

Sağkalım Çözümlemesi için Zayıflık Modeli ve Mide Kanseri Hastalarına İlişkin Verilerle Bir Uygulama

Nihal Ata^{1,*} ve Durdu Karasoy¹

¹Hacettepe Üniversitesi, İstatistik Bölümü, 06800 Beytepe, Ankara, Türkiye
* Corresponding author: nihalata@hacettepe.edu.tr

Özet. Sağkalım verileri için en çok kullanılan regresyon modeli Cox regresyon modelidir ve bu model orantılı tehlikeler varsayımına karşı duyarlıdır. Bu varsayımın sağlanmadığı durumlarda farklı sağkalım modellerinin kullanılması önerilmektedir. Bu çalışmada, orantılı tehlikeler varsayımının sağlanmadığı durumda literatürde yer alan zayıflık modeli araştırmacılar tarafından tanıtılmış ve mide kanseri hastalarına ait gerçek veriler kullanılarak modelin uygulanması hedeflenmiştir.

Anahtar Kelimeler. Cox regresyon modeli, orantısız tehlikeler, parametrik regresyon modelleri, zayıflık modeli.

Abstract. The Cox regression model is the most commonly used regression model for survival data and sensitive to proportional hazards. In the violation of proportional hazards, several survival models are suggested. In this study, frailty model was investigated in case of nonproportional hazards and a numerical example which includes a data of stomach cancer patients is done to clarify the model.

Keywords. Cox regression model, nonproportional hazards, parametric regression models, frailty model.

1. Giriş

Sağkalım verileri için en çok kullanılan sağkalım modeli Cox regresyon modelidir ve bu modelin temel varsayımı orantılı tehlikelerdir. Cox regresyon modelinde orantılı tehlikeler (hazards) varsayımı sağlanmıyorsa farklı sağkalım modellerinin kullanımı önerilmektedir. Bu modeller, tabakalandırılmış Cox regresyon modeli, zamana bağlı açıklayıcı değişkenli Cox regresyon modeli, parametrik regresyon modelleri ve zayıflık (frailty) modeli biçiminde sıralanabilmektedir.

Bu çalışmada, orantılı tehlikeler varsayımının sağlanmadığı durumlarda kullanılabilen zayıflık modeli incelenmiştir. Orantılı tehlikeler varsayımını sağlamayan mide

Received January 19, 2011; accepted October 30, 2011.

kanseri hastalarına ait veri kümesi kullanılarak parametrik sağkalım modellerinin ve zayıflık modelinin uygulaması yapılmıştır.

2. Metodoloji

2.1. Orantısız tehlikeler. Cox regresyon modelinin temel varsayımı olan orantılı tehlikeler varsayımı, tehlike oranının zamana karşı sabit olması ya da bir bireyin tehlike fonksiyonunun diğer bireyin tehlike fonksiyonuna orantılı olması anlamına gelmektedir [1]. Bu varsayımın sağlanmaması durumunda Cox regresyon modeli yerine farklı sağkalım modelleri kullanılmaktadır. Bu modellerden biri olan zayıflık modeli, orantısız tehlikeler için kullanılan modellere eşdeğer olarak kullanılabilir [2].

2.2. Zayıflık modeli. Zayıflık modeli ile ilgili ilk çalışmalar Vaupel v.d. [3] tarafından yapılmış ve “zayıflık” kavramı benzer özelliklere sahip bireyler arasında sağkalım sürelerindeki farklılıkları açıklamak için kullanılmıştır. Vaupel v.d. [3] mortalite çalışmalarında ve Lancaster [4] işsizlik sürelerinin modellenmesinde zayıflık modelini kullanmıştır. Daha sonra zayıflık modeli Andersen v.d. [5], Aalen [6], Hougaard [7], Klein ve Moeschberger [8], O’Quigley ve Stare [2] ve Stare ve O’Quigley [9] tarafından incelenmiştir.

Zayıflık modeli, paylaşılmış (shared) ve paylaşılmamış (unshared) zayıflık modelleri olmak üzere ikiye ayrılmaktadır. Paylaşılmamış zayıflık modeli bireyler arasındaki heterojenliği ve paylaşılmış zayıflık modeli ise gruplar arası heterojenliği modellemek için kullanılmaktadır.

2.2.1. Paylaşılmamış zayıflık modeli. Zayıflık modeli, bireyler arasındaki heterojenliği açıklamak için ölçülemeyen rasgele etkiyi (unmeasured random effect) tehlike fonksiyonuna dahil eden bir modeldir [7]. $h(t)$, t zamanındaki tehlike fonksiyonu ve α ölçülemeyen açıklayıcı değişken (zayıflık) olmak üzere zayıflık modeli,

$$h(t/\alpha) = \alpha h(t) \quad (1)$$

biçiminde ifade edilmektedir. Zayıflık teriminin (α) birim ortalamaya ve sonlu varyansa (θ) sahip olduğu varsayılmaktadır.

Zayıflık modeli tehlike fonksiyonu üzerinde gözlemlenemeyen etkiyi (α) açıklamaktadır ve zayıflık terimi üzerindeki koşul Eşitlik (1)’deki gibi verilmektedir. α , birim ortalamaya ve θ varyansına sahip pozitif bir niceliktir. $\alpha > 1$ ’e sahip olan bireylerin

açıklayıcı değişkenler tarafından açıklanamayan nedenlerden dolayı daha fazla zayıf olduğu ve artan başarısızlık riskine sahip olduğu ifade edilir. $\alpha < 1$ 'e sahip olan bireylerin açıklayıcı değişkenler tarafından açıklanamayan nedenlerden dolayı daha az zayıf olduğu ve bu bireylerin daha uzun yaşama eğilimine sahip olduğu belirtilir [10].

Paylaşılmamış zayıflık modelinde bireysel sağkalım fonksiyonu $S(t/\alpha) = [S(t)]^\alpha$ biçimindedir. Burada $S(t)$ standart sağkalım modelinin sağkalım fonksiyonudur. Kitle sağkalım fonksiyonu ise, gözlemlenemeyen α 'lar üzerinden integral alınarak hesaplanır. Zayıflık terimi (α), $g(\alpha)$ olasılık yoğunluk fonksiyonuna sahip ise, kitle ya da koşulsuz sağkalım fonksiyonu Eşitlik (2)'deki gibi verilir:

$$S_\theta(t) = \int_0^\infty [S(t)]^\alpha g(\alpha) d\alpha. \quad (2)$$

Burada verilen θ alt indisi zayıflık teriminin varyansına bağımlılığı vurgulamaktadır. Zayıflık modeli ile ilgili çalışmaların birçoğu zayıflık teriminin dağılımının seçimini içermektedir [6, 9, 11, 12, 13, 14]. Çalışmalarda zayıflık terimi için en çok kullanılan dağılım, gamma ya da ters Gaussian dağılımlarıdır. Bu dağılımların dışında normal ve lognormal dağılım, bileşik Poisson dağılımı kullanılabilir [6, 12, 15].

α , birim ortalama ve θ varyansı ile gamma dağılımına sahip ise, olasılık yoğunluk fonksiyonu ve sağkalım fonksiyonu sırasıyla Eşitlik (3) ve Eşitlik (4)'de verildiği biçimindedir:

$$g(\alpha) = \frac{\alpha^{1/\theta-1} \exp(-\alpha/\theta)}{\Gamma(1/\theta)\theta^{1/\theta}}, \quad (3)$$

$$S_\theta = [1 - \theta \ln S(t)]^{-1/\theta}. \quad (4)$$

α , birim ortalama ve θ varyansı ile ters Gaussian dağılıma sahip ise, olasılık yoğunluk fonksiyonu ve sağkalım fonksiyonu sırasıyla,

$$g(\alpha) = \left(\frac{1}{2\pi\theta\alpha^3} \right)^{1/2} \exp \left[-\frac{1}{2\theta} \left(\alpha - 2 + \frac{1}{\alpha} \right) \right], \quad (5)$$

$$S_\theta(t) = \exp \left[\frac{1}{\theta} (1 - (1 - 2\theta \ln S(t))^{1/2}) \right] \quad (6)$$

biçimindedir [7, 10, 16].

2.2.1.1. Olabilirlik fonksiyonu. Sağkalım fonksiyonu ve tehlike fonksiyonu arasındaki ilişki α üzerinde koşulsuzdur, bu nedenle kitle tehlike fonksiyonu,

$$h_\theta(t) = -\frac{d}{dt} S_\theta(t) [S_\theta(t)]^{-1} \quad (7)$$

biçimindedir. i . gözlem için zaman aralığı $(t_{0i}, t_i]$ olsun. t_i başarısızlık zamanı olmak üzere birey t_i zamanında başarısız olmuşsa $d_i = 1$, t_i zamanında durdurulmuş ise $d_i = 0$ olsun. Buna göre, log-olabilirlik fonksiyonu

$$\begin{aligned} \ln L &= \ln \prod_{i=1}^n \frac{[S_{\theta_i}(t_i)]^{1-d_i} [f_{\theta_i}(t_i)]^{d_i}}{S_{\theta_i}(t_{0i})} \\ &= \prod_{i=1}^n [\ln S_{\theta_i}(t_i) - \ln S_{\theta_i}(t_{0i}) + d_i h_{\theta_i}(t_i)], \quad i = 1, \dots, n \end{aligned} \quad (8)$$

biçimindedir. Burada $h_{\theta_i}(t) = h_{\theta}(t/x_i)$ 'dir [2, 7, 18].

2.2.2. Paylaşılmış zayıflık modeli. Paylaşılmış zayıflık modelinde, zayıflık teriminin grup içinde sabit olduğu varsayılmaktadır ve zayıflık grup içi korelasyonu modellemek için kullanılmaktadır. Bu modellerle ilgili ilk çalışmalar Clayton [11], Clayton ve Cuzick [17] tarafından yapılmıştır. Hougaard [18] Weibull bireysel tehlikeler ile paylaşılmış zayıflık modelini, Whitmore ve Lee [19] üstel bireysel tehlikeler ile ters Gaussian paylaşılmış zayıflık modelini ve Sahu v.d. [20] ise Gibbs örneklemesini kullanarak Bayesci paylaşılmış modelini incelemişlerdir. Pickles v.d. [13] ve Yashin v.d. [21] ise çalışmalarında paylaşılmış zayıflık modelini aynı grup içindeki gözlemler arasında farklı fakat ilişkili zayıflık terimlerine izin verecek biçimde geliştirmişlerdir.

Bu model, bireylerin aynı zayıflık terimini paylaşmalarına izin vermektedir. Aynı zayıflık terimini paylaşmak, bireyler arasındaki bağımlılığı ortaya çıkarmaktadır. n gruptan oluşan bir veri için

$$h_{ij}(t/\alpha_i) = \alpha_i h_{ij}(t), \quad j = 1, 2, \dots, n_i \quad (9)$$

biçimindedir. n_i , i . gruptaki birey sayısını göstermekte ve $h_{ij}(t) = h(t/x_{ij})$ biçimindedir. i . gruptaki herhangi bir birey için, standart tehlike fonksiyonu paylaşılmış zayıflık α_i ile çarpılmaktadır. Bu durumda koşulsuz sağkalım fonksiyonu ise,

$$S_{ij}(t/\alpha_i) = [S_{ij}(t)]^{\alpha_i} \quad (10)$$

biçimindedir [7, 10, 16].

2.2.2.1. Olabilirlik fonksiyonu. n grup sayısını göstermek üzere her bir gruptaki birey sayısı n_i ($j = 1, \dots, n_i$, $i = 1, \dots, n$) olmak üzere i . gruptaki j . birey için başlangıç zamanı, bitiş zamanı ve başarısız ya da durdurulmuş olması $(t_{0ij}, t_{ij}, d_{ij})$

ile gösterilsin. Bu durumda olabilirlik fonksiyonu,

$$L_{ij}(\alpha_i) = \frac{S_{ij}(t_{ij}/\alpha_i)}{S_{ij}(t_{0ij}/\alpha_i)} [h_{ij}(t_{ij}/\alpha_i)]^{d_{ij}} = \left[\frac{S_{ij}(t_{ij})}{S_{ij}(t_{0ij})} \right]^{\alpha_i} [\alpha_i h_{ij}(t_{ij})]^{d_{ij}} \quad (11)$$

biçimindedir. $D_i = \sum_{j=1}^{n_i} d_{ij}$ olursa, i . grup için olabilirlik fonksiyonu

$$L_i(\alpha_i) = \alpha^{D_i} \prod_{j=1}^{n_i} \left[\frac{S_{ij}(t_{ij})}{S_{ij}(t_{0ij})} \right]^{\alpha_i} [h_{ij}(t_{ij})]^{d_{ij}} \quad (12)$$

biçimindedir.

α_i 'ye göre integral alınarak i . grup olabilirlik fonksiyonu

$$L_i = \int_0^{\infty} L_i(\alpha_i) g(\alpha_i) d\alpha_i \quad (13)$$

biçiminde hesaplanır. Zayıflık terimi gamma dağılımına sahip ise L_i aşağıdaki gibi hesaplanır:

$$L_i = \left[\prod_{j=1}^{n_i} [h_{ij}(t_{ij})]^{d_{ij}} \right] \frac{\Gamma(1/\theta + D_i)}{\Gamma(1/\theta)} \theta^{D_i} \left[1 - \theta \sum_{j=1}^{n_i} \ln \frac{S_{ij}(t_{ij})}{S_{ij}(t_{0ij})} \right]. \quad (14)$$

Zayıflık terimi ters Gaussian dağılımına sahip ise, L_i 'nin hesaplanması daha karmaşıktır (BesselK fonksiyonunu içermektedir) [7, 10, 16].

3. Uygulama

Bu çalışmada, Hacettepe Üniversitesi Biyoistatistik Ana Bilim Dalı'ndan temin edilmiş ve Cox regresyon çözümlemesi yapılmış olan bir çalışmada kullanılan mide kanseri hastalarına ait veriler ele alınmıştır [22]. Burada amaç, bu verilerin tıbbi yorumları değil, zayıflık modelinin sağkalm verilerine uygulanabilirliğini göstermektir. Bu amaçla 106 hasta bilgisi kullanılarak, mide kanseri hastalarının sağkalm sürelerini etkileyen faktörler sağkalm çözümlemesi yöntemleri kullanılarak belirlenmeye çalışılmıştır. Hastaların ölümü başarısızlık olarak ifade edilmiştir. Çalışma süresinin sonunda başarısızlık ile karşılaşmayan hastalar ise durdurulmuş olarak tanımlanmıştır. Hastaların başarısızlık ya da durdurma süreleri sağkalm süresi (min=1 ay, max=67 ay) olarak alınmıştır.

Hastaların izlenme süresi sona erdiğinde 106 hastadan 67'sinde (%63.2) başarısızlık ve 39'unda (%36.8) durdurma gözlenmiştir. Uygulamada yaş, kemoterapi, patolojik evre, cinsiyet, metastaz, sigara içme, alkol, ülser tedavisi, aile öyküsü, tümör boyutu,

kas eksilmesi ve radyoterapi değişkenleri çözümlenmeye alınmıştır. Bu değişkenler ve değişkenlerin düzeyleri Tablo 1’de verilmiştir.

TABLO 1. Mide kanseri verisi için kullanılan değişkenler ve düzeyleri.

Değişken	Değişken Düzeyleri	Toplam Olay Sayısı (%)	Başarısız Olay Sayısı	Durdurulmuş Olay Sayısı
Yaş		56.68 ± 1.2		
Kemoterapi	Yok	11 (%10.4)	1 (%2.6)	10 (14.9)
	Var	95 (%89.6)	38 (%97.4)	57 (85.1)
Patolojik Evre	1	14 (%13.2)	2 (%5.1)	12 (%17.9)
	2	23 (%21.7)	6 (%15.4)	17 (%25.4)
	3	69 (%65.1)	31 (%79.5)	38 (%56.7)
Cinsiyet	Kadın	33 (%31.1)	12 (%30.8)	21 (%31.3)
	Erkek	73 (%68.9)	27 (%69.2)	46 (%68.7)
Metastaz	Yok	74 (%69.8)	16 (%41.0)	58 (%89.6)
	Var	32 (%30.2)	23 (%59.0)	9 (%13.4)
Sigara İçme	Yok	54 (%50.9)	20 (%51.3)	34 (%50.7)
	Var	52 (%49.1)	19 (%48.7)	33 (%49.3)
Alkol	Yok	94 (%88.7)	35 (%89.7)	59 (%88.1)
	Var	12 (%11.3)	4 (%10.3)	8 (%11.9)
Ülser Tedavisi	Yok	61 (%57.5)	25 (64.1)	36 (53.7)
	Var	45 (%42.5)	14 (35.9)	31 (46.3)
Aile Öyküsü	Yok	79 (%74.5)	27 (%69.2)	52 (%77.6)
	Var	27 (%25.5)	12 (%30.8)	15 (%22.4)
Tümör Boyutu	1	27 (%25.5)	5 (%12.8)	22 (%32.8)
	2	79 (%74.5)	34 (%87.2)	45 (%67.2)
Kas Eksilmesi	Yok	102 (%96.2)	37 (%94.9)	65 (%97.0)
	Var	4 (%3.8)	2 (%5.1)	2 (%3.0)
Radyoterapi	Yok	34 (%32.1)	14 (%35.9)	20 (%29.9)
	Var	72 (%67.9)	25 (%64.1)	47 (%70.1)

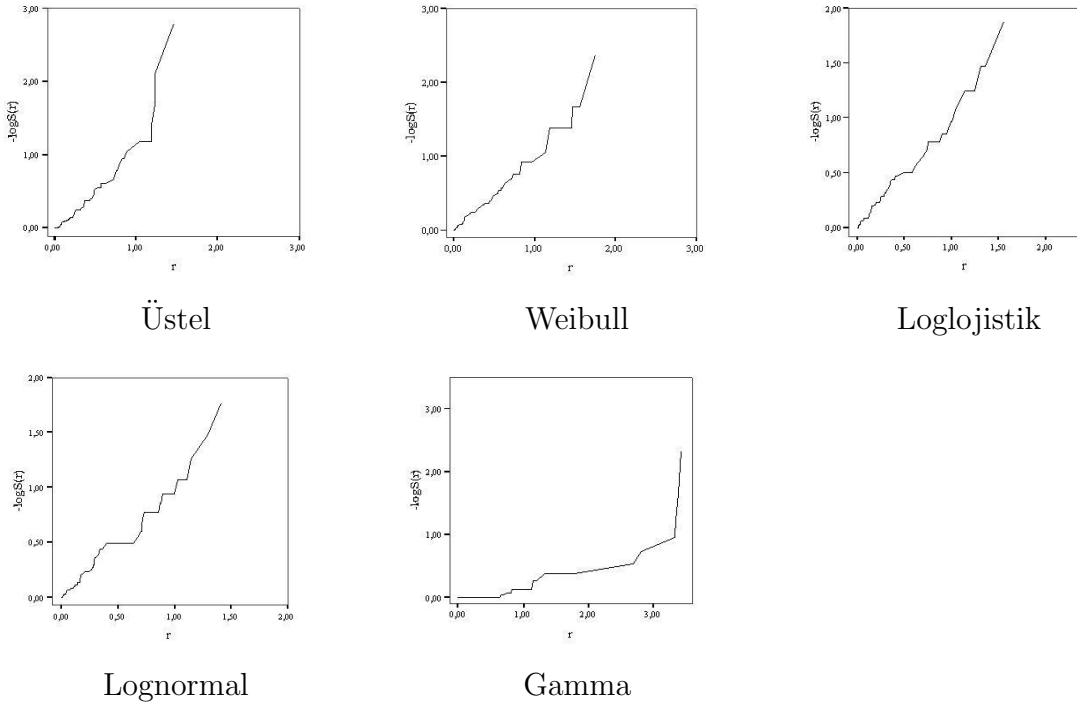
Çalışmada SAS 9.1 paket programının SAS/LIFETEST, SAS/PHREG, SAS/LIFEREG alt modülleri ve STATA 8 paket programı kullanılmış ve mide kanseri verisi için Cox regresyon modeli, parametrik regresyon modelleri ve zayıflık modeli ile çözümlenme yapılmıştır.

Çalışmada öncelikle orantılı tehlikeler varsayımının sağlanıp sağlanmadığı Schoenfeld artıkları ile sağkalım sürelerinin rankı arasındaki korelasyon testi kullanılarak incelenmiş ve metastaz değişkeni için orantılı tehlikeler varsayımının sağlanmadığı görülmüştür ($p = 0.0001$). Buna göre klasik Cox regresyon modeli yerine parametrik regresyon modelleri ya da zayıflık modelinin veri için daha uygun olacağı düşünülerek bu modeller incelenmiştir.

Parametrik regresyon modellerinde uyum iyiliği Cox-Snell artıkları kullanılarak incelenmektedir. $\hat{S}_R(r)$, $S_R(r)$ ’nin Kaplan-Meier tahmin edicisidir. Cox-Snell artığı r_i

ve Cox-Snell artığının sağkalım fonksiyonunun Kaplan-Meier tahmin edicisi $\hat{S}_R(r)$ olmak üzere r_i 'nin $-\log \hat{S}_R(r)$ 'ye karşı grafiği bir eğim ve sıfır kesişim ile düz bir doğru ise parametrik modelin ilgilenilen veri kümesi için uygun olduğu sonucuna ulaşılır [14].

Mide kanseri verisi için her bir dağılıma ait Cox-Snell artıkları elde edilmiş ve Cox-Snell artık grafikleri Şekil 1'de verilmiştir.



ŞEKİL 1. Parametrik sağkalım modellerinden elde edilen Cox-Snell artık çizimleri.

Cox-Snell artık grafiklerine göre lognormal regresyon modelinin veri kümesi için uygun olduğu söylenebilir ancak kesin olarak uygun parametrik regresyon modeline karar verilebilmek için model karşılaştırma kriterleri de kullanılmıştır. Çalışma kapsamında üstel, Weibull, loglojistik, lognormal ve gamma parametrik regresyon modellerine ait $-2 \log L$, Akaike bilgi kriteri (AIC) ve Bayesci bilgi kriteri (BIC) elde edilmiştir. Veri kümesi için gamma regresyon modeli sonuçları yakınsama sağlanmadığından elde edilememiştir. Diğer modellere ait sonuçlar Tablo 2'de verilmiştir.

TABLO 2. Parametrik regresyon modelleri için model karşılaştırma kriterleri.

Parametrik Regresyon Modeli	$-2 \log L$	AIC	BIC
Üstel	168.61	198.61	194.94
Weibull	160.64	192.64	186.97
Loglojistik	60.14	192.14	186.47
Lognormal	158.80	190.80	185.13

En küçük $-2 \log L$, AIC ya da BIC değerine sahip model lognormal regresyon modeli olduğundan veri kümesi için bu modelin kullanılmasının uygun olacağı görülmektedir. Buna göre lognormal regresyon modeli için elde edilen sonuçlar Tablo 3'te verilmiştir.

TABLO 3. Lognormal regresyon çözümlemesinin sonuçları.

Değişken	α	Std. Hata	%95 Güven Aralığı	z	p-değeri
Sabit	5.22	0.93	(3.39,7.05)	5.60	0.000
Kemoterapi	-0.74	0.72	(-2.15,0.67)	-1.02	0.305
Patolojik Evre	-0.17	0.68	(-1.50,1.17)	-0.25	0.806
	-0.54	0.80	(-2.11,1.04)	-0.67	0.504
Cinsiyet	0.18	0.37	(-0.55,0.90)	0.48	0.635
Yaş	0.00	0.01	(-0.03,0.02)	-0.32	0.747
Metastaz	-0.60	0.27	(-1.12,-0.08)	-2.26	0.024
Sigara İçme	-0.36	0.33	(-1.01,0.28)	-1.11	0.268
Alkol	0.17	0.44	(-0.69,1.03)	0.39	0.693
Ülser Tedavisi	0.48	0.28	(-0.07,1.02)	1.72	0.085
Aile Öyküsü	-0.63	0.31	(-1.23,-0.02)	-2.03	0.043
Tümör Boyutu	-0.46	0.56	(-1.57,0.64)	-0.83	0.408
Kas Eksilmesi	-1.31	0.67	(-2.62,-0.01)	-1.97	0.049
Radyoterapi	0.49	0.30	(-0.09,1.08)	1.64	0.100
Ölçek	0.94	0.12	(0.74,1.20)		

Tablo 3'teki p değerleri incelendiğinde metastaz, aile öyküsü ve kas eksilmesi değişkenlerinin başarısızlığı etkileyen önemli risk faktörleri olduğu %95 güven düzeyinde söylenebilmektedir. Metastazı olmayan hastaların ortalama sağkalım süresi metastazlı olan hastalara göre yaklaşık 1.82 kat ($\exp(0.60) = 1.82$) daha fazladır. Aile öyküsü olmayan hastaların ortalama sağkalım süresi aile öyküsü olan hastalara göre 1.88 ($\exp(0.63) = 1.88$) kat daha fazladır. Kas eksilmesi olmayan hastaların ortalama sağkalım süresi kas eksilmesi olan hastalara göre 3.71 ($\exp(1.31) = 3.71$) kat daha fazladır.

Tehlike fonksiyonunda gözlemlenemeyen faktörlerden açığa çıkan bireysel farklılıkların orantısız tehlikelere neden olabileceği düşünülerek zayıflık modeli mide kanseri verisi için kullanılabilir. Uygun bulunan lognormal regresyon modeli dikkate alınarak

ve zayıflık terimi için ters Gaussian dağılımı kullanılarak lognormal zayıflık modeli elde edilmiş ve sonuçlar Tablo 4'te verilmiştir.

TABLO 4. Lognormal zayıflık modeli sonuçları.

Değişken	β	Std. Hata	%95 Güven Aralığı	z	p-değeri
Sabit	4.63	0.70	(3.25,6.00)	6.58	0.00
Kemoterapi	-0.96	0.49	(-1.93,0.00)	-1.95	0.06
Patolojik Evre	0.20	0.50	(-0.77,1.17)	0.40	0.69
	-0.45	0.61	(-1.64,0.75)	-0.73	0.46
Cinsiyet	0.23	0.37	(-0.49,0.95)	0.63	0.53
Yaş	-0.01	0.01	(-0.03,0.0)	-1.77	0.08
Metastaz	-0.15	0.28	(-0.69,0.40)	-0.52	0.60
Sigara İçme	-0.53	0.28	(-1.09,0.03)	-1.87	0.06
Alkol	0.44	0.36	(-0.27,1.15)	1.22	0.22
Ülser Tedavisi	0.54	0.26	(0.02,1.05)	2.02	0.04
Aile Öyküsü	-0.46	0.28	(-1.00,0.08)	-1.65	0.10
Tümör Boyutu	-0.74	0.47	(-1.66,0.19)	-1.56	0.12
Kas Eksilmesi	-1.34	0.60	(-2.51,-0.16)	-2.23	0.03
Radyoterapi	0.82	0.37	(0.09,1.54)	2.21	0.03
\ln_p	-1.18	0.83	(-2.81,0.44)	-1.43	0.15
\ln_θ	3.36	2.15	(-0.85,7.57)	1.56	0.12
p	0.31	0.25	(0.06,1.56)		
θ	28.79	61.81	(0.43,1936.11)		
θ 'nın olabilirlik oran testi: $p= 0.009$					

Tablo 4'teki p değerleri incelendiğinde ülser tedavisi, kas eksilmesi ve radyoterapi değişkenlerinin başarısızlığı etkileyen önemli risk faktörleri olduğu %95 güven düzeyinde söylenebilmektedir. Ülser tedavisi gören hastaların ortanca sağkalım süresi ülser tedavisi görmeyen hastalara göre 1.72 ($\exp(0.54) = 1.72$) kat daha fazladır. Kas eksilmesi olmayan hastaların ortanca sağkalım süresi kas eksilmesi olan hastalara göre 3.82 ($\exp(1.34) = 3.82$) kat daha fazladır. Radyoterapi gören hastaların ortanca sağkalım süresi radyoterapi görmeyen hastalara göre 2.27 ($\exp(0.82) = 2.27$) kat daha fazladır.

Zayıflık terimi θ 'nın modele dahil edilip edilmemesine karar vermek için olabilirlik oran testi kullanılmış ve ki-kare değeri 5.64 ve p -değeri 0.009 bulunmuştur. Buradan zayıflık teriminin model üzerinde etkisi olduğu ve modele dahil edilmesi gerektiği sonuçlarına ulaşılmıştır. Buna göre lognormal regresyon modeli yerine lognormal zayıflık modelinin veri kümesi için kullanılmasının daha uygun olduğu söylenebilmektedir.

Çalışmada incelenen mide kanseri verisi için Akaike bilgi kriteri değerleri karşılaştırıldığında lognormal zayıflık modelinin (AIC=185.13), lognormal regresyon modeline (AIC=190.80) ve Cox regresyon modeline (AIC=317.68) göre daha uygun olduğu sonucuna ulaşılmıştır. Orantısız tehlikelerin olması durumunda birimler/bireyler arasındaki gözlemlenemeyen farklılıkları modele dahil eden zayıflık modelinin Cox regresyon modeline göre daha iyi sonuç verdiği görülmektedir.

4. Sonuç

Bu çalışmada orantısız tehlikeler durumunda kullanılan zayıflık modeli incelenmiş ve mide kanseri hastalarına ait veri kümesi ile parametrik regresyon modelleri ile zayıflık modelinin kullanımı ele alınmıştır. İncelenen veri kümesi için zayıflık modeli Cox regresyon modeline göre daha uygun sonuçlar vermiştir. Buna göre sağkalım verilerinin analizinde orantılı tehlikeler varsayımı incelendikten sonra kullanılacak sağkalım modeline karar verilmelidir. Orantılı tehlikeler varsayımı sağlanıyorsa Cox regresyon modeli, sağlanmıyorsa ve sağkalım süresinin ya da parametrik regresyon modelinde hata teriminin dağılımına ilişkin bilgi olması durumunda ise dağılıma uygun parametrik regresyon modellerinin ya da birimler/bireyler arasındaki heterojenliğin önemli olması durumunda da zayıflık modelinin kullanılmasının daha uygun sonuçlar vereceği yorumu yapılabilmektedir.

Kaynaklar

- [1] T. M. Therneau and P. M. Grambsch, *Modelling Survival Data: Extending the Cox Model*, Springer, New York 2000.
- [2] J. O'Quigley and J. Stare, Proportional hazards models with frailties and random effects, *Statistics in Medicine* **21** (2002), 3219–3233.
- [3] J. W. Vaupel, K. Manton and E. Stallard, The impact of heterogeneity in individual frailty on the dynamics of mortality, *Demography* **16** (1979), 439–454.
- [4] T. Lancaster, Econometric methods for the duration of unemployment, *Econometrica* **47** (1979), 939–956.
- [5] P. K. Andersen, O. Borgan, R. D. Gill and N. Keiding, *Statistical Models Based On Counting Processes*, Springer Verlag, New York 1993.
- [6] O. O. Aalen, Effects of frailty in survival analysis, *Statistical Methods in Medical Research* **3** (1994), 227–243.
- [7] P. Hougaard, Frailty models for survival data, *Lifetime Data Analysis* **1** (1995), 255–273.
- [8] J. P. Klein and M. L. Moeschberger, *Multivariate Survival Analysis, Survival Analysis Techniques For Censored And Truncated Data*, Springer, New York 1997.

- [9] J. Stare and J. O'Quigley, Fit and frailties in proportional hazards regression, *Biometrical Journal* **46** (2004), 157–164.
- [10] R. G. Gutierrez, Parametric frailty and shared frailty survival models, *The Stata Journal* **2** (2002), 22–44.
- [11] D. Clayton, A model for association in bivariate life tables and its applications in epidemiological studies of familial tendency in chronic disease incidence, *Biometrika* **65** (1978), 141–151.
- [12] P. Hougaard, Survival models for heterogeneous populations derived from stable distributions, *Biometrika* **73** (1986), 387–396.
- [13] A. Pickles, R. Crouchley, E. Simonoff, L. Eaves, J. Meyer, M. Rutter, J. Hewitt and J. Silberg, Survival models for developmental genetic data: age of onset of puberty and antisocial behavior in twins, *Genetic Epidemiology* **11** (1994), 155–170.
- [14] E. T. Lee and J. W. Wang, *Statistical Methods for Survival Data Analysis*, Wiley & Sons, New York 2003.
- [15] O. O. Aalen, Modelling heterogeneity in survival analysis by the compound poisson distribution, *Annals of Applied Probability* **2** (1992), 951–972.
- [16] D. Collett, *Modelling Survival Data in Medical Research*, Chapman & Hall, New York 2003.
- [17] D. Clayton and J. Cuzick, Multivariate generalizations of the proportional hazards model (with discussion), *Journal of the Royal Statistical Society, Series A* **148** (1985), 82–117.
- [18] P. Hougaard, A class of multivariate failure time distributions, *Biometrika* **73** (1986), 671–678.
- [19] G. A. Whitmore and M. L. T. Lee, A multivariate survival distribution generated by an inverse Gaussian mixture of exponentials, *Technometrics* **33** (1991), 39–50.
- [20] S. K. Sahu, D. K. Dey, H. Aslanidou and D. Sinha, A Weibull regression model with gamma frailties for multivariate survival data, *Lifetime Data Analysis* **3** (1997), 123–137.
- [21] A. I. Yashin, J. W. Vaupel and I. A. Iachine, Correlated individual frailty: an advantageous approach to survival analysis of bivariate data, *Mathematical Population Studies* **5** (1995), 145–159.
- [22] E. Akkaya, *Mide Kanseri Verileri İçin Cox Regresyon Çözümlemesi*, Rapor, Hacettepe Üniversitesi Fen Fakültesi İstatistik Bölümü, İleri İstatistik Projeleri, Ankara 2008.

