

# مدل شفایافته‌ی آمیخته‌ی لگ‌نرمال با کاربرد در تحلیل بقای چشم کودکان مبتلا به رتینوبلاستوما

فاطمه جهان جوامین آباد<sup>۱</sup>، جمیله ابوالقاسمی<sup>۲</sup>، مسعود ناصری پور<sup>۳</sup>، محمود رضا گوهری<sup>۲</sup>

۱ دانشجوی کارشناسی ارشد آمار زیستی، گروه اپیدمیولوژی و آمار زیستی، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

۲ دانشیار، گروه آمار زیستی، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران

۳ استاد، مرکز تحقیقات چشم، بیمارستان حضرت رسول اکرم (ص)، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی-درمانی ایران، تهران، ایران

نشانی نویسنده مسؤل: تهران، دانشگاه علوم پزشکی ایران، دانشکده بهداشت، گروه آمار زیستی، محمود رضا گوهری

Email: gohar\_ma@yahoo.com

وصول: ۹۳/۵/۴، اصلاح: ۹۳/۶/۱۸، پذیرش: ۹۳/۶/۳۰

## چکیده

**زمینه و هدف:** رتینوبلاستوما، یکی از شایع‌ترین تومورهای داخل چشمی است. در صورتی که در مطالعات بقا که برخی از افراد پیشامد مورد نظر هرگز تجربه نکنند، بهتر است از مدل‌های شفایافته استفاده گردد. از آنجایی که در بیماری رتینوبلاستوما تعداد زیادی از چشم‌ها تخلیه نمی‌شوند و بیمار، شفایافته محسوب می‌شود، برای شناسایی عوامل مؤثر بر بقای چشم از مدل‌های شفایافته آمیخته استفاده شد.

**مواد و روش‌ها:** این مطالعه از نوع مطالعات بقا و آینده‌نگر می‌باشد که در آن بقای چشم ۱۷۰ کودک که طی سال‌های ۱۳۸۱ تا ۱۳۸۵ به بیمارستان حضرت رسول اکرم (ص) مراجعه کرده بودند، بررسی شد و عوامل مؤثر بر بقای چشم با استفاده از مدل شفایافته با تابع بقا لگ نرمال و تابع ربط لجیت شناسایی گردید.

**یافته‌ها:** در مدل شفایافته‌ی آمیخته‌ی مرحله‌ی تومور ( $p < ۰/۰۰۱$ ) و شیمی‌درمانی ( $p < ۰/۰۰۱$ ) اثر معناداری بر بقای چشم داشتند. نسبت شفایافتگی در کودکانی که در مرحله‌ی غیر پیشرفته‌ی بیماری قرار داشتند، بدون شیمی‌درمانی و با شیمی‌درمانی به ترتیب ۵۰٪ و ۹۰٪ بود. در کودکانی که در مرحله‌ی پیشرفته‌ی بیماری قرار داشتند، بدون شیمی‌درمانی و با شیمی‌درمانی به ترتیب ۳٪ و ۲۴٪ بود. نسبت شفایافتگی در گروه‌های فوق با استفاده از برآوردگر کاپلان مایر به ترتیب ۶۷٪، ۹۰٪، صفر٪ و ۲۵٪ به دست آمد.

**نتیجه‌گیری:** در صورت وجود بیماران با بقای طولانی‌مدت، استفاده از مدل‌های شفایافته مناسب است. با توجه به عدم برقراری فرض در معرض خطر بودن تمام افراد جامعه در این مطالعه مدل شفایافته‌ی آمیخته‌ی لگ‌نرمال، می‌تواند به‌عنوان جایگزین مدل کاکس در تحلیل بقای چشم بیماران به کار رود.

**واژه‌های کلیدی:** رتینوبلاستوما، آنالیز بقا، مدل‌های شفایافته آمیخته، مدل لگ نرمال

## مقدمه

با بروز ۱ در بین ۱۸۰۰۰ - ۱۵۰۰۰ تولد زنده، شایع‌ترین

تومور اولیه‌ی بدخیم داخل چشمی در گروه سنی کودکان

است (۱). با پیشرفت در تشخیص و درمان بیماری، میزان

رتینوبلاستوما، نوعی تومور بدخیم است که

دراثر جهش در ژن رتینوبلاستوما ایجاد می‌شود. این بیماری

بقای چشم بیماران در اروپا به طور قابل ملاحظه‌ای از ۷۰ درصد در سال ۱۹۷۰، به ۹۶ درصد در سال ۲۰۱۰ افزایش یافته‌است (۲-۳). میزان بقای بیماران مبتلا به رتینوبلاستوما در ایران، ۸۳/۱ درصد گزارش شده‌است (۴). شیمی‌درمانی، کرایوتراپی، رادیاسیون خارجی، پلاک‌های ایزوتوپ رادیواکتیو و تخلیه‌ی چشم از جمله روش‌های درمانی این بیماری می‌باشند (۵).

در بیماری رتینوبلاستوما با توجه به احتمال بالای تخلیه‌ی چشم در مراحل نهایی این بیماری، با تشخیص زودهنگام و مداخله ممکن است بعضی از افراد، از مدت زمان بقای چشم بیشتری نسبت به دیگران برخوردار بوده یا حتی بهبودیابند (۲، ۶). در چنین مطالعاتی، هدف آن‌ها بررسی زمان تا رخداد پیشامد مورد نظر می‌باشد. اگر چنین پیشامدی برای درصدی از افراد اتفاق نیفتد، از مدل‌های شفایافته استفاده می‌شود. بررسی پیش‌فرض‌های مدل قبل از برازش، الزامی است که از مهم‌ترین این پیش‌فرض‌ها، وجود کسر شفایافته و کافی بودن مدت مطالعه است. مدل‌های شفایافته به دو دسته کلی مدل‌های شفایافته‌ی آمیخته و مدل‌های شفایافته‌ی ناآمیخته تقسیم می‌شوند (۷). در مدل‌های شفایافته‌ی آمیخته، جامعه به صورت ناهمگن، از دو زیر جامعه‌ی (۱) افراد در معرض خطر (۲) افراد مصون تشکیل می‌شود (۸). این مدل‌ها اولین بار توسط بوگ در سال ۱۹۴۹ و نوع دوم مدل‌های شفایافته تحت عنوان مدل‌های شفایافته‌ی ناآمیخته اولین بار توسط پاکولف و سودیکلف در سال ۱۹۹۶ ارائه شد (۹). با توجه به این که تحقیقات محدودی در زمینه‌ی بررسی الگوی بقای چشم بیماران مبتلا به رتینوبلاستوما با در نظر گرفتن وجود افراد مصون در ایران انجام گرفته‌است، لذا در این مقاله با استفاده از مدل شفایافته‌ی آمیخته، یک الگو برای بقای چشم این بیماران در ایران ارائه می‌شود.

## مواد و روش‌ها

این پژوهش از نوع مطالعات آینده‌نگر است.

اطلاعات از پرونده‌ی تمامی ۱۷۰ کودک مبتلا به رتینوبلاستوما که از سال ۸۱ تا ابتدای سال ۸۵ به مرکز چشم بیمارستان حضرت رسول اکرم (ص) (مرکز ارجاع درمان بیماری رتینوبلاستوما در کشور) مراجعه کرده و حداقل به مدت ۶ سال تحت پیگیری بودند، جمع‌آوری گردید. مشخصه‌های فردی شامل: سن کودک در زمان تشخیص، جنسیت، نوع تومور (یک‌طرفه - دوطرفه)، مرحله‌ی تومور (غیرپیشرفته - پیشرفته)، تعداد تومور، سابقه‌ی خانوادگی، عود، نوع درمان، آخرین وضعیت چشم (سالم - تخلیه) و زمان تخلیه برای هر بیمار ثبت شد. در این مطالعه، پیشامد مورد نظر تخلیه‌ی چشم در نظر گرفته شد و فاصله‌ی بین تشخیص بیماری تا تخلیه به عنوان متغیر زمان فرض گردید. با توجه به عدم وقوع پیشامد (تخلیه) برای درصد بالایی از چشم‌ها، این مطالعه شامل افراد سانسور شده می‌باشد که در این حالت استفاده از روش‌های کلاسیک بقا، می‌تواند نتایج گمراه‌کننده‌ای به دست آورد (۶، ۱۰). لذا برای شناسایی عوامل موثر بر بقای چشم کودکان از مدل‌های شفایافته‌ی آمیخته استفاده شد. در مدل‌های شفایافته‌ی آمیخته فرض بر این است که جامعه به صورت ناهمگن از دو گروه بیماران؛ افراد در معرض خطر و افراد مصون تشکیل شده‌است. مدل‌های شفایافته‌ی آمیخته هر فرد را با احتمال  $P - 1$  در معرض خطر برای تجربه‌ی پیشامد مورد نظر و با احتمال  $P$  مصون یا شفایافته فرض می‌کنند. با توجه به تعریف بالا، تابع بقای مدل شفایافته‌ی آمیخته به صورت ذیل نوشته می‌شود:

$$S(t) = p + (1 - p) S^*(t)$$

که در آن  $S^*(t)$  تابع بقا برای افراد در معرض خطر است. در مدل‌های شفایافته  $p$  درصد بیماران با بقای طولانی مدت است (۹). اولین گام در استفاده از مدل‌های شفایافته بررسی دو پیش‌فرض اساسی وجود بیماران با بقای طولانی مدت و کافی بودن مدت زمان مطالعه می‌باشد. برای بررسی وجود بیماران شفایافته، می‌توان از روش‌های گرافیکی یا آزمون‌های آماری استفاده کرد. در روش

$\pm 21/5$  بوده است. از این تعداد، ۸۸ کودک (۵۱/۸ درصد) به نوع یک طرفه‌ی بیماری و ۸۲ کودک (۴۸/۲ درصد) به نوع دوطرفه‌ی بیماری مبتلا بودند. فقط در ۶ کودک (۳/۵ درصد) سابقه‌ی خانوادگی مثبت وجود داشت. ۶۷/۹ درصد از موارد مبتلا به نوع پیشرفته‌ی بیماری (اینترنشنال D-E) بوده و در ۱۷/۵ درصد عود مجدد تومور دیده شد. همچنین در ۵۷/۵ درصد از موارد نوع تومور چند غده‌ای بوده و در ۵۱/۶ درصد موارد از شیمی‌درمانی برای درمان و کنترل بیماری استفاده شده است. مدت زمان پیگیری پس از تشخیص بین ۱ تا ۷۲ ماه با میانه‌ی ۸ ماه بوده است.

متداول‌ترین روش در بررسی افراد با بقای بلندمدت (مصون)، استفاده از منحنی برآورد «منحنی بقا (کاپلان مایر)» است (۴، ۳). نمودار شماره‌ی ۱، نمایانگر حضور افراد ایمن در مطالعه می‌باشد. در این نمودار، تقریباً بعد از ماه ۷۴، نمودار منحنی بقا به صورت مسطح و صاف درآمده است. با استفاده از برآوردگر حاصل‌ضربی کاپلان مایر، میزان بقای شش ماهه، یک ساله، دو ساله، سه ساله، پنج ساله و شش ساله به ترتیب  $62/5\%$ ،  $44/6\%$ ،  $38/9\%$ ،  $36/6\%$ ،  $35/4\%$  و  $34/5\%$  به دست آمد.

علاوه بر این می‌توان برآورد تقریبی نسبت شفایافتگی را نیز با استفاده از برآوردگر کاپلان مایر به دست آورد. براساس برآوردگر کاپلان مایر، دیده می‌شود که نسبت شفایافتگی در موارد بدون شیمی‌درمانی و در مرحله‌ی غیر پیشرفته‌ی بیماری (A-B-C)، ۶۷ درصد، در موارد همراه با شیمی‌درمانی و در مرحله‌ی غیر پیشرفته‌ی بیماری، ۹۰ درصد، در موارد بدون شیمی‌درمانی و در مرحله‌ی پیشرفته‌ی بیماری (D-E)، صفر درصد و در موارد همراه با شیمی‌درمانی و در مرحله‌ی پیشرفته‌ی بیماری، ۲۵ درصد می‌باشد.

باتوجه به ملاک اطلاع آکائیکه از بین مدل‌های شفایافتگی آمیخته و ایبل ( $AIC = 1072/48$ )، گاما ( $AIC = 1075/48$ ) و لگ‌لجستیک ( $AIC = 1049/1$ )، مدل شفایافتگی آمیخته با تابع بقای لگ نرمال ( $1040/82$ )

گرافیکی منحنی برآوردهای کاپلان مایر مربوط به داده‌ها رسم می‌شود. در صورتی که این منحنی قبل از رسیدن به صفر به صورت مسطح و صاف در آید، مجموعه‌ی داده‌ها شامل افراد با بقای طولانی مدت می‌باشد.

برای آزمون وجود افراد شفایافته، اساس فرمول‌بندی، نسبت افراد با زمان سانسورشدگی بزرگتر از آخرین زمان وقوع پیشامد می‌باشد که فرضیه‌ی مربوط به آن را می‌توان به صورت  $H_0: p = 0$  نوشت. در این آزمون، تحت فرض صفر بیمار با بقای طولانی مدت وجود ندارد و تمام بیماران در معرض وقوع پیشامد هستند. این فرض با روش آزمون نسبت درست‌نمایی، آزمون می‌شود (۱۱-۱۲).

برای بررسی پیش‌فرض آزمون کافی بودن مدت زمان مطالعه‌ی مالر و ژو براساس مدل سانسورشدگی مستقل و هم‌توزیع و بافرض سانسورشدگی نمایی و یکنواخت، با استفاده از روش شبیه‌سازی جدول‌هایی برای این منظور تهیه کرده‌اند. در این روش، مقدار آماره‌ی به دست آمده را با مقدار بحرانی مرتبط با حجم نمونه و درصد بیماران سانسور شده مقایسه می‌کنند (۶).

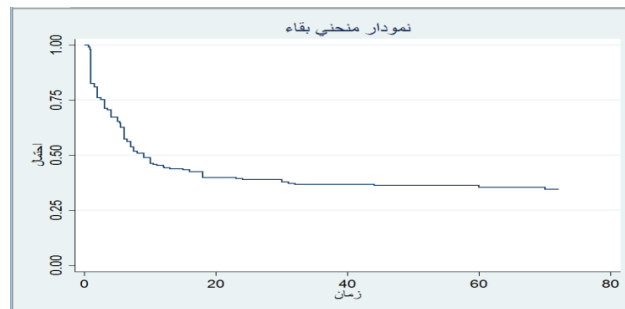
درانجام تحلیل‌های این مطالعه از نرم‌افزار STATA(11.0) و زیر برنامه Curereg8 استفاده شد (۱۳). در این پژوهش پس از بررسی شرایط استفاده از مدل‌های شفایافته، مدل‌های شفایافته‌ی آمیخته و ایبل، گاما، لگ لجستیک و لگ نرمال برازش داده شد. سپس برای مقایسه کارایی این مدل‌ها از ملاک اطلاع آکائیکه استفاده گردید. در این مطالعه، تابع ربط لجیت و سطح معناداری ۰/۰۵ در نظر گرفته شده است.

## یافته‌ها

در این مطالعه اطلاعات ۱۷۰ کودک مورد بررسی قرار گرفت که از این تعداد، ۹۰ کودک (۵۲/۹ درصد) پسر و ۸۰ کودک (۴۷/۱ درصد) دختر بودند. سن کودکان در زمان تشخیص در دامنه‌ی ۲/۵ تا ۸۴ ماه با میانگین ۱۷/۰۳

جدول ۱: برآورد ضرایب متغیرها در مدل شفایافته آمیخته با تابع بقاء لگ نرمال و تابع ربط لجستیک برای نسبت شفایافتگی

پارامتر نسبت شفایافتگی	ضریب	انحراف استاندارد	آماره والد	سطح معناداری
مقدار ثابت	۰/۰۰۸	۰/۵۷	۰/۰۱	۰/۹۸
مرحله بیماری	- ۳/۳۶	۰/۴۸	- ۷/۰۵	< ۰/۰۰۱
شیمی‌درمانی	۲/۲۱	۰/۵۵	۳/۹۹	< ۰/۰۰۱
پارامتر مکان	- ۱/۳۸	۰/۰۹	- ۱۴/۶۴	< ۰/۰۰۱
پارامتر شکل	- ۰/۱	۰/۰۶	- ۲/۰۳	۰/۰۴۲



نمودار ۱: نمودار بقاء کاپلان مایر برآورد شده از داده‌ها

## بحث

متداول‌ترین روش برای تحلیل داده‌های بقا، استفاده از مدل مخاطرات متناسب کاکس است. چنانچه در مطالعات بقاء، زمانی که درصدی از افراد در مقابل پیشامد مورد نظر مصون باشند، استفاده از مدل‌های شفایافته نتایج بهتری به دست می‌دهد. (۱۴). برخی از محققان داخل کشور نیز از این مدل در مطالعات خود استفاده کرده‌اند. رحیم زاده و همکاران به بررسی عوامل موثر بر نسبت شفایافتگی در پیوند قرنیه با استفاده از مدل شفایافته با تابع بقای وایبل و تابع ربط لجستیک پرداختند. این پژوهشگران از آن جایی که در پیوند قرنیه تعداد زیادی از افراد عضو پیوندی را دفع نمی‌کنند، لذا استفاده از مدل‌های شفایافته را برای این داده‌ها مناسب دیدند (۱۵). در این مطالعه برای بررسی عوامل موثر بر بقای چشم کودکان مبتلا به رتینوبلاستوما از مدل‌های شفایافته استفاده گردید. از میان متغیرهای مستقل مورد بررسی، تنها مرحله‌ی بیماری و انجام شیمی‌درمانی اثر معناداری بر نسبت شفایافتگی داشتند. به طوری که قرار داشتن در مرحله‌ی غیر پیشرفته‌ی بیماری و انجام شیمی‌درمانی، باعث افزایش نسبت شفایافتگی شدند. در بسیاری از مطالعات، تشخیص زودهنگام بیماری به عنوان عامل موثر

(AIC) برای برآورد تابع بقای چشم کودکان مبتلا به رتینوبلاستوما و برای برآورد نسبت شفایافتگی از تابع ربط لجستیک استفاده گردید. با توجه به این که در این مطالعه تابع خطر، ابتدا افزایش و سپس پس از یک دوره‌ی زمانی کاهش می‌یابد، استفاده از مدل‌های لگ‌نرمال و لگ لجستیک تقریب بهتری برای این داده‌ها خواهد داشت.

با استفاده از این مدل، مرحله‌ی تومور ( $p < ۰/۰۰۱$ ) و شیمی‌درمانی ( $p < ۰/۰۰۱$ ) به عنوان عوامل موثر و معنادار بر نسبت شفایافتگی شناسایی شدند (جدول شماره ۱).

با کاربرد این مدل، نسبت شفایافتگی در موارد بدون شیمی‌درمانی و در مرحله‌ی غیر پیشرفته‌ی بیماری (A-B-C)، ۵۰ درصد، در موارد همراه با شیمی‌درمانی و در مرحله‌ی غیر پیشرفته‌ی بیماری، ۹۰ درصد، در موارد بدون شیمی‌درمانی و در مرحله‌ی پیشرفته‌ی بیماری (D-E)، ۳ درصد و در موارد همراه با شیمی‌درمانی و در مرحله‌ی پیشرفته‌ی بیماری، ۲۴ درصد می‌باشد. علاوه بر این، با برآزش مدل شفایافته‌ی آمیخته لگ نرمال بر روی داده‌ها، نسبت شفایافتگی برای چشم‌های در مرحله‌ی غیر پیشرفته‌ی بیماری، ۸۷ درصد و برای چشم‌های پیشرفته، ۹ درصد به دست آمد.

برای بررسی عوامل موثر بر بقای چشم کودکان استفاده-گردید. پیشنهاد می‌گردد از دیگر مدل‌های شفایافته پارامتریک و غیر پارامتریک و همچنین مدل‌های شفایافته-ی ناآمیخته جهت برازش‌های کارا تر استفاده گردد. از آن جایی که در مدل‌های شفایافته‌ی پارامتریک فرضیات زیادی را برای تابع بقای افراد مستعد در نظر می‌گیرند و نیز باتوجه به این‌که مدل‌های مذکور از انعطاف‌پذیری کمتری برخوردارند، پیشنهاد می‌شود در پژوهش‌های آتی از مدل آمیخته‌ی F تعمیم‌یافته استفاده شود. چرا که فرضیات کمتری برای تابع بقای افراد مستعد دارد (۲۰).

### تشکر و قدردانی

این مقاله برگرفته از پایان‌نامه‌ی کارشناسی ارشد رشته‌ی آمار زیستی بوده‌است. بدین‌وسیله، نویسندگان از زحمات جناب آقای دکتر شهرکی و نیز پرسنل مرکز تحقیقات چشم بیمارستان حضرت رسول اکرم (ص) تشکر و قدردانی می‌کنند.

در درمان رتینوبلاستوما عنوان شده‌است که این نتایج در مطالعه‌ی ما نیز مورد تأیید است. زیرا تشخیص زودهنگام بیماری، مانع از پیشرفت مرحله‌ی تومور می‌شود (۱۶-۱۸). ناصری‌پور و همکاران در مطالعه‌ای به بررسی بقای چشم و بقای بیمار پرداختند. این محققان در مطالعه‌ی خود، بقای چشم بیماران را در مرحله A، ۱۰۰٪، در مرحله B، ۹۳/۵٪، در مرحله C، ۸۶/۷٪، در مرحله D، ۵۷٪ و در مرحله E، ۰٪ به دست آوردند (۴). در مطالعه‌ی دیگر، رودریگز و همکارانش برآورد بقای چشم را در مرحله‌ی غیر پیشرفته، ۵۹/۲٪ و در مرحله‌ی پیشرفته، ۲۶/۳٪ به دست آوردند که در مطالعه‌ی ما، بقای چشم‌های در مرحله‌ی غیر پیشرفته بیماری، بیشتر از مقدار به دست آمده در این مطالعه و در مرحله‌ی پیشرفته‌ی کمتر از مقدار مطالعه فوق بوده‌است (۱۹). در این مطالعه به دلیل این‌که برای تمامی بیماران آزمایش ژنتیک انجام نشده بود، بررسی تاثیر جهش ژنتیکی بر بقای چشم میسر نبود. همچنین از دیگر محدودیت‌های این مطالعه، حجم کم نمونه‌های مورد بررسی به دلیل نادر بودن نوع بیماری بود. در این مطالعه، از مدل شفایافته‌ی پارامتریک لگ نرمال

### References

1. Devesa SS. The incidence of retinoblastoma. American journal of ophthalmology. 1975;80(2):263-5.
2. Yun J, Li Y, Xu CT, Pan BR. Epidemiology and Rb1 gene of retinoblastoma. Int J Ophthalmol. 2011;4(1):103-9.
3. Ellsworth RM. The practical management of retinoblastoma. Trans Am Ophthalmol Soc. 1969;67:462-534.
4. Naseripour M, Nazari H, Bakhtiari P, Modarres-zadeh M, Vosough P, Ausari M. Retinoblastoma in Iran: outcomes in terms of patients' survival and globe survival. Br J Ophthalmol. 2009;93(1):28-32.
5. Møller P, Apold J. [Retinoblastoma--hereditary eye cancer in children?]. Tidsskr Nor Laegeforen. 2004;124(2):830.
6. Maller R, Zhou S. Survival analysis with long term survivors. New York: Wiley. 1996.
7. Rahimzadeh KM, Hajizadeh E, Eskandari F, Kheiri S. Hierarchical Bayesian analysis of cure model with correlated frailty. Journal of Statistical Sciences. 2008;2(1):73-95. [Persian]
8. Boag JW. Maximum likelihood estimates of the proportion of patients cured by cancer therapy. Journal of the Royal Statistical Society Series B (Methodological). 1949;11(1):15-53.
9. Yakovlev A, Tsodikov A. Stochastic Models of Tumor Latency and Their Biostatistical Applications. World Scientific, River Edge, NJ, USA. 1996.
10. Klein JP, Moeschberger ML. Survival analysis techniques for censored and truncated data. New York: Springer-Verlag; 1997.
11. Maller RA, Zhou S. Testing for the presence of immune or cured individuals in censored survival data. Biometrics. 1995; 51(4):1197-205.
12. Peng Y, Dear KB, Carriere KC. Testing for the presence of cured patients: a simulation study. Stat Med. 2001; 30(20(12):1783-96.
13. Sposto R. Cure model analysis in cancer: an application to data from the Children's Cancer Group. Stat

- Med. 2002; 30;21(2):293-312.
14. Mould RF, Boag JW. A test of several parametric statistical models for estimating success rate in the treatment of carcinoma cervix uteri. *Br J Cancer*. 1975 Nov;32(5):529-50.
  15. Rahimzadeh M, Hajizadeh E, Eskandari F, Feizi S. Factors Influencing the Cure Corneal Graft Rejection with Survival Analysis. 2009; 3(3):5-12. [Persian]
  16. Finger PT, Harbour JW, Karcioğlu ZA. Risk factors for metastasis in retinoblastoma. *Surv Ophthalmol*. 2002;47(1):1-16.
  17. Arif M, Iqbal Z, Zia-ul I. Retinoblastoma in NWFP, Pakistan. *J Ayub Med Coll Abbottabad*. 2009;21(4):60-2.
  18. Goddard AG, Kingston JE, Hungerford JL. Delay in diagnosis of retinoblastoma: risk factors and treatment outcome. *Br J Ophthalmol*. 1999; 83(12): 1320-3.
  19. Rodriguez-Galindo C, Wilson MW, Haik BG, Merchant TE, Billups CA, Shah N, Cain A, Langston J, Lipson M, Kun LE, Pratt CB. Treatment of intraocular retinoblastoma with vincristine and carboplatin. *J Clin Oncol*. 2003 May 15;21(10):2019-25.
  20. Peng Y, Dear KB, Denham JW. A generalized F mixture model for cure rate estimation. *Stat Med*. 1998 ;17(8):813-30.

# A Lognormal Mixture cure model with an application in eye survival of children with Retinoblastoma

**Fatemeh Jahanjou.,**

MSc student of Biostatistics, Department of Epidemiology and Biostatistics, School of Public Health, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

**Jamileh Abolghasemi.,**

Associate Professor, Department of Biostatistics, School of Public Health, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

**Masoud Naseri Poor.,**

Professor, Institute of Ophthalmology, Rasool-e-Akram Hospital, Iran University of Medical Sciences and Health Services, Tehran, Iran.

**Mahmood Reza Gohari.,**

Associate Professor, Department of Biostatistics, School of Public Health, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

Received:26/07/2014, Revised:09/09/2014, Accepted:21/09/2014

---

## Corresponding author:

Mahmood Reza Gohari,  
Tehran University of Medical  
Sciences, Tehran, Iran.  
E-mail: gohar\_ma@yahoo.com

## Abstract

**Background and purpose:** Retinoblastoma is one of the most common intraocular tumors. In survival analysis where some patients have not experienced the event of interest, we prefer to use cure models. Since many of patients among those diagnosed with retinoblastoma will not require enucleation surgery, these cases assumed to be cured. In order to investigate the factors affecting eye survival, mixture cure models were utilized in present study.

**Methods & Materials:** In this prospective study, we investigated and analyzed the eye survival of 170 pediatric patients suffering from retinoblastoma in Rasool-e-Akram Hospital during 2002 to 2007. Factors affecting eye survival were analyzed using a cure model with lognormal survival function and logit link function.

**Results:** There were statistically significant effects on eye survival for both tumor stage and chemotherapy in mixture cure model ( $P < 0.001$ , ( $P < 0.001$ ), respectively. Cure rates among children diagnosed with non-advanced tumor stage, for patients who had been treated with chemotherapeutic regimens and patients who had never received chemotherapy obtained 50% and 90%, respectively. Among children diagnosed with advanced tumor stage, cure rates obtained 3% and 24% (chemotherapy vs. no treatment). Cure rates for mentioned groups were 67%, 90%, 0%, and 25% respectively using Kaplan-Meier estimator.

**Conclusion:** In case of patients with long-term of survival applying a cure model is appropriate. Since in eye survival analysis among patients suffering from retinoblastoma. the assumption that all members of society maybe at risk was not considered here, Cox model can be replaced with Lognormal Mixture cure model

**Keywords:** Retinoblastoma, Survival analysis, Mixture Cure Models, Lognormal Model