

ارزیابی مدل‌های پارامتری با برآورد خطای پیش‌بینی به روش اعتبارسنجی متقابل در بررسی بقای بیماران مبتلا به سرطان روده بزرگ

* محمودرضا گوهری: دانشیار، متخصص آمار زیستی، گروه آمار زیستی، مرکز تحقیقات مدیریت بیمارستان، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران. mggohar@gmail.com

احمدرضا باغستانی: استادیار، متخصص آمار زیستی، گروه آمار زیستی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران. baghestani.ar@gmail.com

محمد امین پورحسینقلی: استادیار، متخصص آمار زیستی، مرکز تحقیقات گوارش، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران. amin_phg@yahoo.com

مریم سادات حسینی: کارشناسی ارشد مدیریت خدمات بهداشتی و درمانی، گروه علوم پایه پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی نیشابور، نیشابور، ایران. m_Hosseini801@yahoo.com

* آرزو اروچی: کارشناسی ارشد آمار زیستی، گروه علوم پایه پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی نیشابور، نیشابور، ایران (*نویسنده مسئول). arezoo.orooji23@gmail.com

تاریخ پذیرش: ۹۵/۱/۲۸

تاریخ دریافت: ۹۴/۹/۲۱

چکیده

زمینه و هدف: سرطان کولورکتال شایع‌ترین سرطان دستگاه گوارش می‌باشد. بررسی عوامل مؤثر بر پیش‌بینی زمان بقای این بیماران حائز اهمیت است. هدف از این پژوهش مقایسه مدل‌های پارامتری با برآورد خطای پیش‌بینی به روش اعتبارسنجی متقابل و شناسایی بهترین مدل پارامتری و عوامل مؤثر بر پیش‌بینی زمان بقای بیماران مبتلا به سرطان روده بزرگ است.

روش کار: طی سال‌های ۱۳۸۰ تا ۱۳۸۵ تعداد ۶۱۶ بیمار مبتلا به سرطان روده بزرگ به بیمارستان طالقانی شهر تهران مراجعه نمودند و حداقل ۵ سال پیگیری شدند. برای تعیین عوامل مرتبط با بقای سرطان کولورکتال مدل‌های رگرسیونی وایبل، لگ نرمال و نمایی به داده‌ها برازش داده شد و این مدل‌ها با برآورد خطای پیش‌بینی به روش اعتبارسنجی متقابل با یکدیگر مقایسه شدند و برای این منظور از نرم افزار R و پکیج های `foreach_1.4.1`، `Formula_1.1-1`، `Hmisc_3.12-2`، `iterators_1.0.6`، `pec_2.2.9`، `rms_4.0-0`، `SparseM_0.99` استفاده گردید و سطح معناداری ۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

یافته‌ها: از ۶۱۶ بیمار، ۳۵۷ (۵۸٪) نفر مرد و ۲۵۹ (۴۲٪) نفر زن بودند. ۱۵۵ (۲۵/۲٪) از بیماران فوت کردند که ۶۳/۹٪ آن‌ها مرد بودند. زمان بقای بیماران با عوامل مرحله و شاخص توده بدنی ارتباط داشت ($P < 0.001$). با استفاده از برآورد خطای پیش‌بینی به روش اعتبارسنجی متقابل مدل وایبل بهترین برازش را نشان داد.

نتیجه‌گیری: مدل‌های پارامتری با توزیع‌های مختلف برازش متفاوتی به داده‌های بقا دارند. با استفاده از برآورد خطای پیش‌بینی مدل‌ها می‌توان مدل مناسب را انتخاب نمود. در این پژوهش مدل وایبل کمترین خطا و بهترین برازش را به داده‌ها داشت.

کلیدواژه‌ها: مدل بقای پارامتری، خطای پیش‌بینی، اعتبارسنجی متقابل، سرطان روده بزرگ

مقدمه

در علم پزشکی پیش‌بینی از اهمیت ویژه‌ای برخوردار است و پزشکان باید بتوانند زمان بقای بیماران را پیش‌بینی کنند و متناسب با وضعیت بیمار درمان‌های مناسب را تجویز نمایند. علاوه بر آن پیش‌بینی برای مطلع ساختن بیمار از نتایج بیماری‌اش بسیار مهم است؛ اما حقیقت این است که اختلاف چشم‌گیری بین پیش‌بینی زمان بقای پزشکی و بقای حقیقی وجود دارد و به این علت است که برای بررسی این موضوع باید از مدل‌های آماری استفاده کنیم (۱).

آماردان‌ها از مدل‌ها برای تقریب رابطه‌ای که بین یک مجموعه متغیر کمکی و متغیر موردعلاقه پاسخ است، استفاده می‌کنند و اهداف آن‌ها از ساخت مدل توضیح و پیش‌بینی متغیر پاسخ با استفاده از متغیرهای کمکی می‌باشد. پیش‌بینی در بقا می‌تواند با استفاده از مدل‌های پارامتری مانند وایبل، لگ نرمال و نمایی انجام شود (۲). مدل‌های بقا یا مدل‌های زمان شکست از جمله روش‌های آماری می‌باشند که در آن‌ها متغیر پاسخ زمان رخداد واقعه می‌باشد و مانند تمام روش‌های آماری دیگر هدف آن‌ها آنالیز و پیش‌بینی داده‌هاست، با این تفاوت که در این مدل‌ها متغیر پاسخ می‌تواند سانسور شود و این ویژگی بارز و چالش‌برانگیز داده‌های بقاست که آن‌ها را از سایر مدل‌های آماری مجزا می‌کند (۳).

دقت پیش‌بینی توسط اندازه‌هایی که معمولاً بر اساس توابع زیان است مشخص می‌شود (۴)؛ اما به علت وجود سانسور باید از روش‌هایی مثل جانهدی (Imputation) یا وزن دهی (Weighting) استفاده کرد (۵). مطالعات مختلفی برای تعریف مناسب تابع زیان برای داده‌های بقا انجام شده است که می‌توان به کرن و سیمون (۶)، هندرسون (۲)، گرف و همکارانش (۷)، رشتی و کیدینگ (۳)، هندرسون، جونز و استایر (۸)، توماس گردز و مارتین شوماخر (۹)، جرالد لاولس و یان یوان (۴) اشاره نمود. از کاربردهای عمده تابع زیان بقا، تعیین خطای پیش‌بینی بیماران سرطان است. پیش‌بینی بقای یک بیمار سرطانی، مانند بیمار مبتلا به سرطان کولورکتال، بر نوع درمان، روش معالجه و کیفیت زندگی فرد تأثیرگذار است؛ بنابراین پیش‌بینی صحیح بقای بیماران و اندازه‌گیری دقت پیش‌بینی از مواردی است که انتظار می‌رود مدل‌های آماری قادر به انجام آن باشند.

هدف از این مطالعه برآورد خطای پیش‌بینی با استفاده از شیوه اعتبار سنجی متقابل و مقایسه مدل‌ها با استفاده از این معیار و همچنین شناسایی عوامل مؤثر در پیش‌بینی زمان بقای بیماران مبتلا به سرطان روده بزرگ است.

روش کار

در این مطالعه پرونده ۶۱۶ بیمار مبتلا به سرطان روده بزرگ که طی سال‌های ۱۳۸۰ تا ۱۳۸۵ برای درمان به بیمارستان طالقانی شهر تهران مراجعه نمودند، مورد بررسی قرار گرفت. برای بیماران علاوه بر متغیرهای دموگرافیک شاخص توده بدنی، مرحله بیماری و محل سرطان نیز ثبت شد. زمان از هنگام درمان تا پایان مطالعه یا مرگ به‌عنوان متغیر زمان در نظر گرفته شد. بیماران حداقل به مدت ۵ سال پیگیری شدند. برای تعیین عوامل مرتبط با بقای بیماران مدل‌های وایبل، لگ نرمال و نمایی به داده‌ها برازش داده شد و برای مقایسه پیش‌بینی آن‌ها از برآورد خطای پیش‌بینی به روش اعتبار سنجی متقابل با کنار گذاشتن یک لایه استفاده گردید. در مسائلی که هدف پیش‌بینی است معمولاً با دو مجموعه داده سروکار داریم. ابتدا با استفاده از یک مجموعه داده مدل برازش داده می‌شود و سپس مدل برازش داده شده روی مجموعه داده دیگر آزمایش می‌شود؛ اما در بسیاری از موارد مجموعه داده جدید برای آزمایش مدل وجود ندارد. برای رفع این مشکل از اعتبارسنجی متقابل استفاده شد. اساس این روش تقسیم داده‌هاست. به این صورت است که ابتدا مجموعه داده به v دسته با حجم برابر تقسیم می‌شود، دسته v ام کنار گذاشته می‌شود و برای داده‌های باقی‌مانده مدل برازش داده می‌شود و خطا برآورد می‌شود، سپس آن دسته به داده‌ها اضافه شده و دسته

دیگر کنار گذاشته می‌شود و به همین صورت ادامه می‌یابد. ۷۷ بار خطا برآورد می‌شود و در نهایت میانگین آن‌ها به‌عنوان برآورد خطای پیش‌بینی در نظر گرفته می‌شود. در این مطالعه ۷۷ برابر تعداد افراد بود. به این صورت که یک نفر کنار گذاشته می‌شود، مدل به بقیه داده‌ها برازش داده می‌شود و خطا بر روی آن یک نفر برآورد می‌شود. هر چه خطا کمتر باشد مدل، مدل مناسب‌تری است. مدل پارامتری مدلی است که در آن فرض می‌شود زمان بقا از توزیع شناخته‌شده‌ای پیروی کند. وقتی این مدل‌های پارامتری برازش مناسبی به داده‌ها فراهم نمایند، برآوردهای دقیق‌تری (نسبت به مدل نیمه پارامتری) از کمیت‌های مورد بررسی به دست می‌آید، چرا که این برآوردها مبتنی بر تعداد پارامترهای کمتری است. برای اجرای مراحل فوق از نرم‌افزار R استفاده گردید و سطح معناداری ۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

از ۶۱۶ بیمار، ۳۵۷ (۵۸٪) نفر مرد و ۲۵۹ (۴۲٪) نفر زن بودند. از کل بیماران ۱۵۵ (۲۵/۲٪) نفر فوت کردند که ۶۳/۹٪ آن‌ها مرد بودند. ابتدا با استفاده از آزمون لگ‌رتبه معنی‌داری متغیرهای جنس، سن، محل سرطان، شاخص توده بدنی و مرحله بیماری مورد بررسی قرار گرفت. توزیع بیماران و نتایج آزمون لگ‌رتبه برای این متغیرها در جدول ۱ نشان داده شده است. سپس این متغیرها در مدل‌های مختلف بقا (وایبل، لگ نرمال و نمایی) وارد شده است. نتایج آن در جدول ۲ نشان داده شده است.

جدول ۱- توزیع بیماران و نتایج آزمون لگ‌رتبه برای متغیرهای جنس، سن، محل گسترش تومور، شاخص توده بدنی و مرحله بیماری در بیماران مبتلا به سرطان روده بزرگ استخراج شده از بیمارستان طالقانی

متغیر	تعداد بیماران (درصد)	تعداد مرگ‌ها (درصد)	میانگین زمان بقا (خطای معیار)	p
شاخص توده بدنی				
کمتر از ۲۵	۳۷۰ (۶۰/۱)	۱۱۵ (۳۱/۱)	۱۰۸/۲ (۱۵/۲۳)	<۰/۰۰۱
بیشتر از ۲۵	۲۴۶ (۳۹/۹)	۴۰ (۱۶/۳)	۱۵۷/۱ (۱۳/۵۶)	
محل سرطان				
کولون	۴۲۷ (۶۹/۳)	۹۹ (۲۳/۲)	۱۳۲ (۹/۷۸)	۰/۰۷
رکتوم	۱۸۹ (۳۰/۷)	۵۶ (۲۹/۶)	۱۲۰/۹ (۲۰/۰۴)	
جنس				
زن	۲۵۹ (۴۲)	۵۶ (۲۱/۶)	۱۱۱/۹ (۹/۴۱)	۰/۰۴۵
مرد	۳۵۷ (۵۸)	۹۹ (۲۷/۷)	۱۲۸/۲ (۱۷/۴)	
مرحله				
اولیه	۳۱۲ (۵۰/۶)	۵۹ (۱۸/۹)	۱۶۹/۶ (۱۹/۱)	<۰/۰۰۱
پیشرفته	۳۰۴ (۴۹/۴)	۹۶ (۳۱/۶)	۶۷/۲ (۴/۹۱)	
سن				
کمتر از ۵۰	۲۶۹ (۴۳/۷)	۷۳ (۲۷/۱)	۱۴۷/۳ (۱۷/۹۴)	۰/۷۳۰
بیشتر از ۵۰	۳۴۷ (۵۶/۳)	۸۲ (۲۳/۶)	۸۵/۶ (۶/۳۳)	

جدول ۲- نتایج حاصل از برازش مدل‌های نمایی، وایبل و لگ نرمال در بیماران مبتلا به سرطان روده بزرگ استخراج شده از بیمارستان طالقانی

نام متغیر	نام مدل		وایبل		لگ نرمال	
	ضریب	نسبت بخت	ضریب	نسبت بخت	ضریب	نسبت بخت
شاخص توده بدنی	۰/۹	۲/۴۶	۰/۸	۲/۲۵	۰/۷۸	۲/۱۹
محل سرطان	۰/۱۹	۱/۲۱	۰/۱۶	۱/۱۷	۰/۱۵	۱/۱۶
سابقه خانوادگی	۰/۱	۱/۱۰	۰/۱۱	۱/۱۲	۰/۰۹۵	۱/۱۰
جنس	۰/۱۳	۱/۱۴	۰/۱۲	۱/۱۳	۰/۰۹۸	۱/۱۰
مرحله	۰/۷۵	۲/۱۲	۰/۷۹	۲/۲۲	۰/۶۸	۱/۹۷
باقت شناسی	۰/۱	۱/۱۱	۰/۰۷	۱/۰۸	۰/۲	۱/۲۳

برای هر سه مدل متغیرهای شاخص توده بدنی و مرحله سرطان معنی‌دار شد ($p < ۰/۰۰۱$). پس از آن خطای پیش‌بینی به روش اعتبارسنجی متقابل برای این مدل‌ها محاسبه شد. مقدار خطا برای مدل وایبل ۱/۲۴، مدل لگ نرمال ۱/۴ و مدل نمایی ۱/۲۵ برآورد شد. با توجه به نتایج بهترین مدل (وایبل) نسبت خطر برای افرادی که در مرحله پیشرفته بیماری قرار دارند ۲/۲۵ برابر افرادی است که در مرحله اولیه بیماری هستند. علاوه بر آن نسبت خطر برای افرادی که شاخص توده بدنی آن‌ها کمتر از ۲۵ است ۲/۲۲ برابر افرادی است که شاخص توده بدنی آن‌ها بیشتر از ۲۵ است.

بحث و نتیجه‌گیری

این پژوهش به منظور ارزیابی مدل‌های پارامتری انجام شد و مدل‌ها با برآورد خطای پیش‌بینی به روش اعتبارسنجی متقابل با هم مقایسه شدند. در حالت تک متغیره و با توجه به آزمون لگ رتبه متغیرهای جنس، شاخص توده بدنی و مرحله سرطان معنی‌دار شد اما در حالت چند متغیره تنها متغیرهای شاخص توده بدنی و مرحله سرطان معنی‌دار شدند. مقدار خطای پیش‌بینی به روش اعتبارسنجی متقابل برای مدل وایبل از همه کمتر و این مدل به عنوان بهترین مدل برازش داده شده به این داده‌ها انتخاب شد. با توجه به نتایج مدل رگرسیونی وایبل متغیر جنس معنی‌دار نشد. مطالعه آرتس و دپونت بالا بودن زمان بقای زنان

نسبت به مردان را نشان دادند (۱۰ و ۱۱). و مطالعه ریگلی بیشتر بودن مرگ و میر مردان نسبت به زنان را در این سرطان نشان می‌دهد (۱۲).

در این مطالعه محل سرطان معنی‌دار نشد که در تضاد با مطالعه‌های رای و مگوید است. در آنالیزهای تک متغیره و چند متغیره مرحله بیماری به‌عنوان فاکتور مهمی در پیش‌آگهی بیماران می‌باشد به‌طوری‌که بقای بیماران با بالا رفتن مرحله بیماری کاهش می‌یابد و هر چه مرحله بیماری پایین‌تر باشد، درمان ساده‌تر و راحت‌تر بوده و بقای بیماران بهتر خواهد بود (۱۵). شاخص توده بدنی نیز در این پژوهش هم در حالت تک متغیره و هم چندمتغیره معنی‌دار شد. مطالعه تری این نتیجه را تأیید می‌کند، اما در مطالعه سینق و رواسکو شاخص توده بدنی معنی‌دار نشد. سن زمان تشخیص متغیری است که در مطالعه ملایی به معنادار بودن تأثیر آن اشاره شده است؛ اما در این پژوهش این متغیر معنی‌دار نشد شاید این تناقض به دلیل نقاط برش متفاوت در مطالعات مختلف و ناحیه درگیر سرطان (کولون، رکتوم) باشد. در مطالعه جعفرآبادی (۰۲) که نواحی درگیر به طور مجزا بررسی شده‌اند، سن هنگام تشخیص به‌عنوان یکی از عوامل مهم و تأثیرگذار در زمان بقای این بیماران نشان داده شده است؛ اما آگاه و همکاران در سال ۱۳۸۷ به این نتیجه رسیدند که افزایش سن و مرد بودن از عوامل خطر این سرطان می‌باشد (۲۳). در این پژوهش متغیر سن معنی‌دار نشد، اما در حالت تک متغیره جنس معنی‌دار شد.

پیشنهاد می‌شود از آنجایی که پیش‌بینی زمان بقای بیماران اهمیت زیادی دارد، برای مقایسه مدل‌ها در داده‌های بقا و پزشکی از برآورد خطای پیش‌بینی به روش اعتبار سنجی متقابل استفاده شود و علاوه بر مقایسه مدل‌ها، به مقایسه روش‌های برآورد خطای پیش‌بینی پرداخته شود.

منابع

- Henderson R, Keiding N. Individual survival time prediction using statistical models. *J Med Ethics*; 2005. 31(12):703-6.
- Henderson R. Problems and prediction in survival-data analysis. *Stat Med*; 1995. 14(2):161-84.
- Rosthøjs, Keiding N. Explained variation and predictive accuracy in general parametric statistical models: the role of model misspecification. *Probability, Statistics and Modelling in Public Health*: Springer; 2006. p. 392-404.
- Lawless JF, Yuan Y. Estimation of prediction error for survival models. *Stat Med*; 2010. 29(2):262-74.
- Gerds TA, Schumacher M. Consistent estimation of the expected brier score in general survival models with right-censored event times. *Biom J*; 2006. 48(6):1029-40.
- Korn EL, Simon R. Measures of explained variation for survival data. *Statistics in medicine*; 1990. 9(5):487-503.
- Graf E, Schmoor C, Sauerbrei W, Schumacher M. Assessment and comparison of prognostic classification schemes for survival data. *Statistics in medicine*; 1999. 18(17-18):2529-45.
- Henderson R, Jones M, Stare J. Accuracy of point predictions in survival analysis. *Statistics in medicine*; 2001. 20(20):3083-96.
- Gerds TA, Schumacher M. Efron-type measures of prediction error for survival analysis. *Biometrics*; 2007. 63(4):1283-7.
- Aarts MJ, Lemmens VE, Louwman MW, Kunst AE, Coebergh JWW. Socioeconomic status and changing inequalities in colorectal cancer? A review of the associations with risk, treatment and outcome. *Eur J Cancer*; 2010. 46(15):2681-95.
- Dupont M, Pampalon R, Hamel D. Deprivation and cancer mortality among Quebec women and men, 1994-1998: Institut national de santé publique du Québec; 2004.
- Wrigley H, Roderick P, George S, Smith J, Mullee M, Goddard J. Inequalities in survival from colorectal cancer: a comparison of the impact of deprivation, treatment, and host factors on observed and cause specific survival. *J Epidemiol Community Health*; 2003. 57(4):301-9.
- Wray CM, Ziogas A, Hinojosa MW, Le H, Stamos MJ, Zell JA. Tumor subsite location within the colon is prognostic for survival after colon cancer diagnosis *Dis Colon Rectum*; 2009. 52(8):1359-66.
- Meguid RA, Slidell MB, Wolfgang CL, Chang DC, Ahuja N. Is there a difference in survival between right-versus left-sided colon cancers? *Ann Surg Oncol*; 2008. 15(9):2388-94.
- Moghimi-Dehkordi B, Safaee A. An overview of colorectal cancer survival rates and prognosis in Asia.

World J Gastrointest Oncol; 2012. 4(4):71.

16. Terry MB, Neugut AI, Bostick RM, Sandler RS, Haile RW, Jacobson JS, et al. Risk factors for advanced colorectal adenomas a pooled analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*; 2002. 11(7): 622-9.

17. Singh PN, Fraser GE. Dietary risk factors for colon cancer in a low-risk population. *Am J Epidemiol*; 1998. 148(8):761-74.

18. Ravasco P, Monteiro-Grillo I, Marqués VP, Camilo M. Nutritional risks and colorectal cancer in a Portuguese population. *Nutricionhospitalaria: organo oficial de la Sociedad Espanola de Nutricion Parenteral y Enteral*; 2004. 20(3):165-72.

19. Molaei M, Mansoori BK, Ghiasi S, Khatami F, Attarian H, Zali M. Colorectal cancer in Iran: immunohistochemical profiles of four mismatch repair proteins. *Int J Colorectal Dis*; 2010. 25(1):63-9.

20. Jafarabadi M. Comparison the role of BMI, pathologic stage and hereditary related factors on survival between colon and rectal cancers: frailty competing risks model. *Iranian Journal of Epidemiology*; 2010. 6(3).

21. Agah S, Ghasemi A, Rezaei M, Ashayeri N, Fereshtehnejad S, Mohammad Sadeghi H. Frequency determination of polyps and colorectal tumors among patients who underwent colonoscopy in Shariati hospital. *Razi Journal of Medical Sciences*; 2009. 15(60):13-8.

Evaluation of parametric models with estimation of prediction error by the cross validation method in analyzing survival of colorectal patients.

***Mahmood reza Gohari**, Associate Professor, Iran University of Medical Sciences (*Corresponding author) gohar_ma@yahoo.com

Ahmadreza baghestani, Assistant professor, Shahid beheshti university of medical sciences, baghestani.ar@gmail.com

Mohamad amin Purhosseigholi, Assistant professor, Shahid beheshti university of medical sciences, Amin_phg@yahoo.com

Arezoo Orooji, MSc Student, MSc Student, arezoo.orooji23@gmail.com

Abstract

Background: Many studies have shown that electromagnetic field (EMFs) decrease anxiety. In this study we studied the effect of low frequency electromagnetic fields on decreasing the induced anxiety by histamine in mice.

Methods: 32 male albino mice at the weight of 30gr were classified in 4 groups (n=8), and were injected histamine (5mg/kg) 3 group of them were exposed to electromagnetic field with 25, 50, 75HZ & frequency with intense 250 μ T for 10min before injection. After 5 minutes, anxiety signs in the 3 exposed groups were compared with control group.

Results: Analysis showed a significant increase in OAT (open arm times, $p < 0.001$) in 75 HZ and OAE (open arm entries) in 50 & 75 HZ ($p < 0.005$) as were measured in T-Maze.

Conclusion: EMEs in low frequency can effect on induced anxiety by histamine

Keywords: parametric models, prediction error, cross validation, colorectal cancer