط پارامتر شکنندگی است.

## ۲-۱) هدف‌ها

### هدف کلی:

مدل‌سازی شکنندگی مخاطره‌های رقیب با حضور متغیرهای کمکی در بررسی بقای بیماران مبتلا به سرطان کولورکتال و مقایسه‌ی آن با مدل‌های کلاسیک

### اهداف ویژه:

۱) ارائه‌ی مدل شکنندگی بقای مخاطره‌های رقیب با حضور متغیرهای کمکی و روش‌های

کلاسیک مخاطره‌های رقیب

۲) مقایسه‌ی مدل شکنندگی بقای مخاطره‌های رقیب با حضور متغیرهای کمکی با روش‌های

کلاسیک در این زمینه

۳) برآورد میزان بقای بیماران مبتلا به سرطان کولون و رکتوم به صورت جداگانه توسط

تکنیک‌های کلاسیک

۴) برآورد میزان بقای بیماران مبتلا به سرطان کولون و رکتوم به صورت جداگانه با مدل

مخاطره‌های رقیب و با حضور پارامتر شکنندگی

۵) مقایسه‌ی برآوردهای حاصل از روش‌های کلاسیک و مدل مخاطره‌های رقیب با حضور پارامتر

شکنندگی

۶) مقایسه‌ی بقای بیماران مبتلا به سرطان کولون با بقای بیماران مبتلا به سرطان رکتوم

۷) تعیین ریسک‌فاکتورهای اختصاصی مربوط به میزان بقای بیماران مبتلا به هر یک از

سرطان‌های کولون و رکتوم

## ۳-۱) فرضیه‌ها

۱) مدل شکنندگی بقای مخاطره‌های رقیب با حضور متغیرهای کمکی، کفایت مدل را در مقایسه

با روش‌علت-ویژه‌ی متداول بهبود می‌بخشد.