بسم الله الرحمن الرحيم

جامعة السودان للعلوم والتكنولوجيا

كلية العلوم

قسم الإحصاء التطبيقي

بحث تكميلي لنيل درجة بكالوريوس الشرف في الإحصاء التطبيقي بعنوان:

تقدير دالة المخاطرة بإستخدام نموذج إنحدار كوكس لمرضى سرطان الثدي بمستشفى العلاج بالأشعة (الذرة)

Estimating Hazard Function by Using Cox Regression Model for Patients of Breast Cancer from Radiotherapy Hospital (The Atom)

إعداد الدارسين:

عوض الكريم عبد الرحيم بشير الجبلابي.

مدينة سر الختم خليل مدني.

يسن علي عبدالله علي.

إشراف:

أ: السمؤالمحمد كرتيكيلا

1436هـ_2015م

الأية

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

قال تعالى:

(يُرِيدُ اللَّهُ أَن يُخَفّفَ عَنكُمْ وَخُلِقَ الإِنَسانُ ضَعِيفاً)

صدق الله العظيم

سورة النساء

الأية(28)

الإهـــداء

الي التي خُلِقت رحمةً لنا وقد سهرت الليالي وما وهنت من أجل إسعادِنا

الأم ...

إلى من تفانى في تربيتنا.. وتحمّل المشاق عمداً .. وقد ذادته صبراً

الأب ...

إلـى الـذين كانوا لنا اليد اليمـنى , وشدوا من أذرنا فـي النـجاح

أخواني ...

الي الذين قد كانوا لنا السفينة التي ابحرنا على متنها حتى النجاة

زملائي ...

الي الذين كانوا لنا السُلم الذي ارتدناه حتى صعود القمم ومن جاهدو فينا

معلمي ...

اليهم جميعا أهدي هذا البحث ..

الباحثون

الشكر والتقدير

نشكر الله سبحانه وتعالى ونحمده بأن أنعم علينا بنعمة العلم ، وأن وفقنا حتا بلغنا مرحلة من العلم يُعتز بها بين أهل الإعتزاز ...

الشكر لكل معلم مخلص في أداء واجبه وأقول له بُشراك قول رسول الله ﷺ : "إن الحوت في البحرِ ، والطير في السماءِ ، ليصلّون على مُعلم الناس الخير" ...

ونتقدم بأسمى آيات الشكر والإمتنان والتقدير إلى الذي حمل أقدس رسالة في الحياة ...

الأستاذ : السمؤال الذي كان مثالا في التواضع والإرتقاء بالاسلوب الحكيم ، والذي كان الدليل في الوصول الى ما هو مرضي لك كل الشكر

طيبة وإحترام في قلوبنا إنت الأول

قولك حق ، ومن الحق ولا بتتحول

طبيعتك بي بشاشتك للخلوق تتجول

ويكفي الفخر في الإشراف رفقينا سمؤال

والشكر للأستاذ عبد العزيز العبيد ولكل الذين رافقونا خلال اعوام اذدهرت بالمنافسة ، فلولا وجودهم لما أحسسنا بمتعة البحث ، ولا حلاوة الايام ...

ولا ننسى أن نبعث شكرنا لكل أساتذة قسم الإحصاء التطبيقي ، الذين كانوا عوناً لنا في بحثنا هذا ونوراً يضئ الظلمة ، وقد زرعوا التفاؤل في دربنا وقدموا لنا المعلومات ربما دون أن يشعروا بدورهم ، فلهم خالص الشكر والتقدير ...

الباحثون

المستخلص

تمثلت هذه الدراسة في تحليل ومعرفة العوامل المؤثرة في (إحتمالات الوفاة) لمرضى سرطان الثدي في مستشفى العلاج بالأشعة (الذرة) التعليمي وتحديد أهم المتغيرات المؤثرة في منسوب المخاطرة وذلك عن طريق أحد نماذج الانحدار المتعدد وهو نموذج انحدار (Cox).

حيث هدفت هذه الدراسة لمعرفة النموذج المناسب لوصف احتمالية البقاء للمرضى المصابين بسرطان الثدي وذلك بإستخدام نموذج إنحدار كوكس للأخطار النسبية وذلك بإستخدام بيانات المرضى المصابين بسرطان الثدي لسنة (2012م) في مستشفى العلاج بالأشعة (الذرة) التعليمي حيث أَخذت عينة بحجم (140) مصاب.

وخلصت الدراسة إلي أن هنالك تأثيرات معنوية من قبل وجود السرطان في الغدد الليمفاوية التي تتبع للإبط، مستوى خطورة الورم،حالة مستقبلات هرمون الأستروجين وحجم الورم بالسنتمتر على خطر الوفاة، وأن نموذج كوكس للأخطار النسبية المتعدد معنوي.

وأوصت الدراسة بإمكانية استخدام نموذج كوكس للأخطار النسبية المتعدد في حساب دالة المخاطرة عند اي وقت معين، وكذلك إستخدامه للتنبؤ بخطر الوفاة للمرضى المصابين بسرطان الثدي.

Abstract

This study was based on analyzing a knowing the factors that have a major effect on (Death possibilities) for Breast Cancer patients in (Atom educational hospital) and also rescheduling most important variables that have effect on the hazard ratio by using Cox regression model.

This study aimed for knowing the most accurate model for describing the survival possibility for breast cancer patients using Cox regression model of percentages risk by using data of the patients of breast cancer in year 2012 in (Atom educational hospital) where a sample of (140) patients was taken this study reached to the result that there is confidence effect from the existence of breast cancer in lymph nodes under arm , disease risk level , the status of the estrogen hormone receivers and the size of the tumour in (cm) on the death risk , and the Cox model multi of re percentages risk is confidents .

The study prescribed that the Cox model of multi percentages risk can be used for calculating appointed time and also forecasting the death risk for patients of breast cancer.

فهرست الموضوعات

الموضوع		رقم الصفحة
الأية		أ
الإهداء		ب
الشكر والتقدير		ج
المستخلص		د
Abstract		هـ
فهرست الموضوعات		و
فهرست الجداول		ح
فهرست الأشكال		ط
الفصل الأول خطـــــــة البحث		
0-1	تمهيد	2
1-1	مشكلة البحث	3
2-1	اهمية البحث	3
3-1	اهداف البحث	3
4-1	بيانات البحث	4
5-1	فروض البحث	4
6-1	منهجية البحث	4
7-1	البحوث والدراسات السابقة	5
8-1	هيكلية البحث	6
الفصل الثاني مفاهيم اساسية لمرضى سرطان الثدي		
0-2	تمهيد	8
1-2	الأعراض والعلامات لمرضى سرطان الثدي	8
2-2	العوامل المؤثرة على سرطان الثدي	9
3-2	التشخيص	9
4-2	العـلاج	10
5-2	إحصائيات حول سرطان الثدي	10

الفصل الثالث **الجانب النظري**		
0-3	**تمهيد**	**12**
1-3	**تعريف تحليل البقاء**	**13**
2-3	**المراقبة**	**13**
3-3	**وقت الدراسة ووقت المريض**	**14**
4-3	**دالة المخاطرة**	**14**
5-3	**نماذج الإنحدار**	**17**
6-3	**تفسير معلمات النموج المتعدد**	**20**
الفصل الرابع **الجانب التطبيقي**		
0-4	**تمهيد**	**22**
1-4	**بيانات البحث**	**22**
2-4	**التحليل الوصفي لمتغيرات الدراسة**	**22**
3-4	**تقدير كابلان – مايير لدالة المخاطرة الخطأ المعياري وحدود الثقة عند مستوى معنوية 5%**	**30**
4-4	**اختبار لوغريثم الرتبة لتساوي دالة المخاطرة**	**34**
5-4	**تقدير نموذج كوكس للأخطار النسبية المتعدد**	**42**
الفصل الخامس **النتائج و التوصيات**		
0-5	**تمهيد**	**47**
1-5	**النتائج**	**47**
2-5	**التوصيات**	**47**
المـراجع		
المـلاحق		

فهرس الجداول

رقم الجدول	الموضوع	الصفحة
(4-1)	مستوى خطورة الورم	23
(4-2)	هرمون الاستروجين	24
(4-3)	الحالة	25
(4-4)	انتشار الورم في الغدد الليمفاوية	26
(4-5)	حجم الورم بالسنتمتر	27
(4-6)	العمر	28
(4-7)	حالة وجود الخلايا السرطانية في الغدد اليمفاوية التي تتبع للإبط	29
(4-8)	تقدير كابلان –مايير لدالة المخاطرة,الخطأ المعياري وحدود الثقة عند مستوى معنوية 5%	30
(4-9)	اختبار لوغاريثم الرتب لمستوى خطورة الورم	34
(4-10)	اختبار لوغاريثم الرتب لهرمون الاستروجين	36
(4-11)	اختبار لوغاريثم الرتب للحالة	37
(4-12)	اختبار لوغاريثم الرتب لوجود السرطان في الغدد الليمفاوية	38
(4-13)	اختبار لوغاريثم الرتب لحجم الورم بالسنتمتر	39
(4-14)	اختبار لوغاريثم الرتب للفئات العمرية	40
(4-15)	اختبار لوغاريثم الرتب لوجود السرطان في الغدد الليمفاوية التي تتبع للإبط	42
(4-16)	اختبار معنوية النموذج المتعدد	43
(4-17)	المعاملات المقدرة لنموذج كوكس للأخطار النسبية المتعدد	44

فهرس الاشكال

رقم الشكل	الموضوع	الصفحة
(4-1)	التوزيع التكراري لمستوى خطورة الورم	23
(4-2)	التوزيع التكراري لهرمون الأستروجين	24
(4-3)	التوزيع التكراري للحالة	25
(4-4)	التوزيع التكراري لانتشار الورم في الغدد الليمفاوية	26
(4-5)	التوزيع التكراري لحجم الورم بالسنتمتر	27
(4-6)	التوزيع التكراري للفئات العمرية	28
(4-7)	التوزيع التكراري لوجود السرطان في الغدد الليمفاوية التي تتبع للإبط	29
(4-8)	تقدير كابلان –مايير لدالة المخاطرة وحدود الثقة عند مستوى معنوية 5%	33
(4-9)	دالة المخاطرة لمستوى خطورة الورم	35
(4-10)	دالة المخاطرة لهرمون الأستروجين	36
(4-11)	دالة المخاطرة للحالة	37
(4-12)	دالة المخاطرة لوجود السرطان في الغدد الليمفاوية	38
(4-13)	دالة المخاطرة لحجم الورم بالسنتمر	40
(4-14)	دالة المخاطرة للفئات العمرية	41
(4-15)	دالة المخاطرة لوجود السرطان في الغدد الليمفاوية التي تتبع للإبط	42

الفصل الأول

خطة البحث

1-0 : تمهيد

1-1 : مشكله البحث

1-2 : اهمية البحث

1-3 : اهداف البحث

1-4 : بيانات البحث

1-5 : فروض البحث

1-6 : منهجية البحث

1- 7: البحوث والدراسات السابقة

1-8 : هيكلية البحث

1-0 تمهيد:

يعد تطوير وتوسيع الخدمات الصحية أحد الأركان الأساسية لإستراتيجية التنمية الاقتصادية والاجتماعية والتي تستهدف تطويق الأوبئة والأمراض والاهتمام بتطوير الموارد البشرية، كما أنها تأتي استجابة للمشكلات الاجتماعية والبيئية التي يواجهها الفرد،ولاسيما في مرحلة التحولات والتغيرات الجذرية الواسعة التي يشهدها المجتمع وإن المعالجة الطبية الفعالة للكثير من الامراض من شأنها أن ترفد المجتمع بعناصر منتجة تسهم في تطور الناتج القومي والحركة التنموية في المجتمع، فضلاً عن توفير أفضل الخدمات لكافة طبقات الشعب، ومن هنا يرى الباحث أن حاجة الإنسان إلى استمرار الحياة بشكل أفضل كانت الدافع والأساس لبداية الدراسات والبحوث التي تتعلق بزمن البقاء أو الحياة (Survival Time) والتي أهتمت بمعرفة مدة البقاء للإنسان عند إصابته بمرض معين.

ولأهمية موضوع زمن البقاء و تأثره بعوامل متعددة، فقد ظهرت الحاجة الماسة لتطوير الأساليب والوسائل الإحصائية لزيادة الدقة والمعرفة الشاملة والواسعة بالعوامل المؤثرة على بقاء المصاب حياً أو ميتاً ضمن فترة الدراسة ومن هذه الأساليب نماذج الانحدار ولكن ليس بشكلها التقليدي، وإنما بشكل مطور بحيث تلائم حالة المتغير التابع الذي يكون ثنائي الاستجابة، وأن أحد هذه النماذج وأكثرها استخداماً هو نموذج انحدار (Cox) الذى اقترحه العالم الإنجليزي (Dived Cox) عام1972م؛فهو يعتبر من النماذج المناسبة للبيانات الثنائية والذي من خلاله يتم دراسة زمن البقاء للمصاب والعوامل المؤثرة على زمن البقاء للمصاب، حيث يهدف هذا النموذج إلى معرفة عوامل الخطورة التي تؤثر بشكل معنوي على دالة الخطورة خلال مدة الزمن ويتضمن تحليل البقاء لنموذج انحدار(Cox) دراسة الوقت مُنذ دخول المصاب إلى فترة الدراسة حتى ظهور الحدث (الوفاة) أو المراقبة.

1-1 مشكله البحث:

يعتبر تحليل البقاء على قيد الحياة ضروري عند دراسة الأنظمة التي يكون فيها المتغير التابع هو الوقت حتى حدوث حدث معين ويتم تطبيق تحليل البقاء بكثرة في الدراسات الطبية والحيوية حيث أن تطبيق مثل هذه النماذج على الأمراض المختلفة يساعد في التعرف على الظروف والخصائص التي تؤدي إلى زيادة أو نقصان احتمال البقاء والعوامل المؤثرة عليه، ويعتبر سرطان الثدي (Breast Cancer) أحد أهم الأمراض انتشاراً والذي يؤدي إلى وفاة الألاف من النساء ، وعليه فإن مشكلة هذه الدراسة تتمثل في

معرفة العوامل المؤثرة في (احتمالات الوفاة) لمرضى سرطان الثدي في مستشفى العلاج بالأشعة (الذرة) وتحديد أهم المتغيرات المؤثرة في منسوب المخاطرة وذلك عن طريق نموذج انحدار (Cox).

1-2 أهمية البحث:

تأتي أهمية هذه الدراسة في كونه من البحوث القلائل في مجال الإحصاء الحيوي والتي تعتبر –بحسب علم الباحث– الأولى من نوعها في تحليل البقاء باستخدام "نموذج انحدار (Cox)"وتتمثل هذه الأهمية في تسليط الضوء على نماذج تحليل البقاء وبالذات نموذج انحدار(Cox) مما يجعل هذه الدراسة نقطة انطلاق لدراسات أخرى،وكذلك في تناولهالأحد أكثر الأمراض انتشاراً(السرطان) والذي يؤدي إلى وفاة الألاف من البشر والتعرف على أهم العوامل التي تؤثر على احتمالات الوفاة لمرضى سرطان الثدي.

1-3 أهداف البحث:

يهتم تحليل البقاء بدراسة إحدى المشكلات الثلاث وهي تقدير دوال البقاء والخطورة ، مقارنة المعالجات أو دوال البقاء واعتماد وقت الفشل على المتغيرات التفسيرية، وانطلاقاً من ذلك فإن هذه الدراسة تهدف إلى الآتي:

1- دراسة ومناقشة الأهمية النظرية والتطبيقيةلنموذج انحدار (Cox) في تحليل البقاء.

2- دراسة واقع مرض السرطان في السودان (حسب إحصائيات مستشفى العلاج بالأشعة (الذرة) لمرضى سرطان الثدي).

3- تحديد وقياس أهم العوامل المؤثرة على (احتمالات الوفاة) لمرضى سرطان الثدي في مستشفى العلاج بالأشعة (الذرة) التعليمي, ومعرفه الأسباب المؤثرة في زمن البقاء باستخدام نموذج (Cox).

4- تقدير نموذج كوكس للمخاطرة النسبية والتنبؤ به.

1-4 بيانات البحث:

تم استخدام اسلوب الحصر الشامل لجمع وحدات الدراسة ،حيث كان هنالك (140) مصاب بسرطان الثدي من الذين تم فحصهم بمستشفى العلاج بالأشعة (الذرة) في الفترة من يناير 2000م وحتى ديسمبر 2012م، وتتمثل هذه البيانات في المتغيرات المستقلة.

1-5 فروض البحث:

1- لايوجد تأثير من قبلوجود السرطان في الغدد الليمفاوية التي تتبع للإبط (positive axillary lymph nodes)علي خطر الوفاة.

2-لايوجد تأثير من قبل تصنيفمستوبات خطورة الورم (histologic grade) على خطر الوفاة.

3- لايوجد تأثير من قبل حالة مستقبلات الهرمون (Estrogen receptor status)علىخطر الوفاة.

4- لايوجد تأثير من قبل انشار الورم في الغدد الليمفاوية (Lymph nodes) على خطر الوفاة.

5- لايوجد تأثير من قبل حجم الورم بالسنتمتر ((Pathologic tumor size (cm)علىخطر الوفاة.

6- نموذج كوكس غير معنوي.

1-6 منهجية البحث:

تم استخدام المنهج الوصفي المتمثل في وصف بيانات الدراسة باستخدام الجداول والرسوم البيانية التي تساعد في التوصل إلى الخصائص العامة لبيانات الدراسة،وايضا تم استخدام المنهج التحليلي الاستنتاجي الذي يتمثل في دراسة تحليل البقاء عن طريق نموذج انحدار(Cox) مع التركيز على كيفية تقدير معالمه،وبناء نموذج كوكس للخطورة النسبية لمرضى سرطان الثدي ومعرفه تأثير كل متغير على الخطورة النسبية

1-7 البحوث والدراسات السابقة:

سوف نستعرض فيما يلي بعض البحوث والدراسات السابقة والتي تم فيها استخدام نموذج (Cox):

1- في عام (1999) قامت الباحثة يسرى طارق اسماعيل بدراسة و تحليل نموذج انحدار كوكس حيث قامت بتطبيقه على المريضات المصابات بسرطان الثدي المأخوذة من المركز العراقي لتسجيل السرطان, وقامت بتقدير انحدار نموذج (Cox)و باختباره, وقد بينت في دراستها بان متغير المعالجة هو المتغير الوحيد الذي يرشح للبقاء في النموذج بينما لم تظهر تأثير معنوي لجميع المتغيرات الاخرى وهي العمر,جهة الاصابة, المنطقة والتشخيص النسيجي للخلايا.

2- في عام (2010) في الفترة من (1/9الي31/12) قام الباحث اكرم عزيز بإعداد رسالة ماجستير بعنوان استخدام نموذج انحدار (Cox) في تحليل البقاء لمرضى سرطان الدم في مستشفى (نانكلي اربيل) ،استخدمت هذه الدراسة عينة بحجم (165) مصاباً, وهدفت هذه الدراسة الى (استخدام نموذج انحدار(Cox) لأوقات البقاء للمرضى المصابين بسرطان الدم) وتحديد المتغيرات المؤثرة في اوقات البقاء لما يتمتع به هذا النموذج من أهمية في مجال تحليل بيانات الحياة المراقبة.

3- في عام (2010)قام الباحث (رعد فاضل حسن) بإعداد بحث بعنوان (استخدام نموذج انحدار (Cox) لأوقات البقاء للمرضى المصابين بسرطان الدماغ في العراق) وهدفت هذه الدراسة الى بناء نموذج انحدار كوكس لأوقات البقاء للمرضى المصابين بسرطان الدماغ والتوصل الى معدل الخطورة لهذا المرض وتحديد قابلية تطوره.

4- في عام (2011) قام الباحث السمؤال محمد كرتكيلا بإعداد رسالة ماجستير بعنوان تقدير وتحليل مرضى سرطان الثدي من تاريخ التشخيص وحتى الوفاة بإستخدام نموذج كوكس بالمركز القومي للعلاج بالأشعة والطب النووي الخرطوم،إستخدمت هذه الدراسة عينة بحجم (120) مصابا، وهدفت هذه الدراسة لبناء نموذج مناسب لوصف الفرق في خطر الوفاة لمرضى سرطان الثدي للذين تم إعطاءهم العلاج الكيميائي والذين لم يتم إعطاءهم العلاج الكيميائي وذلك بإستخدام نموذج كوكس للأخطار النسبية ،وقد توصلت الدراسة الى أن هنالك إختلاف معنوي في منسوب المخاطرة بين الذين تم إعطاءهم العلاج الكيميائي والذين لم يتم إعطاءهم العلاج الكيميائي,وان هنالك اختلاف معنوي في منسوب المخاطرة بين مراحل المرض, وان هنالك إختلاف معنوي في منسوب المخاطرة بين الذين تم إعطاءهم العلاج الإشعاعي والذين لم يتم إعطائم العلاج الإشعاعي,وان هنالك معنوي في منسوب المخاطرة بين الذين تم إعطاءهم العلاج الهرموني والذين لم يتم إعطاءهم العلاج الهرموني,وان هنالك اختلاف معنوي في منسوب المخاطرة بين الذين خضعوا لعملية جراحية والذين لم يخضعوا لعملية جراحية.

واوصت الدراسة بإمكانية استخدام نموذج كوكس للاخطار النسبية المتعدد في حساب قيمة دالة المخاطرة عند اي وقت معين,استخدام نماذج إنحدار البقاء المعلمية في تحليل بيانات الدراسة.

1-8 هيكلية البحث:

يحتوي هذا البحث على خمسة فصول، الفصل الأول يضم مشكلة وأهمية وأهداف وبيانات وفروض ومنهجية البحث والبحوث والدراسات السابقة بالإضافة الى هيكلية البحث . اما الفصل الثاني يتضمن تعريف ومفاهيم عامه حول مرض سرطان الثدي ، والفصل الثالث يحتوي على الإطار النظري للبحث ويشمل انحدار (Cox)، بينما يحتوى الفصل الرابع على الجانب التطبيقي للبحث، اما الفصل الخامس يضم الاستنتاجات التي تم التوصل اليها والتوصيات المقترحة .

الفصل الثاني

مفاهيم اساسية لمرض سرطان الثدي

2-0 : تمهيد

2-1 : الأعراض والعلامات لمرض سرطان الثدي

2-2 : العوامل المؤثره على سرطان الثدي

2-3 : التشخيص

2-4 : العلاج

2-5 : إحصائيات حول سرطان الثدي

2-0 تمهيد:[1]

يعتبر مرض سرطان الثدي من أكثر أنواع السرطان علي مستوي العالم إنتشارا بين النساء تحت إحصائيات عالميه من قبل منظمه الصحة العالمية (World Health Organization (WHO ومن قبل منظمة سرطان الثدي في بريطانيا (Breast Cancer)α.

الثدي هو عضو متركز في منطقة الصدر في كلا الجهتين مكون من عده مناطق وأجزاء أساسيه:

1- منطقه خارجيه متصلة بالإبط (Axilla relation).

2- منطقه الدهون المكون لأساس الثدي(Fat tissue):وهي عباره عن أنسجه مغطيه لمنطقه الضلوع والصدر.

3- منطقه سمراء اللون تختلف عن باقي الجلد في لونها(Areola) .

4- منطقه الحلمه للثدي (Nipple):وهي المنطقه التي يتم خلالها إخراج الحليب الي خارج الجسم في فتره الرضاعه للأم.

يعتبر سرطان الثدي من أكثر أنواع السرطان إنتشارا لدي النساء في مختلف الأعمار ولكن فيما يزيد عن (40) عاما من العمر هو الأكثر شيوعا.

يوجد نوعان أساسيان من سرطان الثدي:

1- أورام حميدة (Benign Breast Cancer).

2- أورام خبيثة (Malignant Breast Cancer).

2-1 الأعراض والعلامات لمرض سرطان الثدي:[1]

1- في العوامل الأولى من المرض:

1. كتله متحجره في منطقه الثدي (قد تكون بحجم صغير جدا) ثم تبدا بالتزايد في الحجم.
2. زياده في حجم الثدي مقارنه بالأخر.
3. إختلاف في إتجاهاتالحلمه في الثدي إما للاسفل او الي الأعلي – ويمكن ان تكون بها نتوءات او تقرحات.
4. بروز في احد الحلمات مع مادة صديد او ماده ذات لون مختلف، ويوجد ايضا إختلاف في لون الجلد في منطقه ما.

2- ضعف وقله الوزن.

3- نقصان الشهيه.

2-2 العوامل المؤثره علي سرطان الثدي:[1]

1- العمر (Age).

2- عوامل جينيه وراثيه(Genetic Problems).

3- التعرض لحالات إشعاعيه(Radiation).

4- وجود تاريخ مرضي سابق (HistoryPast Medical).

5- وجود المرض عند اقرب الأقربين في العائلة (كالأم –الأخت –الحالة...) (Postive Family History of Breast Cancer...).

2-3التشخيص:[1]

1- أخذ تاريخ مرضي كامل عن الحالة وإذا كان هنالك أي عوامل مسببة للمرض من إشعاعات ، حالات متعلقه بالثدي مثل خراجات متكررة ، ورم صغير سابق، بما في ذلك السن ،النظام الغذائي ، عادات معينه كالتدخين وأمراض مزمنة.

2- عمل فحوصات كامله وفحوصات متضمنه لصور إشعاعات سينيه وموجات صوتيه للثدي وعمل صوره مقطعيه ورنين مغنطيسي.

3- كذلك لابد من أخذ عينة للمنطقة المراد الفحص عليها.

4- يمكن من خلال الفحوصات تحديد مدي خطورة المرض وكذلك تحديد نوع الورم ما إذا كان حميد او خبيث.

5- طريقه أخذ العينة: يتم اخذخزعه اوعينه من المنطقة مسبوقا بذلك لابد من إعطاء المريضة مسكناً موضعياً ثم أخذ قطعه صغيره من النسيج بغرض الفحص المجهري لتقصي وجود (الخلايا السرطانية).

2-4العلاج:[1]

اولا: العلاج الجراحي:

وهذا يتركز علي مدى ودرجه الورم كالأتي:

1- الورم إذا كان سطحي او داخلي.

2- حجم الورم.

3- نوع الأنسجة السرطانية.

4- عمر المريضة: وهذا مهم بالنسبة إذا كان هنالك حوجه لإستئصال الثدي أم لا.

5- إذا كان هناك أي علاقه للورم بالأعضاء الداخلية للصدر.

يعتبر العلاج الجراحي من أكثر الطرق العلاجية المستخدمة لعلاج سرطان الثدي يتم إستئصال الثدي وينصح بإجراء العمليات الجراحيه في المراحل الأولي للمرض بإستئصال الجزء المحتوي علي الورم والأجزاء المحيطة به.

ثانيا: العلاج الكيميائي:

عباره عن مواد كيماويه مضادة للسرطان والقضاء علي الخلايا السرطانية سريعة النمو وإيقاف نموها بطرق مختلفة :

1- إستئصال الورم قبل إجراء العلاج الكيميائي.

2- يتم إستخدامه بجانب العلاج الإشعاعي (عباره عن أشعه ذات طاقه عالية للقضاء علي الخلايا السرطانية ومنعها من النمو ويستخدم كعلاج أولي في بعض الحالات).

2-5 إحصائيات حول سرطان الثدي:[1]

إحصائيات حول سرطان الثدي في الدول العربية والعالم:

سرطان الثدي هو أكثر أنواع السرطانات انتشاراً في العالم عند النساء وذلك بنسبة (22%) في كل الحالات.

1- في سنة (2000) قدر عدد الحالات (1,050.346) حالة في البلدان المتقدمة أي بمعدل (55.2%).

2- أما في السعودية فعدد حالات السرطان الجديدة (2741) حالة حوالي (19.9%) من السرطان عند النساء هو سرطان الثدي وهو يحتل المرتبة الأولى فالأرقام ليست بعيدة ولكن الإختلاف بين الدول العربية بما فيهم السعودية والولايات المتحدة من حيث عمر المريضة ومرحلة المرض عند إكتشافه.

3- في الولايات المتحدة (50%) من حالات (سرطان الثدي) الجديدة عند السيدات فوق سن الـ (65) سنة من العمر بينما في الدول العربية بما فيهم السعودية تحدث في سن (52) سنة, أما من ناحية مرحلة

المرض ففي البلدان المتطورة يتم إكتشاف المرض في مراحل مبكرة أكثربينما في البلدان النامية مازالت أعداد كبيرة تشخص في مراحل متأخرة.

الفصل الثالث

الجانب النظري

3-0 : تمهيد

3-1 : تعريف تحليل البقاء

3-2 : انواع وخواص بيانات البقاء

3-3 : المراقبة

3-4 : وقت الدراسة ووقت المريض

3-5 : دالة المخاطرة

3-6 : نماذج الانحدار

3-7 : تفسير معلمات النموذج المتعدد

3-0 تمهيد:

إن تحليل بيانات البقاء (survival analysis) يمثل دراسة توزيع متغير اوقات الحياة ،وهذا يعني دراسة الوقت المنقضي ما بين وقوع حدث البداية (start event) مثل الولادة ،بداية المعالجة وقت تشخيص المرض ،او بداية متابعة حالة ماكينة معينة ،حتى وقوع حدث النهاية (terminal event) مثل الموت ،انقضاء فترة العلاج، الشفاء ، فشل الماكينة .عند ذلك فإن بيانات البقاء تكون مختلطة (mixture) اما بيانات كاملة والتي تشير الى وقوع حدث النهاية (terminal event) للحالة المتابعة ،او بيانات غير كاملة (censored data occurred)، وتعني عدم وقوع حدث النهاية (not occurred terminal event) عند انتهاء فترة الملاحظة.

ومن قيم بيانات البقاء فإن المحلل الإحصائي يصيغ توزيعالبقاء والذي يمكننا من الإجابة على خصائص البقاء مثل فترة وزمن البقاء المتوقع للظاهرة الملاحظة بالإضافة إلى حساب المؤشرات الإحصائية ومنها متوسط وقت البقاء لحين وقوع الحدث ودالة الفشل (الإخفاق (h(t) .

لذلك فإن تحليل البقاء يعود إلى تحليل الوقت المنقضى (elapsed timer) فمتغير الإستجابة عبارة عن الوقت النسبي ما بين بداية الحدث ونهايته حيث أن وقت نهاية الحدث إما ان يكون وقت وقوع الحدث تحت الدراسة مثل الوفاة او الفشل او نهاية متابعة المفردة . إن دراسة متغير الأوقات المنقضية يمتلك خاصيتين الأولى إن الطرق الإحصائية التقليدية مثل اختبار (t)، تحليل التباين ونماذج الانحدار تكون غير ملائمة للتحليل لأن كل الأوقات المنقضية تكون موجبة الإلتواء أي أن أغلب البيانات تتركز في الجانب الأيمن من التوزيع. وإن الطرق الإحصائية تتطلب بيانات تتوزع توزيع طبيعي وهذا غير متوفر في بيانات البقاء ، والثانية تلازم بيانات البقاء، إن هذه البيانات غير كاملة (censored) عند وقوع حدث النهاية وهي على عدة انواع مختلفة ، وعندما ينصب الاهتمام على دراسة متغيرالوفاة، العمر، فترة الاختبار وكذلك متغير وقت البقاء يحسب بعد ان تم تشخيص الحالة بتشخيص مريض بمرض معين مثل السرطان وتحت الظروف الطبيعية للعلاج، ومن بين الطرق الإحصائية والتي تهتم بدراسة العلاقة ما بين متغير الاستجابة المتمثل بوقت البقاء ومجموعة من المتغيرات التوضيحية تتمثل في نموذج انحدار متعدد ، ولسوء الحظ وبسبب الطبيعة الخاصة ببيانات البقاء لنموذج الانحدار لا يكون ملائم حيث ان

بيانات البقاء تحتوي على بيانات غير كاملة (censored data) وبعدة انواع ، بالإضافة إلى ان توزيع اوقات البقاء غالبا ما يكون عالي الالتواء (high skewed).

إن هاتين المشكلتين تكون مقبولتان وبالتالي لا يمكن استخدام نماذج الانحدار المتعدد ، عند ذلك تم اقتراح عدة طرق للدراسة الا ان اشهر وانسب طريقة لبناء نماذج انحدار لبيانات البقاء تتمثل في نموذج انحدارالاخفاق (the proportional hazard regression) والذي وضع من قبل (Cox)في عام1972م.

3-1 تعريف تحليل البقاء:

هو العبارة التي تستخدم لوصف تحليل البيانات التي تكون في شكل اوقات (times) من اصل الوقت (time origin) وحتى حدوث حدث معين او نقطة نهاية معينة (end point).

3-1-1 اصل الوقت(Time origin):

ويعرف بالوقت صفر (time 0) من حيث يبدأ قياس الوقت مثلا في تجارب الدواء يكون اصل الوقت هو تاريخ بداية اخذ العلاج . ونلاحظ ان اصل الوقت (time 0) لا يجب ان يكون متطابقا و هو عادة لا يكون متطابقا لجميع المفردات في الدراسة.

3-1-2 فترة الوقت (Time scale):

غالبا ما تقاس فترة الوقت بالوقت (clock time) او الوقت الحقيقي (real time) .

3-1-3 الحدث (Event):

يختلف الحدث باختلاف الدراسة ففي الدراسات والبحوث الطبية الحدث يعني الوفاة (death) من سبب معين مثلا سرطان الثدي ، ويمكن ان يكون الحدث هو ظهور المرض وتطوره ، انتكاس المريض .

3-2المراقبة(Censoring):

تعتبر المراقبة مصدر للصعوبة في تحليل بيانات البقاء وهي ان بعض المفردات لا يتم مشاهدتها او ملاحظتها للوقت الكامل وحتي الحدث فمثلا عند انتهاء دراسة اختبار الحياة في تجارب الثقة الصناعية بعض المكونات لم تفشل ، وكذلك في التجارب الطبية هنالك بعض المرضي الذين لا زالوا علي قيد الحياة في نهاية الدراسة .

3- 3 وقت الدراسة ووقت المريض(patient time and study time):

نلاحظ ان المرضي لا يدخلون الدراسة في نفس الوقت بالضبط ، ولكن علي مدي شهور او في بعض الاحيان سنوات ، وبعد ذلك تتم متابعه المرضي حتي الوفاة او حتي انتهاء الدراسة عند تحليل البيانات علي الرغم من ان اوقات البقاء ستلاحظ لبعض المرضي ، وان البعض الاخر قد يفقد المتابعة وان البعض الاخر مازال علي قيد الحياة عند نهاية الدراسة ، الفترة الزمنية للمفردة تعرف بوقت الدراسة أي ان احتمال البقاء هو علي الاقل (1) عند الوقت صفر ويكون صفر عند ما لانهاية.

3- 4 دالة المخاطرة:

داله المخاطرة وهي الدالة التي يرمز لها بالرمز h(t) لوقت البقاء (T) وتعطي نسبة الفشل (conditional failure rate) والذي يعرف بانه احتمال الفشل خلال فتره صغيره جدا من الوقت , بافتراض ان المفردة قد ظلت علي قيد الحياة حتي بداية الفترة , وكذلك اخذ النهاية لاحتمال ان المفردة تفشل في فترة صغيرة جدا من الوقت (t) لكل وحدة زمنية , مع العلم بان المفردة قد ظلت علي قيد الحياة حتى الزمن (t):

$$h(t)=\lim_{\Delta t\to 0} p\frac{(t\le T\le t+\Delta t/T\ge t)}{\Delta t}, t\ge 0 \quad \ldots\ldots\ldots\ldots\ldots\ldots(1-3)$$

والتي يمكن ان تعطى من خلال داله التوزيع التراكمي F(t) وداله كثافة الاحتمال f(t) كالاتي :-

$$h(t)=\frac{f(t)}{1-F(t)} \quad \ldots\ldots\ldots\ldots\ldots\ldots\ldots\ldots\ldots\ldots\ldots\ldots(2-3)$$

وان المخاطرة ايضا تعرف نسبة الخطر الفوري , او نسبة الوفاة الشرطية ونسبة الفشل لعمر محدد , ان دالة المخاطرة تعطي خطر الفشل لكل وحدة زمنية خلال العملية العمرية والتي تلعب دورا هاما في بيانات البقاء , في الواقع العلمي عندما لاتوجد مشاهدات مراقبة فإن دالة المخاطرة هي نسبة المرضى الذين يتوفون فيالفترة لكل وحدة زمنية , مع العلم بانهم ظلوا علي قيد الحياة حتي بداية الفترة :

$$H(t)=\frac{\text{عدد المرضى الذين توفوا لكل وحدة زمنية خلال الفترة}}{\text{عدد المرضى الذين ظلوا علي قيد الحياة عند الوقت}(t)} \quad \ldots\ldots\ldots\ldots(3-3)$$

ونلاحظ ان للدالة الخصائص الاتية :

1. دائما غير سالبة (موجبة), $h(t) \geq 0$.

2. ليس لها حد اعلي.

بالنسبة للدالتين السابقتين (دالة البقاء , دالة المخاطرة) فان دالة البقاء هي الاكثر طبيعة عند تحليل البيانات وذلك لأنها تصف مباشرة تطور البقاء لمجموعة من البيانات ولكن مع ذلك فان دالة الخطر لها الميزات الاتية :

1.تقيس الإمكانية الأتية (الفورية) حيث ان دالة البقاء مقياس تراكمي مع الوقت.

2. تستخدم للتعرف علي شكل النموذج المعين مثل النموذج الأَسي (exponential) ويبل (weibull), واللوغاريثم الطبيعي (log–normal) والذي يوفق للبيانات.

3. وان دالة الخطر هي الوسيلة التي تساعدنا علي ايجاد النموذج الرياضي لبيانات البقاء, ولذلك فان نموذج البقاء يكتب في شكل حدود لدالة الخطر.

3-4-1 تقدير دالة المخاطرة Estimation of Hazard Function :

هنالك العديد من الطرق لتقدير دالة المخاطرة لكن اكثرها استخداما تقدير كابلان –مايير.

1- تقدير كابلان–مايير لدالة المخاطرة:

تعتبر دالة المخاطرة مهمة عند تعريف نماذج انحدار بيانات البقاء ، وكلمة خطر تشير لوصف مفهوم الوفاة في فترة بعد الوقت (t) بشرط ان المفردة ظلت على قيد الحياة حتى الوقت (t) ويتم ايجاد مقدر كابلان–مايير لدالة المخاطرة بأخذ منسوب عدد الوفيات عند وقت وفاة محدد الى عدد المفردات في الخطر عند ذلك الوقت . وبافتراض ان دالة المخاطرة ستكون ثابتة بين وقتي وفاة متتاليين، فإن المخاطرة لكل وحدة زمنية يمكن ايجادها بالقسمة على الفترة الزمنية ، وبالتالي اذا افترضنا أن (d_i) يشير لعدد الوفيات عند وقت الوفاة (j) وأن $t_i = 1,2,\ldots r$, وان (r_j) تشير الى عدد المفردات في الخطر عند الوقت (t_j) , فإن دالة المخاطرة للفترة من(t_j) الى (t_{j+1}) يمكن تقديرها من خلال الصيغة:

$$\hat{h}(t) = \frac{d_j}{t_j T_j} \qquad \ldots\ldots\ldots\ldots\ldots\ldots\ldots\ldots\ldots\ldots\ldots\ldots \quad (4-3)$$

$$\text{For}: t_j \leq t \leq t_{j+1} \qquad , \; T_j = t_{j-1} - t_j$$

وأن الخطأ المعياري المقرب للدالة $\hat{h}(t)$ يمكن ايجاده من تباين d_i ، وبافتراض انها تتبع توزيع ذو الحدين بالمعلمات (p_i, r_i) ،بحيث ان (p_i) هي احتمال الوفاة في الفترة التي طولها (T) وبالتالي فإن :

$$\text{var}(d_j) = r_j p_j (1-p_j) \quad \ldots\ldots\ldots\ldots\ldots\ldots\ldots\ldots\ldots\ldots\ldots\ldots (5-3)$$

وبتقدير p_i بأنها $\left[\frac{d_i}{r_i}\right]$ فإن :

$$Se\left(\hat{h}(t)\right) = \hat{h}(t)\sqrt{\frac{r_j - d_j}{r_j d_j}} \quad \ldots\ldots\ldots\ldots\ldots\ldots\ldots\ldots\ldots\ldots\ldots\ldots (6-3)$$

Collett (2003) p(31)

2- إختبار لوغاريثم الرتب(Log-rank Test):

من اجل انشاء اختبار Log-rank، نبدأ اولا بأخذ اوقات البقاء لكل مجموعة بصورة منفصله .

ولنأخذ مجموعتين على سبيل المثال ونفرض ان :($t_1 < t_2 < \ldots < t_k$) هي اوقات الوفاه المرتبة بين المجموعتين ونفرض ان d_j هي الوفيات التي تحدث عند (t_j) وان(r_j) من المفردات تواجه خطر الوفاه مباشرة قبل الوقت t_j, (j=1,2,...k) والأن لنفترض (d_{ij}) و(r_{ij}) هي الأعداد المقابلة في المجموعتين (i=1,2) .

ان اختبار Log-rank يقارن عدد الوفيات المشاهدة مع عدد الوفيات المتوقعة للمجموعة (i) group

واذا افترضنا ان فرضية العدم:

$$h_{0=}s_{1(t)=}s_{2(t)} \quad .$$

أي انه لا توجد فروقات بين منحنيات البقاء في مجموعتين .

وان الاختبار يعطى بالإختلاف بين المجموع المشاهد المتوقع لعدد المفردات للوفيات في المجموعة الأولى .

$$UL = \sum_{j=1}^{r}\left[d_{1j} - e_{1j}\right] \quad \ldots\ldots\ldots\ldots\ldots\ldots\ldots\ldots\ldots\ldots\ldots\ldots\ldots\ldots (7-3)$$

وبما ان d_{ij} له توزيعفوق الهندسي ، فان تباين d_{ij} يمكن ان يعطى من خلال :

$$v_{1j} = v(d_{1j}) = \frac{r_{1j} r_{2j} d_j (r_j - d_j)}{r_j^2 (r_j - 1)} \quad \ldots\ldots\ldots\ldots\ldots\ldots\ldots\ldots (8-3)$$

وبالتالي فإن تباين U_Lهو:

$$v(UL) = \sum_{j=1}^{r} v_{ij} = v_L \quad \ldots\ldots\ldots\ldots\ldots\ldots\ldots\ldots\ldots\ldots\ldots\ldots\ldots (9-3)$$

تحت فرضية العدم ،فإن الاحصاء $v\left(\frac{U_L}{U_1}\right)$ يمكن تقريبهما للتوزيع الطبيعي بمتوسط صفر وتباين (1) وأن الصيغة الأتية تتبع توزيع كاي بدرجة حرية واحدة وأن :

$$\frac{U_L^2}{V_L} \approx x_1^2 \qquad \ldots\ldots\ldots\ldots\ldots\ldots\ldots\ldots\ldots\ldots\ldots\ldots\ldots\ldots\ldots\ldots\ldots\ldots\ldots\ldots\ldots\ldots\ldots\ldots(10-3)$$

Collett (2003).,Mantel(1966)

3-5نماذج الإنحدار(the regression model):

كما هو معلوم ان نماذج الانحدار هي تلك النماذج التي تدرس العلاقة بين المتغير التابع (Dependent variable) وعدة متغيرات اخري هي متغيرات مستقلة (In Dependent variable) ويمكن التعبير عنها رياضيا:

$$Y = \hat{B}x + e \qquad \ldots\ldots\ldots\ldots\ldots\ldots\ldots\ldots\ldots\ldots\ldots\ldots\ldots\ldots\ldots\ldots\ldots\ldots\ldots\ldots\ldots\ldots\ldots\ldots(11-3)$$

3-5-1 نموذج إنحدارCox:

في عام 1972 قدر العالم Cox نموذج الخطورة النسبية او ما يسمى بنموذج انحدار Cox والذي يحدد العلاقة بين بعض المتغيرات التفسيرية المتوافرة بالمفردة المدروس وقت البقاء لها.

وان نموذج Cox هو النموذج الاكثر شيوعا في تحليل بيانات البقاء وخاصه عند استخدامه في بيانات المراقبة (censored survival time) وقد افترض Cox ان شكل النموذج يعتمد على معدل الخطورة (hazard rate) عند الوقت (t) ويمكن التعبير عن معدل المخاطرة عندما يكون الوقت مستمر كالاتي :

$$\lambda(t,z) = \lambda_0(t)\exp(\underline{B'}\underline{Z}) = \lambda_0(t)\exp\left(\sum_{i=1}^{p} B_i Z_i\right) \ \ldots\ldots\ldots\ldots\ldots\ldots(12-3)$$

حيث ان :

$\lambda_0(t)$: تمثل داله الخطورة الاولية عندما يكون جميع قيم (z=0) وهي دالة غير سالبة وغير معلومة .

$\underline{B}$: تمثل متجه صفي(1*6) لمعلمات الانحدار غير المعلومة .

$\underline{Z}$: تمثل متجه عمودي (6*1) من المتغيرات التوضيحية .

ويمكن التعبير عن الصيغة السابقة على شكل داله البقاء وكما يأتي :

$$S(t,z) = \{S_0(t)\}\exp\left(\sum_{i=1}^{p} B_i Z_i\right) \qquad \ldots\ldots\ldots\ldots\ldots\ldots\ldots\ldots\ldots\ldots(13-3)$$

حيث:

$\exp(\underline{B'Z})$: هي داله المخاطرة النسبية ويمكن استبدالها بأي داله معرفة غير سالبة .

3-5-2 فروض نموذجCox:

هنالك بعض الفروض لنموذج Cox وهي كما يأتي :

1- ان أهم فروض النموذج هي فرضية المخاطرة النسبية (proportionalHazard) والتي تفترض بأن معدل الخطورة هو ثابت من شخص الى أخر ضمن الدراسة ولا تعتمد على الوقت.

2- ان (t|z)تتمثل دالة المخاطرة عند الزمن (t) وهي دالة من المتغيرات التوضيحية. وأن ln(t|z)ג هي دالة خطية من المتغيرات التوضيحية.

3- إن نموذج Coxيفترض عدم ثبات دالة المخاطرة الأساسية ويتم تقديرها فقط بالإعتماد على وقت وقوع الحدث (وقت حصول الوفاة) وهذا هو الإختلاف بين نموذج Cox وبقية النماذج.

4- يجب أن تكون المتغيرات المستقلة ثابتة مع الوقت اي لا تتغير مع مرور الزمن.

5- لا يفترض توزيع أولي للبيانات على عكس نماذج البقاء الاخرى مثل ويبل لأنه يعتمد على شكل التوزيعات لبيانات البقاء اصلا.

6- يفترض ان معدل الخطورة يزداد بشكل خطي مع الزمن.

7- يفترض ان المتغيرات التوضيحية ترتبط بشكل خطي مع لوغاريثم دالة الخطورة.

3-5-3 طرق تقدير معلمات نموذج كوكس:

بشكل عام لإيجاد دالة الامكان الاعظم يجب ان يكون التوزيع معلوم حيث ان دالة الإمكان هي عبارة عن حاصل ضرب دالة لجميع المشاهدات داخل العينة تحت فرضية معينة اي لإيجاد دالة مشتركة لجميع المشاهدات وفي حالة استخدام نموذج Cox فإن توزيع t يكون غير معلوم لذلك لا يمكن ايجاد دالة الامكان الاعظم L(B) كما كنا نستخدمه في النماذج المعلمية اما في نموذج Coxالشبه معلمي نقوم بإيجاد دالة الامكان بالاعتماد على ترتيب الحدث (الوفاة) بدلا من توزيع الحدث (الوفاة) و هنالك عدة طرق لتقدير معلمات النموذج :

1- طريقة الإمكان الأعظم الحدي (Marginal likelihood).

2- طريقه الإمكان الجزئي(Partial likelihood).

3-5-4 الإختبارات (The Tests):

تقسم الإختبارات لنموذج Cox الى قسمين :

1- إختبار فروض المخاطرة النسبية.

2- إختبار معلمات النموذج.

اولاً : إختبارات فرض المخاطرة النسبية:

هي عباره عن اختبار اعتماديه نسبه الخطورة على الوقت وانه اختبار الفرض الاول من فروض Cox المشار اليها سابقا يمكن اختبار فروض المخاطرة النسبية بطريقتين :

1- اختبار فرض النسبية بطريقة الرسم.

2- طريقة الاختبار العددي بفرض المخاطرة النسبية.

ثانياً : اختبار معلمات النموذج :

1- إختبار والد (Wald test):

بعد اجراء اختبار فروض المخاطرة النسبية للنموذج نحتاج الى اختبار معلمات النموذج المقدرة ويتم هذا من خلال (Wald test) هو احد الطرق التي تستخدم لاختبار تأثير متغير مستقل معين داخل النموذج الاحصائي .

وفي نموذج Cox للانحدار هنالك متغير ثنائي تابع واحد مع متغير مستقل واحد اوعدة متغيرات مستقلة، ويرافق كل متغير مستقل معلمة واحده. وان إختبار Wald يضع فرضية العدم القائلة ان المعلمات مساويةللصفر كما في الصيغة الأتية:

$$H_0 : B_i = 0$$

وهذا يعني إختبار تأثير المتغيرات المستقلة لوقت البقاء في النموذج .

ان قيمة اختبار (Wald) هي عبارة عن مربع قيمة اختبار (t)(t-test) ويمكن وضع صيغة اختبار (Wald) كما يلي:

$$W_j = \left(\frac{B_j}{S.EB_j} \right)^2 \quad \text{.....(14-3)}$$

وعلى هذا الأساس فإن إحصائية الإختبار تتوزع حسب توزيع مربع كاي بدرجة حرية واحده.

عند عملية بناء النموذج فإن هذا الاختبار يقودنا لمعرفة المتغيرات الغير معنوية والتي يجب استبعادها من النموذج ، وان فترات الثقة للمعامل المقدر لنموذج كوكس يتم الحصول عليه من خلال الصيغة الأتية:

$$\hat{B} \pm Z_{\frac{\alpha}{2}} \hat{S}.E\left(\hat{B}\right) \quad \ldots\ldots\ldots\ldots\ldots\ldots\ldots\ldots\ldots\ldots\ldots\ldots\ldots\ldots\ldots\ldots\ldots\ldots(15-3)$$

2- إختبار نسبة دالة الإمكان(Likelihood ratio test):

إن إختبار النموذج الملائم هو من الاختبارات المهمة حيث ان تعدد النماذج يؤدي بالضرورة لأهمية معرفة أي النماذج اكثر ملائمة للبيانات المدروسة،ويمكن معرفة أي نموذج ملائم باستخدام (Likelihood ratio test)حيث يتم تنفيذ هذا الاختبار من بتقدير نموذجين للبيانات ، ثم مقارنة النموذج الاول مع النموذج الثاني من خلال لوغاريثم دالة الامكان للنموذجين .وان النموذج الذي له اقل قيمة يكون هو الافضل ولكن يجب معرفة ان هذا الفرق هو معنوي ويتم هذا الاختبار باستخدام الصيغة الرياضية لهذا الاختبار ويمكن كتابتها كالاتي :

$$LR = -2\log\left(\frac{Lm}{L_0}\right) = 2\log L_0 - 2\log Lm \ldots\ldots\ldots\ldots\ldots\ldots\ldots\ldots(16-3)$$

(L_0): هو دالة الامكان الاعظم عندما تكون دالة المخاطرة الاساسية فقط موجودة داخل النموذج .

(Lm): دالة الامكان الاعظم عند وجود (m) من المتغيرات داخل النموذج. وان نتيجة احصائية الاختبار لها تتوزع حسب توزيع مربع كاي بدرجة حرية مساوٍ إلى عدد المعلمات الموجودة داخل النموذج.

3-6تفسير معلمات النموذج المتعدد (Model Interpretation of multiple covariate):

في حالة النموذج المتعدد فإنه يحتوي على العديد من الحدود بعدد المتغيرات المستقلة التي يمكن ان تكون مصنفة او مستمرة ، وان المعلمات المقدرة يمكن تفسيرها كمناسيب للمخاطرة عندما يحتوي النموذج على اكثر من متغير فإن المعلمة المقدرة المرتبطة بتأثير معين فإنها تكون مع ثبات المتغيرات الأخرى في النموذج ، وبالتالي فإن نماذج المخاطرة النسبية يمكن إستخدامها في تقدير مناسيب المخاطرة . عند توفيق النموذج فإن مناسيب المخاطرة المقدرة لمتغير مصنف ستختلف تبعا لأي مستوى من مستويات العامل ، وفي هذه فإن قيم أي مستوي للمتغير المصنف يجب أن تكون واضحة عند تقدير مناسيب المخاطرة للمتغير المصنف

الفصل الرابع

الجانب التطبيقي

4-0:تمهيد.

4-1: بيانات البحث.

4-2:التحليل الوصفي لمتغيرات الدراسة.

4-3:تقدير كابلان – مايير لدالة المخاطرة،الخطأ المعياريوحدود الثقةعند مستوى معنوية (5%).

4-4:اختبار لوغاريثم الرتبة لتساوي دالة المخاطرة Log-rank test for equality of hazard functions:.

4-5:تقدير نموذج كوكس للأخطار النسبية المتعدد.

4-0 تمهيد:

يتضمن هذا الفصل التطبيق العملي لما تم توضيحه في الإطار النظري للبحث وسيتم تقييم متغيرات الدراسة لتوضيح أي المتغيرات ذات تأثير على وقت البقاء وذلك من خلال استخدام لوغاريثم الرتب (Log –rank) ومن ثم تقدير نموذج انحدار (Cox) للأخطار النسبية .

4-1 بيانات البحث:

تم اخذ البيانات من سجل المرضى بمستشفى العلاج بالأشعة (الذرة) ، ومجتمع البحث يتمثل في المرضى المصابين بسرطان الثدي والذين تم تشخيص المرض لديهم في الفترة من يناير 2000م وحتى ديسمبر 2012م . واستخدم اسلوب الحصر الشامل أي جميع المرضي المصابين بسرطان الثدي وفي الفترة من يناير 2000م وحتى ديسمبر 2012م حيث بلغ العدد الكلي للمصابين 140 مريضا .

بيانات هذه الدراسة عباره عن تواريخ تشخيص المرض وحتى تاريخ الوفاة او تاريخ اخر متابعة للمريض (في فترة الدراسة) وان الفترة بالشهور من تاريخ تشخيص المرض وحتى الوفاة او تاريخ اخر متابعه تمثل وقت البقاء (Survival time) .

وكذلك تم إستخدام متغير مؤشر يشير لوضع المريض يأخذ القيمة واحد عند وفاة المريض ويأخذ القيمة صفر اذا كان المريض على قيد الحياة او فقد المتابعة . وكذلك تم اخذ بيانات اخرى من سجلات المرضى وتتمثل هذه البيانات في وجود السرطان في الغدد الليمفاوية ، تصنيف مستوى الخطورة ، حالة الهرمون ، حجم الورم بالسنتمتر ، معرفة مدى إنتشار المرض في الغدد الليمفاوية ، الحالة ، العمر.

4- 2 التحليل الوصفي لمتغيرات الدراسة:

4-2-1مستوى خطورة الورم (Histologic Grade):

فيما يلي وصف لمتغير مستوى خطورة الورم

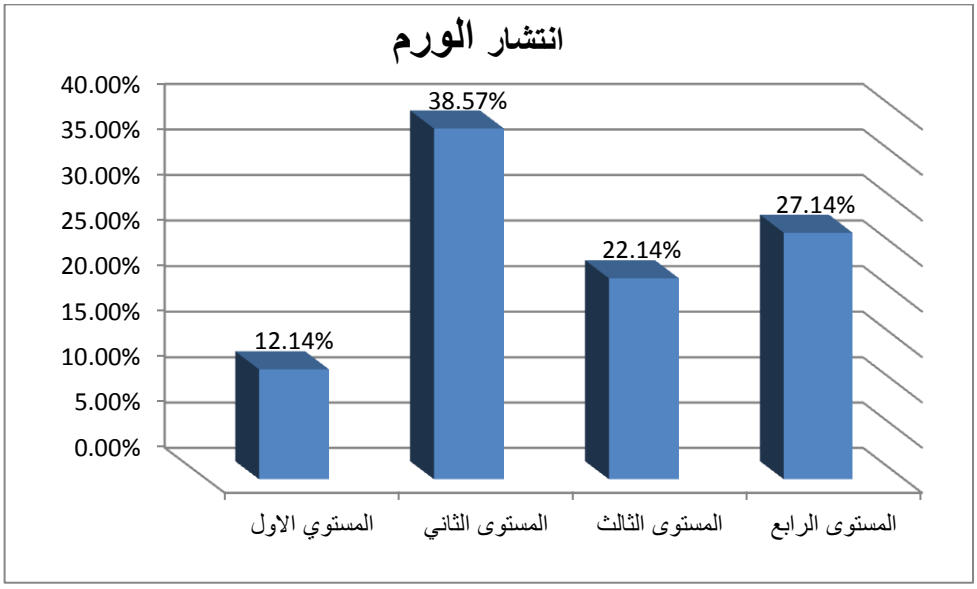
الجدول (4-1): متغير مستوى خطورة الورم:

مستوى خطورة الورم	العدد	النسبة
المستوي الاول	17	%12.1
المستوى الثاني	54	%38.6
المستوى الثالث	31	%22.1
المستوى الرابع	38	%27.1
المجموع	140	%100.0

المصدر : أعداد الباحثون بواسطة برنامج SPSS,2015.

يتضح من الجدول (4-1)والشكل (4-1)، أن غالبية أفراد الدراسةفي المستوى الثاني حيث بلغ عددهم (54) بنسبة(38.6%)،يليهم الذين في المستوى الرابع بعدد(38) وبنسبة (27.1%)، يليهم الذين في المستوى الثالث وبعدد (31) وبنسبة (22.1%)،واخيرا يليهم الذين في المستوى الأول وبعدد(17) وبنسبة (12.1%).

الشكل (4-1): التوزيع التكراري لمستوى خطورة الورم:



المصدر: أعداد الباحثون بواسطة برنامج Excel

4-2-2الأستروجين(Estrogen):

فيما يلي وصف لمتغير هرمون الأستروجين.

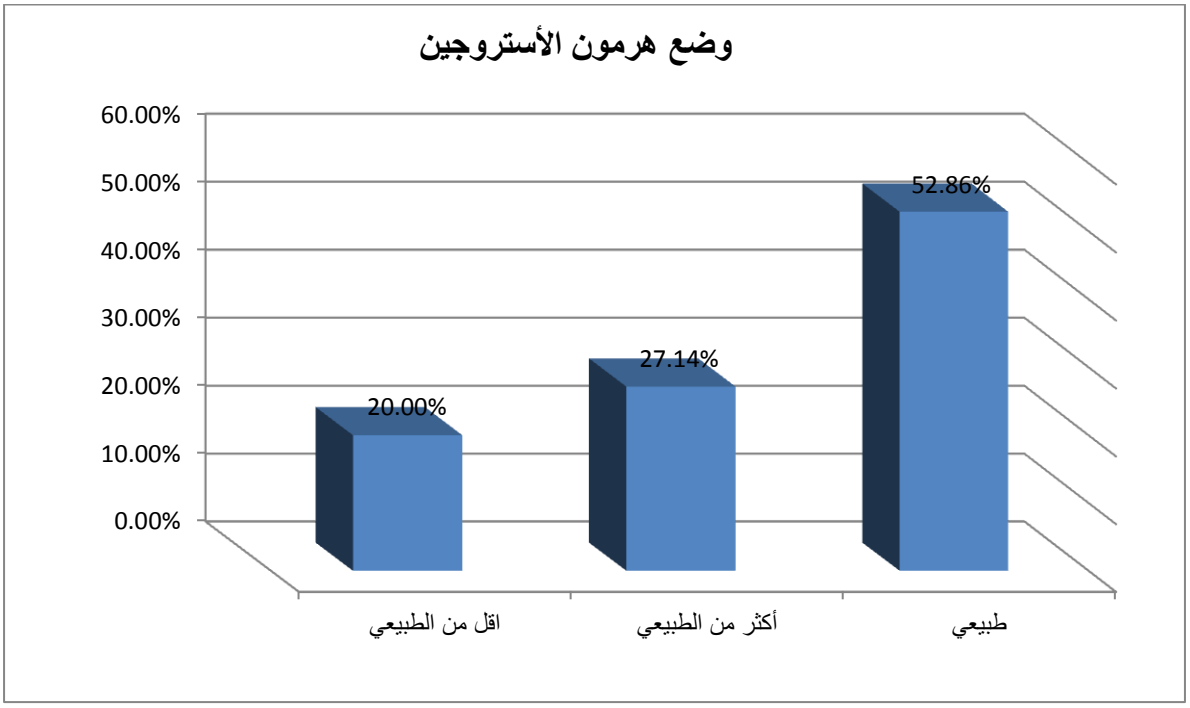
الجدول (4-2): هرمون الأستروجين:

وضع هرمون الأستروجين	العدد	النسبة
ناقص عن الطبيعي	28	%20.0
زائد عن الطبيعي	38	%27.1
طبيعي	74	%52.9
المجموع	140	%100.0

المصدر: أعداد الباحثون بواسطة برنامج ال SPSS،2015.

يتضح من الجدول (4-2) والشكل(4-2)،أن غالبية أفراد الدراسةفي حالة الهرمون الطبيعية حيث بلغ عددهم (74) وبنسبة (52.9%)،يليهم الذين حالة الهرمون لديهم أكثر من الطبيعي بعدد(38) وبنسبة (27.1%)، يليهم الذين حالة الهرمون لديهم اقل من الطبيعي بعدد(28) وبنسبة (20.0%).

الشكل (4-2): التوزيع التكراري لهرمون الأستروجين:



المصدر: أعداد الباحثون بواسطة برنامج Excel

4-2-3الحالة (Status):

فيما يلي وصف لمتغير الحالة.

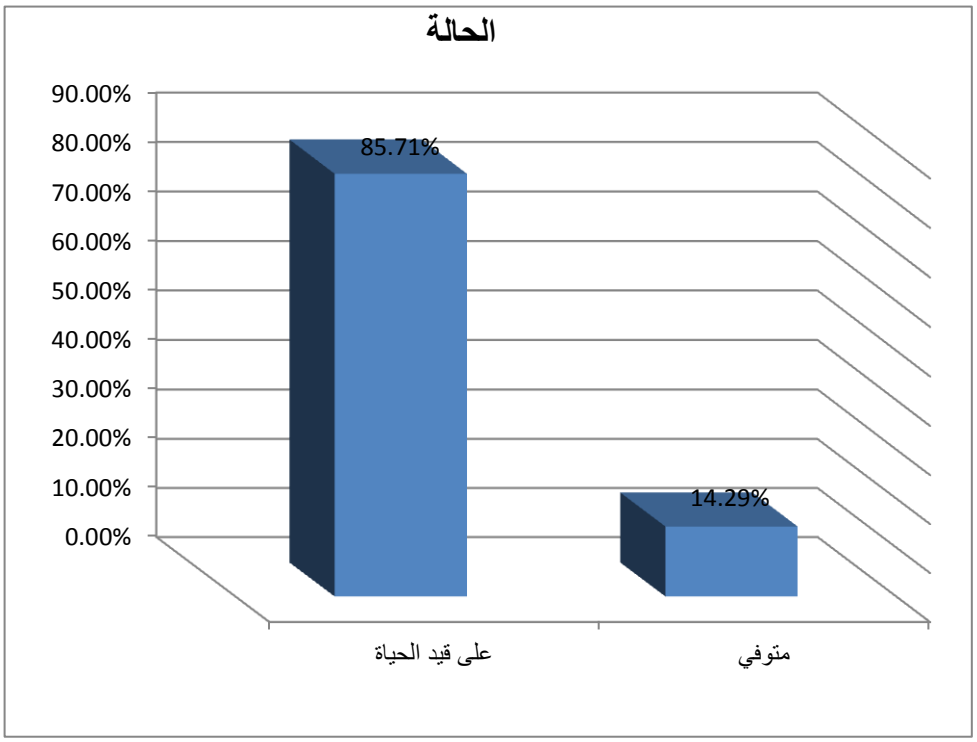
الجدول (4-3):الحالة:

الحالة	العدد	النسبة
على قيد الحياة	120	%85.7
متوفي	20	%14.3
المجموع	140	%100.0

المصدر: أعداد الباحثون بواسطة برنامج SPSS،2015.

يتضح من الجدول (4-3) والشكل(4-3)،أن غالبية أفراد الدراسة كانوا على قيد الحياة حيث بلغ عددهم (120) بنسبة (85.7%)،ويليهم الوفيات بعدد(20)وبنسبة (14.3%).

الشكل(4-3): التوزيع التكراري للحالة:



المصدر: أعداد الباحثون بواسطة برنامج Exce

4-2-4:انتشار الورم في الغدد الليمفاوية(Lymph Nodes):

فيما يلي وصف لمتغير انتشار الورم في الغدد الليمفاوية.

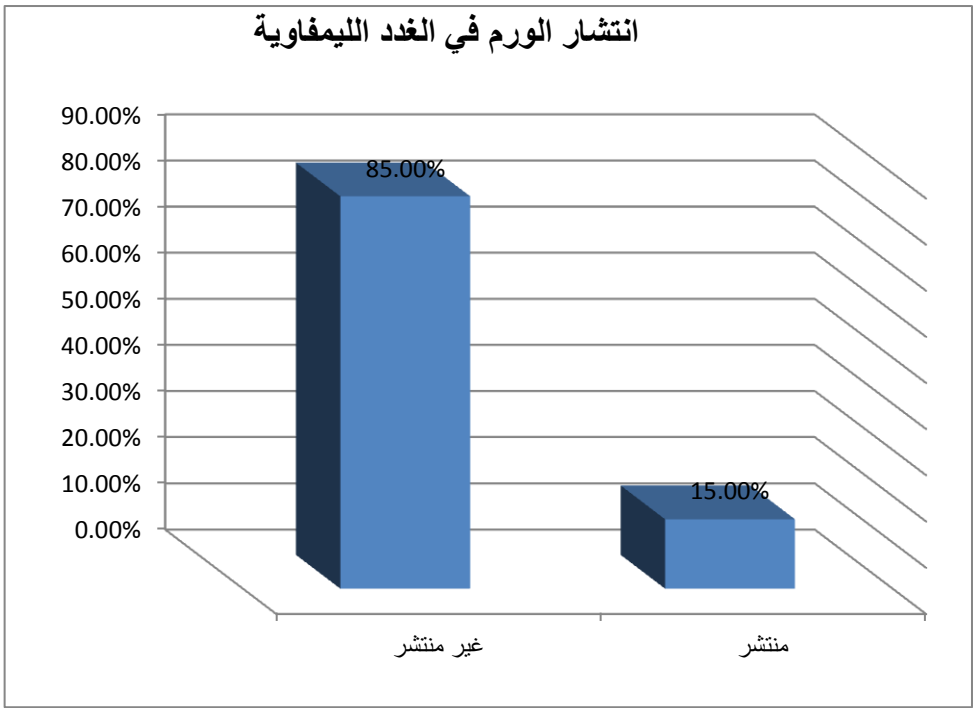
الجدول (4-4): انتشار الورم في الغدد الليمفاوية:

انتشار الورم في الغدد الليمفاوية	العدد	النسبة
غير منتشر	119	%85.0
منتشر	21	%15.0
المجموع	140	%100.0

المصدر: أعداد الباحثون بواسطة برنامج SPSS،2015.

يتضح من الجدول (4-4) والشكل (4-4)،أن غالبية أفراد الدراسة تتمثل في عدم انتشار الورم في الغدد الليمفاوية حيث بلغ عددهم (119)وبنسبة (85.0%)، يليهم الذين انتشر المرض لديهم بعدد(21) وبنسبة (15.0%).

الشكل(4-4): التوزيع التكراري لانتشار الورم في الغدد الليمفاوية:



المصدر: أعداد الباحثون بواسطة برنامج Excel

4-2-5حجم الورم بالسنتمتر:

فيما يلي وصف لمتغير حجم الورم بالسنتمتر.

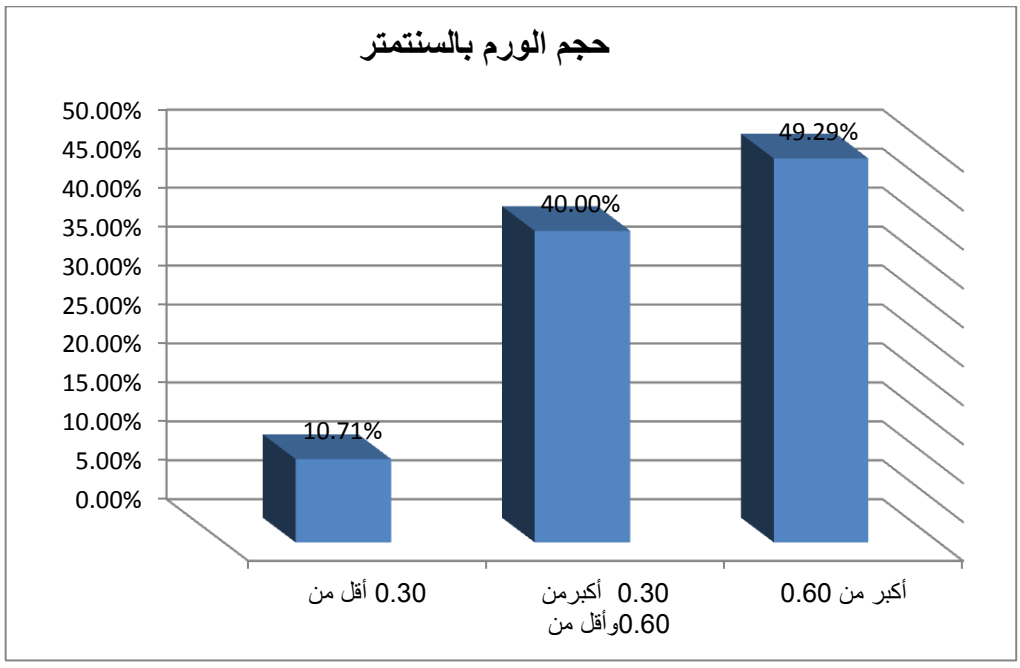
الجدول(4-5): حجم الورم بالسنتمتر :

حجم الورم بالسنتمتر	العدد	النسبة
أقل من0.30	15	%10.7
اكبر من 0.30واقل من0.60	56	%40.0
اكبر من0.60	69	%49.3
المجموع	140	%100.0

المصدر: أعداد الباحثون بواسطة برنامجSPSS،2015.

يتضح من الجدول (4-5) والشكل(4-5)،أن غالبية أفراد الدراسة تتمثل في الذين كان حجم انتشار الورم لديهم اكبر من 0.60cmحيث بلغ عددهم (69) وبنسبة(49.3%)،يليهم الذين كان حجم انتشار الورم لديهم اكبر من 0.30cm وأقل من 0.60cm بعدد (56) ،وبنسبة(40.0%)، يليهم الذين كان حجم انتشار الورم لديهم أقل من 0.30cm بعدد(15) وبنسبة (10.7%).

الشكل(4-5): التوزيع التكراري لحجم الورم بالسنتمتر:



المصدر: أعداد الباحثون بواسطة برنامج Excel

4-2-6: العمر(Age):

فيما يلي وصف لمتغيرالعمر.

الجدول(4-6):العمر:

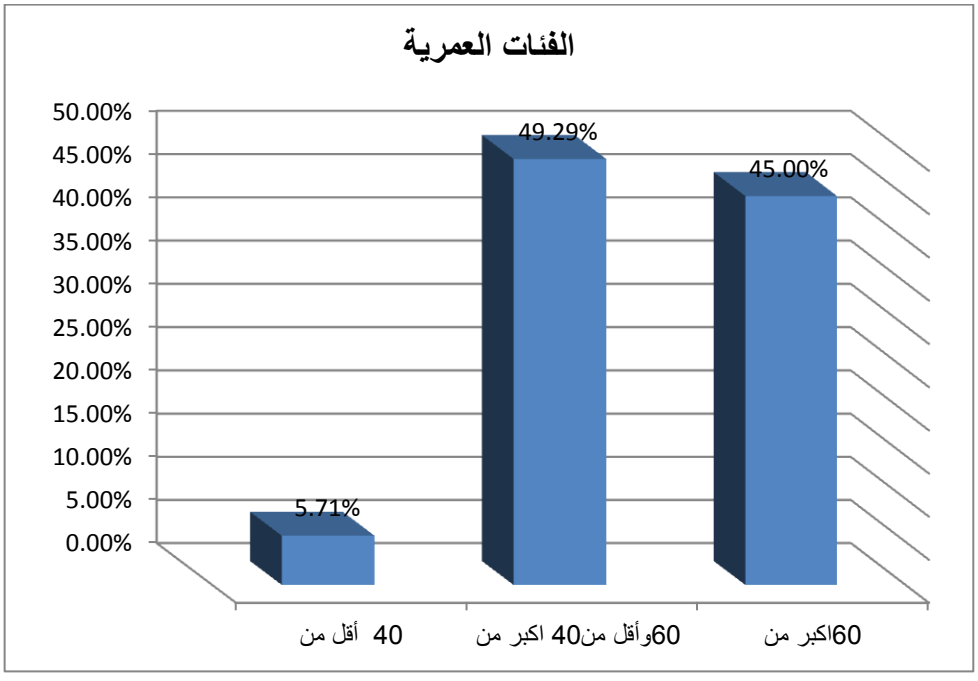
الفئات العمرية	العدد	النسبة
اقل من 40	8	%5.7
اكبر من 40 واقل من 60	69	%49.3
اكبر من 60	63	%45.0
المجموع	140	%100.0

المصدر: أعداد الباحثون بواسطة برنامجSPSS،2015.

يتضح من الجدول (4-6) والشكل (4-6)،أن غالبية افراد الدراسة تتمثل في الذين كانت اعمارهم من 40 واقل من 60 حيث بلغ عددهم(69) وبنسبة (49.3%) ، يليهم الذين كانت اعمارهم اكبر من 60بعدد(63) وبنسبة (45.00%) ،يليهم الذين كانت اعمارهم اقل من 40 بعدد(8) وبنسبة (5.70%)

.

الشكل(4-6): التوزيع التكراريللفئات العمرية:



المصدر: أعداد الباحثون بواسطة برنامج Excel

4-2-7وجود السرطان في الغدد الليمفاوية التي تتبع للإبط(positive axillary lymph nodes):فيما يلي وصف لمتغيرحالة وجود الخلايا السرطانية في الغدد الليمفاوية التي تتبع للإبط .

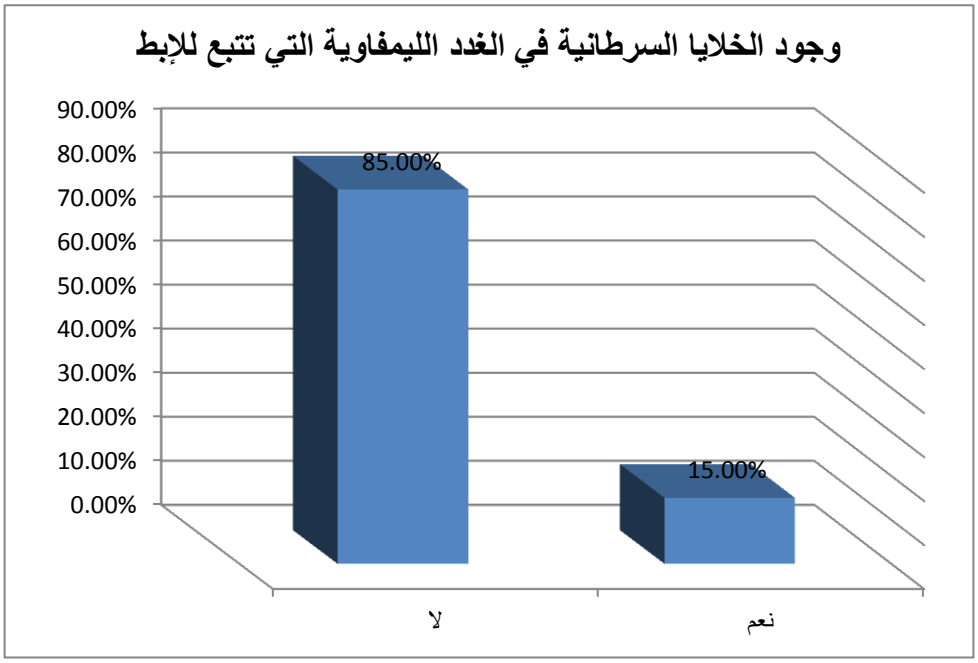
الجدول (4-7):حالة وجود الخلايا السرطانية في الغدد الليمفاوية التي تتبع للإبط:

وجود الخلايا السرطانية في الغدد الليمفاوية التي تتبع للإبط	العدد	النسبة
لا	119	%85.0
نعم	21	%15.0
المجموع	140	%100.0

المصدر : أعداد الباحثون بواسطة برنامج SPSS،2015.

يتضح من الجدول (4-7) والشكل (4-7)،أن غالبية أفراد الدراسة ليس لديهم وجود للخلايا السرطانية في الغدد الليمفاوية التي تتبع للإبط حيث بلغ عددهم (119)وبنسبة (85.0%) ، يليهم الذين لديهم وجود للخلايا السرطانية في الغدد الليمفاوية التي تتبع للإبط بعدد (21) وبنسبة (15.0%).

الشكل (4-7): التوزيع التكراري لوجود السرطان في الغدد الليمفاوية التي تتبع للإبط:



المصدر : أعداد الباحثون بواسطة برنامج Excel

4-تقدير كابلان – مايير لدالة المخاطرة ،الخطأ المعياري وحدود الثقة عند مستوى 3 معنوية 5%:

الجدول (4-8):

تقدير كابلان – مايير لدالة المخاطرة ،الخطأة المعياري وحدود الثقة عند مستوى معنوية 5%:

الوقت (شهر)	عدد الأحياء	عدد الوفيات	عدد المفردات المراقبة	دالة المخاطرة	الخطأ المعياري	الحد الأدنى	الحد الأعلى
5	140	0	1	0	.	.	.
7	139	0	3	0	.	.	.
9	136	0	5	0	.	.	.
10	131	0	3	0	.	.	.
11	128	0	2	0	.	.	.
12	126	0	2	0	.	.	.
13	124	2	3	0.0161	0.0113	0.0041	0.0629
15	119	0	1	0.0161	0.0113	0.0041	0.0629
16	118	0	3	0.0161	0.0113	0.0041	0.0629
17	115	0	1	0.0161	0.0113	0.0041	0.0629
18	114	0	4	0.0161	0.0113	0.0041	0.0629
19	110	0	3	0.0161	0.0113	0.0041	0.0629
20	107	0	1	0.0161	0.0113	0.0041	0.0629
21	106	1	1	0.0254	0.0145	0.0082	0.0769
22	104	0	1	0.0254	0.0145	0.0082	0.0769
23	103	0	1	0.0254	0.0145	0.0082	0.0769
25	102	0	2	0.0254	0.0145	0.0082	0.0769
26	100	1	3	0.0352	0.0173	0.0133	0.0913
27	96	0	1	0.0352	0.0173	0.0133	0.0913
28	95	0	3	0.0352	0.0173	0.0133	0.0913

الحد الأعلى	الحد الأدنى	الخطأ المعياري	دالة المخاطرة	عدد المفردات المراقبة	عدد الوفيات	عدد الأحياء	الوقت (شهر)
0.1068	0.0191	0.0201	0.0456	2	1	92	29
0.1364	0.0324	0.0247	0.0671	3	2	89	30
0.1364	0.0324	0.0247	0.0671	1	0	84	31
0.1364	0.0324	0.0247	0.0671	2	0	83	32
0.1364	0.0324	0.0247	0.0671	1	0	81	34
0.1364	0.0324	0.0247	0.0671	3	0	80	37
0.1364	0.0324	0.0247	0.0671	2	0	77	38
0.1364	0.0324	0.0247	0.0671	2	0	75	40
0.1722	0.0488	0.0299	0.0926	0	2	73	41
0.2053	0.0666	0.0341	0.1182	3	2	71	42
0.2053	0.0666	0.0341	0.1182	1	0	66	45
0.2053	0.0666	0.0341	0.1182	1	0	65	47
0.223	0.0763	0.0362	0.132	2	1	64	48
0.223	0.0763	0.0362	0.132	1	0	61	49
0.223	0.0763	0.0362	0.132	3	0	60	51
0.223	0.0763	0.0362	0.132	1	0	57	52
0.2434	0.0872	0.0388	0.1475	2	1	56	53
0.2642	0.0988	0.0412	0.1636	1	1	53	54
0.2849	0.1108	0.0436	0.18	1	1	51	55
0.2849	0.1108	0.0436	0.18	1	0	49	56
0.2849	0.1108	0.0436	0.18	2	0	48	58
0.2849	0.1108	0.0436	0.18	1	0	46	59
0.2849	0.1108	0.0436	0.18	1	0	45	62
0.309	0.1242	0.0464	0.1986	2	1	44	63
0.309	0.1242	0.0464	0.1986	1	0	41	64
0.309	0.1242	0.0464	0.1986	2	0	40	65

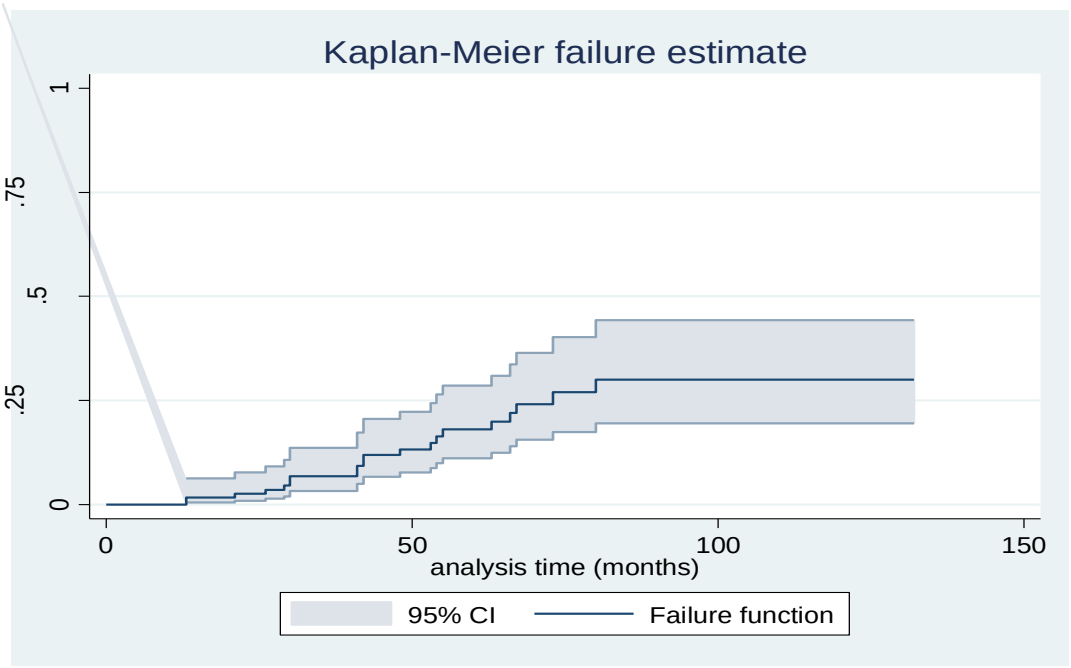
الحد الأعلى	الحد الأدنى	الخطأ المعياري	دالة المخاطرة	عدد المفردات المراقبة	عدد الوفيات	عدد الأحياء	الوقت (شهر)
0.3367	0.1392	0.0497	0.2197	1	1	38	66
0.3642	0.1551	0.0529	0.2414	1	1	36	67
0.3642	0.1551	0.0529	0.2414	5	0	34	68
0.3642	0.1551	0.0529	0.2414	1	0	29	69
0.3642	0.1551	0.0529	0.2414	1	0	28	71
0.4025	0.1742	0.0579	0.2695	1	1	27	73
0.4025	0.1742	0.0579	0.2695	1	0	25	77
0.4427	0.1954	0.063	0.2999	0	1	24	80
0.4427	0.1954	0.063	0.2999	1	0	23	81
0.4427	0.1954	0.063	0.2999	2	0	22	83
0.4427	0.1954	0.063	0.2999	1	0	20	84
0.4427	0.1954	0.063	0.2999	1	0	19	87
0.4427	0.1954	0.063	0.2999	1	0	18	88
0.4427	0.1954	0.063	0.2999	1	0	17	89
0.4427	0.1954	0.063	0.2999	2	0	16	90
0.4427	0.1954	0.063	0.2999	1	0	14	92
0.4427	0.1954	0.063	0.2999	2	0	13	93
0.4427	0.1954	0.063	0.2999	1	0	11	94
0.4427	0.1954	0.063	0.2999	2	0	10	95
0.4427	0.1954	0.063	0.2999	1	0	8	96
0.4427	0.1954	0.063	0.2999	1	0	7	99
0.4427	0.1954	0.063	0.2999	2	0	6	100
0.4427	0.1954	0.063	0.2999	2	0	4	109
0.4427	0.1954	0.063	0.2999	1	0	2	130
0.4427	0.1954	0.063	0.2999	1	0	1	132

المصدر: إعداد الباحثون بواسطة برنامج Stata

نلاحظ من الجدول(4-8) والشكل(4-8) في الفترة الزمنية (5) أن عدد المفردات في الخطر(عدد الأحياء) هو(140)ونجد عدم حدوث وفاة في هذه الفترة وكانت دالة المخاطرة (0.00) وبالتالي نلاحظ عدم وجود خطأ معياري وبالتالي لا يمكن التقدير ،وفي الفترة الزمنية (13) كان عدد المفردات في الخطر(عدد الأحياء)هو(124)وكان حدث الوفاة في هذه الفترةهو(2) شخصوأن المفردات تحت المراقبة كانت(3) بدالة المخاطرة (0.0161) وخطأ معياري (0.0113) وفترة ثقة (0.0041-0.0629)عند مستوى معنوية 5% ، وتظل قيمة الدالة عند هذه القيمة حتى وقت الوفاة المشاهد التالي.

وتستمر هذه العملية بالتسلسل وفي الفترة الزمنية (21) كان عدد المفردات في الخطر(عدد الأحياء) هو(106)وكان حدث الوفاة في هذه الفترةهو(1) شخص وأن المفردات تحت المراقبة كانت(1) بدالة المخاطرة (0.0254) وخطأ معياري (0.0145) وفترة ثقة (0.0082-0.0769) عند مستوى معنوية 5%، وتظل قيمة الدالة عند هذه القيمة حتى وقت الوفاة المشاهد التالي.

الشكل(4-8): تقدير كابلان- مايير لدالة المخاطرة وحدود الثقة عند مستوى معنوية 0.05 :



المصدر: إعداد الباحثون بواسطة برنامج stata

4-4: اختبار لوغاريثم الرتبة لتساوي لدالة المخاطرة Log-rank test for equality of hazardfunctions:

4-4-1: اختبار لوغاريثم الرتب لمستوى خطورة الورم:

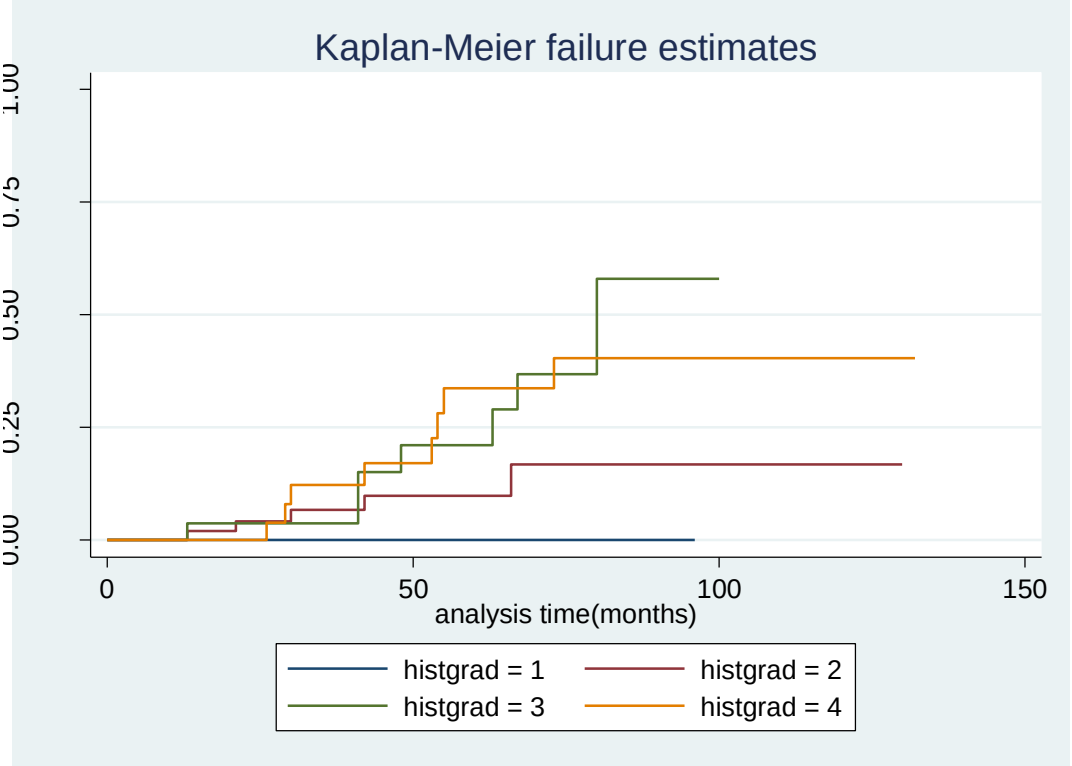
الجدول(4-9):اختبار لوغاريثم الرتب لمستوى خطورة الورم :

المستويات	الأحداث المشاهدة	الأحدث المتوقعة	قيمة مربع كاي	القيمة الاحتمالية
المستوى الأول	0	2.46	6.55	0.0876
المستوى الثاني	5	7.86		
المستوى الثالث	7	4.23		
المستوى الرابع	8	5.44		
المجموع	20	20		

المصدر: إعداد الباحثون بواسطة برنامج Stata.

من الجدول (4-9)، نلاحظ أن قيمه اختبار مربع كاي (6.55) والقيمة الاحتمالية لها(0.0876) وهي أكبرمن (0.05) وبالتالي نقبل فرضية العدم بمعنى أنه لا يوجد تأثير معنوي من قبل مستوى خطورة الورم على احتمالية البقاء.

الشكل(4-9): دالة المخاطرة لمستوى خطورة الورم:



المصدر: إعداد الباحثون بواسطة برنامجStata

نلاحظ من الشكل (4-9) ان مستويات خطورة الورم والمتمثلة في الخطوط تبتعد تدريجياً عن بعضها البعض مما يشير الى وجود تأثيرات مختلفة وفقاً لكل مستوى.

4-4-2: اختبار لوغاريثم الرتبة لهرمون الاستروجين:

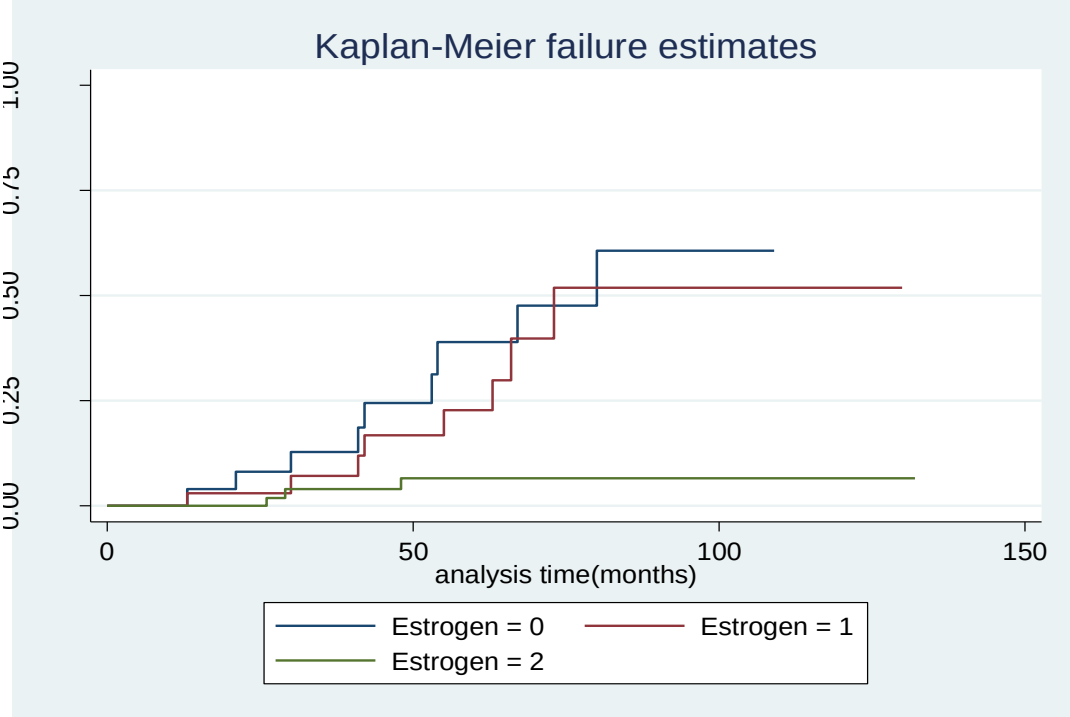
الجدول(4-10):إختبار لوغاريثم الرتب لهرمون الأستروجين :

وضع هرمون الاستروجين	الأحداث المشاهدة	الأحدث المتوقعة	قيمة مربع كاي	القيمة الاحتمالية
ناقص عن الطبيعي	9	3.9	14.99	0.0006
زائد عن الطبيعي	8	4.85		
طبيعي	3	11.25		
المجموع	20	20		

المصدر: إعداد الباحثون بواسطة برنامج stata

من الجدول(4-10)، نلاحظ أن قيمه إختبار مربع كاي (14.99) والقيمة الاحتمالية لها(0.0006) وهي أقل من (0.05) وبالتالي نرفض فرضية العدم بمعنى انه يوجد تأثير معنوي من قبل هرمون الاستروجين على احتمالية البقاء.

الشكل(4-10): دالة المخاطرة لهرمون الأستروجين :



المصدر: إعداد الباحثون بواسطة برنامجStata.

نلاحظ من الشكل (4-10) ان مستويات هرمون الإستروجين والمتمثلة في الخطوط تبتعد تدريجياً عن بعضها البعض مما يشير الى وجود تأثيرات مختلفة وفقاً لكل مستوى.

4-4-3: إختبار لوغاريثم الرتب للحالة:

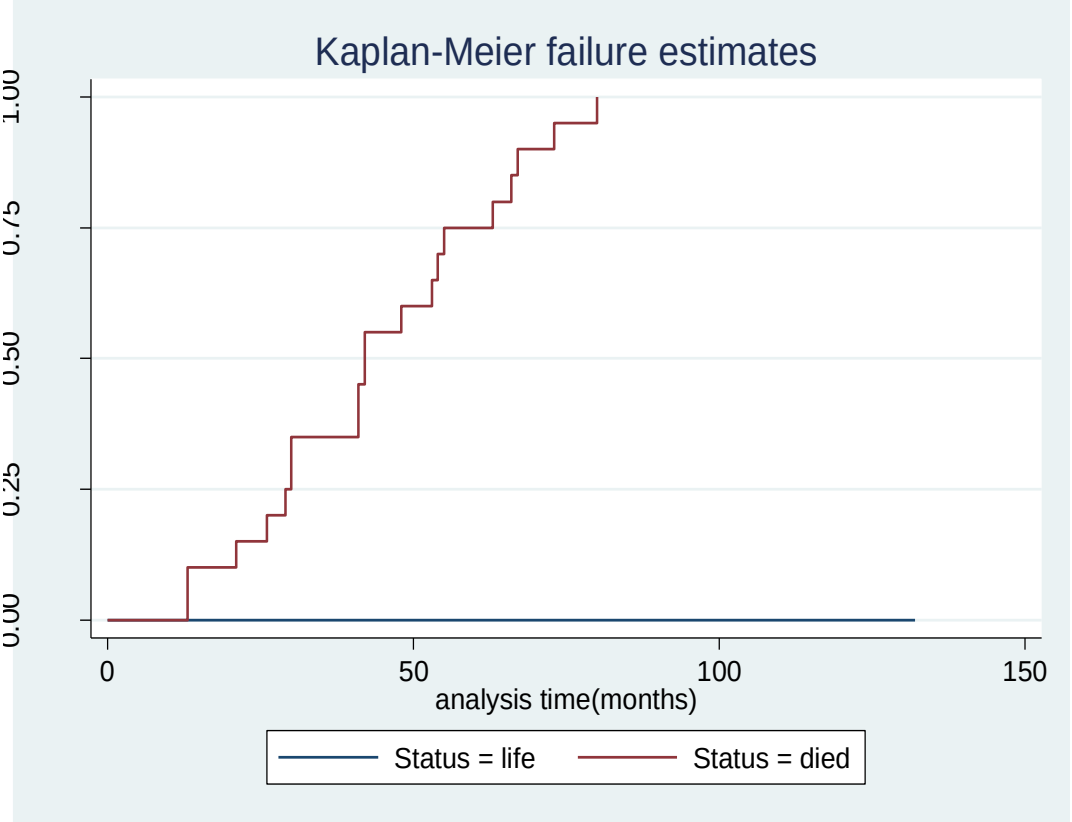
الجدول(4-11):إختبار لوغاريثم الرتب للحالة:

الحالة	الأحداث المشاهدة	الأحدث المتوقعة	قيمة مربع كاي	القيمة الاحتمالية
على قيدالحياة	0	17.21	125.52	0.000
متوفي	20	2.79		
المجموع	20	20		

المصدر: إعداد الباحثون بواسطة برنامج Stata.

من الجدول(4-11) نلاحظ ان قيمه اختبار مربع كاي (125.52) والقيمة الاحتمالية لها(0.00) وهي أقل من (0.05) وبالتالي نرفض فرضية العدم بمعنى أنه يوجد تأثير معنوي من قبل حالة المريض على احتمالية البقاء.

الشكل(4-11): دالة المخاطرة للحالة :



المصدر: إعداد الباحثون بواسطة برنامج Stata

نلاحظ من الشكل (4-11) ان حالة المريض من حيث البقاء على قيد الحياة والوفاة والمتمثلة في الخطوط انها تتباعد تدريجياً مع مرور الزمن عن بعضها البعض مما يشير الى ان تاثير البقاء على قيد الحياة يختلف عن تأثير الوفاة ، ويدل على ذلك معنوية الإختبار.

4-4-4: إختبار لوغاريثم الرتب لوجود السرطان في الغدد الليمفاوية:

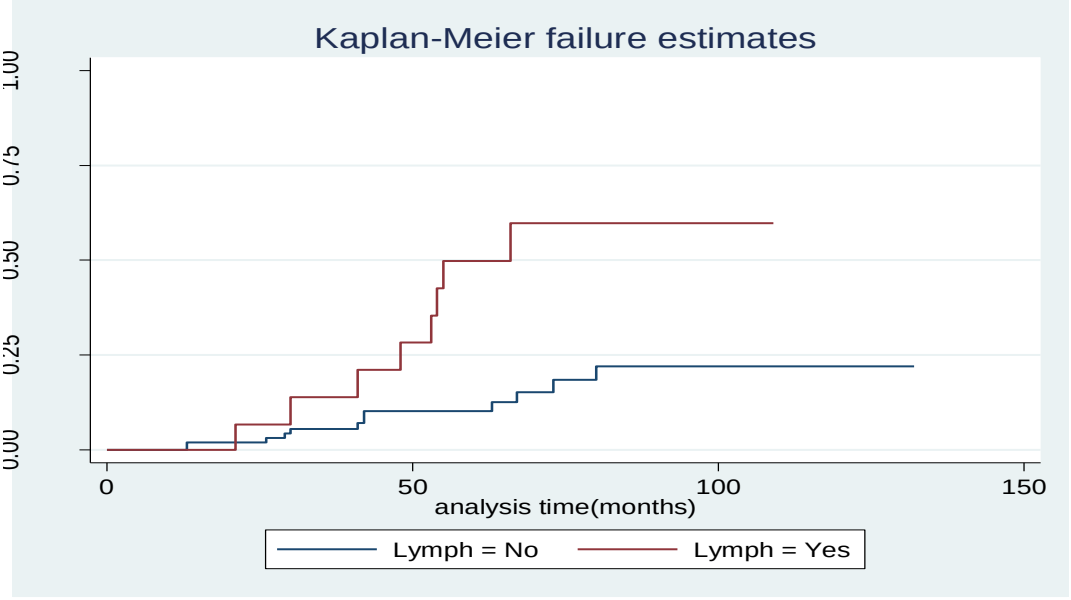
الجدول(4-12):إختبار لوغاريثم الرتب لوجود السرطان في الغدد الليمفاوية :

وجود السرطان في الغدد الليمفاوية	الأحداث المشاهدة	الأحداث المتوقعة	قيمة مربع كاي	القيمة الاحتمالية
غير منتشر	12	17.25	11.82	0.0006
منتشر	8	2.75		
المجموع	20	20.00		

المصدر: إعداد الباحثون بواسطة برنامج Stata

من الجدول(4-12) نلاحظ ان قيمه اختبار مربع كاي (11.82) والقيمة الاحتمالية لها(0.0006) وهي أقل من (0.05) وبالتالي نرفض فرضية العدم بمعنى أنه يوجد تأثير معنوي من قبل وجود السرطان في الغدد الليمفاوية على احتمالية البقاء.

الشكل(4-12): دالة المخاطرة لوجود ا لسرطان في الغدد الليمفاوية :



المصدر: إعداد الباحثون بواسطة برنامجStata

نلاحظ من الشكل (4-12) ان وجود السرطان في الغدد الليمفاوية والمتمثل في الخطوط تبتعد تدريجياً عن بعضها البعض مما يشير الى وجود تأثيرات مختلفة.

4-4-5: إختبار لوغاريثم الرتب لحجم الورم بالسنتمتر

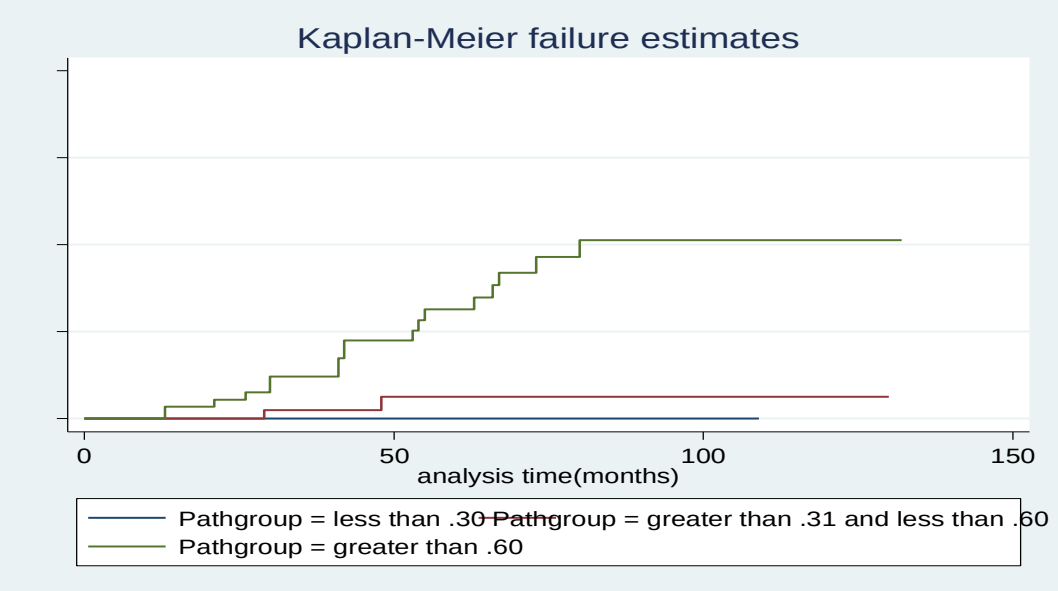
الجدول(4-13): إختبار لوغاريثم الرتب لحجم الورم بالسنتمتر:

حجم الورم بالسنتمتر	الأحداث المشاهدة	الأحداث المتوقعة	قيمة مربع كاي	القيمة الاحتمالية
اقل من 0.30	0	2.95	15.56	0.0004
اكبر من 0.31واقل من 0.60	2	7.81		
اكبر من 0.60	18	9.24		
المجموع	20	20		

المصدر: إعداد الباحثون بواسطة برنامج Stata.

من الجدول(4-13) نلاحظ ان قيمه اختبار مربع كاي (15.56) والقيمة الاحتمالية لها(0.0004) وهي أقل من (0.05) وبالتالي نرفض فرضية العدم بمعنى أنه يوجد تأثير معنوي من قبل حجم الورم بالسنتمتر على احتمالية البقاء.

الشكل(4-13): دالة المخاطرة لحجم الورم بالسنتمتر:



المصدر: إعداد الباحثون بواسطة برنامج Stata

من الشكل(4-13) نلاحظ ان حجم الورم بالسنتمتر والمتمثل في الخطوط تبتعد تدريجياً عن بعضها البعض مما يشير الى وجود تأثيرات مختلفة وفقا لكل حجم.

4-4-6: إختبار لوغاريثم الرتب للفئات العمرية

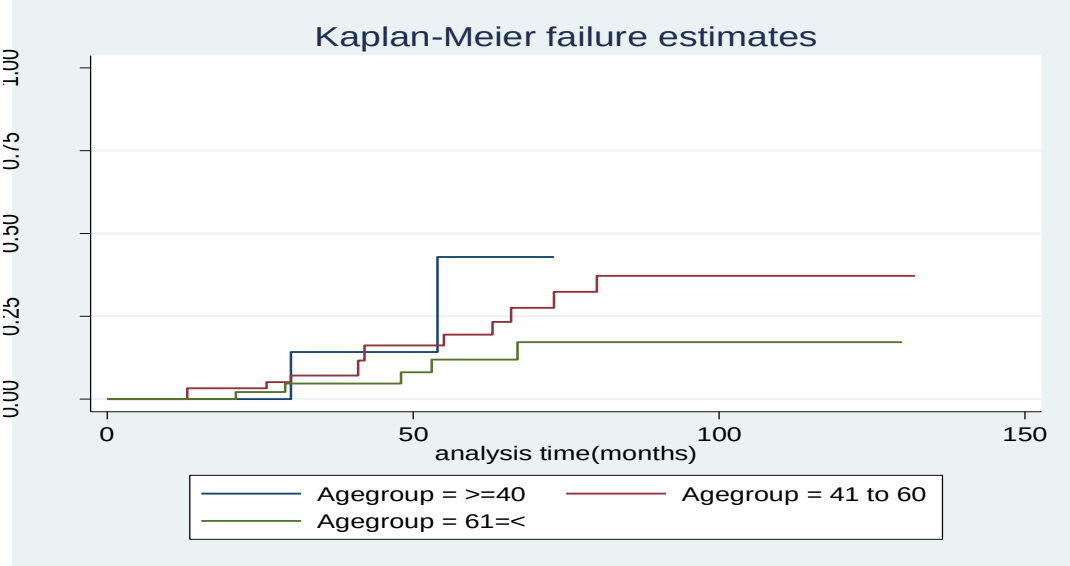
الجدول(4-14): اختبار لوغاريثم الرتب للفئات العمرية:

الفئات العمرية	الاحداث المشاهدة	الاحداث المتوقعة	قيمة مربع كاي	القيمة الاحتمالية
اقل من او يساوي 40	2	1.04	3.05	0.2181
من 41 الي 60	13	10.41		
اكبر من 60	5	8.56		
المجموع	20	20		

المصدر: إعداد الباحثون بواسطة برنامج Stata

من الجدول(4-14)نلاحظ ان قيمه اختبار مربع كاي (3.05) والقيمة الاحتمالية لها(0.2181) وهي أعلى من (0.05) وبالتالي نقبل فرضية العدم بمعنى أنه لا يوجد تأثير معنوي من قبل الفئات العمرية على احتمالية البقاء.

الشكل(4-14): دالة المخاطرة للفئات العمرية :



المصدر: إعداد الباحثون بواسطة برنامج Stata

من الشكل(4-14) نلاحظ ان الفئات العمرية والمتمثلة في الخطوط متقاربة من بعضها البعض مما يشير الى عدم وجود تأثيرات مختلفة بين الفئات.

4-4-7: إختبار لوغاريثم الرتب لوجود السرطان في الغدد الليمفاوية التي تتبع للإبط

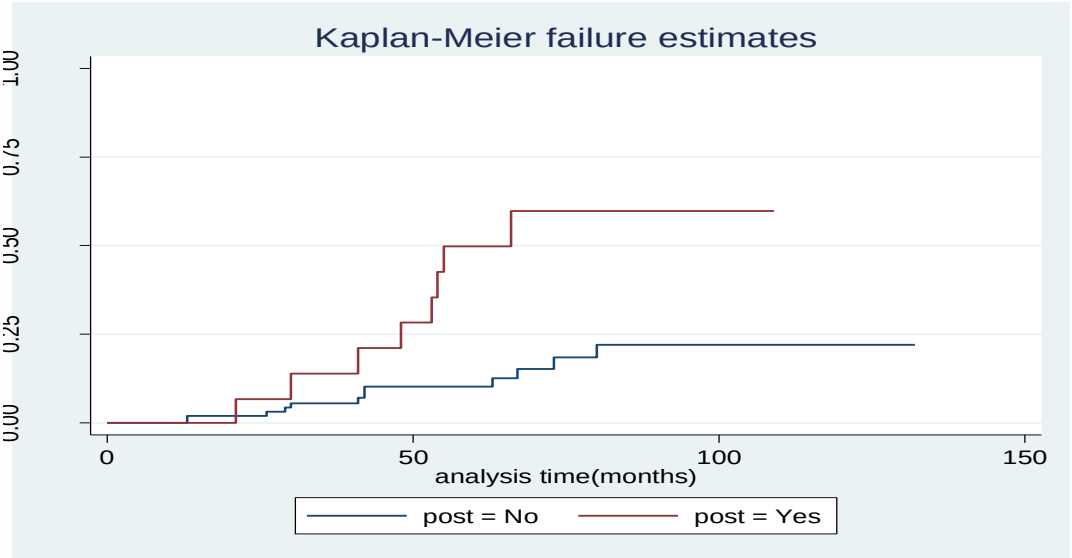
الجدول(4-15):إختبار لوغاريثم الرتب لوجود السرطان في الغدد الليمفاوية التي تتبع للإبط :

وجود السرطان في الغدد الليمفاوية التي تتبع للإبط	الأحداث المشاهدة	الأحداث المتوقعة	قيمة مربع كاي	القيمة الاحتمالية
لا	12	17.25	11.82	0.0006
نعم	8	2.75		
المجموع	20	20		

المصدر: إعداد الباحثون بواسطة برنامج Stata

من الجدول(4-15) نلاحظ أن قيمه اختبار مربع كاي (11.82) والقيمة الاحتمالية لها(0.0006) وهي أقل من (0.05) وبالتالي نرفض فرضية العدم بمعنى أنه يوجد تأثير معنوي من قبل الفئات العمرية على احتمالية البقاء.

الشكل(4-15): دالة المخاطرة لوجود السرطان في الغدد الليمفاوية التي تتبع للإبط:



المصدر: إعداد الباحثون بواسطة برنامج Stata

من الشكل(4-15) نلاحظ أن وجود السرطان في الغدد الليمفاوية التى تتبع للإبط والمتمثل في الخطوط تبتعد تدريجياً عن بعضها البعض مما يشير الى وجود تأثيرات مختلفة.

4-5 تقدير نموذج كوكس للأخطار النسبية المتعدد:

سوف يشمل النموذج جميع المتغيرات المعنوية ، وهي مستوى خطورة الورم ، حالة مستقبلات هرمون الأستروجين ، وجود السرطان في الغدد الليمفاوية ، حجم الورم بالسنتمتر، وجود السرطان في الغدد الليمفاوية التي تتبع للإبط. وان الصيغة العامة لنموذج كوكس للأخطار النسبية المتعدد المقدر كما يلي :

$$\hat{h}(t,x) = \hat{h}_0(t)\,EXP\underline{\hat{B}}\underline{x}$$

جدول(4-16): اختبار معنوية النموذج المتعدد:

النموذج	(لوغاريثم الترجيح)2-	اختبار مربع كاي	القيمة الاحتمالية
المصابين بسرطان الثدي	-56.3299750	35.5	0.000

المصدر: إعداد الباحثون بواسطة برنامج Stata

من الجدول نلاحظ أن قيمة اختبار مربع كاي للنموذج (35.5) بدرجه حرية (3) والقيمة الاحتمالية(p=0.000) وبالتالي نرفض فرض العدم (تأثير المعاملات يساوي صفر) أي ان النموذج معنوي.

جدول(4-17): المعاملات المقدرة لنموذج كوكس للأخطار النسبية المتعدد (وهي مستوى خطورة الورم ، حالة مستقبلات هرمون الأستروجين ، وجود السرطان في الغدد الليمفاوية ، حجم الورم بالسنتمتر، وجود السرطان في الغدد الليمفاوية التي تتبع للإبط) للمصابين بسرطان الثدي:

التأثير	المعامل المقدر	الخطأ المعياري	اختبار والد	القيمة الاحتمالية	حدود الثقة	
					الحد الأدنى	الحد الأعلى
مستوى خطورة الورم	0.1729773	0.2654902	0.65	0.515	-0.347374	0.6933286
هرمون الاستروجين	-0.727335	0.3104505	-2.34	0.019	-1.335807	-0.118674
حجم الورم بالسنتمتر	1.905249	0.727436	2.62	0.009	0.04795009	3.330998
وجود السرطان في الغدد الليمفاوية التي تتبع للإبط	1.383713	0.5016911	2.76	0.006	0.4004161	2.367009

المصدر: إعداد الباحثون بواسطة برنامج Stata

باستخدام نتائج الجدول(4-17) فإن نموذج المخاطرة المقدر للمصابين بسرطان الثدي يمكن كتابته بالشكل التالي:

$$\hat{h}(t,x)=\hat{h}_0(t)EXP\,0.1729773(x_1)-0.7273351(x_2)+1.905249(x_3)+1.383713(x_4)$$

حيث ان:

$x_1 \equiv$ مستوى خطورة الورم .

$X_2 \equiv$ هرمون الاستوجين .

$X_3 \equiv$ حجم الورم بالسنتمتر .

$X_4 \equiv$ وجود السرطان في الغدد الليمفاوية التي تتبع للإبط .

1- من الجدول (4-17) نلاحظ ان قيمة اختبار والد(0.65) والقيمة الاحتمالية (p=0.515) وان المعامل المقدر لمستوى خطورة الورم غير معنوي عند مستوى معنوية(0.05) وبالتالي نقبل فرض العدم (تأثير المعاملات يساوي صفر) وان المعامل المقدر لمستوى خطورة المرض غير معنوي اي انه ليس هناك فروقات معنوية في مستويات الخطورة للمصابين بالمستوى الاول والثاني والثالث والرابع، وان منسوب المخاطرة المقدر ليس اقل من (0.347374-) ولا اكثر من (0.6933286) بنسبة ثقة 95%.

2- من الجدول (4-17) نلاحظ ان قيمة اختبار والد(2.34-) والقيمة الاحتمالية(p=0.019) وان المعامل المقدر لهرمون الاستروجين معنوي عند مستوى معنوية 0.05 وبالتالي نرفض فرض العدم (تأثير المعامل يساوي صفر) أي ان هنالك فروقات معنوية بين مستويات الهرمون المختلفة من حيث خطر الوفاة بثبات المتغيرات الاخرى ، وان منسوب المخاطرة المقدر ليس اقل من (1.335807-) ولا اكثر من (0.1188634-) بنسبة ثقة 95%.

3- من الجدول (4-17) نلاحظ ان قيمة اختبار والد(2.62) والقيمة الاحتمالية(p=0.019) وان المعامل المقدر لحجم الورم بالسنتمتر معنوي عند مستوى معنوية 0.05 وبالتالي نرفض فرض العدم (تأثير المعامل يساوي صفر) أي ان هنالك فروقات معنوية بين مستويات حجم الورم الثلاثة من حيث خطر الوفاة بثبات المتغيرات الاخرى ، وان منسوب المخاطرة المقدر ليس اقل من (0.4795009) ولا اكثر من (3.330998) بنسبة ثقة 95% .

4- من الجدول (4-17) نلاحظ ان قيمة اختبار والد(2.76) والقيمة الاحتمالية(p=0.006) وان المعامل المقدر لوجود السرطان في الغدد الليمفاوية التي تتبع للإبط معنوي عند مستوى معنوية 0.05 وبالتالي نرفض فرض العدم (تأثير المعامل يساوي صفر) أي ان هنالك فروقات معنوية بين وجود وعدم وجود السرطان في الغدد الليمفاوية التي تتبع للإبط، وان منسوب المخاطرة المقدر ليس اقل من (0.4004161) ولا اكثر من (2.367009) بنسبة ثقة 95%.

الفصل الخامس

النتائج والتوصيات

5-0 : تمهيد

5-1 : النتائج

5-2 : التوصيات

5-0 تمهيد:

محتوى هذا الفصل هو الإستنتاجات التي تم التوصل اليها خلال الجانب التطبيقي للبحث بالإضافة الى التوصيات المقترحة.

5-1 النتائج:

1- هنالك تأثير من قبل وجود السرطان في الغدد الليمفاوية التي تتبع للإبط على خطر الوفاة.

2- هنالك تأثير من قبل مستويات خطورة الورم على خطر الوفاة.

3- هنالك تأثير من قبل حالة مستقبلات الهرمون على خطر الوفاة.

4- هنالك تأثير من قبل وجود السرطان في الغدد الليمفاوية على خطر الوفاة.

5- هنالك تأثير من قبل حجم الورم بالسنتمتر على خطر الوفاة.

6- نموذج كوكس معنوي.

5-2 التوصيات:

ومن خلال النتائج التالية تم التوصل الى التوصيات التالية :

1- إمكانية استخدام نموذج كوكس للأخطار النسبية المتعدد في حساب دالة المخاطرة عند أي وقت معين.

2- إمكانية استخدام نماذج انحدار البقاء غير المعملية في تحليل بيانات الدراسة.

3- إمكانية استخدام نماذج انحدار البقاء غير المعلمية في دراسات مماثلة ومقارنتها مع نماذج البقاء المعلمية للتوصل لنتائج افضل.

4- إستخدام دالة المخاطرة المقدرة للتنبؤ بخطر الوفاة لدى المصابين بسرطان الثدي.

5- إستخدام نماذج تقليل البقاء المعلمية في إجراء دراسات مماثله.

المراجع

References

1- تقرير طبي للمرضى المصابين بسرطان الثدي من مستشفى العلاج بالأشعة.

2- Collett,D,2003 .Modeling survival Data in Medical Research.

Champan and Haiilondon.

3-Mantel,N.Evalution of survival data and two new rank order statistics arising in its consideration .Cancer Chemotherapy Report 50 (1966),163.170.

4-PhilhpHogaard (2000),analysis of multivariate survival data ,.New York Springer.

5- Cox, D, R .and Oakes , D (1984). Analysis of Survival data. Chapmanand Hall,London.

6-Kalbfleisch,J,D., and prentice,R. L. Marginal likelihood based on Cox regression and life model. Biometrika 60(1973).

الملاحق

ملحق (1): البيانات المستخدمة في التحليل:

Histo grade	Estrogen	Status	Lymph	Time	Path group	Age group	post
1	1	Life	No	16	less than0.30	41 to 60	No
1	2	Life	No	94	less than0.30	41 to 60	No
1	2	Life	No	88	less than0.30	41 to 60	No
1	2	Life	No	96	less than0.30	41 to 60	No
1	1	Life	No	63	less than0.30	61=<	No
1	2	life	No	19	Greater than 0.30 and less than 0.60	61=<	No
1	2	Life	Yes	68	Greater than 0.30 and less than 0.60	>=40	Yes
1	1	Life	No	51	Greater than 0.30 and less than 0.60	61=<	No
1	2	Life	No	10	Greater than 0.30 and less than 0.60	41 to 60	No
1	1	Life	No	26	Greater than 0.30 and less than 0.60	61=<	No
1	1	Life	No	7	Greater than 0.30 and less than 0.60	>=40	No
1	2	Life	No	10	Greater than 0.30 and less than 0.60	61=<	No

1	1	Life	No	54	Greater than 0.60	41 to 60	No
1	2	Life	No	52	Greater than 0.60	61=<	No
1	1	life	No	27	Greater than 0.60	61=<	No
1	1	life	No	12	Greater than 0.60	41 to 60	No
1	2	life	No	93	Greater 0.60	41 to 60	No
2	2	life	No	19	Greater than 0.60	61=<	No
2	1	life	No	16	Greater than 0.60	61=<	No
2	1	life	No	18	Greater than 0.60	41 to 60	No
2	1	life	Yes	11	Greater than 0.60	41 to 60	Yes
2	2	life	No	73	less than 0.30	>=40	No
2	2	life	No	42	less than 0.30	41 to 60	No
2	2	life	No	62	less than 0.30	61=<	No
2	2	life	No	25	less than0.30	41 to 60	No
2	2	life	No	95	Greater than 0.30 and less than 0.60	61=<	No
2	2	life	No	93	Greater than 0.30 and less than 0.60	61=<	No
2	2	life	No	95	Greater than 0.30 and less	41 to 60	No

					than 0.60		
2	2	life	No	47	Greater than 0.30 and less than 0.60	41 to 60	No
2	0	life	No	63	Greater than 0.30 and less than 0.60	61=<	No
2	2	life	No	40	Greater than 0.30 and less than 0.60	61=<	No
2	2	life	No	51	Greater than 0.30 and less than 0.60	41 to 60	No
2	2	life	No	30	Greater than 0.30 and less than 0.60	61=<	No
2	1	died	No	42	Greater than 0.60	41 to 60	No
2	1	died	Yes	30	Greater than 0.60	41 to 60	Yes
2	1	died	No	13	Greater than 0.60	41 to 60	No
2	1	died	Yes	66	Greater than 0.60	41 to 60	Yes
2	0	died	Yes	21	Greater than 0.60	61=<	Yes
2	1	life	No	18	Greater than 0.30 and less than 0.60	61=<	No

2	2	life	No	26	Greater than 0.30 and less than 0.60	41 to 60	No
2	2	life	No	23	Greater than 0.30 and less than 0.60	61=<	No
2	1	life	No	130	Greater than 0.30 and less than 0.60	61=<	No
2	2	life	No	65	Greater than 0.30 and less than 0.60	41 to 60	No
2	1	life	No	64	Greater than 0.30 and less than 0.60	61=<	No
2	1	life	Yes	65	Greater than 0.30 and less than 0.60	41 to 60	Yes
2	2	life	No	58	Greater than 0.30 and less than 0.60	41 to 60	No
2	2	life	No	48	Greater than 0.30 and less than 0.60	41 to 60	No
2	2	life	No	34	Greater	41 to 60	No
					than 0.30 and less than 0.60		

2	0	life	No	37	Greater than 0.30 and less than 0.60	>=40	No
2	1	life	No	38	Greater than 0.30 and less than 0.60	41 to 60	No
2	2	life	No	30	Greater than 0.30 and less than 0.60	41 to 60	No
2	0	life	No	32	Greater than 0.30 and less than 0.60	41 to 60	No
2	1	life	Yes	19	Greater than 0.30 and less than 0.60	41 to 60	Yes
2	0	life	No	12	Greater than 0.30 and less than 0.60	61=<	No
2	2	life	No	90	Greater than 0.60	61=<	No
2	2	life	No	81	Greater than 0.60	41 to 60	No
2	1	life	No	77	Greater than 0.60	61=<	No
2	2	life	Yes	66	Greater than 0.60	61=<	Yes
2	0	life	No	67	Greater than 0.60	61=<	No
2	2	life	No	59	Greater than	41 to 60	No

					0.60		
2	1	life	No	55	Greater than 0.60	41 to 60	No
2	2	life	No	53	Greater than 0.60	41 to 60	No
2	0	life	No	48	Greater than 0.60	41 to 60	No
2	1	life	No	42	Greater than 0.60	61=<	No
2	1	life	No	32	Greater than 0.60	61=<	No
2	1	Life	No	31	Greater than 0.60	61=<	No
2	2	Life	No	25	Greater than 0.60	61=<	No
2	1	Life	Yes	7	Greater than 0.60	61=<	Yes
2	1	Life	No	10	Greater than 0.60	61=<	No
2	2	Life	No	100	Greater than 0.60	61=<	No
2	2	Life	No	89	Greater than 0.60	41 to 60	No
3	0	Life	No	9	Greater than 0.60	41 to 60	No
3	2	Life	No	9	Greater than 0.60	41 to 60	No
3	0	Life	No	9	Greater than 0.60	61=<	No

3	2	Life	No	7	Greater than 0.60	41 to 60	No
3	2	Life	No	45	less than 0.30	41 to 60	No
3	2	life	No	49	less than0.30	61=<	No
3	0	life	No	18	less than0.30	41 to 60	No
3	0	life	No	83	Greater than 0.30 and less than 0.60	61=<	No
3	1	life	No	68	Greater than 0.30 and less than 0.60	61=<	No
3	0	life	No	71	Greater than 0.30 and less than 0.60	61=<	No
3	1	life	Yes	56	Greater than 0.30 and less than 0.60	61=<	Yes
3	2	died	Yes	48	Greater than 0.30 and less than 0.60	61=<	Yes
3	0	died	No	13	Greater than 0.60	41 to 60	No
3	0	died	No	41	Greater than 0.60	41 to 60	No
3	1	died	No	63	Greater than 0.60	41 to 60	No
3	0	died	No	67	Greater than 0.60	61=<	No

3	0	died	No	80	Greater than 0.60	41 to 60	No
3	1	died	Yes	41	Greater than 0.60	41 to 60	Yes
3	2	life	Yes	16	Greater than 0.30 and less than 0.60	41 to 60	Yes
3	2	life	No	100	Greater than 0.30 and less than 0.60	61=<	No
3	2	life	No	68	Greater	41 to 60	No
					than 0.30 and less than 0.60		
3	0	life	No	53	Greater than 0.30 and less than 0.60	41 to 60	No
3	1	life	No	38	Greater than 0.30 and less than 0.60	61=<	No
3	2	life	No	29	Greater than 0.30 and less than 0.60	61=<	No
3	2	life	No	68	Greater than0.60	61=<	No
3	2	life	No	68	Greater than0.60	41 to 60	No
3	2	life	No	29	Greater than0.60	61=<	No
3	0	life	No	28	Greater than0.60	61=<	No
3	0	life	No	37	Greater than0.60	41 to 60	No
3	0	life	No	26	Greater than0.60	41 to 60	No

3	2	life	No	13	Greater than0.60	61=<	No
4	2	life	No	9	Greater than0.60	61=<	No
4	2	life	No	9	Greater than0.60	41 to 60	No
4	2	life	Yes	28	Greater than0.60	41 to 60	Yes
4	2	life	Yes	11	Greater than0.60	61=<	Yes
4	2	life	No	13	less than0.30	61=<	No
4	2	life	Yes	109	less than0.30	41 to 60	Yes
4	2	life	No	83	less than0.30	61=<	No
4	2	life	No	51	Greater than 0.30 and less than 0.60	41 to 60	No
4	0	died	No	42	Greater than 0.60	41 to 60	No
4	2	died	No	29	Greater than 0.30 and less than 0.60	61=<	No
4	1	died	No	73	Greater than 0.60	41 to 60	No
4	1	died	Yes	55	Greater than 0.60	41 to 60	Yes
4	0	died	Yes	53	Greater than 0.60	61=<	Yes
4	0	died	No	30	Greater than 0.60	>=40	No
4	0	died	Yes	54	Greater than 0.60	>=40	Yes
4	2	died	No	26	Greater than 0.60	41 to 60	No

4	1	life	No	15	Greater than 0.30 and less than 0.60	61=<	No
4	0	life	No	109	Greater than 0.30 and less than 0.60	41 to 60	No
4	1	life	No	84	Greater than 0.30 and less than 0.60	61=<	No
4	2	life	Yes	69	Greater than 0.30 and less than 0.60	61=<	Yes
4	2	life	No	58	Greater than 0.30 and less than 0.60	41 to 60	No
4	2	life	No	37	Greater than 0.30 and less than 0.60	>=40	No
4	0	life	No	42	Greater than 0.30 and less than 0.60	41 to 60	No
4	2	life	No	22	Greater than 0.30 and less than 0.60	61=<	No
4	0	life	No	30	Greater than 0.30 and less than 0.60	61=<	No
4	2	life	No	20	Greater than 0.30 and less	61=<	No

					than 0.60		
4	2	life	No	28	Greater than 0.30 and less than 0.60	41 to 60	No
4	2	life	Yes	13	Greater than 0.30 and less than 0.60	61=<	Yes
4	2	life	No	132	Greater than 0.60	41 to 60	No
4	2	life	No	40	Greater than 0.60	>=40	No
4	2	life	No	17	Greater than 0.60	61=<	No
4	2	life	No	21	Greater than 0.60	61=<	No
4	2	life	No	18	Greater than 0.60	41 to 60	No
4	2	life	No	5	Greater than 0.60	41 to 60	No
4	2	life	No	99	Greater than 0.60	41 to 60	No
4	1	life	No	87	Greater than 0.60	41 to 60	No
4	2	life	No	92	Greater than 0.60	61=<	No
4	0	life	No	90	Greater than 0.60	41 to 60	No

المصدر: اعداد الباحثون بواسطة برنامج stata

ملحق(2): دالة المخاطرة

الزمن (شهور)	دالة المخاطرة($\hat{h}(t)$)
5	0.0000
7	0.0000
9	0.0000
10	0.0000
11	0.0000
12	0.0000
13	0.0161
15	0.0161
16	0.0161
17	0.0161
18	0.0161
19	0.0161
20	0.0161
21	0.0254
22	0.0254
23	0.0254
25	0.0254
26	0.0352
27	0.0352
28	0.0352
29	0.0456
30	0.0671
31	0.0671
32	0.0671

0.0671	34
0.0671	37
0.0671	38
0.0671	40
0.0926	41
0.1182	42
0.1182	45
0.1182	47
0.1320	48
0.1320	49
0.1320	51
0.1320	52
0.1475	53
0.1636	54
0.1800	55
0.1800	56
0.1800	58
0.1800	59
0.1800	62
0.1986	63
0.1986	64
0.1986	65
0.2197	66
0.2414	67
0.2414	68
0.2414	69
0.2414	71
0.2695	73
0.2695	77

0.2999	80
0.2999	81
0.2999	83
0.2999	84
0.2999	87
0.2999	88
0.2999	89
0.2999	90
0.2999	92
0.2999	93
0.2999	94
0.2999	95
0.2999	96
0.2999	99
0.2999	100
0.2999	109
0.2999	130
0.2999	132

المصدر: اعداد الباحثون بواسطة برنامج stata