

Yarı-Parametrik Çıkarımları Kullanılarak Rekabetçi Risk Modellemesi: Meme-CA Tanılı Vakalarda Mortaliteye Sebep Risklerin Belirlenmesinde Retrospektif bir Çalışma

Competing Risk Modeling Using Semi-Parametric Inferences: A Retrospective Study in Determining Risks Causing Mortality in Breast-CA Diagnosed Cases

• Nihan POTAS^a, • Fatih TANK^b

^aAnkara Hacı Bayram Veli Üniversitesi İktisadi ve İdari Bilimler Fakültesi, Sağlık Yönetimi Bölümü, Ankara, TÜRKİYE

^bAnkara Üniversitesi Uygulamalı Bilimler Fakültesi, Sigortacılık ve Aktüerya Bilimleri Bölümü, Ankara, TÜRKİYE

ÖZET Amaç: Sağlık alanında belirli bir hastalığa yakalanmamış (meme-CA) ve ölüm (meme-CA ölüm - diğer ölüm) gibi başarısızlık olarak nitelendirilebilen olay/olayları tetikleyen, sansürlenmiş veriye sahip olan risklerin, yarı-parametrik çıkarımları kullanarak rekabetçi risk modelleriyle yardımıyla (orantılı hazard, alt-dağılım için orantılı hazard ve toplam hazard) incelenmesi amaçlanmaktadır. **Gereç ve Yöntemler:** Uygulama için Gazi Üniversitesi Sağlık Araştırma ve Uygulama Merkezinde (Hastane) ICD10 koduna göre C50 primer ve tüm kırılımlarını bulunduran yani meme-CA tanısı konulmuş 221 hastanın 10 senelik gerçek verilerinden yararlanılmıştır. İki yüz yirmi bir hastanın başarısızlık sürelerinin analizi için yarı-parametrik rekabetçi risk modelleri kullanılmıştır. Parametre dışı "bootstrapping" yöntemi (iterasyon sayısı 10^4) kullanılarak modellemelerdeki tahminlerin ne kadar farklılık yarattığı R-4.0.2. program kullanılarak araştırılmıştır. **Bulgular:** $t=2.000$ 'de meme-CA ölüm sebebinin görülme olasılığı 0,243 iken, diğer ölüm sebebinin görülme olasılığı 0,595 olarak gözlenmiştir. Meme-CA ölüm sebebinde; yaş, cinsiyet, metastaz ve aile öyküsünün ortak değişkenleri alt-dağılımlar için orantılı hazard modelinde (FGPHM) anlamlı iken, yaş ve metastaz değişkeni meme-CA ölüm sebebindeki orantılı hazard modelinde istatistiksel olarak anlamlı çıkmıştır. Sonuç: Yaş, meme-CA riskini etkileyen en önemli faktör olarak kabul edilmektedir. Araştırmanın tüm modellerinde meme-CA sebebinde ölümlerde yaşın anlamlı olduğu görülmüştür. Meme taraması da mortaliteyi azaltmıştır. Aynı zamanda çalışmanın FGPHM ve toplam hazard modelinde (LYAHM)'de aile öyküsünün anlamlı çıkmasıyla birçok çalışmayla aynı sonucu verdiğini göstermiştir.

ABSTRACT Objective: The aim is examining the risks -in healthcare field- with censored data triggering event(s) that may be qualified as failure, such as not having a specific disease (breast CA) and death (breast-CA death - other death) by using semi-parametric inference with competing risk modeling (proportional hazard, proportional hazard for sub-distribution and additive hazard). **Material and Methods:** For the application, 10-year real data of 221 patients who had C50 primary and subsite according to the ICD10 code in Gazi University Health Research and Application Center (Hospital) were used. Semi-parametric competing risk models were used for the analysis of failure time of 221 patients. Using the non-parameter bootstrapping method (number of iterations 10^4), the differentiation between the estimates in the modeling was investigated by using R-4.0.2. program. **Results:** At $t=2,000$, the probability of occurrence of breast-CA death was 0.243, while occurrence of other cause of death was 0.595. Within the causes of breast-CA death; while covariates of age, gender, metastasis, and family history were significant in the proportional hazard model for sub-distributions (FGPHM), the variables of age and metastasis were statistically significant in the proportional hazard model. **Conclusion:** Age is considered to be the most important risk factor affecting breast-CA. In all models of the study, age was found to be significant in deaths caused by breast-CA. Breast screening has also reduced mortality. Simultaneously, it showed that the study gives the same result as many studies, with the family history being significant in FGPHM and additive hazard model (LYAHM).

Anahtar kelimeler: Yaşam fonksiyonu; rekabetçi risk modelleri; yarı-parametrik olabilirlik yöntemi

Keywords: Survival function; competing risk models; semi-parametric likelihood method

Correspondence: Nihan POTAS

Ankara Hacı Bayram Veli Üniversitesi İktisadi ve İdari Bilimler Fakültesi, Sağlık Yönetimi Bölümü, Ankara, TÜRKİYE/TURKEY

E-mail: nihan_potas@hotmail.com



Peer review under responsibility of Türkiye Klinikleri Journal of Biostatistics.

Received: 07 Feb 2021 **Received in revised form:** 27 Mar 2021 **Accepted:** 16 Apr 2021 **Available online:** 30 Apr 2021

2146-8877 / Copyright © 2021 by Türkiye Klinikleri. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Rekabetçi riskler yardımıyla yapılacak olan istatistiksel çıkarımın en önemli unsurlarından birisi, model tanımlamak ve ilgilenilen olay için gerekli süre ile modelde bilgi sağlayan en küçük sürenin birlikte belirlenmesidir. Bu süreler belirlenirken, aralarında çok küçük zaman farkı olan olayların aynı anda gerçekleştikleri varsayımı yapılır ve sistemin hangi açıdan inceleneceği, olayların ölçülebilir oluşları göz önünde bulundurulur.¹

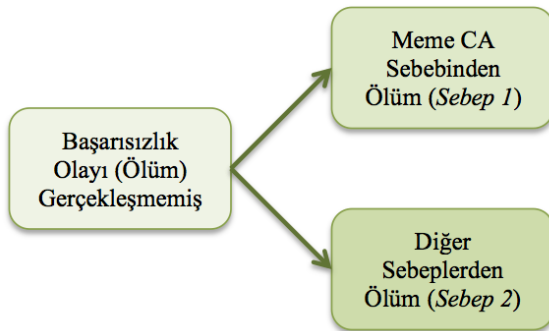
Yaşam analizi çalışmalarında, çoğu kez bir kısmı sansürlenmiş başarısızlık süreleri incelenir. Bu şekilde bir incelemenin yetersiz kalmasının temel nedeni, başarısızlık nedenlerinden sadece birinin dikkate alınması, başarısızlığı tetikleyen diğer nedenlerin dikkate alınmamasıdır. Oysa ölüm gibi başarısızlık sayılabilecek bir olay, bir ya da birden çok nedenden dolayı ortaya çıkabilmektedir. Bu yüzden gerçekleşmesi olası başarısızlıklara ilişkin riskler incelenirken, tüm nedenlerin birlikte incelenmeye alınması gerekmektedir. Bu şekilde bir başarısızlığı tetikleyen tüm nedenleri bir arada analiz eden yaşam analiz yöntemine “Rekabetçi Riskler Analizi (Competing Risks Analysis)” denir.² Rekabetçi riskler verisinde her bir birey için hem başarısızlığı tetikleyen nedenler hem de başarısızlık gerçekleşene kadar geçen süre elde edilebilir olmalıdır. Elde edilebilir olan bu süreler, çeşitli sebeplerden dolayı sansürlenmiş olabileceğinden, bunlara ait dağılımlar üzerinde yapılacak olan tahminlerde sansürlemenin etkileri titizlikle incelenip irdelenmelidir.

Bu makale çalışmasında, özellikle sağlık alanında belirli bir hastalığa yakalanmamış (meme-CA tanısı konulmuş) ve ölüm (meme-CA ölüm - diğer ölüm) gibi başarısızlık olarak nitelendirilebilen olay/olayları tetikleyen sansürlenmiş veriye sahip olan risklerin, yarı-parametrik çıkarımları kullanarak rekabetçi risk modelleri yardımıyla (orantılı hazard, alt-dağılım için orantılı hazard ve toplam hazard) incelenmesi amaçlanmaktadır.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Uygulama için ICD10 koduna göre C50 primer ve C50'nin tüm kırılımlarını bulandıran yani meme-CA tanısı konulmuş Gazi Üniversitesi Sağlık Araştırma ve Uygulama Merkezinin (Hastane) veri tabanından, 10 senelik 167 ölüm olayı gerçekleşmiş 221 hastanın gerçek verilerinden yararlanılmıştır. Literatürde; mortaliteye ilişkin risk faktörleri, yaş, kan grubu, aile hikâyesi, kanser evresi, pozitif nodu sayısı, metastaz durumu ve sosyoekonomik durumları gibi değişkenler yer almaktadır.^{3,4}

Bu çalışmada retrospektif yöntem kullanıldığından, mortaliteleriyle ilişkili ve veri tabanında kayıtlı olan bilgilerle çalışma kısıtlandırılmıştır. Bu hastaların mortaliteleriyle ilişkili veri tabanında kayıtlı olan 01 Haziran 2004 ve 01 Haziran 2014 tarihleri arasında sadece kanser evresi 4 olan hastaların ilk ve ölene kadar ki geliş tarihleri, doğum tarihleri, cinsiyetleri, daha önceki aile geçmişleri ve metastaz durumları ve de ölüm sebeplerine ilişkin değişkenler çalışmaya dâhil edilebilmiştir. Hastaların başarısızlık süreleri gün (t) ve yaşları, cinsiyetleri, aile geçmişleri ve metastaz durumları (Z) ortak değişken olarak alınmıştır. Ölüm (k) sebeplerine ilişkin değişken meme-CA ($\lambda_1(t; Z)$) ve diğer ($\lambda_2(t; Z)$) olmak üzere 2 kategori altında toplanmıştır. Bu durumda, rekabet eden 2 başarısızlık durumu varlığında herhangi bir olayın gerçekleşmesi durumu, rekabetçi risk modelleriyle incelenmek istenmiştir ([Şekil 1](#)).



ŞEKİL 1: Başarısızlık olayı ($k = 2$) için rekabetçi risk modeli.

Diğer ölüm sebebinin altında çok küçük oranlarla enfeksiyondan, kalp krizinden, nefes darlığından ya da diğer kanser türlerinden kaynaklanan ölümleri içermektedir. Diğer kanser vakalarından kaynaklanan ölüm sebebi meme-CA metastazı teşhisi konulmuş ise meme-CA ölüm sebebine dâhil edilmiştir. Aksi durumda da metastaz teşhisi konulmayan hastalar da diğer ölüm sebebinde bırakılmıştır. Yüz altmış yedi ölüm olayı gerçekleşmiş 221 hastanın başarısızlık sürelerinin analizi için yarı-parametrik rekabetçi risk modelleri kullanılmıştır. Bu çalışma, Gazi Üniversitesi Etik Kurulu (2018-97) tarafından onaylanmış ve Helsinki Deklerasyonu 2008 Prensipleri'ne uygun olarak hazırlanmıştır.

Analizler için R-4.0.2. program kodu hazırlanmıştır. Elde edilen sonuçlar, [Şekil 2](#) ve [Tablo 1](#)'de verilmiştir. Sonuçlar, alfa 0,05 I. tip hataya göre değerlendirilmiştir.

METOT

Yaşam süresi, $T_i, i = 1, \dots, n$ negatif olmayan rastgele değişkenleri ile başarısızlık sebebi ise $\varepsilon_i = k, k = 1, \dots, K$ rastgele değişkenleri ile gösterilsin. Buna bağlı olarak sansürlenme süresi C_i olarak tanımlanabilir ve X_i rastgele değişkeni de $X_i = T_i \wedge C_i$ şeklinde tanımlanabilir. Sansürleme göstergesi, $\Delta_i = I(T_i < C_i)$ ve başarısızlık sebebine bağlı ölüm ya da sansürleme göstergesi ise $\Delta_i \varepsilon_i = I(T_i < C_i) \varepsilon_i$ olarak ifade edilsin. Ayrıca ortak değişken vektörü de Z_i olsun.⁵ Alt-olasılık yoğunluk fonksiyonu $f_k(t, Z)$ olarak tanımlanır. k -sebebine bağlı ölüm olasılığı yani alt-dağılım fonksiyonu $F_k(t, Z) = \int_0^t dF_k(u, Z) = P(T \leq t, \varepsilon = k|Z)$ tanımlanır. Aynı zamanda birikimli insidans fonksiyonu (Cumulative Incidence Function) olarak da bilinmektedir. Alt-yaşam fonksiyonu ise $S_k(t, Z) = P(T > t, \varepsilon = k|Z)$ ve toplam olasılık kurallarına göre $P(\varepsilon = k, Z)$ 'de $F_k(t, Z) + S_k(t, Z)$ eşit olduğu ifade edilebilir. Alt-dağılım ve alt-yaşam fonksiyonu, ölüm sebeplerinin bağımsız olduğu varsayımı olmadan da tahmin edilebilmektedir. Buna bağlı olarak sebebe-özel hazard fonksiyonu $\lambda_k(t) = \lim_{dt \rightarrow 0^+} P(t \leq T < t + dt, \varepsilon = k|T \geq t, Z)/dt$ biçimindedir.⁶ $\lambda_k(t)$ koşullu oranı, $[t, t + dt)$ zaman aralığında Z ortak değişkenlerine bağlı bireyin ölümüdür. Birikimli hazard fonksiyonu $\Lambda_k(t, Z) = \int_0^t d\Lambda_k(u, Z)$ olup, alt-yaşam fonksiyonuyla olan ilişkisi $S_k(t, Z) = \exp\{-\Lambda_k(t, Z)\}$ biçiminde de verilebilir. Sayma süreci ise $N_i(t), (0, t]$ aralığında gerçekleşen belli bir türden olayların sayısı olmak üzere tanımlanan $\{N_i(t), t \geq 0\}$ stokastik sürece denir.⁷

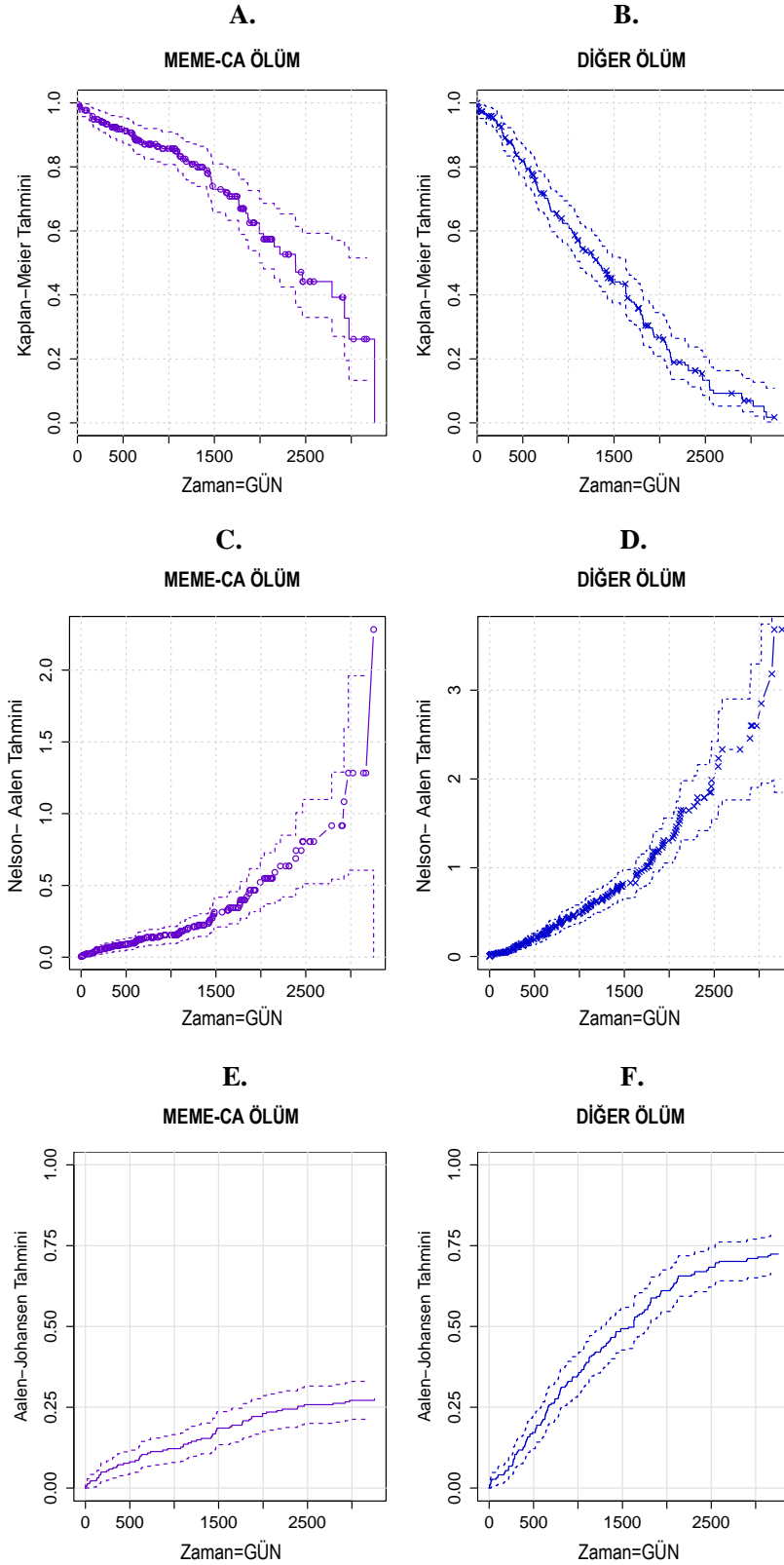
Orantılı Hazard Modeli

Cox orantılı hazard modelini [Cox proportional hazard model (CPHM)], hazard fonksiyonu ile ortak değişkenler arasındaki ilişkiyi modellemek için önermiştir.⁸ Buda $\lambda(t; Z) = \lambda_0(t) \exp\{Z^T \beta_0\}$ biçiminde ifade edilir ve zamana-bağımlı ortak değişkenli model $\lambda(t; Z) = \lambda_0(t) \exp\{Z^T(t) \beta_0\}$ şekilde tanımlanabilir. Burada, β_0 parametrelili model ve Z ortak değişkenli yarı-parametrik bir model bulunmaktadır. $\lambda(t; Z)$ eşitliğinde, Z ortak değişkenler üzerindeki parametrik varsayımı $\exp\{Z^T \beta_0\}$ kısmı sağlamaktadır. Parametrik olmayan kısım ise $\lambda_0(t) = \lambda(t|Z = 0)$ ile tanımlanır. Bütün bireyler için ortak olan temel hazard fonksiyonudur. Sayma süreci notasyonu ile zamana bağlı-ortak değişkenli orantılı hazard modeli için kısmi olabilirlik fonksiyonu

$$PL(\beta) = \prod_{i=1}^n \prod_{t \geq 0} \left\{ \frac{\exp\{Z_i^T(t) \beta\}}{\sum_{j=1}^n Y_j(t) \exp\{Z_j^T(t) \beta\}} \right\}^{dN_i(t)}$$

biçiminde ifade edilir. Burada, $dN_i(t) = N_i(t^- + dt) - N_i(t^-) = 1$ olarak ifade edilmiştir. Skor fonksiyonu

$$U(\beta) = \sum_{i=1}^n \int_0^\infty \left[Z_i(u) - \frac{\sum_{j=1}^n Y_j(u) Z_j(u) \exp\{Z_j^T(u) \beta\}}{\sum_{j=1}^n Y_j(u) \exp\{Z_j^T(u) \beta\}} \right] dN_i(u)$$



ŞEKİL 2: Meme-CA sebebinden ölenlerin Kaplan-Meier yaşamda kalma (A); Nelson-Aalen birikimli hazard (C); Aalen-Johansen birikimli insidans tahminleri (E); diğer sebeplerden ölenlerin Kaplan-Meier yaşamda kalma (B); Nelson-Aalen birikimli hazard (D); Aalen-Johansen birikimli insidans tahminleri (F) ($n = 221$).

TABLO 1: Meme-CA sebebinden ve diğer sebeplerden ölenlerin rekabetçi risk modelleri ile parametre dışı “bootstrap” sonuçları.

Model		Meme-CA sebebinden ölüm			Diğer sebeplerden ölüm		
FGPHM	Ortak değişkenler	$\hat{\beta}$	$\hat{\beta}_B$	% RED	$\hat{\beta}$	$\hat{\beta}_B$	% RED
		(Standart hata ($\hat{\beta}$))	(Standart hata ($\hat{\beta}_B$))		(Standart hata ($\hat{\beta}$))	(Standart hata ($\hat{\beta}_B$))	
	Yaş	0,021* (0,010)	0,021 (0,010)	53,98	-0,007 (0,005)	-0,008 (0,005)	31,22
	Cinsiyet	0,173 (0,551)	0,397 (1,404)	4,31	-0,137 (0,294)	-0,150 (0,320)	9,18
	Metastaz	-0,698* (0,326)	-0,719 (0,348)	56,76	0,465* (0,194)	0,467 (0,198)	66,25
	Aile öyküsü	-18,554** (0,249)	-10,570 (0,146)	100	0,590** (0,164)	0,593 (0,172)	95,26
CPHM		$\hat{\beta}$	$\hat{\beta}_B$	% RED	$\hat{\beta}$	$\hat{\beta}_B$	% RED
	Yaş	0,043** (0,009)	0,044 (0,010)	99,69	0,011 (0,006)	0,011 (0,006)	49,41
	Cinsiyet	-0,338 (0,560)	0,010 (2,506)	13,58	-0,243 (0,293)	-0,263 (0,293)	12,81
	Metastaz	-1,188** (0,362)	-1,192 (0,423)	91,37	0,076 (0,191)	0,095 (0,215)	10,73
	Aile öyküsü	-20,206 (0,351)	-19,770 (0,642)	0	-0,153 (0,233)	-0,155 (0,220)	7,66
LYAHM		$\hat{\theta} \times a$	$\hat{\theta}_B \times a$	% RED	$\hat{\theta} \times a$	$\hat{\theta}_B \times a$	% RED
	Yaş	0,088** (0,024)	0,089 (0,023)	97,96	0,068* (0,033)	0,069 (0,037)	53,91
	Cinsiyet	-0,041 (1,256)	-0,192 (1,443)	8,18	-1,522 (2,201)	-1,834 (2,243)	3,62
	Metastaz	-2,312** (0,764)	-2,300 (0,743)	83,32	0,696 (1,290)	0,827 (1,417)	9,31
	Aile öyküsü	-4,497** (0,676)	-4,515 (0,629)	100	-0,754 (1,422)	-0,736 (1,312)	6,54

*p<0,05,**p<0,01; FGPHM: Alt-dağılımlar için orantılı hazard modeli; CPHM: Cox orantılı hazard modeli; LYAHM: Toplam hazard modeli; B: Bootstrap, Bootstrap iterasyon sayısı=10⁴, a=10⁻⁴.

ve düzenlilik koşulları varsayımı altında Slutsky teoreminden yararlanarak $n^{1/2}(\hat{\beta} - \beta_0) \rightarrow N(0, J^{-1}(\hat{\beta}))$ olur. $\hat{\beta}$ 'nin varyansı $J(\hat{\beta}) = \sum_u dN(u)[V(u, \hat{\beta})]$ ve u anında hâlâ risk altında olan bireyler arasında ortak değişkenlerin ağırlıklı varyansı

$$V(u; \beta) = \frac{S^{(2)}(u, \beta)}{S^{(0)}(u, \beta)} - \bar{Z}(u, \beta)^{\otimes 2}$$

olarak gösterilir. Buna göre $S^{(0)}(u, \beta) = n^{-1} \sum_{i=1}^n Y_i(u) \exp\{Z_i^T(u)\beta\}$, $S^{(1)}(u, \beta) = n^{-1} \sum_{i=1}^n Y_i(u) Z_i(u) \exp\{Z_i^T(u)\beta\}$, $S^{(2)}(u, \beta) = n^{-1} \sum_{i=1}^n Y_i(u) Z_i(u)^{\otimes 2} \exp\{Z_i^T(u)\beta\}$ ve $\bar{Z}(u, \beta) = S^{(1)}(u, \beta)/S^{(0)}(u, \beta)$ olarak tanımlanır. Her birey için t anındaki birikimli insidans fonksiyonunu $\hat{\Lambda}(t; z) = \hat{\Lambda}_0(t) + \{z^T \hat{\beta}\}$ şeklinde tahmin edilir ve $\hat{\Lambda}_0(t)$ ise

$$\hat{\Lambda}_0(t; \hat{\beta}) = n^{-1} \sum_{i=1}^n \int_0^t \{S^{(0)}(u, \hat{\beta})\}^{-1} dN_i(u)$$

şeklinde ifade edilir.

Alt dağılımlar için orantılı hazard modeli (FGPHM)

Fine ve Gray tarafından önerilmiştir.⁵ Alt dağılımlar için model; $\lambda_1(t; Z) = \lambda_{10}(t) + \exp\{Z^T \beta_0\}$ ve zamana-bağımlı ortak değişkenli ve β_0 parametrelili model $\lambda_1(t; Z) = \lambda_{10}(t) + \exp\{Z^T(t) \beta_0\}$ şekilde tanımlanabilir. Temel hazard fonksiyonu $\lambda_{10}(t)$, spesifik olarak belirlenmemiş negatif olmayan fonksiyondur. Ortak değişkenlere koşullanmış, 1. başarısızlık sebebi için birikimli insidans fonksiyonunu kullanarak $F_1(t, Z) = P(T \leq t, \varepsilon = 1|Z)$, Buna bağlı kısmi olabilirlik fonksiyonu:

$$PL(\beta) = \prod_{i=1}^n \left[\frac{\exp\{Z_i^T(T_i) \beta\}}{\sum_{j \in R_i} \exp\{Z_j^T(T_i) \beta\}} \right]^{I(\varepsilon_i=1)}$$

şeklinde yazılabilir. Burada $R_i = \{j: (T_j \geq T_i) \cup (T_j \leq T_i \cap \varepsilon_j \neq 1)\}$ biçiminde tanımlanır. Bu da i . birey için başarısızlık sırasında belirlenen risktir. i . bireye risk kümesinde sansürlenmeyi dâhil etmek için $R_i = \{j: (C_j \wedge T_j \geq T_i) \cup (T_j \leq T_i \cap \varepsilon_j \neq 1 \cap C_j \geq T_i)\}$ yeniden tanımlanır. $\log\{PL(\beta)\}$ maksimize edilmesiyle $\hat{\beta}$ tahmin edicisinin standart düzenlilik koşulları altında tutarlı ve asimptotik olarak normal dağılım gösterir. Log- kısmi olabilirlik fonksiyonu β 'ye göre türevi alındığında sayma süreci notasyonu ile skor fonksiyonu:

$$U_1(\beta) = \sum_{i=1}^n \int_0^\infty \left[Z_i(s) - \frac{\sum_j Y_j(s) Z_j(s) \exp\{Z_j^T(s) \beta\}}{\sum_j Y_j(s) \exp\{Z_j^T(s) \beta\}} \right] dN_i(s)$$

şeklinde gösterilir. Burada, $N_i(t) = I(T_i \leq t, \varepsilon_i = 1)$ ve $Y_i(t) = 1 - N_i(t-)$ olarak tanımlanır. Hafif düzenlilik koşulu altında, Martingale merkezi limit teoreminden yararlanarak, skor fonksiyonu Gaussian sürecine zayıf yakınsar ve bu varsayım altında $n^{1/2}(\hat{\beta} - \beta_0) \rightarrow N(0, \hat{\Omega}^{-1})$ olur. β ile ilgili çıkarımlar, $\hat{\Omega}^{-1}$ 'dan hesaplanabilen asimptotik varyans için tutarlı bir tahmin olan kovaryans matrisi

$$\hat{\Omega} = n^{-1} \sum_{i=1}^n \left\{ \frac{S_1^{(2)}(T_i, \hat{\beta})}{S_1^{(0)}(T_i, \hat{\beta})} - \bar{Z}(T_i, \hat{\beta})^{\otimes 2} \right\} I(\varepsilon_i = 1)$$

şekilde hesaplanabilir.² Burada, $\bar{Z}(u, \beta) = S_1^{(1)}(u, \beta) / S_1^{(0)}(u, \beta)$ ve

$S_1^{(p)}(u, \beta) = n^{-1} \sum_{i=1}^n Y_i(u) Z_i(u)^{\otimes p} \exp\{Z_i^T(u) \beta\}$, $p = 0, 1, 2$ olarak tanımlanır. Bir bireyin belirli bir ortak değişken vektörü $Z = z_0$ ile t anındaki 1. sebep için birikimli insidans fonksiyonunu, $\hat{\Lambda}_1(t; z_0) = \hat{\Lambda}_{10}(t) + \{z_0^T \hat{\beta}\}$ şeklinde tahmin edilir. Breslow'un tahmin edicisinde

$$\hat{\Lambda}_{10}(t; \hat{\beta}) = n^{-1} \sum_{i=1}^n \int_0^t \left\{ S_1^{(0)}(u, \hat{\beta}) \right\}^{-1} dN_i(u)$$

ifade edilir.²

Toplam Hazard Modeli (LYAHM)

Toplam hazard modelleri, Lin ve Ying tarafından önerilmiştir.¹⁰ Yarı-parametrik toplam hazard modeli $\lambda_1(t; Z) = \lambda_0(t) + \{Z^T \theta_0\}$ şeklinde gösterilir ve zamana-bağımlı ortak değişkenli ve θ_0 parametrelili model $\lambda_1(t; Z) = \lambda_0(t) + \{Z^T(t) \theta_0\}$ şekilde tanımlanabilir. Burada, $\lambda_0(t)$ spesifik olarak belirlenmemiş temel hazard fonksiyondur. CPHM'den farklı olarak toplam hazard modelde θ_0 değişmez bir değer değildir. Toplam hazard modeli için kısmi olabilirlik,

$$PL(\theta) = \prod_{i=1}^n \left\{ \frac{\lambda_0(X_i) + Z_i^T \theta}{\sum_{j=1}^n Y_j(X_i) [\lambda_0(X_i) + Z_j^T \theta]} \right\}^{\Delta_i}$$

biçiminde gösterilir. Burada, $\Delta_i = I(T_i < C_i)$ sansürleme göstergesidir. Lin ve Ying, CPHM'deki denklem tahmin etme (Estimating Equations) yöntemini toplam hazard modeline uygulamıştır.^{11,12} Denklemlerin tahmini yöntemiyle θ_0 'nın tahmini, $\hat{\theta} = \hat{A}^{-1}\hat{U}$;

$$\hat{A} = n^{-1} \sum_{i=1}^n \int_0^{\infty} Y_i(t) \{Z_i(t) - \bar{Z}(t)\}^{\otimes 2} dt$$

$$\hat{U} = n^{-1} \sum_{i=1}^n \int_0^{\infty} \{Z_i(t) - \bar{Z}(t)\} dN_i(t)$$

elde edilir. Burada, $\bar{Z}(t) = \sum_{j=1}^n Y_j(t)Z_j(t) / \sum_{j=1}^n Y_j(t)$ biçiminde tanımlanır. Düzenlilik koşulları varsayımı altında $n^{1/2}(\hat{\theta} - \theta_0) \xrightarrow{d} N(0, \hat{A}^{-1}\hat{B}\hat{A}^{-1})$ iken $\hat{B} = n^{-1} \sum_{i=1}^n \int_0^{\infty} \{Z_i(t) - \bar{Z}(t)\}^{\otimes 2} dN_i(t)$ olarak gösterilir. O halde, $\hat{\Lambda}(t; z) = \hat{\Lambda}_0(t) + \{z^T \hat{\theta}\}$ 'deki $\hat{\Lambda}_0(t; \theta)$ ise

$$\hat{\Lambda}_0(t; \theta) = \int_0^t \left\{ \frac{dN(s)}{Y(s)} - [\bar{Z}(s)]^T \theta ds \right\}$$

tahmin edicisi elde edilir. Bir birey için belirli bir ortak değişken vektörü olan $z(\cdot)$ ile birikimli hazard fonksiyonu, $\Lambda(t; z)$ olarak belirtilmiştir.

BULGULAR

Evre 4 meme-CA tanılı 221 hastanın betimsel istatistikleri incelendiğinde; cinsiyete göre kadın hastaların %92,3'ü ($n=204$), erkek hastaların da %7,7'sine meme-CA tanısı konulmuştur. Aynı zamanda kadın hastaların ilk tanıyı aldıkları yaş ortalamaları $51,44 \pm 13,45$ iken, erkek hastaların tanıyı aldıkları yaş ortalamaları $54,03 \pm 16,95$ olarak bulgulanmıştır. Ölüm sebeplerine göre meme-CA'dan ölenler %27,6 ($n=61$) iken, diğer sebeplerden ölenler ise %48'dir. Hastalardan metastaz olanlar %26,8 ($n=58$), aile geçmişinde daha önce CA tanısı olanlar ise %12,7'dir ($n=28$). Ölen hastaların yaş ortalamaları $59,93 \pm 13,86$ olarak bulgulanmıştır. Meme-CA sebebinden ölenlerin medyan sağkalım süresi 2.388 gün (%95 GA 1.993-NA; NA: Uygun Sonuç Bulunamamıştır) ve diğer sebeplerden ölenlerin medyan sağkalım süresi 1.319 gündür (%95 GA 1.124-1.629).

Meme CA'nın ve diğer ölüm sebebinin Kaplan-Meier tahminleri (sağkalım olasılıkları) bulunmaktadır. $t=500$ 'de meme-CA ölüm sebebinin sağkalım olasılığının diğer ölüm sebeplerine göre daha yüksek olduğu, $t=1.500$ 'de meme-CA'nın sağkalım olasılığının yaklaşık olarak diğer ölüm sebebinin 2 kat daha fazla olasılığa sahip olduğu [Şekil 2A](#) ve [Şekil 2B](#)'de görülmektedir. [Şekil 2A](#) detaylı incelendiğinde, meme-CA ölüm sebebindeki gözlemler $t=2.974$ 'te 0,2620 sağkalım olasılığıyla biterken [Şekil 2A](#); diğer ölüm sebebindeki gözlemler $t=3.169$ ile 0,0173 sağkalım olasılığıyla gözlem süresini tamamlamaktadır ([Şekil 2B](#)). Meme-CA ve diğer ölüm sebebine ilişkin Nelson-Aalen tahminleri [Şekil 2C](#) ve [Şekil 2D](#)'de verilmiştir. $t=1.500$ 'de meme-CA'ya ilişkin riskte olma durumu 0,3 iken, diğer ölüm sebebinde ise bu risk 0,8 olarak görülmektedir. Tüm t 'lerde meme-CA'dan ölme riskinin, diğer ölüm sebebinde ölme riskinden daha az olduğu [Şekil 2C](#) ve [Şekil 2D](#)'de açıkça gözlenmiştir. Meme-CA ölüm sebebiyle diğer ölüm sebebinin birikimli insidans tahminleri [Şekil 2E](#) ve [Şekil 2F](#)'de verilmiştir. Buna göre $t=2.000$ 'de meme-CA ölüm sebebinin görülme olasılığı 0,243 iken, diğer ölüm sebebinin görülme olasılığı 0,595 olarak gözlenmiştir. Diğer ölüm sebebinin görülme olasılığı ciddi anlamda fazladır. Parametrik olmayan rekabetçi risk tahminleriyle meme-CA hastaların ölüm sebebinin, genelde diğer sebepten kaynaklı olduğu bulgusuna varılabilir.

Yarı-parametrik rekabetçi risk modellemesinde ilk olarak alt-dağılımlar için orantılı hazard modelleri, daha sonra CPHM'ler, en son olarak da toplam hazard modelleri yer almaktadır. En son uygulama olarak da paramet-

re dışı “bootstrapping” yöntemi kullanılarak Evre 4 meme-CA tanılı 221 hastanın farklı şekillerde gelmiş olsaydı modellemelerdeki tahminlerin ne kadar farklılık yaratacağını, yani örneklem varyasyonunu görmek amacı güdülenerek yapılmıştır. “Bootstrap” iterasyon sayısı 10^4 (B) olarak belirlenmiştir.

Alt-dağılım için orantılı hazard modellemesinin sonuçları ortalama-zaman etkisi olarak yorumlanabilir. Aynı zamanda sonuçları alt-dağılımlar için hazard fonksiyonu üzerindeki etkinin, alt-dağılımlar için birikimli insidans fonksiyonu üzerinde etkisi olarak yorumlayabiliriz.

Alt-dağılımlar için orantılı hazard modelleri ilgilenilen sebep meme-CA ölüm ve diğer ölüm sebebi olarak [Tablo 1](#)'de verilmiştir. Meme-CA ölüm sebebi için yaş değişkeninin ortalama alt-dağılımlar için hazard oranı 1,021 (%95 GA 1,001-1,041)'dir. Bu da yaşın meme-CA ölüm sebebinde anlamlı olmasına rağmen, çok yüksek düzeyde insidansının olmadığı yorumu yapılabilir ($p=0,041$). Meme-CA ölüm sebebi için erkek ve kadın hastaların ortalama alt-dağılımlar için hazard oranı 1,189'dur (%95 GA 0,404-3,502). Meme-CA ölüm sebebinde cinsiyetin yaşa göre daha yüksek insidansı bulunmaktadır, ancak istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p=0,750$). Meme-CA ölüm sebebi için hastaların metastaz olarak meme-CA tanısı alması değişkeninin ortalama olarak alt-dağılımlar için hazard oranı 0,498'dir (%95 GA 0,262-0,942). Meme-CA ölüm sebebinde en düşük insidans metastaz ve hastada da aile öyküsünün olması değişkenleridir. Her iki değişkende istatistiksel olarak anlamlıdır. Diğer ölüm sebebinde ise meme-CA ölüm sebebindeki sonuçlarla metastaz [$\exp(\beta)=1,592$; %95 GA 1,089-2,330] ve hastada da aile öyküsünün olması [$\exp(\beta)=1,804$; %95 GA 1,309-2,490] değişkeni anlamlı olması ortak bulgulardandır.

CPHM'ye ilişkin bazı varsayımlar bulunmaktadır. Schoenfeld artıklarına bakılarak oransallığın, Martingale artıklarına bakılarak doğrusallığın bozulup bozulmadığı varsayımı, modelin uygulanabilirliğine ilişkin bilgi vermektedir. Bununla birlikte gözlemlerin görsel olarak etkilerini test edilmesidir. Bu sonuçlara göre hiçbir ortak değişken, oransallığı istatistiksel olarak bozmamaktadır. Her bir gözlemin çıkarıldığı modeldeki β 'nin değişimi incelendiğinde, her bir gözlemin etkisi beklenen düzeydedir. Kesikli değişkenlerde doğrusallığın bozulup bozulmadığı varsayımı aranmadığından, yaş değişkeni de bunu bozmamaktadır.

Orantılı hazard modelleriyle ilgili sonuçlar, meme-CA ve sebep diğer ölüm sebebi için [Tablo 1](#)'de verilmiştir. Yaş, cinsiyet, metastaz ve hastada da aile öyküsünün ortak değişkenleri içinde yaş ve metastaz değişkeni, meme-CA ölüm sebebindeki sebebe-özel hazard oranında istatistiksel olarak anlamlı çıkmıştır. Meme-CA ölüm sebebinde metastaz sebebe-özel hazard oranındaki etkisi yaşa ve cinsiyete göre en azdır. Sebebe-özel hazard oranında etkisi 0,305'tir (%95 GA 0,150-0,619). Diğer ölüm sebebinde metastaz sebebe-özel hazard oranındaki etkisi yaşa ve cinsiyete göre en çoktur. Sebebe-özel hazard oranındaki etkisi 1,079 (%95 GA 0,742-1,570) görülmektedir.

Toplam Hazard Modellerinin amacı, hazard oranlarının farkını göstermektedir.¹¹ Risk farklarının incelenmesi ve tahmini, halk sağlığı alanında önemli bir rol oynamaktadır. Özellikle risk faktörleri arasındaki uyum ve hastalıkların tekrarı incelendiğinde daha da önem kazanmaktadır. Biyolojik ve ampirik olarak orantılı hazard modellerine göre bazı veri tiplerinde çok daha kolay tahmin yapılabilmektedir.¹¹⁻¹³ Meme-CA ölüm sebebine ve diğer ölüm sebebi göre risk farkları [Tablo 1](#)'de verilmiştir. Bu sonuçlara göre Meme-CA ölüm sebebinde yaş, metastaz ve aile öyküsü değişkenlerindeki hazard oranı farkları istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,05$). Diğer anlamlı değişkenler arasında farklara bakıldığında, en yüksek fark (-4,50 (10^{-4})) aile öyküsü değişkeninde bulunmaktadır.

Meme-CA tanısı konulmuş hastalarının varyasyonu görmek amacıyla parametrik olmayan “bootstrapping” yöntemi kullanılmıştır. “Bootstrapping” yöntemi gerçek verilerin simülasyonu olarak düşünülmektedir.¹⁴ Genel olarak amaç, varyasyonu belirlemek ve buna bağlı olarak parametre için güven aralığı tahmini yapabilmektedir. Parametrik olmayan “bootstrapping” yönteminde, gerçek örneklem ($n = 221$) miktarı korunma koşulluyla her bir gözleme sıra numarası verilerek 1.000 kez iadeli seçim yapılmıştır. Modellerdeki her bir ortak değişkenin RED oranları hesaplanmıştır. On senelik meme-CA tanısı konulmuş hasta verilerinin farklı şekillerde karşımıza çıktığındaki sonuçları [Tablo 1](#)'de verilmiştir.

Tablo 1'deki gerçek sonuçlarla "bootstrapping" sonuçları genel olarak uyumlu gözükmemektedir. Meme-CA ölüm sebebindeki cinsiyete ilişkin sonuçlar, diğer sonuçlara göre ciddi farklılık göstermektedir. Bunun sebebi de daha önce belirtilen erkek ve kadın hastaların kayda değer örneklem farklılıklarından kaynaklanmaktadır. "Bootstrapping" Alt-dağılımlar için orantılı hazard modeli meme-CA ölüm sebebindeki her denemedeki modelde aile öyküsü istatistiksel olarak anlamlı çıkmıştır (%RED=100). Aynı zamanda metastaz durumu, her 2 rekabet eden ölüm sebebinde de %50'nin üzerinde iterasyonda istatistiksel olarak anlamlı çıkmıştır. Bunun sebebi de FGPHM'de ilgilenilen başarısızlık durumu meydana geldiğinden hastaların veri setinden çıkarılmasıdır, bu durumda metastaz olmuş olanların %26,8 gibi düşük bir gözlem sayısında çok daha düşük bir gözleme miktarına düşmesindedir. "Bootstrapping" CPHM, meme-CA ölüm sebebindeki her denemedeki modelde yaş ve hastaların metastaz olması durumu %90'ın üzerinde iterasyonda istatistiksel olarak anlamlı çıkmıştır. Bu da metastaz olan hastaların rekabet eden olayın gerçekleşmediğini göstermektedir. Kritik bir sonuç olarak, CPHM ve FGPHM'nin diğer sebeplerden ölümlerde yaş değişkeninin anlamlı çıkmasına rağmen, %31-49 oranındaki iterasyonda istatistiksel olarak anlamlı çıkmasıdır. Bu da diğer ölüm sebeplerinde yaş değişkeninin farklı gözlemlerle anlamlı çıkması olası olabileceğini göstermiştir. "Bootstrapping" toplam hazard modeli, meme-CA ölüm sebebindeki her 10⁴ denemedeki modelde yaş, hastaların metastaz olması durumu ve aile öyküsü %80'in üzerinde iterasyonda istatistiksel olarak anlamlı çıkmıştır. Bu sonuçların da "bootstrapping" alt-dağılımlar için orantılı hazard modeliyle uyumlu olduğu gözlemlenmiştir.

TARTIŞMA

Bu çalışmada, rekabetçi risk modellerinde yarı-parametrik çıkarım yöntemleri tanıtılmıştır. Aynı zamanda meme-CA tanısı konulan ve ölen hastaların, hangi ölüm sebeplerinin hangi etkenden etkilendiğini araştırmak için rekabetçi risk modelleri kullanılmıştır.

Bu çalışmada Evre 4 meme-CA tanılı 221 hastanın ilk tanıyı aldıkları yaş ortalamaları $52,73 \pm 15,13$ olarak bulgulanmıştır. Türkiye'de yapılan Mayıs 2005 ve Nisan 2017 tarihleri arasında farklı merkezli 20.000 meme-CA tanılı hastaların tanı yaşını ortalaması $51,8 \pm 12,6$ olarak bulgulanmıştır.¹⁵ Tanı yaşı, meme-CA hastalarında tedavi ve sağkalımda önemli etkisi olmaktadır. SEER veritabanından, 1990-2012 arasında farklı merkezli ilk tanısı Evre 4 meme-CA olan 25.323 kadınla yapılan çalışmada, meme-CA sebebinden ölenlerin medyan sağkalım süresini 2,3 yıl olarak bulgulanmıştır.¹⁶ Çalışmanın sonuçlarına göre meme-CA sebebinden ölenlerin medyan sağkalım süresi 2.388 gündür (6,5 yıl). Bunun sebebinin, veri tabanında ilk tanının evresi sağlıklı kaydedilmemesinden, tek merkezli bir çalışma olmasından ve veri setinde erkek hastalarında bulunmasından kaynaklanabileceği düşünülmektedir. Aynı çalışmada meme-CA sebebinden ölümlerde etkili değişkenler CPHM ile araştırılmış ve yaşın anlamlı olduğu bulgulanmıştır.¹⁶ CPHM ve FGPHM'de meme-CA sebebinden ölümlerde yaş anlamlı çıkmıştır. São Paulo, Campinas Üniversitesi Tıp Bilimleri Fakültesinde 1 Ocak 1993 ve 31 Aralık 1995 tarihleri arasında meme-CA tanılı 524 kadınla rekabetçi risk modelleri (CPHM ve FGPHM) kullanılarak araştırma yapılmıştır.¹⁷ Buna göre çalışmanın bulgularıyla benzer şekilde, FGPHM'de ölümlerde metastazın anlamlı bir ortak değişken olduğunu göstermiştir.

Yaş, meme-CA riskini etkileyen en önemli faktör olarak kabul edilmektedir.^{18,19} Araştırmanın tüm modellerinde meme-CA sebebinde ölümlerde yaşın anlamlı olduğu görülmüştür. Meme taraması da mortaliteyi azaltmıştır. Risk ayrıca BRCA1 ve BRCA2 genlerindeki kalıtsal genetik mutasyonlar, aile öyküsü, etnik köken, yüksek meme dokusu yoğunluğu, hiç çocuk sahibi olmama, 30 yaşından sonra ilk çocuğuna sahip olma ve demografik birçok değişkenden etkilendiği bulgulanmıştır.^{16,18} Bu da çalışmanın FGPHM ve LYAHM'de aile öyküsünün anlamlı çıkmasıyla birçok çalışmayla aynı sonucu verdiğini göstermiştir.

Sağlık araştırmalarının önemli sorunlarından biri yanlış modelleme, araştırma amacına uygun model seçimi ve yorumudur. En yaygın yöntemler arasında sebebe-özel hazard ile alt-dağılım için orantılı hazard modelleme yöntemidir. Yöntemsel ve çıkarımsal (β tahminlerindeki) benzerlikler, sıklıkla birbirleriyle karıştırılmaya sebep olmaktadır.

Bu modellemelerin farklı amacı olduğundan, sonuçlarını eş değermiş gibi yorumlamak yanlıştır. Sebebe-özel orantılı hazard modeli, sadece bir sebebin etkisine ilişkin oransal sonuçlar verirken, alt-dağılımlar için orantılı hazard modelleri rekabet eden sebebin de etkilerini barındırmaktadır. Yani sebebe-özel orantılı hazard modelinde bireylerden birinde rekabet eden olay meydana geldiğinde, birey sansürlenmiş gibi davranarak risk veri setinden çıkarılır. Alt-dağılımlar için orantılı hazard modelinde ise ilgilenilen başarısızlık durumu meydana geldiğinde veya birey gerçekten sansürlendiğinde bir birey risk veri setinden çıkarılır. Bununla birlikte, rekabet eden olay meydana geldiğinde birey risk veri setinden kalır.

Önemli bir diğer durum ise sağlık verilerinde, birçok hastalığın diğerine etkisini ve tetiklemesini içinde gizlice barındırmaktadır. Bu, ölçülmesi zor olan etkinin alt-dağılımlar için orantılı hazard modellerinde dâhil edilmesi araştırmalar için bir avantajdır. Ortak değişkenlerin etkisini ölçmek için yaşam analizinde ve rekabetçi risk analizlerinde yarı parametrik modeller daha çok tercih edilmektedir.

SONUÇ

Meme-CA hastalarının, meme-CA ölüm sebebine ilişkin alt-dağılım için orantılı hazard modelinin ortak değişkenlerinden cinsiyetin anlamsız çıkması, ancak insidansının yüksek olması ve metastaz, hastanın aile öyküsünün anlamlı çıkması, ancak insidansının düşük olması ilginç sonuçlardandır. Rekabet eden diğer ölüm sebebinde metastaz, hastanın aile öyküsünün değişkenlerinin alt-dağılım için orantılı hazard modelinde anlamlı çıkarken, sebebe-özel hazard modeli ve toplam hazard modelinde anlamsız çıkmıştır. Unutmamak gerekir ki sebebe-özel hazard modeli ve toplam hazard modelinde meme-CA ölüm sebebinin etkileri bulunmamaktadır.

Ülkemizde düzenli ortak veri tabanları sistemlerinin kurulması, birçok bilimsel çalışmanın ilerlemesine de katkı sağlayacaktır. Özellikle sağlık alanıyla ilgili istatistiksel çıkarımlarda, verinin yapısına ve ihtiyacına göre teorik yetersizlikler belirlenip istatistiksel çıkarımlar yapılmaktadır. Bu kapsamdaki ilerlemeler, ülkemizdeki hem sağlık alanındaki ilerlemelere hem de sağlık alanıyla ilgili olan istatistiksel metodolojinin gelişmesine büyük yarar sağlayacaktır.

Etik Onam

Gazi Üniversitesi etik komisyonundan izin alınmıştır (GU/2018-97).

Finansal Kaynak

Bu çalışma sırasında, yapılan araştırma konusu ile ilgili doğrudan bağlantısı bulunan herhangi bir ilaç firmasından, tıbbi alet, gereç ve malzeme sağlayan ve/veya üreten bir firma veya herhangi bir ticari firmadan, çalışmanın değerlendirme sürecinde, çalışma ile ilgili verilecek kararı olumsuz etkileyebilecek maddi ve/veya manevi herhangi bir destek alınmamıştır.

Çıkar Çatışması

Bu çalışma ile ilgili olarak yazarların ve/veya aile bireylerinin çıkar çatışması potansiyeli olabilecek bilimsel ve tıbbi komite üyeliği veya üyeleri ile ilişkisi, danışmanlık, bilirkişilik, herhangi bir firmada çalışma durumu, hissedarlık ve benzer durumları yoktur.

Yazar Katkıları

Bu çalışma hazırlanırken tüm yazarlar eşit katkı sağlamıştır.

Teşekkür

Bu çalışma ve doktora tezimin ortaya çıkmasında eş-danışman olarak yapmış olduğu katkılardan dolayı North Carolina Üniversitesi Biyoistatistik Bölümü Öğretim Üyesi Prof. Dr. Jason P. FINE'a teşekkür ederiz.

KAYNAKLAR

1. David HA, Moeschberger ML. Parametric Approaches- Independent Risks. Theory of Competing Risks. 1st ed. London: Griffin; 1978. p.1-10. [\[Link\]](#)
2. Kalbleisch JD, Prentice, RL. Competing Risks and Multistate Models. The Statistical Analysis of Failure Time Data. 2nd ed. New York: Wiley; 2002. p.247-73. [\[Link\]](#)
3. Momenimovahed Z, Salehiniya H. Epidemiological characteristics of and risk factors for breast cancer in the world. Breast Cancer (Dove Med Press). 2019;10;11:151-64. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[PMC\]](#)
4. Seneviratne SA, Campbell ID, Scott N, Lawrenson RA, Shirley R, Elwood JM. Risk factors associated with mortality from breast cancer in Waikato, New Zealand: a case-control study. Public Health. 2015;129(5):549-54. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#)
5. He P, Eriksson F, Scheike TH, Zhang MJ. A proportional hazards regression model for the sub-distribution with covariates adjusted censoring weight for competing risks data. Scand Stat Theory Appl. 2016;43(1):103-22. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[PMC\]](#)
6. Klein JP, Moeschberger ML. Basic Quantities and Models. Survival Analysis: Techniques for Censored and Truncated Data. New York: Springer; 2003. p.21-57. [\[Crossref\]](#)
7. Andersen PK, Borgan O, Gill RD, Keiding N. Counting Processes. Statistical Models Based on Counting Processes. 1st ed. New York, ABD: Springer-Verlag; 1993. p.72-82. [\[Crossref\]](#)
8. Cox DR. Regression models and life-tables. J Royal Stat Society. 1972;Series B34(2):187-220. [\[Crossref\]](#)
9. Breslow NE. Analysis of survival data under the proportional hazards model. Int Stat Rev. 1975;43(1):45-58. [\[Link\]](#)
10. Lin DY, Ying Z. Semiparametric analysis of the additive risk model. Biometrika. 1994;81(1):61-71. [\[Crossref\]](#)
11. Lin DY, Ying Z. Semiparametric analysis of general additive-multiplicative intensity models for counting processes. Ann Stat. 1995;23(5):1712-34. [\[Crossref\]](#)
12. van der Vaart AW. General Estimating Equations. Asymptotic Statistics. Cambridge: Cambridge University Press; 1998. p.400-2. [\[Link\]](#)
13. Taşdelen B, Erdoğan S, Çağlıküleki M, Altun U. Yarışan risklerin varlığında sağkalım analizi [Survival analysis in the presence of competing risks]. Türkiye Klinikleri J Biostat. 2009;1(2):33-7. [\[Link\]](#)
14. Beyersmann J, Allignol A, Schumacher M. A Nonparametric Bootstrap for Multistate Models. Competing Risks and Multistate Models with R (Use R!). 1st ed. New York, ABD: Springer-Verlag; 2012. p.231-3. [\[Crossref\]](#)
15. Özmen V, Özmen T, Doğru V. Breast cancer in Turkey; an analysis of 20.000 patients with breast cancer. Eur J Breast Health. 2019;1;15(3):141-6. Erratum in: Eur J Breast Health. 2019;01;15(4):276. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[PMC\]](#)
16. Eng LG, Dawood S, Sopik V, Haaland B, Tan PS, Bhoo-Pathy N, et al. Ten-year survival in women with primary stage IV breast cancer. Breast Cancer Res Treat. 2016;160(1):145-52. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#)
17. Ferraz RO, Moreira-Filho DC. [Survival analysis of women with breast cancer: competing risk models]. Cien Saude Colet. 2017;22(11):3743-54. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#)
18. Berry DA, Cronin KA, Plevritis SK, Fryback DG, Clarke L, Zelen M, et al; Cancer Intervention and Surveillance Modeling Network (CISNET) Collaborators. Effect of screening and adjuvant therapy on mortality from breast cancer. N Engl J Med. 2005;27;353(17):1784-92. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#)
19. Chapman JW, Fish EB, Link MA. Competing risks analyses for recurrence from primary breast cancer. Br J Cancer. 1999;79(9-10):1508-13. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[PMC\]](#)