

Cox Regresyon Modelinde Oransal Hazard Varsayımının Artıklarla İncelenmesi ve Akciğer Kanseri Hastaları Üzerinde Uygulanması

ANALYSIS OF PROPORTIONAL HAZARDS ASSUMPTION IN COX REGRESSION MODEL USING RESIDUALS AND AN APPLICATION ON LUNG CANCER PATIENTS

Dr. Yüksel TERZİ,^a Dr. M. Ali CENGİZ,^b Dr. Yüksel BEK^c

^aİstatistik Bölümü, Afyon Kocatepe Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi, AFYON

^bİstatistik Bölümü, Ondokuz Mayıs Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi,

^cBiyostatistik AD, Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, SAMSUN

Özet

Amaç: Cox regresyon modelinde oransal hazard varsayımını artıklarla incelemek ve akciğer kanseri hastaları üzerinde uygulamak.

Gereç ve Yöntemler: Bu çalışma, 227 akciğer kanseri tanısı alan hastayı kapsamaktadır. Akciğer kanseri teşhisi konan hastaların sağ kalım süresine etki eden prognostik faktörleri belirlemek için Cox regresyon modeli kullanıldı.

Bulgular: Hastaların sağ kalım sürelerine etki eden faktörler incelendiğinde; çomak parmak varlığı, aort invazyonu, tümörün evresi, TNM sınıflandırmasına göre T, N, M faktörlerinden her biri, karaciğere metastaz olması, KHDAK hastaların epidermoid karsinom ve diğer grup diye sınıflandırılmasının prognoz üzerinde istatistiksel olarak anlamlı olduğu gösterildi ($p < 0.05$).

Sonuç: Kurulan Cox regresyon model hem test hem de Schoenfeld artıklarıyla grafiksel olarak incelendi ve modelin oransal hazard varsayımını sağladığı görüldü. Analizler için SAS macro yazıldı.

Anahtar Kelimeler: Sağ kalım analizi, akciğer kanseri

Türkiye Klinikleri J Med Sci 2005, 25:770-775

Abstract

Objective: To aim of this study was to investigate proportional hazards assumption in Cox regression model with application to patients with lung cancer.

Material and Methods: Two-hundred twenty-seven patients with lung cancer were included in this study. Cox regression model was used to determine the prognostic factors that affect survival time in patients.

Results: Using the Cox regression model we found that the factors that had an impact on survival with a statistical significance ($p < 0.05$) were clubbing, aortic invasion, staging of the tumour, T, N, M, factors according to the TNM classification, division of NSCLC patients into squamous cell carcinoma and others, and brain metastases.

Conclusion: Cox regression model was investigated in terms of graph using statistical test and Schoenfeld residuals. The results suggest that the model holds proportional hazards assumption. The SAS macro was written for the analysis.

Key Words: Survival analysis, lung neoplasms

Sağlık alanında birçok kronik hastalıkta olduğu gibi, bir hastalığın varlığı ya da yokluğu tek başına sağ kalım ya da ölüm açısından belirleyici değildir. Hastalıktan hariç olarak

birçok faktör sağ kalım süresini uzatabilir veya ölümü hızlandırabilir. Bu duruma bireylerin yaşı, hastalığın tipi, hastalık evresi, tedavi yöntemleri gibi birçok faktör örnek olarak verilebilir. Hastalık tipi ve araştırma konusuna göre belirlenen faktörleri dikkate alarak çözüm bulmak gerekir.

Sağ kalım analizi çalışmalarında bireylerin bir kısmı ölmekte, bir kısmı sağ kalmaktadır. Sağ kalan bireylerden bazıları çalışmadan kaybolabilir veya çalışmayı farklı nedenlerden dolayı terk edebilir. Bu tür verilere sansürlü veriler denir. Zaman içindeki değişimi dikkate alan ve sansürlü verilerle analiz yapmayı kolaylaştıran bir yöntem ihtiyacı

Geleş Tarihi/Received: 29.03.2005 Kabul Tarihi/Accepted: 12.10.2005

29 Eylül-2 Ekim 2004'te Mersin'de düzenlenen "VII. Ulusal Biyoistatistik Kongresi"nde sözlü bildiri olarak sunulmuştur.

Yazışma Adresi/Correspondence: Dr. Yüksel TERZİ
Afyon Kocatepe Üniversitesi Fen-Ed. Fakültesi,
İstatistik Bölümü, 03200, AFYON
yukselet@aku.edu.tr

Copyright © 2005 by Türkiye Klinikleri

duyulmuştur. Bu yöntem, Cox tarafından önerilen Cox regresyon modelidir.¹ Cox regresyon modelinde amaç sağ kalım süresine etki eden prognostik faktörlerin belirlenmesidir. Bu faktörler kesikli ve sürekli olabilmektedir.

Cox oransal hazard modelindeki temel varsayım; hazard oranlarının tüm zaman boyunca sabit olmasıdır.

Tıbbi çalışmalarda uygulanan Cox regresyon modelinin muhakkak oransal hazard varsayımını sağlayıp sağlamadığı kontrol edilmelidir.¹⁻³

Bu çalışmada amaç, akciğer kanseri olan hastaların sağ kalım sürelerine etki eden prognostik faktörleri belirlemek ve kurulan Cox regresyon modelin oransal hazard varsayımını sağladığını test ve artıklarla göstermektir. Bunun nedeni ise kurulan modelin güvenilir olmasını sağlamaktır.

Gereç ve Yöntemler

Cox regresyon modelinde oransal hazard varsayımı çeşitli yöntemlerle kontrol edilebilir. Bunun için grafik yöntemleri ve test istatistikleri kullanılır.

Oransal Hazard Varsayımında Kullanılan İstatistik Testler

Oransal hazard varsayımı, modelde zamana bağlı ortak değişkenlerin yer almasıyla da kontrol edilebilir. Bunun için zaman değişkeni yerine log (zaman) kullanılır. Test istatistiği her bir ortak değişken ve log (zaman) değişkeninin etkileşimi ile hesaplanır. Bu etkileşimlerin katsayıları önemsiz ise oransal hazard varsayımı sağlanır. Zamana bağlı ortak değişkenlerin yer aldığı Cox regresyon modeli genişletilerek aşağıdaki gibi yazılabilir:

$$h(t, \mathbf{x}(t)) = h_0(t) \exp \left[\sum_{i=1}^p \beta_i x_i + \sum_{i=1}^p \delta_i (x_i * g_i(t)) \right] \quad (1)$$

Zamana bağlı değişkenlerle genişletilmiş Cox regresyon modeli ile oransal hazard varsayımını kontrol etmek için kullanılacak olan hipotez ve istatistiksel test aşağıdaki gibidir:

$H_0 : \delta_1 = \delta_2 = \dots = \delta_p = 0$ (oransal hazard varsayımı sağlanıyor)

$$LR = -2 \ln \hat{L}_{\text{Cox reg.}} - (-2 \ln \hat{L}_{\text{gen. Cox reg.}}) \sim \chi_p^2 \quad (2)$$

Burada LR (olabilirlik oran testi) istatistiği, H_0 hipotezi altında p serbestlik dereceli χ^2 dağılımı gösterir. Eğer oransal hazard modeli önemli ise ($p < 0.05$) genişletilmiş Cox regresyon modeli tercih edilmelidir. Test önemsiz ise oransal hazard varsayımı sağlanır.²

Eğer açıklayıcı değişkenlerden birisi oransal değilse yarı parametrik regresyon modeli uygun parametrik bir regresyon modeli ile değiştirilebilir. Veya oransal olmayan açıklayıcı değişken kategorik ise bu değişken tabakalı değişken alınarak yeni bir model kurulumuna gidilebilir. Böylece yeni kurulan tabakalı ve tabakasız Cox regresyon modellerinde katsayılar aynı ancak temel hazard fonksiyonları farklı ise, o açıklayıcı değişken oransal hazard varsayımını sağlamış olur.

Oransal hazard varsayımı için geliştirilen çeşitli test istatistikleri vardır. Bunlardan en önemlisi olan Grambsch ve Therneau tarafından geliştirilen testtir.³ Bu test her bir zamanda ortak değişkenlerin beklenen ve gözlenen değerleri arasındaki farkın bir ölçüsü olan Schoenfeld kısmi artıklarına dayalı bir test istatistiği olup, uygulamada kolay kullanılan bir testtir. Bu test istatistiği için Cox regresyon modelinde tahmin edilen katsayılar, kovaryans matrisi ve Schoenfeld artıklarına ihtiyaç vardır. Grambsch ve Therneau, her bir artığı zamana bağlı ortak değişkenlerin varyans matrisi ile çarparak ölçeklendirmiştir. Ayrıca ortalama varyans matrisi kullanılarak her bir artığı ölçeklendiği bir yaklaşım önermişlerdir.

Harrel oransal hazard varsayımı için Schoenfeld kısmi artıklarına dayalı olarak bir test önermiştir.⁴ Bu test kısmi artıklar ve başarısızlık zamanlarının sıralama sayısı arasındaki Pearson korelasyonunun Fisher'in Z dönüşümüne dayalı bir testtir. Eğer korelasyon sıfırdan farklı ise test bu test kullanılabilir.

Gill ve Schumacher, relatif riskin farklı genelştirilmiş sıra tahmin edicilerinin karşılaştırmasına dayalı olarak oransal hazard varsayımı için bir test

önermişlerdir.⁵ Bu testte sabit hazard oranını tahmin etmek için iki farklı ağırlık fonksiyonu kullanılır.

Breslow ve ark. belli bir grupta ortaya çıkan ölümlerin olasılığı hesaplandığında, zamana bağlı ortak değişkenli Cox regresyon modeline dayalı bir test geliştirmişlerdir.⁶ Bu testte olasılıklar ya zamanın sıralanması ile ya da kümülatif hazardlarla ağırlıklandırılır.

Quantin ve ark. Cox regresyon modelinin genişletilmiş bir biçimi olan $g(t) = 1 + \log(h_0(t))$ modeline dayalı bir test önermişlerdir.⁷

Oransal hazard varsayımının kontrolü için geliştirilen tüm testlerin kullanımı kolaydır. Bu testlerin çözümünde sürekli olan bir açıklayıcı değişkenin kategorik hale getirilmesine gerek yoktur. Bu testler içinde Cox'un zamana bağlı ortak değişkenli model için geliştirilen test ile Grambsch ve Therneau'un önerdiği ağırlıklı Schoenfeld artık skorlarına dayalı testler daha güçlü testlerdir.

Oransal hazard varsayımını kontrol etmek için çeşitli grafik yöntemlerine bakılabilir. Grafik yöntemlerinden Kaplan-Meier ve log-log (sağ kalım) grafiğinde eğriler birbirinden ayrı ve yaklaşık olarak paralel ise oransallık varsayımı sağlanıyor demektir. Ancak sadece Kaplan-Meier eğrilerine bakarak oransallık için kesin yorum yapmak hatalı olabilir. Çünkü Kaplan-Meier eğrileri için tek değişkenli analiz yapılır. Bir açıklayıcı değişken tek başına oransal iken, diğer açıklayıcı değişkenler modele katıldığında oransallık sağlanmayabilir.³ Ayrıca açıklayıcı değişkenler çok sayıda kategoriye ayrılmışsa, grafik düzensiz çıkabilir ve oransallık için karar vermek güçleşebilir.

Schoenfeld Artıkları

Oransal hazard varsayımı Schoenfeld artıkları ile kontrol edilebilir. Schoenfeld artıkları ortak değişkenin gerçek değeri ile ağırlıklı risk skorlarının ortalaması arasındaki farktır. Schoenfeld artıkları zamana karşı çizilir ve oransal hazard varsayımının geçerliliğini kontrol amacıyla kulla-

nılır. Eğer artıklar yatay bir doğru etrafında (sıfır merkezli) tesadüfi olarak yer alıyorsa, oransal hazard varsayımı sağlanır. Oransal hazard sağlanmazsa grafik bir trend gösterir. Artıklar toplamı sıfırdır. Schoenfeld artıkları aşağıdaki gibi tanımlanır.⁸

$$r_{it} = c_t \left[x_{it} - \frac{\sum_{r \in R_t} x_{ir} \theta_r}{\sum_{r \in R_t} \theta_r} \right] \quad (3)$$

Hosmer ve Lemeshow regresyon katsayılarının kovaryans matrisine dayalı ölçeklenmiş Schoenfeld artıkları grafiğinin oransal hazard varsayımı için kullanılmasını önermiştir.⁹ Ölçeklenmiş Schoenfeld artıkları aşağıdaki gibi tanımlanır:

$$r_{it}^* = m \sum_{i=1}^p V_{ik} r_{it} \quad (4)$$

Eşitliğinde m toplam ölü birey sayısını, V ise regresyon katsayılarından tahmin edilmiş kovaryans matrisini göstermektedir. Ölçeklenmiş Schoenfeld artıkları grafiği zamana karşı her bir ortak değişken için çizilir. Ölçeklenmiş Schoenfeld artıkları etkili gözlemleri bulmak için kullanılır.

Winnett ve Sasieni ortak değişkenler sürekli olduğunda ölçeklenmiş Schoenfeld artıklarının kullanılmasını önermiştir.¹⁰

Çalışmada yer alan 227 akciğer kanseri hastadan Dr. Adem Dirican tarafından izin alınarak veriler elde edilmiş ve bu veriler yine kendisinden izin alınarak kullanılmıştır. Analizler SPSS 12.01 ve SAS paket programında makro yazılarak yapıldı.

Bulgular

Çalışmada kullanılan veriler Samsun Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı'na 1 Ocak 2001 ile 31 Aralık 2002 tarihleri arasında başvuran 227 akciğer kanseri tanısı konan hastalardan elde edilmiştir. Hastalar çalışmaya prospektif olarak alınmıştır. Çalışma yaklaşık 2 yıl sürmüştür. Çalışmada kullanılan veriler sağdan sansürlü veriler olup, sağ kalım süreleri ay olarak hesaplanmıştır.

Akciğer kanseri olan hastalara ait prognostik faktörlerin ortanca yaşam süreleri, standart sapmaları ve güven aralıkları Tablo 1’de verilmiştir.

Çalışmada akciğer kanseri hastaların sağ kalım süresine etki eden prognostik faktörleri belirlemek

Tablo 1. Çalışmada kullanılan prognostik faktörlerin istatistikleri.

	Ort. yaşam süresi (ay)	Standart sapma	Güvenlik aralığı (%95)
Yaş			
≤60	8.7	1.4	6.0-11.4
>60	6.8	1.0	4.8-8.8
Evre			
I-II-III A	9.0	2.5	4.1-13.9
IIIB	7.0	0.4	6.2-7.8
IV	6.1	2.4	1.5-10.8
TNM			
T2	6.3	2.1	2.2-10.4
T3	2.5	1.4	0.0-5.2
T4	7.2	0.7	5.8-8.6
Lenf nodu tu.			
N0	9.6	2.4	5.0-14.2
N1	9.0	1.9	5.3-12.7
N2	6.7	0.6	5.4-8.0
N3	1.0	0.3	0.4-1.6
Metastaz			
M0	7.4	0.6	6.3-8.5
M1	5.6	2.2	1.4-9.8
KHAK evre			
Sınırlı	8.6	3.0	2.7-14.5
Yaygın	8.0	2.0	4.1-11.9
Plevral ef.			
Yok	8.0	0.8	6.4-9.6
Var	7.2	1.7	3.8-10.6
Aort invazyon			
Yok	8.0	0.9	6.3-9.7
Şüpheli	9.9	2.1	5.8-14.0
Kesin	5.6	1.0	3.6-7.6
Beyin met.			
Yok	7.5	0.6	6.3-8.7
(Var)	3.6	1.8	0.0-9.3
Karaciğer met.			
Yok	7.5	0.6	6.3-8.7
Var	5.6	1.7	2.3-8.9
Çomak parmak			
Yok	8	1.4	5.2-10.8
Var	7.5	0.7	6.0-9.0
Hemoglobin			
<12 mg/dL	9.6	2.2	5.3-13.9
≥12 mg/dL	7.5	0.6	6.3-8.7
Trombosit sayısı			
≤400 000 mm ³	7.5	0.6	6.3-8.7
400 000 mm ³	6.7	1.5	3.7-9.7
Alkalen fosfataz			
≤280 U/L	7.5	0.7	6.3-9.0
>280 U/L	8.4	1.4	5.6-11.2
FEV1			
≤%50	7.0	2.7	1.8-12.2
>%50	7.5	0.8	6.0-9.0
Hiperinflasyon			
Yok	7.5	0.7	6.1-8.9
Var	7.5	1.5	4.6-10.4

için 21 açıklayıcı değişken analize alındı ve Cox regresyon modeli ile Tablo 2’deki sonuçlar elde edildi:

Kurulan Cox regresyon modelin oransal hazard varsayımını sağlayıp sağlamadığını görmek için önce oransallık testi yapıldı ve $p=0.2641>0.05$ olduğundan modelin oransal hazard varsayımını sağladığı görüldü.

Label	Chi-Square	df	Pr > ChiSq
Proportionality_Test	3.4124	2	0.2641

Oransallık varsayımının daha güvenilir olarak sağlandığını görmek için Schoenfeld artıkları grafiğine bakıldı. Bunun için Tablo 2’de önemli bulunan açıklayıcı değişkenlerden x_{10} (aort invazyonu) değişkeninin grafiği çizildi (Şekil 1).

Schoenfeld artıklarıyla açıklayıcı değişkenin, her bir kategori için oransallık araştırması yapılabilmektedir. Şekil 2’de metastaz (x_{16}) değişkenin 0 (yok) ve 1 (var) durumu için ölçeklenmiş Schoenfeld grafiği verilmiştir.

Tartışma

Tıbbi çalışmalarda sağ kalım analizi ve dolayısıyla Cox regresyon modeli çok sık kullanılmaktadır. Ancak kurulan regresyon, Cox regresyon modeli için oransal hazard varsayımı kontrolü genelinde araştırmacılar tarafından pek kontrol edilmemektedir. Bu ise ciddi bir istatistiksel hata demektir. Çünkü kurulan modelin yanlış olma olasılığı çok yüksektir.

Bunun için Cox regresyon modeli ile araştırılan hastalığın sağ kalım süresine etki eden prognostik faktörler belirlendikten sonra, modelin oransal hazard varsayımını sağlayıp sağlamadığı incelenmelidir.

Oransal hazard varsayımı test olarak ve artıkların kullanıldığı grafik yöntemleriyle incelenebilir.

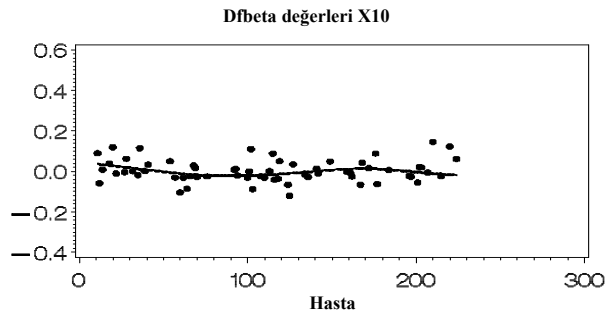
Akciğer kanseri tanısı konan hastaların sağ kalım sürelerine etki eden prognostik faktörler Cox regresyon modeli ile incelenmiştir. Analiz sonunda

Tablo 2. Cox regresyon modeli sonucu.

	B	SE	Wald	df	Sig.	Exp (B)
X1	1.050	.534	3.865	1	.049	2.857
X2	.067	.650	.011	1	.918	1.069
X3	-.616	.469	1.726	1	.189	.540
X4	.569	.567	1.007	1	.316	1.767
X5	-.131	.622	.044	1	.834	.878
X6	-.080	.526	.023	1	.879	.923
X7	-.523	.539	.939	1	.332	.593
X8	-.072	.266	.073	1	.787	.931
X9	-.770	.489	2.478	1	.115	.463
X10	2.762	.736	14.091	1	.000	15.831
X11	-.269	.486	.307	1	.580	.764
X12	1.656	1.143	2.098	1	.148	5.238
X13	.663	.328	4.083	1	.043	1.941
X14	-1.043	.443	5.543	1	.019	.352
X15	-.471	.285	2.738	1	.046	.624
X16	-3.267	1.052	9.649	1	.002	.038
X17	.325	.828	.154	1	.695	1.384
X18	.206	.391	.278	1	.598	1.229
X19	1.032	.531	3.771	1	.075	2.807
X20	1.510	1.424	1.124	1	.041	4.525
X21	-1.174	.502	5.475	1	.019	.309

Tablo 2'de incelenen değişkenler sırayla çomak parmak varlığı (x_1), hemogloblin (x_2), trombosit (x_3), albümin (x_4), ldh (x_5), serum alkalin fosfat (x_6), fcv değeri (x_7), kitlenin lokalize olduğu yer (x_8), hiperinflasyon (x_9), aort invazyonu (x_{10}), bronkoskop (x_{11}), karaciğer metastaz (x_{12}), evre (x_{13}), tümör (x_{14}), lenf nodu (x_{15}), metastaz (x_{16}), tedavi şekli (x_{17}), yaş (x_{18}), sigara içme durumu (x_{19}), beyin metastaz (x_{20}) ve KHDAK-küçük hücre dışı akciğer kanseri (x_{21}) alınmıştır.

Analiz sonucunda çomak parmak varlığı (x_1), aort invazyonu (x_{10}), ileri evre tümör evresi (x_{13}), TNM sınıflandırmasına göre tümör (x_{14}), lenf nodu (x_{15}), metastaz (x_{16}) faktörleri, beyinin metastaz olması (x_{20}), KHDAK hastaların epidermoid karsinom ve diğer diye sınıflandırılması (x_{21}) sağ kalım süreleri üzerinde istatistiksel olarak anlamlı etkiye sahip oldukları görüldü.



Şekil 1. Aort invazyonu (x_{10}) değişkenine göre ölçeklenmiş Schoenfeld artıkları eğrisi.

Şekil 1'de x_{10} yani aort invazyonu açıklayıcı değişkeni için ölçeklenmiş Schoenfeld artıkları grafiği verilmiştir. Artıklar sıfır merkezli bir çizgi üzerinde yaklaşık olarak yer aldığından, oransal hazard varsayımı aort invazyonu değişkeni için sağlanmıştır denilebilir.

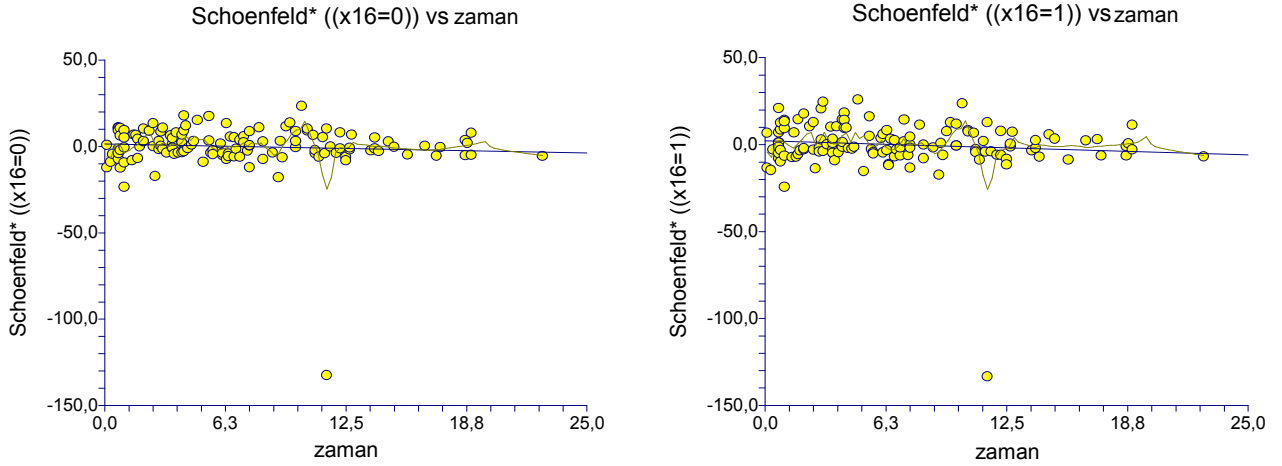
ise çomak parmak varlığı, aort invazyonu, ileri evre tümör evresi, TNM sınıflandırmasına göre tümör, lenf nodu, metastaz faktörleri, beyinin metastaz olması, KHDAK hastaların epidermoid

karsinom ve diğer diye sınıflandırılması sağ kalım süreleri üzerinde istatistiksel olarak anlamlı etkiye sahip oldukları bulunmuştur.

Ancak bulunan bu sonuçların Cox regresyon modeli için gerekli olan oransal hazard varsayımı kontrolü yapılmamıştır.

Bu çalışmada, Cox regresyon modelinin oransal hazard varsayımı önce istatistik test olarak araştırıldı ve varsayımın sağlandığı görüldü. Daha sonra kurulan modelin daha güvenilir olması için artıkların kullanıldığı grafik yöntemlerine bakıldı. Grafik yöntemlerinden biri olan Schoenfeld artıklarıyla oransal hazard varsayımı kontrol edildi ve yine varsayımın sağlandığı görüldü.

Oransal hazard varsayımı için genelde hem test istatistiğinin yapılması hem de artıklarla grafiksel olarak araştırılması tavsiye edilmektedir. Böylece yapılan çalışmanın daha güvenilir olması sağlanmış olur.^{3,8,10}



Şekil 2. Metastaz (x_{16}) değişkeninin 0 ve 1 durumu için ölçeklenmiş Schoenfeld artık grafiği.

Şekil 2'de x_{16} yani metastaz açıklayıcı değişkeninin hem 0 hem de 1 durumu için ölçeklenmiş Schoenfeld artık grafiği verilmiştir. Artıklar sıfır merkezli yatay bir eksen üzerinde yer aldığından, oransal hazard varsayımı metastaz değişkeni için sağlandığı söylenebilir.

KAYNAKLAR

1. Cox DR. Regression models and life tables. J Roy Statist Soc 1972;34:187-220.
2. Kleinbaum DG. Survival analysis, a self learning text. New York: Springer, 1996. p.153.
3. Grambsch PM, Therneau T. Proportional hazards tests and diagnostics based on weighted residuals. Biometrika 1994;81:515-26.
4. Harrel FE. The PHGLM procedure, SAS Supplemental Library User's Guide, Version 5th ed. SAS Institute, Cary NC, 1986.
5. Gill R, Schumacher M. A simple test of the proportional hazards assumption. Biometrika 1987;74:289-300.
6. Breslow NE, Edler L, Berger J. A two-sample censored-data rank test for acceleration. Biometrics 1984;40:1049-62.
7. Quantin C, Moreau T, Asselain B, Maccario J, Lellouch J. A regression survival model for testing the proportional hazards hypothesis. Biometrics 1996;52:874-85.
8. Schoenfeld D. Partial residuals for the proportional hazards regression model. Biometrika 1982;69:239-41.
9. Hosmer DW, Lemeshow S. Applied survival analysis: Regression modelling of time to data. A Wiley Interscience Publication, John Wiley & Sons Inc., New York, 1999. p.214, 233-234.
10. Winnett A, Sasieni P. Miscellanea. A note on scaled Schoenfeld residuals for the proportional hazards model. Biometrika 2001; 88:565-71.