

مقاله پژوهشی

## محاسبه حجم نمونه در مطالعات بقا و کاربرد آن در ارزیابی بیماری لنفوم غیر هوچکین

دکتر غلامرضا بابایی \*

دکتر سقراط فقیهزاده ^

محمودرضا قدیمی ♦

در مطالعات غیر تصادفی، محاسبه حجم نمونه برای متغیر تصادفی زمان شکست (بقاء) معمولاً بر پایه آزمون رتبه لگاریتمی تعدیل نشده، انجام می‌شود. با این فرض که متغیری که به گروه معینی تعلق دارد مستقل از دیگر متغیرهای بیمار است، با بسط روش‌های پیشنهاد شده توسط لیب ستیز و پارزن، نشان می‌دهیم زمانی که مقایسه متغیر مورد نظر با دیگر متغیرها همبستگی دارد، برای متغیر تصادفی زمان رخداد، توان به دست آمده از آزمون رتبه لگاریتمی تعدیل نشده بیش برآورد کننده تراز توان واقعی است. طول خطر را برای دو حالت داده‌های سانسور شده و سانسور نشده، با استفاده از رگرسیون نمایی و حجم نمونه‌ای که بر اساس فرمول به دست می‌آید، مدل‌بندی می‌کنیم. ما روش‌های پیشنهاد شده را برای طرح پیش‌آگهی عامل‌های مؤثر در بیماری لنفوم غیر هوچکین، برای داده‌های جمع‌آوری شده به کار می‌بریم.  
واژه‌های کلیدی: توزیع نمایی؛ محاسبه توان؛ مدل خطرهای متناسب.

\* - استادیار دانشکده پزشکی تربیت مدرس - گروه آمار حیاتی

^ - استادیار دانشکده پزشکی تربیت مدرس - گروه آمار حیاتی

♦ - کارشناس ارشد آمار حیاتی

## مقدمه

در زمینه محاسبه حجم نمونه برای داده‌های بقا از طریق تصادفی سازی آزمایش‌های بالینی، روش‌ها و تحقیقات خوبی وجود دارد. (جورج و دیسو (۶) ۱۹۷۴، برن‌استین و لاگاکوس (۲) ۱۹۷۸، رابین‌استین و همکاران (۱۱) ۱۹۸۱، فریدین (۵) ۱۹۸۲، اسپون‌فلد (۱۲) ۱۹۸۳، لاجین و فولاکس (۱۳) ۱۹۸۶، لاکاتوس و لان (۸) ۱۹۹۲). فرض کنیم که محقق علاقمند به مطالعه ارتباط بین متغیر تصادفی زمان شکست (بقا) باشد و برخی عوامل از قبیل تشخیص حضور یک بیماری که دارای علامت خاصی می‌باشد را نمی‌تواند کنترل کند. بنابراین ممکن نیست که آزمودنی‌ها (یعنی حضور یا عدم حضور علائم بیماری) را به صورت تصادفی به گروه‌های تیمار متناسب کنیم؛ یعنی حضور یا عدم حضور علائم بیماری را همانند یک مقایسه غیرتصادفی تحلیل می‌کنیم. این نوع مطالعات به مطالعات مشاهده‌ای معروف هستند. ممکن است آزمودنی‌ها در دو گروه، نسبت به دیگر تغییرات ممکن مربوط به بقای بیماران خیلی زیاد باشند، برای مثال سن و وضعیت مصرف دخانیات؛ ممکن است که مقایسه بین گروه‌ها با نسبت بالایی از آزمودنی‌ها و پیش آگهی ضعیف در یکی از دو گروه، دچار اشتباه شود.

بنابراین لازم است ارتباط‌های بین متغیر مورد نظر  $Z$ ، متغیر کمکی  $W$  و متغیر تصادفی زمان شکست (بقا)  $T$ ، در تحلیل و نتیجتاً در محاسبه حجم نمونه در نظر گرفته شوند. زمانی که بدانیم زمان‌های شکست دارای توزیع نمایی هستند، رگرسیون نمایی هنگامی که  $Z$  و  $W$  مشخص باشند برای مدل خطر استفاده می‌شود. ابتدا به نمونه‌ای که مشاهدات آن سانسور ندارد توجه می‌کنیم و ثانیاً برای زمان سانسور که تصادفی می‌باشد، یک توزیع دلخواه در نظر می‌گیریم.

فرض کنیم زمان‌های بقا توزیع نمایی دارند، از روش درست‌نمایی برای بدست آوردن واریانس  $\beta_1$  استفاده می‌کنیم؛ همچنین برای برآورد ضرایب  $Z$  و اینکه دارای توزیع مجانبی می‌باشد، از این روش استفاده می‌کنیم.

با استفاده از روشی مشابه آنچه توسط لیپ‌ستیز و پارزن پیشنهاد شد (۱۰)، واریانس  $\beta_1$  را به عنوان تابعی از ضریب تعیین که به وسیله رگرسیون  $Z$  بر متغیر  $W$  به دست می‌آید، مشخص می‌کنیم. واریانس بدست آمده، ارتباط بین اختلاف متغیرهایی را که در محاسبه حجم نمونه لازم است در نظر می‌گیرد. روش دیگری که برای مدل‌سازی خطر به کار می‌رود به وسیله میانگین‌های مدل خطرهای متناسب کاکس می‌باشد، که فرض می‌شود خطرهای متناسب به شکل غیرپارامتری برای خطر اولیه زمان‌های بقا می‌باشند. در مقایسه‌های غیرتصادفی، برای تحلیل داده‌ها معمولاً توان را محاسبه می‌کنند و مقایسه را با استفاده از فرمول حجم نمونه معمولی برای آزمون رتبه‌لگاریتمی که فرض می‌شود،  $Z$  متغیری که به گروه خاصی تعلق دارد مستقل از دیگر متغیرهای کمکی  $W$  است، انجام می‌دهند. در این مقاله نشان می‌دهیم وقتی  $Z$  و  $W$  همیشه هستند، توان بدست آمده بر اساس فرمول رتبه‌لگاریتمی استاندارد بیش برآورد کننده از توان واقعی مقایسه‌های غیرتصادفی است.

## روش پژوهش

فرض کنیم  $T_i$  ( $i = 1, 2, \dots, N$ ) یک متغیر تصادفی نامنفی را مشخص می‌کند که زمان را از لحظه‌ای که واقعه مورد نظر برای  $N$  فرد اتفاق می‌افتد و فرض کنیم  $C_i$  یک متغیر تصادفی سانسور شده باشد که دارای یک توزیع دلخواه است، باشد و  $X_i$  نیز  $\min(T_i, C_i)$  را نشان می‌دهد. در مطالعه غیرتصادفی، متغیر مورد نظر  $Z_i$  یک متغیر دو وضعیتی است که هر کدام از آن‌ها به گروه خاص خود تعلق دارند. قرار می‌دهیم  $Z_i = 1$  اگر آزمودنی  $i$  در گروه ۱ باشد و  $Z_i = 0$  اگر آزمودنی در گروه ۲ باشد. بعلاوه،  $P \times 1$  متغیر کمکی ثابت شده  $W_i$  در اختیار داریم که هر فرد بر این اساس تقسیم‌بندی می‌شود. فرض

کنید که  $T_i$  به طور شرطی، مستقل از  $C_i$  به شرط  $W_i, Z_i$  باشد. در رگرسیون نمایی،  $i$  تابع مخاطره از  $i$  آزمودنی است

$$\exp(\beta_0 + \beta_1 Z_i + \beta_2' W_i) \quad \text{یعنی:}$$

برای به دست آوردن آزمون  $\beta_1 = 0$ :  $H_0$  لازم است که واریانس  $\beta_1$  را داشته باشیم (لیپ ستیز و همکاران، ۲۰۰۰)  
(۹). برای مدهای به اندازه کافی بزرگ و با استفاده از روش درشت‌نمایی استاندارد،  $\beta_1$  یک توزیع تقریباً نرمال با میانگین  $\beta_1$  و واریانس برابر  $\text{var}(\beta_1)$  دارد. مقدار  $a$  برای ردّ آزمون:

$$|\hat{\beta}_1| > Z_{1-a/2} \sqrt{\text{Var}(\beta_1)}$$

همچنین برای توان  $1-y$  تحت فرض  $\beta_1 = 0$ :  $H_a$  داریم:

$$\Pr\{|\hat{\beta}_1| > Z_{1-a/2} \sqrt{\text{Var}(\beta_1)}\} = 1-y$$

یا به طور مجانبی: (۱)

$$\text{Var}(\hat{\beta}_1) = \frac{\beta_1}{(Z_{1-a/2} + Z_{1-y})}$$

با توجه به اینکه  $\text{Var}(\beta_1)$  بستگی به تعداد آزمودنی‌ها در مطالعه یعنی  $N$  دارد، همین وابستگی به  $N$  سبب می‌شود که معادله (۱) محاسبه نگردد. برای هر دو حالت داده‌های سانسور شده و سانسور نشده، نشان می‌دهیم که  $\text{var}(\beta_1)$  می‌تواند به صورت تابعی از ضریب تعیین بدست آمده به وسیله رگرسیون  $Z$  بر  $W$  بیان شود. اگر همه متغیرها حضور داشته باشند، برخی فرمول‌های قبلی ساده‌تر می‌شوند. بنابراین، دوباره مدل رگرسیون نمایی را می‌نویسیم:

$$\lambda_i = \exp(\beta_0^* + \beta_1 Z_i^* + \beta_2' W_i^*)$$

$$\beta_0^* = \beta_0 + \beta_1 \bar{Z} + \beta_2' \bar{W}, Z_i^* = Z_i - \bar{Z}, W_i^* = W_i - \bar{W}, \beta(\beta_0^*, \beta_1, \beta_2')$$

$$\text{var}(\beta_1) = \left\{ Z^* Z^* - Z^* W (W^* W^*)^{-1} W^* Z^* \right\}^{-1} = \left[ Z^* \left\{ I - W^* (W^* W^*)^{-1} W^* \right\} Z^* \right]^{-1}$$

که  $Z^*$  بردار  $N \times 1$  می‌باشد با  $i$  عضو، و  $Z^*$  و  $W^*$  یک ماتریس  $N \times P$  می‌باشد، یا به عبارت دیگر: (۲)

$$\text{var}(\hat{\beta}_1) = \left\{ 1 - R^2 Z^* / W^* \right\} NP_1 (1 - P_1)^{-1}$$

که  $R^2 Z^* / W^*$  ضریب تعیین بدست آمده توسط رگرسیون  $Z^*$  بر  $W^*$  می‌باشد و  $P_1$  نسبت آزمودنی‌ها در گروه ۱ می‌باشد. با مساوی قرار دادن طرف راست معادله‌های (۱) و (۲) تعداد لازم آزمودنی‌ها را در یک آزمون در سطح  $a$  بتوان  $1-y$  به شکل زیر محاسبه می‌گردد:

$$N = \left( \frac{Z_{1-a/2} + Z_{1-y}}{\beta_1} \right)^2 \frac{1}{P_1(1-p_1)(1-R^2Z^*/W^*)}$$

در داده‌های سانسور شده، واریانس مجانبی  $\beta_1$  و حجم نمونه  $N$  به شکل زیر محاسبه می‌شود:

$$\text{var}(\hat{\beta}) = \{ (1-\pi)(1-R^2Z^*/W^*)NP_1(1-p_1) \}^{-1}$$

$$N = \left( \frac{Z_{1-a/2} + Z_{1-y}}{\beta_1} \right)^2 \frac{1}{P_1(1-p_1)(1-R^2Z^*/W^*)(1-\pi)}$$

بدست آوردن احتمال شرطی  $i$  از داده‌های سانسور شده نسبت به هر یک از متغیرهای کمکی مشکل است، بنابراین با نادیده گرفتن متغیرهای کمکی، به طور تقریبی،  $i$  را برابر می‌گیریم؛ یعنی احتمال این که فرد به طور تصادفی سانسور شده است. (لیپ ستیز و همکاران (۲۰۰۰) (۹) روش دیگر مدل‌سازی ارتباط بین  $T$  و متغیرهای  $Z^*$  و  $W^*$  به وسیله میانگین‌های مدل رگرسیون خطرهای متناسب می‌باشد. معمولاً ساختار مدل خطرهای متناسب به شکل زیر است:

$$\lambda(t/Z^*)\lambda_0(t)\exp(\beta_1Z^* + \beta_2W^*),$$

که  $\beta = (\beta_1 \beta_2)$  یک بردار شامل  $(P+1)$  ضریب نامعلوم می‌باشد،  $(Z^*, W^*)$  یک بردار شامل  $(P+1)$  متغیر با زمان‌های مختلف ممکن است و  $\lambda_0$  تابع خطر اولیه می‌باشد. استنباط درباره  $\beta$  بر پایه درستی جزئی (کاکس (۱۹۷۵) (۴) می‌باشد.

### ارزیابی در بیماری لنفوم غیرهوچکین

در غربالگری اولیه داده‌ها در طرح پیش‌آگهی عوامل‌های مؤثر در برای بیماری لنفوم غیرهوچکین (۷)، هفت خصوصیت بالینی با کوتاه شدن بقا (عمر) در ارتباط می‌باشد: افزایش مواضع درگیر در خارج غده لنفاوی، سن بالا، حضور علائم سیستمیک (تب، کاهش وزن، عرق شبانه و...)، بدتر شدن وضع کارآیی به وسیله تقسیم‌بندی گروه انکولوژی شرق، افزایش غلظت LDH بالاتر از حد نرمال؛ بر طبق تقسیم‌بندی ان آریور، تومورهای بزرگتر از ۱۰ CM پیش‌آگهی بدتری دارند. در ۱۷۶۰ مورد از این داده‌ها، هفت متغیر ذکر شده برای آنها صادق است و ۷۸۹ مورد نیز در این گروه فوت نموده‌اند. در این مجموع داده‌های جمع‌آوری شده، فقط وجود علائم بیماری و ماکزیمم اندازه تومور به ۲ بخش اصلی تقسیم شده است. کدگذاری غیر دو حالت از داده‌ها را برای همه تحلیل‌ها، انجام دادیم به جز وقتی که متغیر ما، متغیر مقدماتی مورد نظر باشد. برای مثال، سن را به عنوان یک متغیر پیوسته در نظر می‌گیریم به جز وقتی که سن متغیر مقدماتی مورد نظر باشد، که در این حالت به عنوان متغیر گروه‌بندی شده تلقی می‌گردد. پس سن به دو بخش تقسیم می‌گردد: یک گروه کمتر از ۶۰ سال ( $Z=0$ ) و یک گروه بزرگتر از ۶۰ سال ( $Z=1$ ). به طور مشابه، وقتی متغیرهای دیگر به عنوان متغیر گروه‌بندی شده معرفی شده‌اند، به ۲ قسمت زیر تقسیم می‌شوند: نمایش حالت گردشی ( $Z=0$ ) در مقابل غیرگردشی ( $Z=1$ )، مرحله بیماری برای مراحل I و II ( $Z=0$ ) در مقابل مراحل III و IV ( $Z=1$ ) درگیری خارج غده لنفاوی وجود نداشته باشد ( $Z=0$ ) در مقابل حداقل یکی

وجود داشته باشد ( $Z=1$ )، تمرکز LDH به کمتر از حدّ نرمال ( $Z=0$ ) در مقابل بزرگتر از حدّ بالای نرمال ( $Z=1$ ) متغیّر علامت وجود بیماری که در مجموعه اصلی داده‌ها به دو قسمت غایب (وجود ندارد) ( $Z=0$ ) در مقابل حاضر (وجود دارد) ( $Z=1$ ) تقسیم می‌شود و اندازه ماکزیمم تومور تحت عنوان کمتر از 10 cm ( $Z=0$ ) در مقابل بزرگتر یا برابر 10 cm ( $Z=1$ ) گروه‌بندی می‌شود. در این مطالعه آنچه اهمیّت دارد این است که خصوصیات بیماری به طور مستقل باعث افزایش میزان مرگ به اندازه 20-25 درصد می‌شود یا ضرایب رگرسیون در رگرسیون نمایی با رگرسیون خطرهای متناسب بین  $\text{Log}(1/20)=0/18$  و  $\text{Log}(1/25)=0/22$  قرار دارند. جدول زیر دو روش ساده برای به دست آوردن توان را نشان می‌دهد. آزمون رتبه لگاریتمی دو نمونه‌ای تعدیل نشده و رگرسیون تعدیل شده آزمون والد، برای این دو مقدار و نسبت خطر را برای همه هفت متغیّر محاسبه می‌کنیم. فرض کنید که آزمون برای 1760 مورد از داده‌ها انجام خواهد شد. همچنین، ضریب تعیین  $R^2 Z^* / W^*$  زمانی که هر 7 متغیّر در برابر 6 متغیّر باقیمانده دیگر مشخص می‌شوند، تنها با نسبتی که متعلق به گروه 1 است یعنی  $P_1$  نشان داده است.

متغیّر مورد نظر	$R^2 Z^* / W$	$P_1$	توان $\beta_1$ آزمون‌ها	
			رتبه لگاریتمی تعدیل نشده	رتبه لگاریتمی تعدیل شده
محل اکسترنودال بیماری	0/1968	0/68	65/49 82/19	0/18 0/22
سن	0/162	0/37	68/48 84/70	0/18 0/22
وضعیت عملکرد	0/1746	0/24	57/90 75/15	0/18 0/22
مرحله بیماری	0/1538	0/65	7/42 83/83	0/18 0/22
LDH	0/1563	0/55	71/07 86/74	0/18 0/22
علائم سیستمیک	0/1840	0/41	70/08 85/98	0/18 0/22
حد اکثر اندازه تومور	0/532	0/29	63/09 80/07	0/18 0/22

توان محاسبه شده بر اساس آزمون رتبه لگاریتمی تعدیل نشده دو نمونه‌ای و  $R^2 Z^* / W^*$  تعدیل شده برای آزمون دو طرفه در سطح 0/05.

## بحث

در مطالعات غیرتصادفی، توزیع متغیّرهای کمکی به هیچ وجه ارتباطی با متغیّر مورد نظر ندارد و انتظار نمی‌رود که بقای بیماران در گروه‌های مقایسه شده یکسان باشد. بنابراین به دست آوردن حجم نمونه یا محاسبه توان بر پایه فرمول آزمون رتبه لگاریتمی معمولی که فرض می‌شود استقلال بین متغیّر مقدماتی مورد نظر و متغیّرهای کمکی باقیمانده که به طور تصادفی

انتخاب می‌شوند، مناسب نیست. در مثال لنفوم غیر هوچکین نشان دادیم که برای متغیرهایی که یک مقدار  $R^2 Z^* / W^*$  بین ۱۵ درصد و ۲۰ درصد دارند، توان به دست آمده از آزمون رتبه لگاریتمی تعدیل نشده به اندازه ۸-۱۷ درصد برای نسبت‌های خطری که بین ۱/۲۰ و ۱/۲۵ قرار دارند، بیش برآوردکننده‌تر از توان واقعی می‌باشد. همچنین نشان دادیم که این اختلاف به طور ساده‌ای به وسیله تعدیل فرمول رتبه لگاریتمی استاندارد با استفاده از تابع  $R^2 Z^* / W^*$  برطرف می‌شود. این مطلب از جدول برمی‌آید زمانی که مقدار  $R^2 Z^* / W^*$  افزایش می‌یابد، اختلاف در توان‌های به دست آمده از محاسبات رتبه لگاریتمی و فرمول  $R^2 Z^* / W^*$  تعدیل شده نیز افزایش می‌یابد. در مقایسه‌های شرطی، استفاده از محاسبات رتبه لگاریتمی استاندارد در مطالعات غیر تصادفی که مقدار  $R^2 Z^* / W^*$  آن نزدیک به صفر است اثر ناچیزی در توان واقعی از خود نشان می‌دهد. روش ارائه شده در این مقاله مختص حالتی است که داده‌ها به طور تقریبی نمایی باشند. اما اگر داده‌ها نمایی نباشند می‌توان آنها را به نمایی تبدیل کرد و از فرمولی که در این مقاله به کار رفته استفاده نمود. در طرح مطالعات غیرتصادفی، نقش اصلی به وسیله  $R^2 Z^* / W^*$  ایفا می‌شود که مقدار معلومی است، بنابراین بهتر است که این مقدار را به دست آوریم. اگر  $R^2 Z^* / W^*$  به نظر بزرگ آید آنگاه نمونه بیشتری باید بگیریم.

## Abstract

### *Calculation of Sample Size in Survival Studies and its Application in the Assessment of Non- Hodgkin Lymphoma*

In non- random studies , calculation of sample size for failure time (sur vival) ramclom variables is usually done on the basis of unadjusted log rank test supposing that a certain variable is independent from other variables of the patient, we developed the methods suggested by lipstiz and parzan to show that the power obtained from unadjusted log rank test for the event time random variable overestimated the real power when that variable correlated with other variables. Using exponential regression and the sample size obtained from the event time random variable overestim ated the real power when that variable correlated with other variables . Using exponential regression and the sample size obtained from the formula , we modelled the hozard continumm for both cen sored and uncen sored data. We then used the suggested methods with the collected data for the prognosis of influential factors in non - hodgkin lymphoma.

**Key words :** *Expone nential Distribution; power calculation ; Proportional Hazard model.*

## منابع

- 1- Andersen, P.K. and Gill, R.D. (1982) cox's regression model for counting processes: a large sample study Ann statist; 10,1100 - 1120.
- 2 - Bernstein, D. and lagakos, S.W, (1978) sample size and power determination for stratified dinicol trials. Statist comput simuln, 8, 65-73.
- 3 - Christensen, R. (198) plane Answers to complex questions, New York: springer.
- 4 - Cox, D.R (1975) Partial Likelihood. Biometrica, 62, 269-276.
- 5 - Fredman, L.S. (1982) Tables of the number of patients required in dinical trials using the logranktest, statist. med, 1,121 - 129.
- 6 - George, S.L. and Desu, M.M. (1974) planning the size and duration of a dinical trial studying the time to some clinical event. J. chron. Dis, 27,15 - 24.

- 7 - International Non - Hodgkins Lymphoma prognostic Factors project (1993) A predictive model for aggressive non - Hodgkins Lymphoma. New Engle. J. med. 329, 987 - 994.
- 8 - Lakatos, E. and Lan, K.K. G.C. (1992) A comparison of sample size methods for the logrank statistic. *statist med* 11. 179 - 191.
- 9 - Lipsitz, S.R. and Harrington, P.D (2000) sample size calculations for failure time random variable in non - randomized studies. *The statistician*, 49, 31 - 40.
- 10 - Lipsitz, S.R. and parzen, H. (1995) sample size calculations for non - randomized studies. *statistician*, 44, 81 - 90.
- 11 - Rubinstain, L.V, Gail, M.H. and santner, T.J. (1981) Planning the duration of a comparative clinical trial with loss to follow - up and a period of continued observation. *J. Chron . Dis.* 34, 469 - 479.
- 12 - Schoenfeld, D.A. (1983) sample size formula for the proportional - hazards regression model. *Biometrics*, 39, 499 - 503.
- 13 - Lachin, J.M and Foulkes, M.A. (1988) Evaluation of sample size and power for analysis of survival with allowance for nonuniform patient entry, losses to follow - up noncompliance and stratification, *Biometrics*, 42, 507 - 519.