

COX'S REGRESYON MODELİ İLE LARENKS KANSERLİ HASTALARDA YAŞAM SÜRELERİNE ETKİ EDEN FAKTÖRLERİN İNCELENMESİ ÜZERİNE BİR ARAŞTIRMA

Öğr. Gör. Dr. S. Kenan KÖSE*

ÖZET

Bu Araştırmada, Ocak 1986-Aralık 1993 tarihleri arasında, Ankara Numune Hastanesi KBB Kliniğince tanı koyulan ve evrelendirmesi yapılan 178 larenks kanserli hasta örneklem grubunu oluşturmaktadır. Araştırma kapsamına, bireylerde başarısızlığa (ölüm) etki ettiği düşünülen; yaş, cinsiyet, patolojik sınıflama, tümör yerleşim yeri, T stage, lenf nodu tutulumu, metastaz durumu, nüks durumu, cerrahi müdahale durumu, verilen radyoterapi dozu ve hastalık evresi değişkenleri ele alınmıştır. Cox Orantılı Hazard Modeli uygulanarak, başarısızlığa istatistiksel olarak anlamlı derecede etki eden değişkenler belirlenmiştir.

Yapılan analiz sonucunda; T stage = 4 olan hastalarda 3.06 kat, hastalık evresi ≥ 3 olanlarda 8.59 kat, metastaz olanlarda 2.71 kat, radyoterapi dozu ≤ 5000 cGy uygulananlarda 2.19 kat, nüks görülenlerde 1.95 kat, lenf nodu tutulumu olanlarda 1.45 kat, patolojisi adeno kanser olanlarda 2.75 kat daha fazla ölüm riski taşıdıkları tesbit edilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Yaşam analizi, cox orantılı hazard modeli, kısmi olabilirlik fonksiyonu, uyum iyiliği testi.

A STUDY MADE BY COX'S REGRESSION MODEL: THE FACTORS THAT EFFECT THE SUNVIVAL OF PATIENTS WITH CARYNX CANCER

ABSTRACT

This study was conducted with the sample group of 178 larynx cancer cases diagnosed in

Ankara Numune Hospital, Otorkina laryngology Clinic during the period January 1986-December 1993. The factors effecting the failure (death) of the cases; age, sex, pathological grade, localization, T stage, lymphatic node occlusion, metastasis, recurrence, surgical approaches, dose of radiotherapy and stage of the disease itself were evaluated. Cox Proportional Hazard Model was the choice of statistical method by which the parameters significantly effecting the failure were determined.

Results of the final analysis; the relative risks are estimated to be 3.06 times for a patient whose T stage = 4, 8.59 times for a patients whose stage of disease ≥ 3 , 2.71 times for a patient with metastasis, 2.19 times for a patient given radiotherapy dose ≤ 5000 cGy, 1.95 times for a patient with recurrence, 1.45 times for a patient with lymphatic node occlusion, 2.75 times for a patient with adeno carcinoma.

Key Words: Survival analysis, cox proportional hazard model, partial likelihood function, goodness of fit test.

Canlılarda, başarısızlık yada ölüm zamanının istatistiksel çözümlemesine ilişkin çalışmalar, sigorta şirketleri tarafından yaşam tablosu yapımıyla başlamıştır. Bu çalışmalar daha sonra geliştirilerek başarısızlık modeli yada hazard modeli olarak adlandırılan genel modellerle, herhangi bir olayın olma ya da gözlemlene zamanının çözümlenmesinde kullanılmıştır. Bir birimin başarısızlığına, zamanın etkisi olduğu kadar birimin sahip

* Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik Anabilim Dalı, Ankara.

olduğu özelliklerinde etkisi vardır. Bu özelliklerin hazard modeline etkileri daha önce araştırılmamış iken Cox'un 1972 yılında yayınladığı makalesi hazard modeli çalışmalarına yeni bir boyut kazandırmıştır (1). Cox'un hazard modeli genel olarak;

şeklinde dir. Burada, $\lambda_0(t)$ temel hazard fonksiyonu, keyfi bir fonksiyondur. $\Psi(z;\beta)$ ise birimlerin özelliklerini yansıtan Z vektörünün hazard fonksiyonu üzerindeki çarpımsal etkisini belirleyen bir fonksiyondur. Regresyon modeline benzediğinden;

$$\lambda(t; z) = \lambda_0(t) e^{z\beta} \quad (1.2)$$

hazard fonksiyonuna "Cox Regresyon Modeli" yada "Orantılı Hazard Modeli (Cox Proportional Hazard Model)" adı verilmektedir (2).

Bilinen regresyon modellerinde bağımsız değişkenlerin modele katkısının yüksek olması gereklidir. Genellikle modele katkısı düşük olan değişkenler model dışında bırakılır. Ayrıca kesikli değişkenler modele katıldığında, modelde sapmalar görülür ve tahmin denkleminin hatası yüksek olur. Bu, Cox regresyon modeli için geçerli değildir (3).

Yaşam analizinde, her biri için genellikle başarısızlık olarak adlandırılan bir nokta olayı olan bireyler grubu ya da grupları ile ilgilenilir. Başarısızlık belirli bir zaman sonunda oluşur. Buna başarısızlık zamanı (Failure time) adı verilir. Başarısızlık, herhangi bir nesne için ancak bir kez belirebilir. Çalışma bitiminde başarısızlık süresini tamamlamamış gözlem, durdurulmuş (censored) olarak adlandırılır. Başarısızlık ve durdurma bir nokta olaydır.

Yaşama Fonksiyonu (S(t))

Bir birimin yaşama süresinin t'den büyük olması olasılığıdır.

Hazard Fonksiyonu $\lambda(t)$

T zamanına kadar yaşayan bir birimin (t+Δt) aralığında yaşamının sona ermesi riskidir.

Kısmi Olabilirlik Fonksiyonu

Formül 1.2.'de verilen denklem için β katsayılarının tahmininde kullanılan bir olabilirlik fonksiyonudur.

n genişliğinde örnekleme $t_1 < t_2 < \dots < t_k$ başarılsızlık zamanları z_i t_i deki A_i t_i 'de başarısızlık gözlemlenen birey sayısını, B_i t_i 'deki başarısız ve durdurulmuş tüm bireyleri gösterdiği varsayıldığında, olabilirlik fonksiyonu;

$$L = \prod_{i=1}^k P(A_i / B_i) \prod_{i=1}^{k+1} P(B_i / B_{i-1}, A_{i-1}) \quad 1.3$$

şeklinde dir. Burada, A_0 ve B_0 , 0 zamanındaki durumu, B_{k+1} , ∞ zamandaki durumu göstermektedir. Buradan hazard fonksiyonu,

$$P(A_i / B_i) = \lambda(t_i, z_i) \quad 1.4$$

şeklinde dir. Hazard cinsinden, olabilirlik fonksiyonu,

$$L(\beta) = \prod_{i=1}^t \frac{e^{z_i \beta}}{\sum_{i \in R_t} e^{z_i \beta}} \quad 1.5$$

olarak elde edilir (5). Orantılı hazard modelinde, β relatif risk parametrelerinin λ_0 temel hazard fonksiyonu, dağılım tipine bakılmaksızın elde edilebilir (1,3).

Elde edilen L(β) değerlerinden, model için olabilirlik oran test istatistiği

$$Q = -2 \ln \left[\frac{\text{değişkenli mod elin olabilirliği}}{\text{değişkenli mod elin olabilirliği}} \right] \quad 1.6$$

P(değişken sayısı) serbestlik dereceli Khi-Kare dağılımı gösterir. Modele girecek değişkenlerin istatistiksel olarak anlamlı olup olmadığının test edilmesini sağlayan yöntemde Wald testidir. Wald istatistiği 1 serbestlik dereceli Khi-Kare dağılımı gösterir.

Materyal ve Metod

Örnekleme oluşturan bireyler, Ankara Numune Hastanesi KBB kliniğince ilk tanısı koyulan ve evrendirmesi yapıp yine aynı hastanenin Radyasyon Onkolojisi Kliniğine sevk edilen 178 bireyden oluşmaktadır. Çalışma, Ocak 1986 tarihinde başlamış ve

Aralık 1993 tarihinde durdurulmuştur. İncelenen süre içinde larenks kanseri tanısına sahip tüm hastalar çalışma kapsamına alınmıştır. Başarısızlık (Ölüm) bulunan bireylere ilişkin bilgi alma işlemi başarısızlığın görüldüğü tarihte durdurulmuştur. Araştırma kapsamına, başarısızlığa etki ettiği düşünülen, bireyin yaş grubu, cinsiyeti, patolojik sınıflaması, tümör yerleşim yeri, T stage'i, lenf nodu tutulumu olup olmadığı, uzak metastaz olup olmadığı, nüks olup olmadığı, cerrahi müdahale olup olmadığı, verilen radyoterapi dozu, tedavi sırasında ara doz verilip verilmediği, hastalık evresi alınmıştır. Ayrıca model için gerekli olan son durum ve izleme süresi de kayıt edilmiştir. Nicel veriler için uygun biçimde

kodlama yapılmıştır. Kodlama "görel risk olarak düşük risk grubunu (referans kategori) 0, riski giderek artanlara 1 ve daha büyük rakamlar verilerek yapılmıştır.

Değerlendirme, SPSS for Windows Release 5.0.1. paket programında yapılmıştır.

Bulgular

Araştırma kapsamına alınan 178 larenks CA tanısına sahip hastanın başarısızlığa (ölüm) etki ettiği düşünülen her bir değişkene ilişkin tek tek Orantılı Hazard Modeli kurularak, elde edilen modellerin olabilirlik fonksiyonuna katkıları Tablo 1.'de verilmiştir.

Tablo 1. Ölüm Riski ile İlişkili Faktörlerin Olabilirlik Fonksiyonuna Katkıları ve Anlamlılık Düzeyleri.

Değişken Adı	Kod Adı	-2*Log Olabilirlik (-2LL)	OLABİLİRLİK ORAN TESTİ		
			Q	SD	P
Değişkensiz	----	584,524	---	---	---
Yaş Grubu	YGR	583,624	0,901	3	0,825
Cinsiyet	CINS	583,335	1,189	1	0,276
Patolojik Sınıflama	PATO	584,415	0,109	1	0,740
Tümör Yerleşim Yeri	YER	576,549	7,975	2	0,019
T Stage	T	547,592	36,932	3	0,000
Lenf Nodu Tutulum	N	570,509	14,015	1	0,000
Uzak Metastaz	M	566,261	18,263	1	0,000
Nüks	NUKS	581,253	3,271	1	0,071
Cerrahi Tedavi	CER	584,135	0,389	1	0,533
Radyoterapi Dozu	DOZGR	578,353	6,171	1	0,013
Aradoz	ARAGR	584,425	0,099	1	0,753
Hastalık Evresi	EVRE1	545,201	39,323	1	0,000

Yanılma olasılığı 0.25 olarak belirlendiğinde, olabilirlik oran testi sonucunda yaş grubu, cinsiyet, patolojik sınıflama, cerrahi tedavi ve aradozun model için anlamlı

olmadıkları saptanmıştır. Tüm değişkenler modele dahil edilerek oluşturulan çok değişkenli orantılı hazard modeline ilişkin sonuçlar Tablo 2' de verilmiştir.

Tablo 2. Tüm Değişkenler Modele Dahil Edildiğinde Orantılı Hazard Modeli Sonuçları.

-2*Log Olabilirlik (Değişkensiz) =584.524

-2*Log Olabilirlik (Tüm Değişkenler Dahil) =502,012

	X ²	SD	P
Olabilirlik Oran Testi	82,512	17	0,000

Değişken	B	SE(B)	Wald	Sd	P	Exp(B)	% 95 Güven Sınırları
Yaş Grubu			1,267	3	0,737		
≤40 (RK)							
41-50	-0,053	0,596	0,079	1	0,929	0,95	0,29-3,05
51-60	0,071	0,563	0,0159	1	0,899	1,07	0,36-3,23
>60	0,375	0,580	0,418	1	0,518	1,45	0,47-4,53
Cinsiyet							
Kadın (RK)							
Erkek	0,233	0,779	0,089	1	0,765	1,26	0,27-5,81
Patolojik Sınıflama							
Epidermoid (RK)							
Diğer	1,226	0,829	2,187	1	0,139	3,41	0,67-17,31
Tümör Yerleşim Yeri			2,131	2	0,345		
Glottik(RK)							
Subglottik	-0,072	0,482	0,022	1	0,882	0,93	0,36-2,39
Suproglottik	-0,438	0,326	1,809	1	0,179	0,65	0,34-1,22
T Stage			14,413	3	0,002		
1 (RK)							
2	-0,0005	0,896	0,000	1	1,000	0,99	0,17-5,78
3	0,094	0,924	0,0104	1	0,919	1,10	0,18-6,72
4	1,202	0,926	1,685	1	0,194	3,33	0,54-20,43
Lenf Nodu Tutulumu							
Yok (RK)							
Var	0,371	0,287	1,667	1	0,197	1,45	0,82-2,54
Uzak Metastaz							
Yok (RK)							
Var	1,104	0,376	8,616	1	0,003	3,02	1,44-6,31
Nüks							
Yok (RK)							
Var	0,650	0,306	4,525	1	0,033	1,92	1,05-3,49
Cerrahi Tedavi							
Yok (RK)							
Var	-0,555	0,321	2,994	1	0,084	0,57	0,31-1,08
Radyoterapi Dozu							
≥5000 cGy (RK)							
<5000 cGy	0,880	0,326	7,298	1	0,007	2,41	1,27-4,56
Aradoz							
Yok (RK)							
Var	0,128	0,341	0,140	1	0,708	1,14	0,58-2,22
Hastalık Evresi							
1+2 (RK)							
3+4	2,055	0,805	6,515	1	0,011	7,81	1,61-37,86

Tablo 2. incelendiğinde T stage=2 ve 3 olanların, referans kategori olan T stage=1 olanlara göre anlamlı risk taşımadıkları, hastada tümör yerleşim yeri supraglottik olanların glottik olmasına göre risk taşımadıkları tesbit edilmiştir. Bu nedenle T stage için yeni kodlama; T stage 1+2+3 (RK),

T stage 4 ve tümör yerleşimi için ise Glottik+subglottik (RK) ve supraglottik şeklinde yeniden düzenlenmiştir. Geriye doğru eleme yöntemi kullanılarak, modele anlamlı katkıda bulunmayan değişkenler çıkartıldığında elde edilen sonuçlar Tablo 3'de verilmiştir.

Tablo 3. Geriye Doğru Eleme Yöntemi ile Anlamsız Değişkenler Model Dışı Kaldıktan Sonra Geriye Kalan Değişkenler İçin Orantılı Hazard Modeli Sonuçları.

-2*Log Olabilirlik (Değişkensiz) =584,524

-2*Log Olabilirlik (Tüm Değişkenler Dahil) =503,513

	X ²	SD	P
Olabilirlik Oran Testi	81,011	9	0,000

Değişken	B	SE(B)	Wald	Sd	P	Exp(B)	% 95 Güven Sınırları
Patolojik Sınıflama							
Epidermoid (RK)							
Diğer	1,011	0,758	1,783	1	0,182	2,75	0,62-12,14
Tümör Yerleşim Yeri							
Glottik+supgl.(RK)							
Supraglottik	-0,502	0,270	3,459	1	0,063	0,61	0,36-1,03
T Stage							
1+2+3 (RK)							
4	1,118	0,279	16,105	1	0,000	3,06	1,77-5,28
Lenf Nodu Tutulumu							
Yok (RK)							
Var	0,372	0,269	1,896	1	0,168	1,45	0,85-2,46
Uzak Metastaz							
Yok (RK)							
Var	0,998	0,340	8,592	1	0,003	2,714	1,39-5,29
Nüks							
Yok (RK)							
Var	0,673	0,298	5,096	1	0,024	1,96	1,09-3,51
Cerrahi Tedavi							
Yok (RK)							
Var	-0,630	0,299	4,432	1	0,035	0,53	0,29-0,96
Radyoterapi Dozu							
≥5000 cGy (RK)							
<5000 cGy	0,782	0,289	7,304	1	0,007	2,19	1,24-3,85
Hastalık Evresi							
1+2 (RK)							
3+4	2,151	0,632	11,571	1	0,000	8,59	2,49-29,67

Larenks kanserli hastalarda, modelde kalan değişkenlerden elde edilen relatif risk değerlerine (exp(β)) göre inceleme yapıldığında; T stage 4 olan hastalarda ölüm riski ≤ 3 olanlara göre 3.06 kat, evre ≥ 3 olanlarda evre ≤ 2 olanlara göre 8.59 kat, metastaz olanlarda

2.71 kat, radyoterapi dozu < 5000 cGy olanlarda 2.19 kat, nüks görülenerde 1.95 kat, lenf nodu tutulumu olanlarda 1.45 kat, tümör patolojisi adenokanser olanlarda, yassı hücreli olanlara göre 2.75 kat daha fazla risk taşıdıkları tesbit edilmiştir. Tümör yerleşim

yeri supraglottik olanlarda ölüm riski glottik veya supglottığe göre % 60.55 ve cerrahi tedavi uygulananlarda, uygulanmayanlara göre % 53.29 oranında daha az olduğu tesbit edilmiştir (Tablo 3).

Tartışma ve Sonuç

Yarı parametrik bir regresyon modeli olarak yorumlanan Orantılı Hazard Modeli, modele dahil edilen değişkenlerin tipinin önemli olmaması nedeniyle bilinen klasik regresyon modellerinden farklılık göstermektedir. Ayrıca, modele alınacak değişkenlerin özellikleri hata miktarını artırıcı bir unsur değildir. Örneklemedeki birey sayısı arttıkça β 'nin oransal etkinliğinin arttığı tesbit edilmiştir (6).

Modele alınacak veya modelden çıkartılacak değişkenlerin seçiminde kullanılan test istatistikleri arasında da farklılıklar mevcuttur. Tek değişkenli yaklaşımla, değişken seçimi için olabilirlik oran istatistiği tutarsız sonuçlar verebilmektedir. Bu nedenle, en iyi modeli oluşturmak için, olabilirlik oran testi ve wald testi beraber değerlendirilmelidir.

Jens Overgard'ın (7), 950 larenks kanserli hasta üzerinde, nüks ve metastaz durumu dışındaki değişkenlerle yaptığı çalışmasında; elde ettiği sonuçlardan T stage ve lenf nodu tutulumu araştırmamızla uyumluluk gösterirken, tümör yerleşim supraglottik olanlarda riskin daha düşük olduğu tesbit edilmiştir.

KAYNAKLAR

1. Cox DR.: Regression Models and Life Tables (with discussion). Journal of Royal Statist. Society, 1972; Series B34, 187-220.
2. Cox DR, Oakes D.: Analysis of Survival Data. Chapman and Hill, London, 1984.
3. Carol CH.: Effect of Omitting Covariate in Cox's Model. Inter. Statist. Review, 1983; 51,165-174.
4. Cox DR.: Partial Likelihood. Biometrika, 1975; 62, 269-27.
5. Oakes D.: Survival Times. Aspects of Partial Likelihood. Int. Statist. Review 1981; 49, 235-264.
6. Kalbfleish JD., Prentice RL.: The Statistical Analysis of Failure Time Data. John Wiley and Sons., New York, 1980.
7. Overgard J. et all. : Primary Radiotherapy of Larynx and Pharynx Carcinoma- An analysis of Some Risk Factors. Influencing Local Control and Survival. Int. J. Radiat. Oncol. 1989; 16(4), 1065-1068.