

A Partial Maximum Likelihood Method to Estimate Cox Model for Censoring Data From the Right with Application

Ibrahim Khalil Hussein

إبراهيم خليل حسن

Department of Statistics,

College of Administration & Economics,

University of Baghdad, Iraq

جامعة بغداد- كلية الإدارة والاقتصاد- قسم الإحصاء-
العراق

ibrahim.khaleel2101m@coadec.uobaghdad.edu.iq

Entsar Arba Fadam

ا.د. انتصار عريبي فدعم

Department of Statistics,

College of Administration & Economics,

University of Baghdad, Iraq

جامعة بغداد- كلية الإدارة والاقتصاد- قسم الإحصاء-
العراق

entsar.arebe@coadec.uobaghdad.edu.iq

A Partial Maximum Likelihood Method to Estimate Cox Model for Censoring Data From the Right with Application

Ibrahim Khalil Hussein

إبراهيم خليل حسن

Department of Statistics,

College of Administration & Economics,

University of Baghdad, Iraq

جامعة بغداد- كلية الإدارة والاقتصاد- قسم الإحصاء- العراق

ibrahim.khaleel2101m@coadec.uobaghdad.edu.iq

Entsar Arba Fadam

ا.د. انتصار عريبي فدعم

Department of Statistics,

College of Administration & Economics,

University of Baghdad, Iraq

جامعة بغداد- كلية الإدارة والاقتصاد- قسم الإحصاء- العراق

entsar.arebe@coadec.uobaghdad.edu.iq

Abstract

In some studies, especially clinical studies, failure (death).as a result of other (external) factors, Any additional risks that may occur that compete with the case under study are called competing risks, which affect the hazard function of the Cox model. It is referred to Censoring Data From the Right, which is affected by differences in time and the phenomenon under investigation. The time of occurrence of these risks is known between two examinations, as in the Censoring Data From the Right, depending on the nature of the data for the case under study. The impact of these risks on the hazard function is estimated based on the Cox proportional hazards model, Which was estimated through the parametric part represented by the partial maximum potential method and using numerical algorithms (Newton Raphson - Down Hill) to estimate the parameters. represented by the effect of variables on the Cox hazard function , The other nonparametric part is to estimate the effect of time on the risk function through the Kaplan-Meier formula. These methods were applied to experimental data through large-scale simulations with different sample sizes from Censoring Data From the Right to size (n=30,70,100,140) As well as four initial default values for the parameters and three models of arithmetic parameters And standard deviations . After that, it was applied to real data for people with breast cancer for a random sample size of (100) for the control data from the right in order to obtain the best estimation methods. After analyzing the simulation results and real data, the results obtained showed that the Downhill (DH) algorithm is the best estimation method compared to the Newton-Raphson (NR) algorithm Depending on the statistical criterion for comparison, the average root mean square error of the model (Average Root Mean Square Error) . After estimating the competitive risk for real data based on the cumulative risk function (CIF), which explained the effect of common variables in increasing the competitive risk on the risk function of the Cox model.

Keywords: Hazard function, Censoring Data From the Right, Cox proportional hazards model, partial Maximum likelihood, Newton-Raphson algorithm, Downhill algorithm

1. المقدمة

تعد المعولية وتطبيقاتها من المواضيع المهمة التي لها تأثير واهمية كبيرة في الحياة لغرض معالجة المشاكل التي تواجه المؤسسات الصحية والخدمية والصناعية وذلك من خلال دراسة دوال البقاء (Survival Function) ودالة الخطر (Risk Function) للأجهزة والمعدات والحالات المرضية تحت المراقبة .

تستخدم اساليب المخاطر التنافسية بشكل واسع في بحوث الطب الحيوي وخاصة في مجال السرطان والتي تحتاج الى التعامل مع العديد من النتائج المحتملة في كل مكان تقريبا , على سبيل المثال قد يكون الوفاة بالسرطان هو الحدث ذات اهمية اساسية ولكن الوفاة نتيجة اسباب اخرى غير السرطان مثلا (وظائف الكبد , سكر , وظائف الكلى ,.... الخ) هي امثلة نموذجية للمخاطر التنافسية , والتي تختلف باختلاف الحالة قيد الدراسة مع الاخذ بنظر الاعتبار وقت الفشل الحقيقي الذي لا يتم ملاحظته بشكل مباشر ولكن من المعروف انه يقع في فتره بين فحصين كما في بيانات المراقبة . فقد اخذت المعولية الدور المهم والبارز في تقدير تأثير المتغيرات المشتركة (الخارجية) والوقت على دالة الخطر ودالة البقاء التي تعتمد في بياناتها على متغيرات المخاطر التنافسية و وقت اكتشاف الحالة قيد الدراسة و وقت انتهاء المراقبة , ومن ثم تقدير تأثير تلك المتغيرات في زيادة المخاطر التنافسية .

حيث تنشأ التعقيدات (Complications) عندما يكون هناك العديد من المتغيرات المشتركة (Covariates) المتغيرة بمرور الوقت المتمثلة بأسباب او انواع الفشل المؤثرة على دالة الحدث التراكمي (Cumulative Incidence Function : CIF) .

إذ تم تطبيق أنموذج كوكس للمخاطر النسبية الذي اقترح لأول مره عام 1972 من قبل العالم D.R Cox لتقدير تأثير المتغيرات المشتركة على دالة الخطر , ان اهم ما جعل هذا الأنموذج شائع الاستعمال في التحليل هو امكانية الاستفادة منه في تقدير جزء من وسطائه فقط .

ان الهدف الاساسي في تقدير معلمات اي أنموذج هو اختيار افضل طرائق تقدير تم الحصول من خلاله على مقدرات جيده وذلك من خلال اختيار الاسلوب الامثل والصيغة الفضلى في الحصول على مقدرات المعلمات وبالاعتماد على معيار المقارنة المستعمل في الدراسة , فهناك عدة طرائق في تقدير معلمات أنموذج كوكس شبه المعلمي لتقدير تأثير تلك المتغيرات والوقت على دالة الخطر المؤثرة على دالة البقاء للحالات قيد الدراسة من خلال تقدير الجزء المعلمي β المتمثل بتأثير المتغيرات على دالة الخطر وذلك باستعمال طريقة الامكان الاعظم الجزئي (Partial Maximum Likelihood Method) والحصول على تقدير المعلمات من خلال الخوارزميات العددية (نيوتن رافسون – داون هيل) , اما الجزء اللامعلمي فقد تم تقديره من خلاله صيغة كابلان ماير لتقدير تأثير الوقت على دالة الخطر التي سيتم تطبيقها على بيانات المراقبة من اليمين (right-censored data) , وتقدير المخاطر التنافسية من خلال دالة الخطر التراكمي (CIF) .

1.1 الدراسات السابقة

هناك العديد من الدراسات التي ناقشت موضوع المخاطر التنافسية وتأثيرها على دالة الخطر ومنها : (Jewell et al (2003) اجري دراسة حول تقدير توزيعات البقاء على قيد الحياة لبيانات المراقبة في سياق المخاطر التنافسية و تقدير المشاهدات الخاصة بتقدير الامكان الاعظم غير المعلمي وهو تقدير التوزيع العمري في كل من الطمث الطبيعي والجراحي . (Groeneboom et al (2008) استخدم التقدير غير المعلمي لبيانات المراقبة مع المخاطر التنافسية , حيث كان التركيز الرئيسي على مقدر الامكان الاعظم (MLE)

والمقدر البسيط حيث اثبت ان كلا المقدرين يتقاربان عالميا ومحليا بمعدل $n^{1/3}$. Tang et al (2013) طبق نموذج كوكس للمخاطر النسبية لتحليل بيانات الاعطال المبكر في كابلات الطاقة ، يقوم نموذج كوكس بتحليل مجموعة من المتغيرات المشتركة في وقت واحد وتحديد المتغيرات التي لها تأثير كبير على فشل الكابل . Hudgens et al (2014) درس التقدير المعلمي لدالة الخطر التراكمي (CIF) لبيانات المخاطر التنافسية للمراقبة الفاصلة والذي يعتمد على تقدير معلمي مسبق ، اضافة الى مقدر الامكان البسيط والذي يستخدم جزءا فقط من البيانات المرصودة . حيث اعطى المقدر البسيط تقديرا منفصلا للنماذج لكل سبب على عكس الامكان الاعظم الكامل الذي يناسب جميع النماذج في وقت واحد . Mao and Lin (2017) استخدم نموذج الانحدار شبه المعلمي لصياغة تأثير المتغيرات المشتركة على دالة الخطر التراكمي التي تحتاج الى تقدير ، حيث استخدم مجموعة واسعة من النماذج التحويل شبه المعلمية والتي تمتد الى النماذج (Fine) و (Gray) . Do and Yang (2017) اقترح عدة طرق لتحليل بيانات المخاطر التنافسية في حالة فقدان اسباب الفشل ووقت الفشل ، حيث طبق منهج (Klein-Andersen's) للقيمة الزائفة ، تم تقييم الطرق المقترحة من خلال المقارنة مع تحليل الحالة الكاملة في العديد من اعدادات المحاكاة . Thackham and Ma (2020) طبق نموذج كوكس للتعامل مع المخاطر غير المتناسبة من خلال تقدير الامكان الجزئي للمتغيرات المشتركة المتغيرة بمرور الوقت ، حيث تم معالجة الافتقار الى الدقة في تقدير معاملات الانحدار في العينات الصغيرة من خلال تطوير الامكان الاعظم لتقدير معاملات الانحدار والمخاطر الاساسية ، حيث اظهرت من خلال المحاكاة انها تتمتع بدقة متزايدة بالمقارنة مع بتقدير الامكان الجزئي (PL) في العينات الصغيرة . Guerrero et al (2023) اجري تحليل تلوي (meta) لبيانات المريض الفردية (IPD) لتقييم تأثير منع تخثر الدم على جميع اسباب الوفاة لدى المرضى الذين يعانون من مرض تليف الكبد وتجلط الوريد الباطني ، فقد اظهرت التحليلات التلوية السابقة السلامة وفعالية منع تخثر الدم في اعادة استثناء تجلط الوريد الباطني لدى مرضى تليف الكبد ما اذا كانت هذه الفائدة تترجم الى تحسين البقاء على قيد الحياة غير معروف . مشكلة البحث هي حدوث مخاطر اضافية تؤثر على دالة الخطر مع الاخذ بنظر الاعتبار زمن الفشل الفعلي ، وتؤثر هذه المخاطر على زيادة دالة الخطر التراكمي (CIF) المتمثلة بالمخاطر المتنافسة على دالة الخطر الخاصة بالنموذج .

الهدف من البحث هو تقدير تأثير المتغيرات المشتركة المتمثلة بالمخاطر المتنافسة على دالة الخطر الخاصة بالنموذج لبيانات المراقبة من اليمين وتحديد الطريقة الافضل اعتمادا على المعيار الاحصائي للمقارنة وهو جذر متوسط مربع الخطأ .

2. المواد والاساليب

2.1 نموذج كوكس للمخاطر النسبية :

هو من النماذج واسعة الاستعمال في تحليل البقاء لبيانات المراقبة في التجربة وكذلك في المجالات المعتمدة على الوقت بالدرجة الاساسية في الدراسة ، فهو بديلا عن النماذج المعتاد استعمالها مثل نموذج الانحدار الخطي (Linear Regression Model) و نموذج الانحدار اللوجستي (Logistic Regression Model) التي لا يصلح استعمالها مع بيانات المراقبة ، يعد هذا النموذج من النماذج المشهورة التي تدرس بيانات المراقبة وذلك لسهولة التعامل مع البيانات (Tang et al, 2013) . يعد نموذج كوكس أنموذج شبه معلمي لكونه يحتوي على جزئين الجزء الاول معلمي والذي يمثل الدالة الاسية (Exponential Function) والجزء الاخر اللامعلمي والمتمثل بتأثير الوقت على دالة الخطر الاساسية . (Risk Function) حيث يمكن الاستفادة من أنموذج كوكس بتقدير جزء فقط من وسطائه وهذا ما جعله واسع الاستعمال ، وان الصيغة الرياضية لهذا الأنموذج (Thackham et al, 2020) :

$$h(t, x) = h_0(t).exp(\beta^T X) \quad (1)$$

حيث:

. $h_o(t)$ والتي تسمى بدالة المخاطرة الاساسية Baseline Hazard Function ، β هو متجه معاملات أنموذج Cox .

. $X_i = (X_1, X_2, \dots, X_n)$ هي مصفوفة المتغيرات المستقلة المتوقع تأثيرها على دالة المخاطرة $h(t,x)$.

اذا كان لدينا متغيرين مستقلين من X_1 و X_2 ، فإن نسبة الخطر للمتغير الاول X_1 الى المتغير الثاني X_2 يتم حسابها كالآتي (

Scheike and Sun, 2007).

$$\frac{h(t, x_1)}{h(t, x_2)} = \frac{h_o(t) \cdot \exp(\beta x_1)}{h_o(t) \cdot \exp(\beta x_2)}$$

$$\frac{h(t, x_1)}{h(t, x_2)} = \exp[\beta(x_1 - x_2)]$$

وبعد اخذ اللوغاريتم الطبيعي يصبح :

$$\ln \left[\frac{h(t, x_1)}{h(t, x_2)} \right] = \beta(x_1 - x_2)$$

هذا يعني ان β تمثل الزيادة في اللوغاريتم الطبيعي لنسبة خطر المتغير الى نسبة خطر المتغير الثاني بمقدار وحدة واحدة $\frac{h(t, x_1)}{h(t, x_2)}$.

2.1.1 طرق تقدير نموذج كوكس:

2.1.1.1 طريقة الامكان الاعظم الجزئي:

اقترح العالم Cox عام (1980) طريقة لتقدير معاملات β والتي تسمى طريقة الامكان الجزئي (Partial Likelihood Method) فهي طريقة واسعة الاستعمال والتي تعتمد على ترتيب الاحداث (الموت) بالشكل الآتي : $t_{(1)}, t_{(2)}, \dots, t_{(r)}$ ، وان مجموع العناصر تحت

الخطر (الموت) عند t هو $F(t_i)$ ، في البداية تفترض هذه الطريقة في كل حدث $t_{(i)}$ يوجد عنصر واحد حدث له الحدث المدروس، تم استعمال طريقة الامكان الجزئي (PL) في تقدير معالمه والتي تتميز انها لا تعتمد على $h_o(t)$ كما موضح في الصيغة الآتية (

. Cox, 1975).

$$f(\beta) = \frac{h(t_{(i)}, x_k)}{\sum_{j \in F(t_{(i)})} h(t_{(i)}, x_j)} \quad (2)$$

حيث $h(t(i), x_k)$ تمثل دالة الحدث (Event function) المدروس في اللحظة الزمنية $t(i)$ و $\sum_{j \in F(t(i))} h(t(i), x_j)$ تمثل دالة وقوع حدث الاهتمام (الموت) على كل عنصر من العناصر تحت الخطر $F(t(i))$.

بعد ذلك فإن الامكان الجزئي يعمل على افتراض الحدث محل الاهتمام (الوفاة) في وقت ما $t(i)$ ، والتي يمكن كتابتها على النحو التالي (Sinha et al, 2003):

$$L(\beta) = \prod_{i=1}^r \frac{\exp(\beta^T x_k)}{\sum_{j \in F(t(i))} \exp(\beta^T x_j)} \quad (3)$$

وبأخذ اللوغاريتم لدالة الامكان الجزئي :

$$\ln l(\beta) = \sum_{i=1}^r \{x_i \beta^T - \ln[\sum_{j \in F} \exp(x_j \beta^T)]\} \quad (4)$$

يمكن الحصول على تقدير المعلمات من الامكان الجزئي باستعمال الطرق العددية ، ومن الاساليب العددية الشائع استعمالها هي خوارزمية نيوتن رافسون (NR) وخوارزمية داون هيل (DH) للدالة (4).

(a) خوارزمية نيوتن رافسون:

وهي خوارزمية فعالة لإيجاد الجذور لدالة القيم الحقيقية او الحصول على افضل تقريب للأصفار اي تستعمل لإيجاد الحدود الدنيا والحدود العليا للمعلمات من خلال إيجاد جذور المشتقة الاولى للمعلمة . وتستعمل أيضاً لحل المعادلات الخطية وإيجاد حل لجذور المعادلات غير الخطية التي تعد معادلات معقدة لا يمكن حلها بالطرائق التقليدية ، التي تم اقتراحها من قبل (اسحاق نيوتن وجوزيف رافسون) في عام (1960) ويرمز لها بالرمز (NR) (Yalçınkaya et al, 2018).

أن الهدف الذي دفعنا لاستعمال هذه الخوارزمية هو الحصول على أفضل تقديرات للمعلمات (β) بالاعتماد على التقديرات الاولية (يتم الحصول على التقديرات الاولية من طريقة الامكان الجزئية) . وباستخدام الاسلوب التكراري لخوارزمية نيوتن رافسون لمعادلة الامكان الجزئي رقم (4) المشتقة الاولى للوغاريتم دالة الامكان الجزئي بالنسبة للمعلمات ، وسيتم توضيح عمل الخوارزمية بالتفصيل، وتأتي خوارزمية (NR) وفقاً للصيغة الرياضية الآتية (Akram and Ann , 2015) :

$$\hat{\beta}^{(r+1)} = \hat{\beta}^{(r)} - \frac{F^{(r)}}{P^{(r)}} \quad (5)$$

في سياق خوارزمية نيوتن رافسون

- r : يمثل عدد التكرارات.
- $\hat{\beta}^{(r+1)}$: يمثل تقدير المعلمات الجديدة للتكرار اللاحق $(r+1)$.
- $\hat{\beta}^{(r)}$: يمثل تقدير المعلمة التي تم الحصول عليها في r .
- $F^{(r)}$ يمثل المتجه المشتق الاول للوغاريتم لدالة الامكان الجزئي في التكرار r . (Casella and Bachmann, 2021).

$$F = \left(\frac{\partial \ln L(\beta)}{\partial \beta} \right) = \sum_{i=1}^r x_i - \frac{\sum x_j e^{x_j \beta}}{\sum_{j \in F} e^{x_j \beta}}$$

$P^{(r)}$ تمثل مصفوفة المشتقة الثانية للوغاريتم دالة الامكان الاعظم للتكرار r .

$$P = \left[\frac{\partial^2 \ln L(\beta)}{\partial^2 \beta} \right] = - \sum_{j \in F} \left[\frac{(\sum_{j \in F} e^{x_j \beta})(\sum_{j \in F} X_j^2 e^{x_j \beta}) - (\sum_{j \in F} X_j e^{x_j \beta})^2}{(\sum_{j \in F} e^{x_j \beta})^2} \right]$$

بعد حساب الفرق المطلق بين تقدير المعلمات الجديدة وتقدير المعلمات السابقة، يتحقق الخوارزمية اذا كان هذا الفرق المطلق اصغر من قيمة c ونقوم بطباعة الحل الامثل تتوقف الخوارزمية عن العمل. اما في حال كانت قيمة الفرق المطلق اكبر من (c) تستمر اعادة التكرار الى ان يتحقق شرط التوقف.

$$|\beta^{(r+1)} - \beta^{(r)}| < c \quad (6)$$

حيث c هي قيمة صغيره جدا وثابتة.

(b) خوارزمية داون هيل:

تعد هذه الخوارزمية من الخوارزمية العددية التي اقترحت من قبل العالمين (Nelder and Mead) عام (1965). والتي تعمل على ايجاد الحل الامثل لدالة الهدف اي الحصول على الحد الادنى لدالة الهدف في الدوال المعقدة التي تحتاج الى تحسينات، تستعمل هذه الخوارزمية في العديد من المجالات لكونها خوارزمية سهلة الفهم والاستعمال ولعدم حاجتها الى مشتقات فهي تحظى بشعبية كبيرة في العديد من مجالات العلوم والتكنولوجيا وخاصة الكيمياء والطب والتي تعتمد على تخمين عدد من النقاط لدالة الهدف (Fajfar et al, 2017). تعتمد خوارزمية داون هيل على الشكل الهندسي (Simplex) الموجود بعدة اشكال هندسية لـ n من الابعاد و $n+1$ من النقاط والمتمثلة بـ $(Z_1, Z_2, \dots, Z_{n+1})$ والتي تمثل ترتيب قيم دالة الهدف عند كل اختبار بالشكل الاتي. (Galántai, 2021)

$$f_{z_1} \leq f_{z_2} \leq \dots \leq f_{z_{n+1}} \quad (7)$$

حيث Z_1 تمثل افضل نقطة، و Z_{n+1} تمثل اسوء نقطة.

فيما يلي خطوات تقدير المعلمة:

1. اختيار دالة الامكان الجزئي المتمثلة بدالة الهدف وهو سالب لوغاريتم الدالة. (4)

$$f_z = -\ln L(z) \quad , \quad \text{where } Z = (\beta)$$

2. تثبيت قيم معاملات الخوارزمية (الانعكاس $\alpha = 1$), (التوسع $\varepsilon = 2$), (الانكماش $\gamma = 0.5$), (التقليص $\psi = -0.5$).

3. انشاء مصفوفة S كحل اولي وبأبعاد $((n+1)*1)$.

$$S = \begin{bmatrix} \beta_1 \\ \vdots \\ \beta_{n+1} \end{bmatrix} \quad (8)$$

4. تقدير دالة الهدف في كل صف من صفوف المصفوفة S ورتب التقديرات من الأدنى الى الأعلى .

$$f_{z_1} \leq f_{z_2} \leq \dots \leq f_{z_{n+1}}$$

5. حساب نقطة الانعكاس (r) باستعمال الصيغة الآتية:

$$Z_r = \bar{S} + \alpha(\bar{S} - Z_{n+1}) \quad (9)$$

بعد حساب نقطة الانعكاس , نقوم بحساب دالة الهدف (f_{z_r}). اذا:

$f_{z_1} < f_{z_r} < \dots < f_{z_n}$ نجعل $Z_r = Z_{n+1}$ ثم ننتقل للخطوة (9) خلاف ذلك ننتقل للخطوة اللاحقة.

6. حساب نقطة التوسع (e) وفق الصيغة الآتية:

$$Z_e = \bar{S} + \varepsilon(Z_r - \bar{S}) \quad (10)$$

وبعد حساب التوسع نحسب دالة الهدف (f_{z_e}). اذا:

$f_{z_e} < f_{z_r}$ نجعل $Z_e = Z_{n+1}$ وننتقل الى الخطوة (9) خلاف ذلك ننتقل للخطوة اللاحقة .

7. حساب نقطة الانكماش (c) وفق الصيغة الآتية:

$$Z_c = \bar{S} + \gamma(Z_{n+1} - \bar{S}) \quad (11)$$

بعد حساب الانكماش نحسب دالة الهدف f_{z_c} اذا كانت :

$f_{z_c} < f_{z_n}$ نجعل $Z_c = Z_{n+1}$ وننتقل للخطوة 9. خلاف ذلك ننتقل للخطوة اللاحقة.

8. حساب نقطة التقليل (sh) وفق الصيغة الآتية .

$$Z_{sh} = Z_1 + \psi(Z_i - Z_1) \quad (12)$$

9. نطبق هذه الخطوة عند تحقق شرط التوقف في الخطوات السابقة وفق الصيغة الآتية.

$$\left| \frac{\max(f) - \min(f)}{\max(f)} \right| < \varepsilon$$

في حالة تحقق شرط التوقف تستمر الخوارزمية في طباعة الحل ، خلاف ذلك تعود الى الخطوة (5) وتستمر هذه العملية التكرارية حتى يتحقق التقارب المنشود. (Mehta, 2020)

2.1.1.2 كابلان ماير:

يعد مقدر كابلان ماير أو مقدر حد المنتج (Product-limit) مقدر غير معلمي يستخدم لتقدير دالة البقاء (Survival Function) على قيد الحياة ودالة الخطر، يتميز هذا المقدر بسهولة حسابه وفهمه، ففي البحث الطبي غالباً ما يستعمل لقياس نسبة المرضى الذين يعيشون لفترة معينة من الوقت بعد العلاج. وفي مجالات أخرى يمكن استعماله لتقدير طول الفترة الزمنية التي يبقى فيها الأشخاص عاطلين عن العمل بعد فقدان الوظيفة، حيث تم تسمية هذا المقدر على اسم ادوارد ل. كابلان و بول ماير عام (1958) (Smith and Smith, 2003). عادة ما يطلق على التمثيل المرئي لهذه الدالة بمنحنى كابلان ماير (Kaplan Maeier curve) فهو يوضح احتمال البقاء على محور y والوقت على محور x . حيث يفترض كابلان ماير حدث الاهتمام يحدث في وقت محدد بوضوح، وان احتمالية البقاء لجميع المشاهدات هو نفسه ولا يهم متى دخلوا الدراسة بالضبط. المشاهدات الخاضعة للمراقبة لها نفس احتمالية البقاء على قيد الحياة، فان دالة البقاء لـ (KM) يعرف بالصيغة الآتية، Andrade, (2023):

$$\hat{S}(t) = \prod_{i=1}^k \frac{n_i - d_i}{n_i}, \quad k = 1, 2, \dots, r \quad (13)$$

حيث ان:

n_i : عدد الاشخاص الذين نجوا من الوفاة حتى الوقت t_i .

d_i : عدد الاحداث (الوفيات) التي حدثت في الوقت t_i .

ان دالة التوزيع الفشل التراكمي تعطى بالصيغة الآتية:

$$\hat{F}(t) = 1 - \hat{S}(t)$$

يتم تقدير دالة الكثافة الاحتمالية من خلال الطريقة التجريبية (Empirical Methods) غير المعلمية وفق الصيغة التالية:

$$\begin{aligned} \hat{f}(t) &= - \frac{\hat{S}(t_{i+1}) - \hat{S}(t_i)}{t_{i+1} - t_i} \\ &= \frac{1}{(t_{i+1} - t_i)(n+1)} \quad \text{for } t_i < t < t_{i+1} \end{aligned} \quad (14)$$

وان دالة الخطر لوقت الفشل تعطى بالصيغة الآتية. (Teoh, 2008)

$$\hat{h}(t) = \frac{\hat{f}(t)}{\hat{S}(t)} = \frac{1}{(t_{i+1} - t_i)(n+1 - d_i)} \quad \text{for } t_i < t < t_{i+1} \quad (15)$$

2.2 المخاطر التنافسية:

تنشأ المخاطر التنافسية عندما تكون اكثر من نتيجة في البحث السريري اثناء متابعة البقاء على قيد الحياة، على سبيل المثال قد تكون الوفاة المرتبطة بالسرطان ذات اهمية اساسية ولكن الوفاة نتيجة اسباب اخرى غير السرطان هي امثلة نموذجية للمخاطر التنافسية، إذ يمكن الموت قبل الاصابة بالمرض (مراقبة مستقلة) حيث لا يمكن ربط تأثير المتغيرات على دالة الخطر بدالة الخطر التراكمي (CIF). لذلك سنطبق الطرائق المختلفة لتحليل البقاء في وجود مخاطر تنافسية، يمكن وصف بيانات البقاء من خلال دالة الخطر $[h(t)]$ والتي تصف المخاطر اللحظية للفشل في ظل البقاء على قيد الحياة عند الزمن t (Sildnes, 2015)، ان دالة الخطر التراكمي $[H(t)]$ هي $[h(t)]$ المضافة بمرور الوقت من 0 الى t ، وان دالة البقاء $\hat{S}(t)$ يمكن تقديرها لا معلمي باستعمال كابلان ماير، $\hat{H}(t)$ يمكن تقديرها باستعمال مقدر نيلسون آلين (Nelson–Aalen Estimator) من خلال الصيغة الآتية (Groeneboom et al, 2008):

$$\hat{H}(t) = \sum \frac{d_i}{r_i} \quad (16)$$

حيث d_i هو عدد الأفراد الذين يموتون خلال الفترة t_i و r_i هو عدد الأفراد المعرضين للخطر خلال t_i .

3. مناقشة النتائج 3.1 المحاكاة

المحاكاة (Simulation) هي عملية تمثيل أو تقليد للواقع الحقيقي أي الحصول على صورته تشابه أو تماثل أي نموذج أو نظام من غير الاعتماد على نفس النموذج أو النظام ، غالبا ما نواجه في الواقع الحقيقي عمليات معقدة يصعب تحليلها تحليلًا منطقيًا مما يؤدي إلى ترجمة النظريات الاحصائية من خلال المحاكاة للحصول على نتائج (مقدرات) تحاكي الواقع الحقيقي ، يتم أخذ عينات بأحجام مختلفة (صغيرة ، متوسطة ، كبيرة) للوصول إلى الحل الأمثل أي الحصول على نتائج مشابهة للصور الحقيقية والتي تحقق لنا رؤية بصرية للعملية قيد الدراسة أو الواقع الحقيقي من خلال المحاكاة . حيث تم الاعتماد على طريقة مونت كارلو في توليد بيانات المحاكاة تستعمل المحاكاة للمقارنة بين طرائق التقدير المدروسة لمعرفة الطريقة الفضلى للتقدير ، هذا ما انصب عليه اهتمامنا للمقارنة بين طريقتي الأماكن الأعظم الجزئي مضروب بدالة الخطر الأساسية المقدرة بصيغة كابلان ماير تلفانيا لكل تجربة لبيانات المراقبة من اليمين وتحديد أي الطريقة الفضلى في التقدير (Thackham and Ma, 2020).

3.1.1 خطوات المحاكاة:

المرحلة 1:

تم توليد قيم المتغيرات المشتركة (X_1, X_2, X_3) المتمثلة بالمخاطر التنافسية لبيانات المراقبة من اليمين عشوائيا اعتمادا على التوزيع المنتظم (Uniform distribution) للفترة (0,1) للقيمة الأولية ، بعد ذلك تولد البيانات من خلال التوزيع الطبيعي (Normal Distribution) اعتمادا على الأوساط الحسابية والانحرافات المعيارية التي تم افتراضها. والمعرفة وفق الصيغة الآتية ::

$$f(x) = \frac{x - \mu}{\sigma}$$

حيث ان :

μ : يمثل الوسط الحسابي المفترض ، σ يمثل الانحراف المعياري المفترض .

اما بالنسبة للزمن t فقد تم توليده بشكل متجه (Vector) $t=1,2,\dots,n$.

المرحلة 2:

تعتبر هذه المرحلة من اهم المراحل التي يتم فيها تحديد القيم الأولية المفترضة ، حيث تم تحديد القيم على النحو التالي :

- افتراض حجم العينة المطلوبة : $n=(30,70,100,140)$.
- تحديد التكرار لكل وحدة تجريبية 1000 .
- تحديد قيم المعلمات الأولية β لمقدر نيوتن رافسون : $(0.242,1.342,0.842)$ ولمقدر داون هيل : $(1.1778,0.7661,2.1023)$. يتم عرض المتوسطات الحسابية والتباينات في الجدول التالي :

الجدول 1: يعرض الوسط الحسابي والانحراف المعياري للمتغيرات المشتركة

Model	Mean(t)	$\mu(X_1)$	$\mu(X_2)$	$\mu(X_3)$	Std(t)	$\sigma(X_1)$	$\sigma(X_2)$	$\sigma(X_3)$
I	1584.35	5.85	23.03	4.83	318.36	1.87	16.57	1.68
II	1742.79	6.44	25.33	5.31	350.20	2.05	18.23	1.85
III	1425.92	5.27	20.73	4.34	286.53	1.68	14.91	1.51

حيث $\mu(t)$: يمثل متوسطات حسابية للوقت قريبا من المتوسط الزمني للبيانات الحقيقية .

المرحلة 3:

تقدير المعلمات باستعمال الخوارزميات العددية (نيوتن رافسون وداون هيل) لطريقة الامكان الجزئي للجزء المعلمي . اما بالنسبة للجزء الغير معلمي فقد تم تقديره تلقائيا لأحجام عينات مختلفة باستعمال كابلان ماير . وذلك لغرض الحصول على دالة الخطر لنموذج كوكس كما هو موضح في المعادلة (1) وحساب المخاطر التنافسية ودالة البقاء كما في المعادلة (16) و (13) على التوالي.

المرحلة 4:

تمت المقارنة بين طرق التقدير المدروسة وتحديد افضلها اعتمادا على المعيار الاحصائي (ARMSE) لنموذج كوكس حسب الصيغة التالية :

$$RMSE = \sqrt{MSE h_{(t,x)}} \quad (17)$$

حيث :

$$AMSE h_{(t,x)} = \frac{\sum_{i=1}^r (\hat{h}_t - \hat{h}_t)^2}{r} \quad (18)$$

حيث :

- r : يمثل عدد التكرار لكل تجربة .
 - \hat{h}_t : يمثل مقدر دالة الخطر للقيم المقترضة .
 - $\hat{\hat{h}}_t$: تمثل دالة الخطر المقدر لنموذج كوكس .
- 3.1.2 نتائج تجربة المحاكاة :**

استنادا للنتائج التي تم الحصول عليها من الطرق المختلفة واحجام العينات المختلفة ونماذج مختلفة من المعلمات ، سيتم اجراء المقارنة لتحديد افضل طريقة تقدير اعتمادا على معدل جذر متوسط مربع الخطأ (ARMSE) .

الحالة الاولى : تمثل هذه الحالة المعلمات المفترضة $\hat{\beta}(NR) = (0.242, 1.342, 0.842)$ مع النماذج الثلاثة للأوساط الحسابية والانحرافات المعيارية والمعرفة بالرموز (I) (II)(III) ولأحجام العينات المختلفة المبينة في الجدول 2 .

الجدول : 2 يوضح قيم (ARMSE) لدالة الخطر لأنموذج COX للمعلمات و للنماذج الثلاثة ولأحجام عينات مختلفة للمقارنة بين طرائق التقدير بالنسبة لبيانات المراقبة من اليمين

Models of the initial parameters	N	Methods	ARMSE(β_1)	ARMSE(β_2)	ARMSE(β_3)	ARMSEh _(t,x)	Best Method	
I	30	NR	0.6958	0.7252	0.4550	0.3567	DH	
		DH	0.9127	0.9226	0.9088	0.0033		
	70	NR	0.7229	0.6982	0.4510	0.2436	DH	
		DH	0.9235	0.9172	0.9237	0.0026		
	100	NR	0.7289	0.6923	0.4505	0.1634	DH	
		DH	0.9234	0.9235	0.9233	0.0021		
	140	NR	0.7258	0.6953	0.4507	0.1451	DH	
		DH	0.9249	0.9251	0.9252	0.0016		
	II	30	NR	0.7422	0.6777	0.4497	0.4816	DH
			DH	0.9245	0.9212	0.9105	0.0013	
70		NR	0.7072	0.7137	0.4529	0.1236	DH	
		DH	0.8988	0.9010	0.9031	0.0013		
100		NR	0.7133	0.7076	0.4521	0.0934	DH	
		DH	0.9230	0.9252	0.9246	0.0015		
140		NR	0.7173	0.7036	0.4516	0.8874	DH	
		DH	0.9185	0.9200	0.9179	0.0008		
III		30	NR	0.7142	0.7067	0.4520	0.5488	DH
			DH	0.9128	0.9231	0.9238	0.0044	
	70	NR	0.7032	0.7177	0.4536	0.6628	DH	
		DH	0.9179	0.9168	0.9236	0.0029		
	100	NR	0.7301	0.6911	0.4509	0.0739	DH	
		DH	0.9244	0.9241	0.9245	0.0016		
	140	NR	0.7201	0.7009	0.4513	0.5869	DH	
		DH	0.9221	0.9248	0.9196	0.0027		

في الجدول (2) نلاحظ كلما زاد حجم العينة كلما انخفض قيمة المعيار الاحصائي للمقارنة بالنسبة للمعلمات وكذلك بالنسبة لدالة الخطر لنموذج كوكس ، وهذا ما يتوافق مع النظرية الاحصائية . حيث اظهرت النتائج في الجدول (2) ان خوارزمية داون هيل (DH) اثبتت افضليتها في التقدير من خوارزمية نيوتن رافسون (NR) لمختلف احجام العينات ولمختلف النماذج .

الحالة الثانية : تمثل المعلمات المفترضة $(\beta) = (1.1778 ; 0.7661 ; 2.1023)$ مع النماذج الثلاثة للأوساط الحسابية والانحرافات المعيارية والمعروفة بالرموز (I) (II)(III) . ولأحجام العينات المختلفة الموضحة في الجدول 3 .

الجدول 3 : يوضح قيم (ARMSE) لدالة الخطر لأنموذج Cox للمعلمات و للنماذج الثلاثة ولأحجام عينات مختلفة للمقارنة بين طرائق التقدير بالنسبة لبيانات المراقبة من اليمين								
Models of the initial parameters	N	Methods	ARMSE(β_1)	ARMSE(β_2)	ARMSE(β_3)	ARMSE $h_{(t,x)}$	Best Method	
I	30	NR	0.5762	0.7858	0.9624	0.6830	DH	
		DH	1.4598	1.4077	1.4379	0.0024		
	70	NR	0.5809	0.7985	0.9479	4.9106	DH	
		DH	1.4432	1.4313	1.4576	0.0034		
	100	NR	0.5819	0.8011	0.9450	0.2865	DH	
		DH	1.4597	1.4521	1.4543	0.0023		
	140	NR	0.5817	0.8008	0.9454	0.2623	DH	
		DH	1.4341	1.4335	1.4587	0.0005		
	II	30	NR	0.5610	0.7249	1.0377	0.3587	DH
			DH	1.4574	1.4598	1.4524	0.0012	
		70	NR	0.5798	0.7958	0.9510	2.8378	DH
			DH	1.4385	1.4519	1.4168	0.0043	
100		NR	0.5813	0.7996	0.9467	0.4748	DH	
		DH	1.4573	1.4580	1.4598	0.0024		
140		NR	0.5813	0.7997	0.9465	0.5893	DH	
		DH	1.4465	1.4545	1.4571	0.0020		
III		30	NR	0.5706	0.7683	0.9831	0.4785	DH
			DH	1.4595	1.4598	1.4597	0.0039	
	70	NR	0.5767	0.7872	0.9609	1.1188	DH	
		DH	1.4563	1.4493	1.4530	0.0023		
	100	NR	0.5812	0.7993	0.9470	0.2844	DH	
		DH	1.4315	1.4485	1.4425	0.0010		
	140	NR	0.5823	0.8022	0.9438	0.2137	DH	
		DH	1.4503	1.4532	1.4579	0.0013		

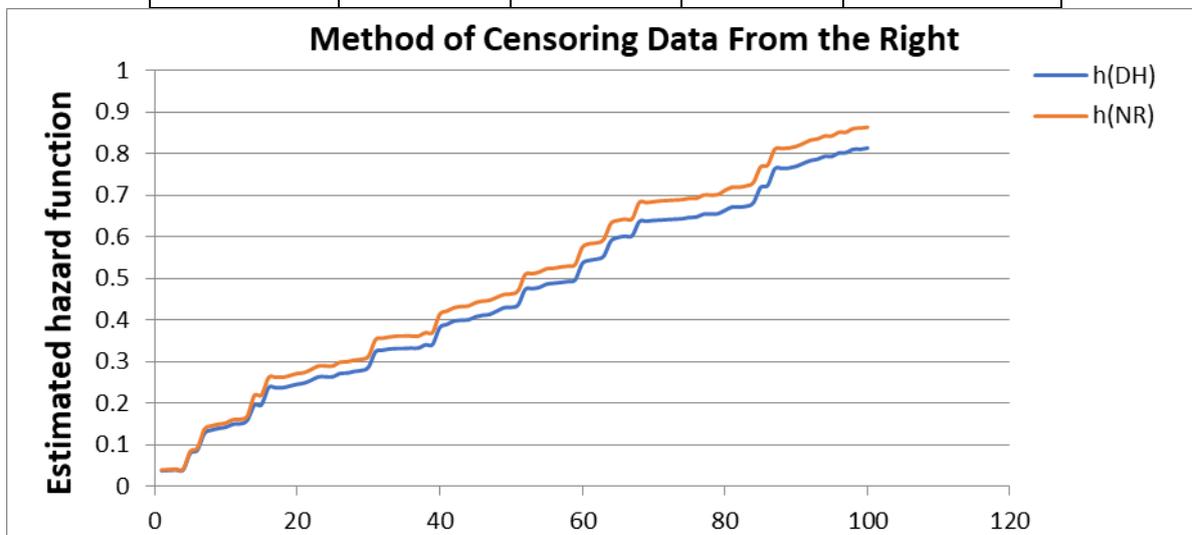
في الجدول (3) الموضح لقيم (ARMSE) للنماذج المذكورة اعلاه نلاحظ كلما زاد حجم العينة كلما كانت قيمة المعيار الاحصائي للمقارنة (ARMSE) بالنسبة لتقدير المعلمات وكذلك لدالة الخطر لنموذج كوكس وهذا ما يتوافق مع النظرية الاحصائية ، من خلال النتائج في الجدول اعلاه نلاحظ ان خوارزمية داون هيل (DH) هي الافضل من خوارزمية نيوتن رافسون (NR) من حيث دقة وكفاءة التقدير .

3.2 تطبيق البيانات الحقيقية :

تم جمع البيانات من وزارة الصحة العراقية / مستشفى الامل للأورام السرطانية لعينة حجمها 100 فردا مصاب بسرطان الثدي . ولمدة زمنية من 2019 ولغاية 2023 لمراقبة تأثير المتغيرات المشتركة (مخاطر تنافسية) ، وخلال الفترة المحددة للمراقبة تم ملاحظة حدوث الوفاة لـ (80) مصاب قبل انتهاء وقت المراقبة المحدد وهناك (20) مصاب مستمر بالبقاء على قيد الحياة ، حيث تم الاعتماد على ثلاث متغيرات بعد استشارة الاطباء المعنيين المتمثلة بـ (X_1 : وضائف الكلي ، X_2 : وضائف الكبد ، X_3 : السكر) التي تمثل المخاطر التنافسية . تم تحديد القيم الاولية للمعلمات $(\beta_1 = 0, \beta_2 = 1.5, \beta_3 = 1)$ للحصول على المقدر الأولي لدالة الخطر لنموذج كوكس ، بعد ذلك تم تطبيق طرق التقدير للحصول على مقدرات المعلمة ودالة الخطر الأساسية لتأثير الوقت ثم تحديد الطريقة الأفضل في التقدير اعتمادا على المعيار الاحصائي (ARMSE) لنموذج كوكس بالصيغة (1) كما موضح في الجدول ادناه :

الجدول 4 : يوضح المعلمات المقدرة و (RMSE) لدالة الخطر لنموذج كوكس

Methods	Beta estimated			$RMSEh_{(t,x)}$
	β_1	β_2	β_3	
Newton Raphson	0.1035	1.2035	0.7035	1.0165e-05
Downhill	1.1666	0.1272	1.3130	2.3013e-07



الشكل 1 : يوضح دالة الخطر للمقدرات ولدالة الخطر لنموذج كوكس بالنسبة لبيانات المراقبة من اليمين

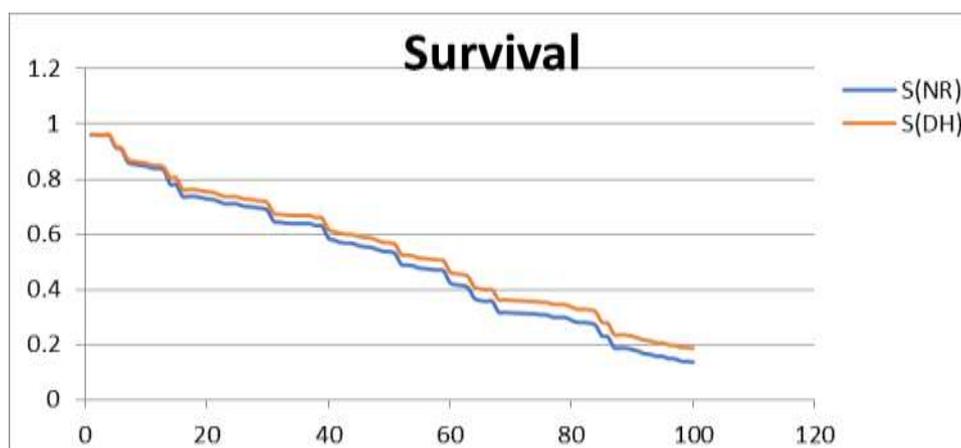
في الجدول (4) والشكل (1) الموضح لـ $(RMSEh_{(t,x)})$ لطرائق التقدير لأنموذج Cox نلاحظ ان خوارزمية داون هيل (DH) هي الطريقة الافضل في التقدير من خوارزمية نيوتن رافسون (NR) .

وبعد ذلك تم تقدير دالة البقاء $\hat{S}(t)$ لجميع الاشخاص المصابين والوقت المحدد بالأيام , لبيانات المراقبة من اليمين حيث يوضح الجدول (5) والشكل (2) تقدير البقاء لجميع الطرائق المستعملة , ومن خلال المقدرات والشكل نلاحظ تحقيق سلوك او اداء دالة البقاء كونها متناقصة مع زيادة دالة الخطر بمرور وقت الدراسة والذي يتطابق مع المعولية

الجدول 5 : يوضح تقدير دالة البقاء $\hat{S}(t)$ لبيانات المراقبة من اليمين

t	S(NR)	S(DH)	t	S(NR)	S(DH)
1	0.961313	0.963442	51	0.529782	0.563727
2	0.960233	0.962406	52	0.491462	0.527376
3	0.95907	0.961369	53	0.489361	0.525476
4	0.95863	0.960945	54	0.485336	0.521558
5	0.916612	0.920747	55	0.477428	0.513954
6	0.908032	0.912733	56	0.475708	0.51238
7	0.863144	0.872918	57	0.472938	0.509773
8	0.854936	0.865245	58	0.470928	0.507899
9	0.850623	0.861285	59	0.466823	0.503833
10	0.847743	0.85841	60	0.425534	0.464878
11	0.840041	0.850783	61	0.417336	0.457099
12	0.839326	0.850134	62	0.414657	0.454377
13	0.831756	0.842447	63	0.406771	0.446938
14	0.782045	0.805316	64	0.369065	0.41055
15	0.780896	0.804244	65	0.360551	0.402147
16	0.738952	0.763407	66	0.357804	0.39878
17	0.738047	0.762633	67	0.357045	0.398051
18	0.737936	0.762526	68	0.31845	0.363704
19	0.73357	0.758816	69	0.317615	0.362863
20	0.729299	0.75504	70	0.315571	0.360854
21	0.726613	0.752355	71	0.314319	0.359694
22	0.719127	0.744926	72	0.31343	0.358879
23	0.711111	0.736998	73	0.312273	0.357689

24	0.710891	0.73677	74	0.311382	0.356846
25	0.7107	0.736547	75	0.308329	0.354213
26	0.702387	0.728912	76	0.307619	0.353497
27	0.701217	0.727804	77	0.299694	0.34626
28	0.697223	0.723925	78	0.299652	0.346218
29	0.69457	0.721559	79	0.298525	0.345149
30	0.68751	0.714497	80	0.289053	0.336662
31	0.648166	0.677276	81	0.28082	0.328983
32	0.644114	0.673032	82	0.280562	0.328718
33	0.641391	0.670359	83	0.278474	0.326665
34	0.639423	0.6686	84	0.269765	0.318726
35	0.639376	0.668556	85	0.232562	0.281714
36	0.639289	0.668474	86	0.228133	0.277487
37	0.639151	0.668346	87	0.189957	0.237493
38	0.631484	0.660485	88	0.188494	0.236325
39	0.629812	0.658951	89	0.18698	0.234945
40	0.587226	0.618928	90	0.182744	0.230694
41	0.579082	0.610882	91	0.17583	0.223868
42	0.57088	0.603411	92	0.167523	0.216666
43	0.568182	0.600619	93	0.164909	0.213883
44	0.567146	0.599728	94	0.158031	0.206802
45	0.558996	0.59269	95	0.15786	0.206645
46	0.55513	0.58874	96	0.149375	0.198689
47	0.553202	0.58675	97	0.148873	0.198196
48	0.545711	0.578828	98	0.140123	0.190289
49	0.539075	0.57143	99	0.139446	0.18959
50	0.537544	0.570022	100	0.136725	0.186873



الشكل 2 : يوضح دالة البقاء للمرضى لبيانات المراقبة من اليمين

من خلال الجدول (5) والشكل (2) نلاحظ ان دالة البقاء معاكسة لدالة الخطر الموضح في الجدول (6) والشكل (3) اي كلما كان الخطر عالي كلما كان بقاء المرضى على قيد الحياة اقل .

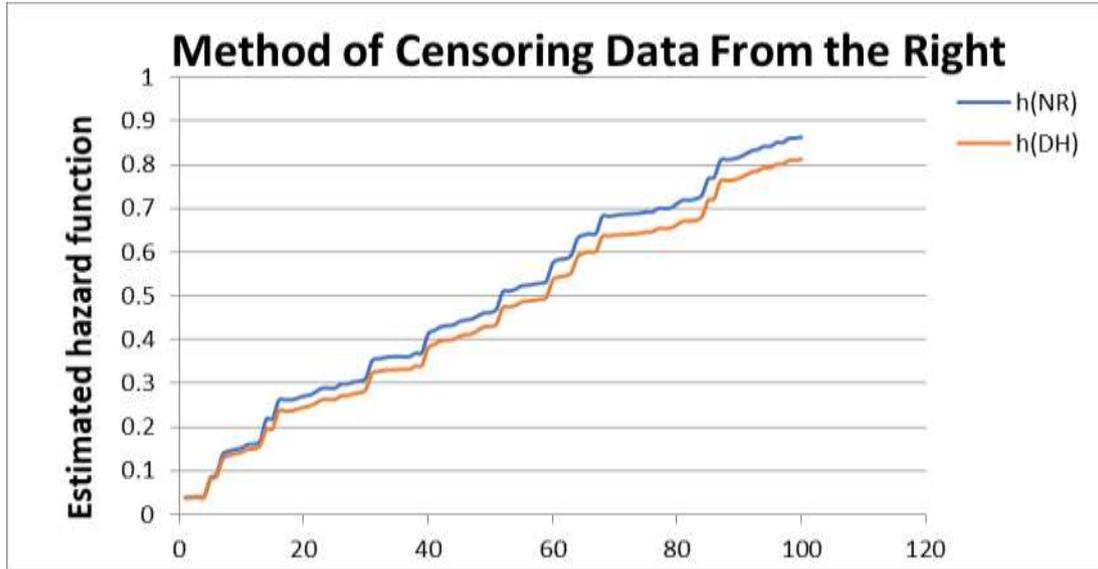
وان دالة الخطر لنموذج كوكس للمقدرات المستعملة لبيانات المراقبة من اليمين موضحة في الجدول والمخطط الاتي .

الجدول 6 : يوضح دالة الخطر لأنموذج Cox لبيانات المراقبة من اليمين

t	h(NR)	h(DH)	t	h(NR)	h(DH)
1	0.039	0.037	51	0.470	0.436
2	0.040	0.038	52	0.509	0.473
3	0.041	0.039	53	0.511	0.475
4	0.041	0.039	54	0.515	0.478
5	0.083	0.079	55	0.523	0.486
6	0.092	0.087	56	0.524	0.488
7	0.137	0.127	57	0.527	0.490
8	0.145	0.135	58	0.529	0.492
9	0.149	0.139	59	0.533	0.496
10	0.152	0.142	60	0.574	0.535
11	0.160	0.149	61	0.583	0.543
12	0.161	0.150	62	0.585	0.546
13	0.168	0.158	63	0.593	0.553
14	0.218	0.195	64	0.631	0.589
15	0.219	0.196	65	0.639	0.598
16	0.261	0.237	66	0.642	0.601

17	0.262	0.237	67	0.643	0.602
18	0.262	0.237	68	0.682	0.636
19	0.266	0.241	69	0.682	0.637
20	0.271	0.245	70	0.684	0.639
21	0.273	0.248	71	0.686	0.640
22	0.281	0.255	72	0.687	0.641
23	0.289	0.263	73	0.688	0.642
24	0.289	0.263	74	0.689	0.643
25	0.289	0.263	75	0.692	0.646
26	0.298	0.271	76	0.692	0.647
27	0.299	0.272	77	0.700	0.654
28	0.303	0.276	78	0.700	0.654
29	0.305	0.278	79	0.701	0.655
30	0.312	0.286	80	0.711	0.663
31	0.352	0.323	81	0.719	0.671
32	0.356	0.327	82	0.719	0.671
33	0.359	0.330	83	0.722	0.673
34	0.361	0.331	84	0.730	0.681
35	0.361	0.331	85	0.767	0.718
36	0.361	0.332	86	0.772	0.723
37	0.361	0.332	87	0.810	0.763
38	0.369	0.340	88	0.812	0.764
39	0.370	0.341	89	0.813	0.765
40	0.413	0.381	90	0.817	0.769
41	0.421	0.389	91	0.824	0.776
42	0.429	0.397	92	0.832	0.783
43	0.432	0.399	93	0.835	0.786
44	0.433	0.400	94	0.842	0.793
45	0.441	0.407	95	0.842	0.793
46	0.445	0.411	96	0.851	0.801
47	0.447	0.413	97	0.851	0.802

48	0.454	0.421	98	0.860	0.810
49	0.461	0.429	99	0.861	0.810
50	0.462	0.430	100	0.863	0.813



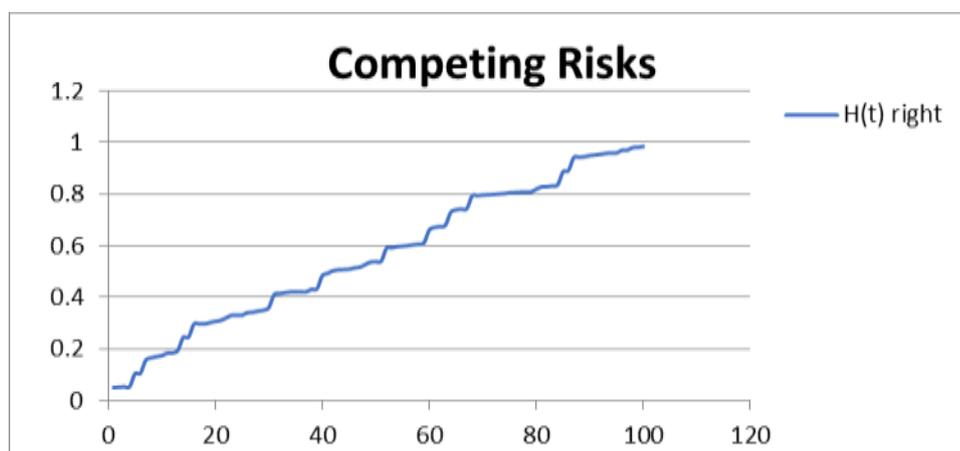
الشكل 3 : يوضح دالة الخطر لأنموذج Cox لبيانات المراقبة من اليمين

بعد ذلك تم تقدير المخاطرة التنافسية من خلال دالة الخطر التراكمي (CIF) لبيانات المراقبة من اليمين والذي يعرف على انه احتمال وقوع الحدث في اي نقطة زمنية بين خط الاساس والوقت , حيث تقدر (CIF) في الوقت t من خلال نسبة الاشخاص الذين حصل لهم الحدث (الموت) مقسوم على عدد الاجمالي للأفراد المعرضين للخطر خلال t_i , ومع زيادة الوقت يزيد CIF من الصفر الى النسبة الاجمالية للأحداث والموضحة في الجدول الاتي :

جدول (7) : يوضح مقدرات المخاطرة التنافسية لبيانات المراقبة من اليمين

t	$\hat{H}(t)$	t	$\hat{H}(t)$	t	$\hat{H}(t)$	t	$\hat{H}(t)$
1	0.05	26	0.340326	51	0.539708	76	0.806176
2	0.051414	27	0.341755	52	0.589708	77	0.807477
3	0.052829	28	0.346705	53	0.592183	78	0.807529
4	0.053324	29	0.350006	54	0.597134	79	0.808944
5	0.103324	30	0.359907	55	0.598235	80	0.818944
6	0.105225	31	0.409907	56	0.600235	81	0.828845
7	0.155225	32	0.414857	57	0.603568	82	0.829175

8	0.165225	33	0.418158	58	0.606043	83	0.83165
9	0.170175	34	0.420633	59	0.610994	84	0.836551
10	0.173509	35	0.420693	60	0.660994	85	0.886551
11	0.18341	36	0.420802	61	0.670994	86	0.891551
12	0.184235	37	0.420959	62	0.674294	87	0.941551
13	0.194136	38	0.43086	63	0.679195	88	0.943201
14	0.244136	39	0.43286	64	0.729195	89	0.944851
15	0.24555	40	0.48286	65	0.739195	90	0.949802
16	0.29555	41	0.49286	66	0.742146	91	0.951703
17	0.29665	42	0.50286	67	0.743136	92	0.954604
18	0.296788	43	0.50616	68	0.793136	93	0.957904
19	0.301788	44	0.507398	69	0.794236	94	0.959805
20	0.306788	45	0.509099	70	0.796711	95	0.960007
21	0.310088	46	0.51405	71	0.798125	96	0.970007
22	0.319989	47	0.516525	72	0.799226	97	0.970667
23	0.32989	48	0.526426	73	0.800876	98	0.980667
24	0.330158	49	0.536327	74	0.801976	99	0.981576
25	0.330425	50	0.538307	75	0.805276	100	0.98491



شكل (4) : يوضح دالة الخطر التراكمي للمخاطرة التنافسية لبيانات المراقبة من اليمين

من خلال الجدول (7) الخاص بالمخاطرة التنافسية وبالمقارنة مع الجدول (6) الخاص بدالة الخطر لأنموذج Cox والاشكال التابعة لها نلاحظ زيادة المخاطرة التنافسية عن دالة الخطر للمقدرات نيوتن رافسون (NR) وداون هيل (Dh) والذي يشير الى تأثير المتغيرات المشتركة في زيادة المخاطرة على دالة الخطر على دالة الخطر .

4. الاستنتاجات

1. اظهرت خوارزمية داون هيل (DH) تفوقها في تقدير دالة الخطر لنموذج كوكس لكلا الحالتين من المعلمات المفترضة ولنماذج مختلفة من الاوساط الحسابية والانحرافات المعيارية ولأحجام مختلفة من العينات في المحاكاة .
2. ظهور تطابق في نتائج الجانب التطبيقي حيث اظهر الجانب التطبيقي تفوق خوارزمية داون هيل (DH) في التقدير عن خوارزمية نيوتن رافسون (NR) .
3. من خلال تجارب المحاكاة تم ملاحظة تناقص متوسط مربع الخطأ (MRSE) لدالة الخطر لنموذج كوكس كلما زاد حجم العينة .
4. من خلال تقدير المخاطر التنافسية للبيانات الحقيقية تم توضيح تأثير المتغيرات المشتركة في زيادة الخطر على دالة الخطر لنموذج كوكس .
5. في الجانب التطبيقي نلاحظ زيادة دالة الخطر لنموذج كوكس مع مرور الوقت مما يؤدي الى انخفاض دالة البقاء .

المصادر

- 1- Andrade, C. (2023). "Survival analysis, Kaplan-Meier curves, and Cox regression: basic concepts". Indian Journal of Psychological Medicine, 02537176231176986. Vol. 45, No. 4, pp.434–435 .
- 2- Teoh, S. H. (2008). "Using Kaplan Meier and cox regression in survival analysis: An example". Teoh Sian . Hoon. ESTEEM Academic Journal, Vol. 4, No. 2, pp.3–14 .
- 3- Smith, T., and Smith, B. (2003). "Kaplan Meier and Cox proportional hazards modeling: hands on survival analysis". SAS® Users Group International Proc. Seattle, Washington. Vol. 6, No. 2, pp.1–14 .
- 4- Tang, Z., Zhou, C., Jiang, W., Zhou, W., Jing, X., Yu, J., and Sheng, B. (2013). "Analysis of significant factors on cable failure using the cox proportional hazard model". IEEE Transactions on Power Delivery, Vol. 29, No. 2, pp.951–957 .
- 5- Scheike, T. H., and Sun, Y. (2007). "Maximum likelihood estimation for tied survival data under Cox regression model via EM-algorithm". Lifetime data analysis, Vol. 13, No. 4, pp.399–420 .
- 6- Thackham, M., and Ma, J. (2020). "On maximum likelihood estimation of the semi-parametric Cox model with time-varying covariates". Journal of Applied Statistics, Vol. 47, No. 9, pp.1511–1528 .
- 7- Yalçınkaya, A., Şenoğlu, B., and Yolcu, U. (2018). "Maximum likelihood estimation for the parameters of skew normal distribution using genetic algorithm". Swarm and Evolutionary Computation, Vol. 38, No. 16, pp.127–138 .

- 8- Akram, S., and Ann, Q. U. (2015). "Newton Raphson method". *International Journal of Scientific & Engineering Research*, Vol. 6, No. 7, pp.1748–1752 .
- 9- Casella, F., and Bachmann, B. (2021). "On the choice of initial guesses for the Newton-Raphson algorithm". *Applied Mathematics and Computation*, Vol. 3, No. 18, pp.1–38 .
- 10- Fajfar, I., Puhan, J., and Bürmen, Á. (2017). "Evolving a Nelder–Mead algorithm for optimization with genetic programming". *Evolutionary computation*, Vol. 25, No. 3, pp.351–373 .
- 11- Galántai, A. (2021). "A convergence analysis of the Nelder-Mead simplex method". *Acta Polytech. Hung*, Vol. 18, No. 5, pp.93–105
- 12- Mehta, V. K. (2020). "Improved nelder–mead algorithm in high dimensions with adaptive parameters based on chebyshev spacing points". *Engineering Optimization*, Vol. 52, No. 10, pp.1814–1828 .
- 13- Fan, J., Lin, H., and Zhou, Y. (2006). "Local partial-likelihood estimation for lifetime data". Vol. 34, No. 1, pp.290–325
- 14- Sinha, D., Ibrahim, J. G., and Chen, M. H. (2003). "A Bayesian justification of Cox's partial likelihood". *Biometrika*, Vol.90, No 3, pp.629-641.
- 15- Cox, D. R. (1975). "Partial likelihood. *Biometrika*", Vol.62, No 2, pp.269-276.
- 16- Groeneboom, P., Maathuis, M. H., and Wellner, J. A. (2008). "Current status data with competing risks: Limiting distribution of the MLE". *Annals of statistics*, Vol.36, No 3, pp.1064-1089.
- 17- Kalbfleisch, J. D., and Prentice, R. L. (1973). "Marginal likelihoods based on Cox's regression and life model". *Biometrika*, Vol.60, No 2, pp.267-278.
- 18- Sildnes, B. (2015). "Modelling of Dependent Competing Risks and Semi-Competing Risks by Means of First Passage Times of Gamma Processes". (Master's thesis, NTNU), Vol.85, No 6, pp.1-258.
- 19- Hudgens, M. G., Li, C., and Fine, J. P. (2014). "Parametric likelihood inference for interval censored competing risks data". *Biometrics*, Vol.70, No 1, pp.1-9.
- 20- Mao, L., and Lin, D. Y. (2017). "Efficient estimation of semiparametric transformation models for the cumulative incidence of competing risks". *Journal of the Royal Statistical Society Series B: Statistical Methodology*, Vol.79, No 2 , pp.573-587.
- 21- Thackham, M., and Ma, J. (2020). "On maximum likelihood estimation of the semi-parametric Cox model with time-varying covariates". *Journal of Applied Statistics*, Vol.47, No 9 , pp.1511-1528.
- 22- Zeng, D., Mao, L., and Lin, D. Y. (2016). "Maximum likelihood estimation for semiparametric transformation models with interval-censored data". *Biometrika*, Vol.103, No 2, pp. 253-271.
- 23- Guerrero, A., Del Campo, L., Piscaglia, F., Scheiner, B., Han, G., Violi, F., and Girleanu, I. (2023). "Anticoagulation improves survival in patients with cirrhosis and portal vein thrombosis": The IMPORTANTAL competing-risk meta-analysis. *Journal of Hepatology* , Vol.79, No 1,