

مقایسه رگرسیون کاکس و مدل‌های پارامتریک در تحلیل بقای بیماران مبتلا به سرطان معده

محمدامین پورحسینقلی^۱، ابراهیم حاجی‌زاده^۲، علیرضا ابدی^۳، آزاده صفایی^۴، بیژن مقیمی دهکردی^۴، محمد رضا زالی^۵

^۱ دانشجوی دکتری آمار زیستی، مرکز تحقیقات بیماری‌های گوارش و کبد، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران

^۲ دانشیار، گروه آمار زیستی، دانشگاه تربیت مدرس، تهران

^۳ استادیار، گروه آمار زیستی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران

^۴ کارشناس ارشد، مرکز تحقیقات بیماری‌های گوارش و کبد، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران

^۵ فوق تخصص گوارش، مرکز تحقیقات بیماری‌های گوارش و کبد، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران

نویسنده رابط: آزاده صفایی، آدرس: تهران، اوین، خیابان یمن، بیمارستان طالقانی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، مرکز تحقیقات بیماری‌های گوارش و کبد، کد پستی ۱۹۸۵۷۱۱۱۵۱،

تلفن: ۰۲۱-۲۲۴۳۲۵۱۷، شماره: ۰۲۱-۲۲۴۳۲۵۱۷، پست الکترونیک: azadesafae@yahoo.com

تاریخ دریافت: ۱۳۸۶/۴/۲۴ پذیرش: ۱۳۸۶/۸/۶

مقدمه و اهداف: در بسیاری از تحقیقات پزشکی، با هدف بررسی توزیع بقای بیماران سرطانی براساس گروه‌بندی‌های دموگرافیک و کلینیکی از رگرسیون کاکس استفاده می‌شود حال آن‌که مدل‌های پارامتریک در برخی شرایط می‌توانند جایگزین مناسبی باشند. هدف از مطالعه حاضر مقایسه کارایی رگرسیون کاکس و مدل‌های پارامتریک در تحلیل بقای بیماران مبتلا به سرطان معده تحت مداوا در بخش گوارش بیمارستان طالقانی تهران است.

روش کار: این تحقیق یک مطالعه گذشته‌نگر بود که از طریق مراجعه به پرونده بیماران مبتلا به سرطان معده که از تاریخ بهمن ۱۳۸۱ لغایت دی ۱۳۸۵ در بخش گوارش بیمارستان طالقانی تهران تحت درمان بودند و از طریق تماس تلفنی، اطلاعات مربوط به بقای بیماران جمع‌آوری شد و مجموعاً اطلاعات ۷۴۶ بیمار به مطالعه وارد شدند. برای بررسی عوامل مؤثر بر بقای بیماران از رگرسیون کاکس و مدل‌های پارامتریک شامل وایبل، نمایی و لگ نرمال استفاده شد و معیار مقایسه کارایی مدل‌ها ملاک آکائیکه بود. کلیه محاسبات با نرم افزار SAS انجام و سطح معنی‌داری ۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

نتایج: نتایج حاصل نشان داد میزان بقا برای بیماران در گروه سنی زیر ۳۵ سال، بیمارانی با تومورهای کوچک و بیمارانی که هنوز دچار متاستاز نشده بودند به طور معنی‌داری بالاتر است ($P < 0/05$) هم‌چنین طبق ملاک آکائیکه، کارایی کاکس و مدل نمایی در آنالیز چند متغیری مشابه بودند اما در آنالیز تک متغیری، جز در مدل مربوط به تحلیل اثر اندازه تومور، مدل‌های پارامتریک از مدل کاکس کارایی بهتری داشتند و در میان آن‌ها مدل لگ نرمال از همه مناسب‌تر به نظر می‌رسید.

نتیجه‌گیری: مدل کاکس و مدل نمایی در آنالیز چند متغیری مشابه بودند و اگر چه در آنالیز تک متغیری یک مدل مشخص به عنوان کاراترین مدل به دست نیامد اما نتایج نشان داد مدل لگ نرمال در میان مدل‌های پارامتریک بهترین برازش را دارد و می‌تواند به عنوان جایگزین کاکس در تحلیل بقای بیماران سرطان معده به کار رود.

واژگان کلیدی: رگرسیون کاکس، مدل پارامتریک، ملاک آکائیکه، سرطان معده

مقدمه

درب‌گیرنده مدل‌های پارامتریک و نیمه پارامتریک باشد. به طور کلی دو مدل رگرسیونی برای بررسی داده‌های سانسور راست وجود دارد. مدل خطرات متناسب کاکس به عنوان یک مدل نیمه

هدف بسیاری از مطالعات پزشکی، بررسی توزیع بقای بیماران سرطانی بر اساس گروه‌بندی‌های دموگرافیک و کلینیکی است. روش‌های آماری بررسی این توزیع و اختلاف‌های آن می‌تواند

$$S(t; x) = \exp \left[- \exp(X'\beta) \int_0^t \lambda_0(u) du \right]$$

این انتگرال، تابع تجمعی مخاطره پایه نامیده می‌شود و روش‌های گوناگونی برای برآورد این تابع وجود دارد (۹). مدل کاکس کاربردی‌ترین روش برای یافتن ارتباط متغیرهای توضیحی با متغیر پاسخ بقا یا هر متغیر پاسخ دیگریست که از راست سانسور شده باشد (۱۰). اگرچه این مدل محدودیت‌هایی نیز دارد. یکی از محدودیت‌های این مدل فرض خطرات متناسب است. به این معنی که میزان مخاطره بین دو یا بیش از دو گروه از متغیر توضیحی بایستی در طول زمان بقا ثابت بماند که فرض، متناسب با تابع تجمعی پایه تعریف شده است.

مدل‌های پارامتریک

بر خلاف مدل کاکس که مدلی نیمه پارامتریک است و فرضیه‌ایی درباره فرم تابع پایه آن وجود ندارد اگر یک فرم پارامتریک مانند توزیع وایبل، گومپرتز، نمایی و ... برای تابع پایه در نظر بگیریم یک مدل پارامتریک خواهیم داشت. برای مثال در رگرسیون نمایی مدل پایه بقا به صورت زیر است:

$$S(t; x, \beta) = \exp \left[- \frac{t}{\exp(\beta_0 + \beta_1 x)} \right]$$

این تابع مخاطره پایه فرضیه‌ایی پارامتریک درباره شکل توزیع بقا دارد. اگر چه این‌گونه مدل‌ها کاربردی‌تر هستند، نیازمند پیش فرض‌های بیشتری هستند. اما اگر این پیش‌فرض‌ها برقرار باشد نتایج حاصل در تحلیل مدل‌ها مناسب‌تر عمل می‌کنند. در این تحقیق از مدل‌های وایبل و نمایی به دلیل فرض ثبات و یکنواختی برای تابع مخاطره پایه و از مدل لگ نرمال به دلیل صفر بودن تابع مخاطره پایه در زمان صفر استفاده کردیم.

معیارهای مقایسه

در این مطالعه برای مقایسه کارایی مدل‌های پارامتریک و نیمه پارامتریک از ملاک آکائیکه (AIC) و میزان تغییرات استاندارد شده پارامترها استفاده شده است. AIC معیاری است که به وسیله آکائیکه (۱۹۷۴) پیشنهاد شد و هدف آن اندازه‌گیری نیکویی برازش مدل برآورد است (۱۱). AIC معیاری است که میزان تعامل بین پیچیدگی مدل و برازش مناسب مدل را اندازه‌گیری می‌کند و اندازه آن هرچه قدر کمتر باشد بهتر است. برای مدل‌های مورد استفاده در این تحقیق AIC از فرمول زیر محاسبه شده است:

$$AIC = -2 * \log(\text{likelihood}) + 2(p + k)$$

پارامتری (۱) و مدل‌های زمان شکست شتابیده به عنوان مدل‌های پارامتریک. بسیاری از مدل‌های استاندارد پارامتریک مانند وایبل، نمایی و لگ نرمال در این گروه از مدل‌ها قرار می‌گیرند.

اگرچه رگرسیون کاکس کاربردی‌ترین مدل در تحلیل بقا است مدل‌های پارامتریک در برخی شرایط می‌توانند مناسب‌تر باشند (۲). اغلب پژوهشگران در فیلد پزشکی بیشتر متمایل به استفاده از مدل‌های نیمه پارامتریک چون کاکس هستند زیرا این مدل‌ها به پیش‌فرض‌های کم‌تری در مقایسه با مدل‌های پارامتریک نیازمندند ولی در برخی شرایط، مدل‌های پارامتریک نسبت به کاکس نتایج بهتری دارند (۳،۴). در مدل‌های پارامتریک معمولاً از روش درست‌نمایی ماکزیمم برای برآورد پارامترهای مجهول استفاده می‌شود و این تکنیک و تفسیر آن برای پژوهشگران آسان‌تر است. همچنین در مدل زمان شکست شتابیده، خطر نسبی دارای تفسیری مشابه نسبت بخت در رگرسیون کاکس است.

سرطان معده دومین علت مرگ در میان سرطان‌ها در جهان است (۵). بروز و میزان مرگ این سرطان در جهان در حال افزایش است (۶) و پیش‌بینی می‌شود تا سال ۲۰۱۰ این سرطان هشتمین عامل مرگ در جهان باشد (۷).

هدف این مطالعه استفاده از رگرسیون کاکس و مدل‌های پارامتریک برای بررسی اثر مشخصات دموگرافیک و کلینیکی بر بقای بیماران مبتلا به سرطان معده است که در بخش گوارش بیمارستان طالقانی تهران تحت درمان بوده‌اند.

روش کار

مدل خطرات متناسب کاکس

رگرسیون کاکس (۱) یک مدل نیمه پارامتریک را برای برازش تابع مخاطره فرض می‌کند که می‌توان متغیرهای توضیحی یا ریسک فاکتورها را به مدل آن اضافه کرد ولی هم‌چنان تابع مخاطره پایه را به عنوان تابعی نامشخص ولی غیرمنفی از زمان ثابت نگاه داشت. تابع مخاطره کاکس برای متغیر توضیحی x تابعی به صورت زیر است:

$$\lambda(t; x) = \lambda_0(t) \exp(X'\beta)$$

براساس مدل فوق، مخاطره پایه $\lambda_0(t)$ تابع مخاطره برای فردی است که مقدار متغیر توضیحی‌اش برابر صفر است. چون فرض نشده که این تابع مخاطره پایه فرمی پارامتریک دارد، مدل کاکس را یک مدل نیمه پارامتریک برای تابع مخاطره گویند. تابع بقای متناسب با این مدل به صورت زیر (۸) خواهد بود:

مذکر بودند، ۲۸۵ بیمار در طول این مدت درگذشتند و ۶۱/۴٪ هم‌چنان زنده بودند یا اطلاعات دقیقی از وضعیت بقای آن‌ها موجود نبود. ۱۱۱ بیمار در زمان تشخیص بیماری کم‌تر از ۴۵ سال سن داشتند، ۳۲۲ نفر (۳۶/۴٪) هنوز به مرحله متاستاز نرسیده بودند و ۹۳ بیمار (۲۶/۶٪) دارای توموری با اندازه بزرگ‌تر از ۳۵ میلی‌متر بودند. براساس آزمون‌های گرافیکی، فرضیه خطرات متناسب برقرار بود. هم‌چنین بررسی نمودار مانده‌های مدل‌های پارامتریک بیانگر برازش مناسب هر سه مدل لگ نرمال، وایبل و نمایی به داده‌ها بود. جداول ۱ و ۲ نتایج حاصل از مدل‌های تک متغیری و چند متغیری را نشان می‌دهد. براساس ملاک آکائیکه، مدل کاکس و نمایی در آنالیز تک متغیری از سایر مدل‌ها، کارا تر به نظر می‌رسند. نتایج حاصل از مدل کاکس و نیز مدل‌های پارامتریک یک اختلاف معنی‌دار بین گروه‌های سنی را گزارش می‌کند ($P < 0.05$) اگر چه میزان مخاطره در مدل کاکس تقریباً مشابه نتایج حاصل در مدل‌های پارامتریک است اما با توجه به معیار آکائیکه، مدل کاکس و نمایی در آنالیز چند متغیری نتایج بهتری دارند. هرچند میزان تغییرات پارامترهای برآورد شده در مدل نمایی کم‌تر از کاکس است. نتایج حاصل از همه مدل‌ها در آنالیز تک متغیری برای اندازه تومور نشان‌دهنده ریسک بالاتر مرگ برای بیمارانی است که اندازه تومور آن‌ها از ۳۵ میلی‌متر بزرگتر است ($P < 0.05$) با توجه به معیار آکائیکه، مدل کاکس در تحلیل نتایج این متغیر کارا تر به نظر می‌رسد ولی نتایج مدل لگ نرمال با کاکس شدیداً مطابقت دارد. در حقیقت مدل لگ نرمال در مقایسه با سایر مدل‌های پارامتریک، کارا ترین مدل است. در آنالیز چند متغیری کارایی کاکس و مدل نمایی مطابق با ملاک آکائیکه و پارامترهای برآورد شده، مشابه هستند اما در آنالیز تک متغیری، جز مدل مربوط به تحلیل اثر اندازه تومور، مدل‌های پارامتریک از

که P تعداد پارامترهای موجود در مدل است و K ضریب ثابتی است که وابسته به نوع مدل به کار رفته می‌باشد و $K=1$ برای مدل نمایی، $K=2$ برای مدل وایبل، لگ لجستیک و لگ نرمال است (۹). هر چه قدر مقدار AIC کم‌تر باشد کارایی مدل بهتر است.

هم‌چنین از میزان تغییرات استاندارد شده پارامترها که به صورت $(\hat{\sigma}_\beta / |\hat{\beta}|)$ محاسبه می‌شود جهت استاندارد کردن پارامترهای برآورد شده روی تغییرات آن استفاده شد. تمامی تحلیل‌ها با نرم افزار SAS انجام شد و ۰/۰۵ به عنوان سطح معنی‌داری در نظر گرفته شد.

مطالعه بقای بیماران مبتلا به سرطان معده

اطلاعات این مطالعه متعلق به یک مطالعه گذشته نگر از ۷۴۶ بیمار مبتلا به سرطان معده است که از تاریخ بهمن ماه ۸۱ تا دی ماه ۸۵ جهت درمان به بخش گوارش بیمارستان طالقانی مراجعه کرده بودند و در بهمن و اسفند ماه ۱۳۸۵ از طریق بازخوانی پرونده‌های آن‌ها و نیز تماس تلفنی، وضعیت بقای آن‌ها بررسی شد مدل خطرات متناسب کاکس برای بررسی اختلاف زمان بقا (براساس ماه) بین زیر گروه‌های سن در زمان تشخیص، جنس، اندازه تومور، و وضعیت متاستاز تومور مورد استفاده قرار گرفت و مدل‌های پارامتریک نیز به عنوان مدل جایگزین به داده‌ها برازش شد و کارایی مدل‌های پارامتریک و نیمه‌پارامتریک با معیار AIC مقایسه شد.

یافته‌ها

مجموعاً ۷۴۶ بیمار مبتلا به سرطان معده به این مطالعه وارد شدند. میانگین سن این بیماران 59.6 ± 12.9 بود، ۷۱٪ بیماران

جدول ۱- نتایج مدل کاکس و مدل‌های پارامتریک در آنالیز چند متغیری بقای بیماران مبتلا به سرطان معده

لگ نرمال		نمایی		وایبل		کاکس		
AIC	Standardized variability	AIC	Standardized variability	AIC	Standardized variability	AIC	Standardized variability	
	۰/۴۲*(RR=۲/۰۱)	۰/۴۸*(RR=۱/۸۰)	۰/۵۳*(RR=۱/۶۰)	۰/۴۸*(HR=۱/۸۰)			وضعیت متاستاز	
	۰/۶۲*(RR=۰/۹۸)	۰/۳۹*(RR=۰/۹۸)	۰/۳۴*(RR=۰/۹۸)	۰/۴۶*(HR=۰/۹۶)			سن در زمان تشخیص	
۷۷۶	۰/۳۶*(RR=۰/۴۹)	۷۴۳	۰/۴۵*(RR=۰/۵۵)	۷۸۰	۰/۴۲*(RR=۰/۵۷)	۷۴۳	۰/۴۴*(HR=۰/۵۴)	اندازه تومور
	۰/۸۴(RR=۰/۷۵)	۱/۲۰(RR=۰/۸۰)	۱/۲۱(RR=۰/۸۳)	۱/۱۱(HR=۰/۷۹)			جنسیت	
	۲/۲۵ (RR=۱/۱۲)	۳/۹۵(RR=۱/۰۷)	۱۰/۲۵(RR=۱/۰۲)	۳/۴۴(HR=۱/۰۸)			وجود سابقه فامیلی سرطان	

* معنی‌دار در سطح ۰/۰۵

جدول ۲- نتایج مدل کاکس و مدل‌های پارامتریک در آنالیز تک متغیری بقای بیماران مبتلا به سرطان معده

لگ نرمال		نمایی		وایل		کاکس		
AIC	Standardized variability	AIC	Standardized variability	AIC	Standardized variability	AIC	Standardized variability	
۱۹۷۸/۰۱۴	(RR=۲/۱۴) ۰/۱۹*	۱۹۹۲/۳۳۸	(RR=۱/۷۳) ۰/۲۴*	۱۹۹۴/۳۲۴	(RR=۱/۷۳) ۰/۲۵*	۲۳۴۶/۲۲۳	*(HR=۱/۸۸) ۰/۲۱	وضعیت متاستاز
۲۶۲۹/۶۷۰	(RR=۰/۸۷) ۱/۳۰*	۲۶۳۶/۳۸۲	(RR=۰/۵۲) ۰/۷۹*	۲۶۳۶/۹۸۲	(RR=۰/۸۰) ۰/۷۲*	۳۲۴۳/۷۰۷	*(HR=۰/۷۸) ۱/۱۶	سن در زمان تشخیص
۱۰۰۳/۸۵۸	(RR=۰/۶۱) ۰/۴۳*	۱۰۰۸/۲۴۸	(RR=۰/۶۵) ۰/۵۴*	۱۰۰۶/۶۸۶	(RR=۰/۶۸) ۰/۵۲*	۱۰۰۱/۸۴۷	*(HR=۰/۶۳) ۰/۴۷	اندازه تومور
۲۵۹۹/۵۲۰	(RR=۰/۹۴) ۲/۳۵	۲۶۰۷/۴۸۰	(RR=۰/۹۷) ۴/۲۶	۲۶۰۸/۶۲۴	(RR=۰/۹۷) ۴/۰۶	۳۲۴۶/۸۱۰	*(HR=۰/۹۷) ۵/۰۸	جنسیت
۲۴۷۹/۸۴۰	(RR=۱/۲۲) ۰/۷۵	۲۴۹۳/۵۳۰	(RR=۱/۰۲) ۰/۷۴	۲۴۹۴/۴۸۰	(RR=۱/۲) ۰/۶۸	۳۰۳۱/۸۵۰	*(HR=۱/۲۰) ۰/۷۸	وجود سابقه فامیلی سرطان

* معنی‌دار در سطح ۰/۰۵

بود و برای مقایسه مدل‌ها از ملاک آکائیکه استفاده شد. در این مطالعه فرض خطرات متناسب برای تمام مدل‌ها برقرار بود و در مدل‌های پارامتریک نیز بررسی نمودار مانده‌ها نشان می‌داد برازش مدل‌ها مناسب بوده است. نتایج نشان دادند که در آنالیز چند متغیری، مدل‌های کاکس و نمایی از سایر مدل‌ها کارا تر بوده و نتایج مشابهی دارند و در آنالیز تک متغیری، برخی نتایج برای هر دو مدل‌های پارامتریک و نیمه پارامتریک مشابه بودند ولی در مجموع مدل‌های پارامتریک کارا تر بوده و از میان آن‌ها نیز مدل لگ نرمال مناسب‌تر به نظر می‌رسید. نتیجه آن‌که اگرچه در پایان نمی‌توان با قاطعیت مدل مشخصی را به عنوان مناسب‌ترین مدل معرفی کرد ولی از میان مدل‌های پارامتریک، مدل لگ نرمال برازش بهتری داشته و می‌تواند در این مثال به عنوان جایگزین کاکس استفاده شود.

یکی از محدودیت‌های مطالعه حاضر بالا بودن درصد سانسور راست بود. برای برازش مناسب مدل‌های پارامتریک بهتر است درصد سانسور راست از ۴۰ الی ۵۰٪ فزونی نکند (۱۳). هرچند درصد سانسور راست در این مطالعه نزدیک به ۶۰٪ بود ولی باز هم مدل‌های پارامتریک، برازش مناسبی داشتند. هم‌چنین محدودیت دیگر این مطالعه برای مدل‌های پارامتریک، وجود برش از راست در افرادی بود که در پایان تاریخ مشخص شده برای پیگیری بقای بیماران مبتلا به سرطان، به مطالعه وارد شده بودند. البته تعداد این افراد کم‌تر از ۱۰٪ کل افراد تحت مطالعه بود. اکاس به این نکته اشاره می‌کند که اگر مقیاس عددی پارامترها خیلی از صفر

مدل کاکس کارایی بهتری دارند و در میان آن‌ها مدل لگ نرمال از همه مناسب‌تر به نظر می‌رسد.

هیچ کدام از مدل‌ها نه در آنالیز تک متغیری و نه در آنالیز چند متغیری اثر معنی‌داری برای جنسیت و سابقه خانوادگی سرطان نشان ندادند و نتایج حاصل برای اثر متاستاز تومور نیز در همه مدل‌ها معنی‌دار بود و نشان می‌داد بیماران که در زمان تشخیص بیماری دچار متاستاز شده بودند از شانس بقای پایین‌تری برخوردار بودند.

بحث

پژوهشگران فیلد پزشکی اغلب تمایل دارند که در تحلیل اثر متغیرهای توضیحی بر بقای بیماران، از مدل خطرات متناسب کاکس به جای مدل‌های پارامتریک مشابه استفاده کنند. یک مطالعه سیستماتیک روی ژورنال‌های سرطان نشان می‌دهد که فقط در ۵٪ از مطالعاتی که در آن‌ها مدل کاکس استفاده شده، پیش‌فرض‌های مورد نیاز این مدل بررسی شده است (۱۲). اگر پیش‌فرض خطرات متناسب برقرار نباشد نتایج مدل کاکس قابل اعتماد نخواهد بود. در نتیجه مدل‌های پارامتریک چون لگ نرمال، وایل و نمایی در چنین وضعیتی می‌توانند انتخاب‌های مناسب‌تری باشند. این مدل‌ها با فرض وجود یک توزیع خاص برای متغیر زمان و بدون نیاز به فرض خطرات متناسب، مدل را برازش می‌دهند.

هدف از این مطالعه، بررسی مقایسه‌ای رگرسیون کاکس و مدل‌های پارامتریک در تحلیل بقای بیماران مبتلا به سرطان معده

کنند و زمانی که فرض خطرات متناسب برقرار نباشد نتایج قابل قبول تری در اختیار محقق قرار دهند. هرچند برای مقایسه‌های دقیق‌تر این مدل‌ها و بررسی اثراتی چون حجم نمونه، درصد سانسور راست و میزان تغییرات در فرض خطرات متناسب یا توزیع زمان بقا، مطالعات شبیه سازی مورد نیاز است.

منابع

1. Cox DR. Regression models and life-table. (With discussion). *Journal of Royal Statistical Society B* 1972; 34:187-220.
2. Lawless JF. Parametric models in survival analysis. In *encyclopedia of Biostatistics*. Armitage P. Colton T. Wiley: New York, 1998; 3254-64.
3. Efron B. The efficiency of Cox's likelihood function for censored data. *Journal of American Statistical Association* 1977; 72: 557-65.
4. Oakes D. The asymptotic information in censored survival data. *Biometrika* 1977; 64: 441-48.
5. Pisani P, Parkin DM, Bray F, Ferlay J. Estimates of the worldwide mortality from 25 cancers in 1990. *Int J Cancer* 1999; 83: 18-29.
6. Toossens IV, Geboers J. Nutrition and gastric cancer. *Nutr Cancer* 1981; 2: 250-61.
7. Murray CJ & Lopez AD. Alternate projections of mortality and disability by cause 1999-2020: global burden of disease study. *Lancet*, 1997; 349: 1498-1504.
8. Lawless, J. *Statistical Models and Methods for Lifetime Data*, New York, 1982, Wiley.
9. Klein J. Moeschberger M. *Survival Analysis: Techniques for Censored and Truncated Data*, 1997; New York, Springer-Verlag.
10. Therneau, T. and Grambsch, P. *Modeling Survival Data: Extending the Cox Model*, 2000; New York, Springer-Verlag.
11. Akaike, Hirotugu. A new look at the statistical model identification. *IEEE Transactions on Automatic Control* 1974; 19: 716-23.
12. Altman DG, De Stavola BL, Love SB, Stepniwska KA. Review of survival analyses published in cancer journals. *British Journal of Cancer* 1985; 72: 511-18.
13. Nardi A, Schemper M. Comparing Cox and parametric models in clinical studies. *Statist Med*, 2003; 22: 3597-610.
14. Nardi A, Schemper M. New residuals for Cox regression and their application to outlier screening. *Biometrics* 1999; 55: 523-29.
15. HRbe J, Ferreira E, Nunez-Anton V. Comparing proportional hazards and accelerated failure time models for survival analysis. *Statist Med* 2002; 21: 3493-510.
16. Stute W. Consistent estimation under random censorship when covariables are present. *Journal of Multivariate Analysis* 1993; 45: 89-103.

بزرگتر باشد نتایج حاصل از مدل‌های پارامتریک در مقایسه با کاکس کارا تر هستند.

ناردی و اسکمپر (۱۳) مدل کاکس و مدل‌های پارامتریک جایگزین را در سه مطالعه بالینی مقایسه کردند. آن‌ها از مانده‌های میزان انحراف از نرمال (۱۴) برای بررسی فرضیات مدل‌های پارامتریک استفاده کردند. در مطالعه ناردی و اسکمپر، مدل وایبل بر اساس معیار میزان تغییرات پارامتر برآورد شده، از سایر مدل‌ها بهتر بود. در مطالعه ما نیز این وضعیت برای رگرسیون نمایی (در آنالیز چند متغیری) و رگرسیون لگ نرمال (در آنالیز تک متغیری) برقرار بود. اربه، فریرا و نونز آنتون در یک شبیه سازی، رگرسیون کاکس و مدل زمان شکست شتابیده را مقایسه کردند (۱۵). آن‌ها از روش پیشنهاد شده استوت (۱۶) که برای برآزش مدل‌های رگرسیون خطی با سانسور راست به کار می‌رود استفاده کردند. نتایج نشان داد چه در وضعیتی که فرض خطرات متناسب برقرار نیست و چه در حالتی که این فرض برقرار است مدل‌های لگ لجستیک، لگ نرمال و مدل استوت از کاکس کارا ترند. آن‌ها همچنین این مقایسه را در مطالعه‌ای پیرامون بقای بیماران مبتلا به سرطان معده انجام دادند که در این مطالعه فرض خطرات متناسب برقرار نبود و نتایج حاصل نشان دهنده برآزش مناسب برای مدل‌های استوت و لگ نرمال با برآوردهای مشابه برای پارامترها بود.

نتیجه گیری

اگرچه برآوردهای مدل کاکس برای پژوهشگران فیلد پزشکی آشنا تر می‌نماید، نتایج حاصل از برآوردهای مدل‌های زمان شکست شتابیده که به صورت خطر نسبی بیان می‌شوند برای این پژوهشگران چندان ناشناخته نیست و تفسیر آن‌ها مشابه میزان مخاطره (HR) در مدل کاکس است. این مدل‌ها به سادگی از طریق روش درست‌نمایی ماکزیمم برآورد می‌شوند و این قابلیت را دارند که اثرات خطی، غیرخطی، وجود روند و اثرات متقابل را نیز بررسی