جامعة عين شمس
كلية التجارة
قسم الإحصاء والرياضه والتأمين

نموذج إحصائى لتحديد العوامل المؤثرة على معدل البقاء على قيد الحياة للأطفال المصابين بسرطان الدم الليمفاوى

رسالة مقدمة
للحصول على درجة الماجستير فى الإحصاء التطبيقى

إعداد
ولاء محمد العربى محمد شعلان
المعيده بقسم الإحصاء والرياضة والتأمين
كلية التجارة ـ جامعة عين شمس

إشراف
أ.د. مدحت محمد أحمد عبد العال
رئيس قسم الإحصاء والرياضه والتأمين
كلية التجارة ـ جامعة عين شمس

أ.د.ممدوح عبد العليم سعد موافى
الأستاذ المساعد بقسم الإحصاء والرياضه والتأمين
كلية التجارة ـ جامعة عين شمس

د.نيرة هزاع خليل الشريف
مدرس طب الأطفال
كلية الطب ـ جامعة عين شمس

٢٠١٥

Ain Shams University
Faculty of Commerce
Department of Statistics
Mathematics & Insurance

Statistical model to identify factors affecting survival rate of children with acute lymphocytic leukemia

Thesis Submitted in Fulfillment of the Requirements of Master Degree in Applied Statistics

Submitted by

Walaa Mohamed Elaraby Mohamed Shallan
Instructor, Statistics, Mathematics and Insurance Department
Faculty of Commerce - Ain Shams University

Under The Supervision by

Prof.Dr. Medhat Mohamed Abd El Aal
Head of the Department of Statistics,
Mathematics and Insurance
Faculty of Commerce - Ain Shams University

Prof .Dr. Mamdouh Abdel-alim Saad Mowafy
Assistant Professor, Department of Statistics,
Mathematics and Insurance
Faculty of Commerce - Ain Shams University

Dr. Nayera Hazaa Khalil El Sherif
Lecturer of Pediatrics
Faculty of Medicine - Ain Shams University

2015

كلية التجارة
قسم الإحصاء والرياضه والتأمين

رسالة ماجستير

اسم الباحثة: ولاء محمد العربى محمد شعلان

عنوان الرسالة : نموذج إحصائى لتحديد العوامل المؤثرة على معدل البقاء على قيد الحياة للأطفال المصابين بسرطان الدم الليمفاوى

لجنة المناقشة والحكم على الرسالة

الأستاذ الدكتور: مصطفى جلال مصطفى **رئيسا**

أستاذ الإحصاء - كلية التجارة- جامعة عين شمس

الأستاذ الدكتور:عبد الله عبد الغالى **عضوا**

أستاذ الإحصاء- كلية الإقتصاد والعلوم السياسية - جامعة القاهرة

الأستاذ الدكتور : مدحت محمد أحمد عبد العال **مشرفا**

أستاذ ورئيس قسم الإحصاء - كلية التجارة - جامعة عين شمس

الأستاذ الدكتور : ممدوح عبد العليم سعد موافى **مشرفا بالإشتراك**

أستاذ الإحصاء المساعد - كلية التجارة- جامعة عين شمس

الدراسات العليا

****

ختم الإجازة **أجيزت الرسالة بتاريخ / /**

موافقة مجلس الكلية **موافقة مجلس الجامعة**

/ / ٢٠١ **/ / ٢٠١**

بسم الله الرحمن الرحيم

يَرْفَعِ اللَّهُ الَّذِينَ آمَنُوا مِنْكُمْ وَالَّذِينَ أُوتُوا الْعِلْمَ دَرَجَاتٍ

صدق الله العظيم
سورة الزمر آية رقم (٩)

إهداء

****

إلى روح أبى

إلى أمى الحبيبة

إلى زوجى الغالى

إلى أبنائى محمد وجويده

إلى إخوتى

إلى أساتذتى الأجلاء

أهدى هذا العمل

شكروتقدير

الحمد لله وصلاة وسلاما على أشرف المرسلين سيدنا محمد صلى الله عليه وسلم وعلى آله وصحبه أجمعين.

❖ شكر وتقدير للجنة الاشراف

أتوجه بخالص الشكر والتقدير للأستاذ الدكتور/ مدحت محمد أحمد عبد العال على تفضله بالإشراف على هذه الرسالة، واستفادتى من علمه وخبرته ونصائحه السديدة والذى أولانى برعايته وتوجيهاته الرشيدة ومنحنى من وقته الكثير، اثابه الله عنى خير الثواب.

وأتوجه بخالص الشكر والتقدير للأستاذ الدكتور/ ممدوح عبد العليم سعد موافى الذى تحمل عناء الإشراف والتوجيه منذ بداية البحث وخلال مراحله المختلفة، والذى أولانى برعايته وتوجيهاته الرشيدة ومنحنى من وقته الكثير، أثابه الله عنى خير الثواب.

وأتوجه بالشكر إلى الدكتورة/ نيرة هزاع خليل الشريف التى يسرت لى الحصول على البيانات، وتذليل العقبات التى واجهتنى فى المجال الطبى، والإجابة على الاستفسارات المتعلقة بهذا الجانب، جزاها الله عنى خير الجزاء.

❖ شكر وتقدير لأعضاء لجنة المناقشة الموقرة

أتقدم بخالص الشكر والتقدير إلى الأستاذ الدكتور/ مصطفى جلال مصطفى الذي تفضل مشكورا بقبوله المشاركة في لجنة المناقشة، والاستفادة من علمه وتوجيهاته البناءة، متعه الله بالصحة والعافية، وجزاه الله عن الباحثة كل خير.

أتوجه بخالص الشكر والتقدير للأستاذ الدكتور/ عبدالله عبدالغالي، الذي شرفني بمشاركته في لجنة المناقشة، وإتاحته الإستفادة من علمه وخبرته، متعه الله بالصحة والعافية، وأضاف إلى ميزان حسناته.

وأخيرا ... لا يفوتني أن اتوجه بخالص الشكر والتقدير لأسرتى الكريمة واتوجه بخالص دعواتي لكل من قدم لى يد العون والمساعدة لإتمام هذا البحث.

الباحثة

قائمة المحتويات

الموضوع	الصفحة
الباب الأول: الإطار العام للدراسة	- ١ -
أولاً: مقدمة	- ٢ -
ثانيا: مشكلة الدراسة	- ٤ -
ثالثا: أهداف الدراسة	- ٤ -
رابعا: أهمية الدراسة	- ٦ -
خامسا: فروض الدراسة	- ٧ -
سادسا: حدود الدراسة	- ٨ -
سابعا: مصادر البيانات	- ٩ -
ثامنا: الدراسات السابقة	- ٩ -
الباب الثانى: التعريفات والتركيبات لسرطان الدم الليمفاوى الحاد	- ١٧ -
مقدمة	- ١٨ -
الفصل الأول: أنواع اللوكيميا وأسباب سرطان الدم الليمفاوى الحاد	- ١٩ -
الفصل الثانى: أعراض وتشخيص وتصنيف سرطان الدم الليمفاوى الحاد	- ٢٣ -
الباب الثالث: النماذج الإحصائية المستخدمة فى الدراسة	- ٣٠ -
مقدمة	- ٣١ -
الفصل الأول: توصيف البيانات	-٣٢-
الفصل الثانى: تقدير وتقييم النماذج	- ٣٧ -
المبحث الأول: أسلوب تحليل بيانات البقاء	-٣٧-
المبحث الثانى: نموذج إنحدار كوكس	- ٤٥ -

المبحث الثالث: تقدير دالة البقاء	- ٥٢ -
المبحث الرابع: الأساليب اللامعلمية المستخدمة فى مقارنة توزيعات البقاء	- ٦١ -
المبحث الخامس: الإنحدار اللوجيستى	- ٦٨ -
المبحث السادس: تحليل التمايز	- ٧٦ -
المبحث السابع: توصيف منحنى العمليات	- ٨٣ -
الباب الرابع: الدراسة التطبيقية للنماذج الإحصائية المقترحة	- ٨٥ -
مقدمة	- ٨٦ -
الفصل الأول: نتائج الدراسة بإستخدام أسلوب تحليل البقاء	- ٨٧ -
المبحث الأول : نموذج إنحدار كوكس	- ٨٧ -
المبحث الثانى: نتائج تقدير دوال البقاء	- ١٠٩ -
الفصل الثانى: نتائج تطبيق نموذج الإنحدار اللوجيستى	- ١٠٤ -
المبحث الأول: تقديرات معالم النموذج	- ١٤٥ -
المبحث الثانى: نتائج الإختبارات الإحصائية	- ١٤٨ -
المبحث الثالث: نتائج تصنيف البيانات المراقبة و البيانات غير المراقبة	- ١٥٠ -
الفصل الثالث: نتائج تطبيق تحليل التمايز	- ١٥٣ -
المبحث الأول: تقديرات معالم النموذج	- ١٥٣ -
المبحث الثانى: نتائج الإختبارات الإحصائية	- ١٥٥ -
المبحث الثالث: نتائج عملية التصنيف	- ١٥٨ -
المبحث الرابع: منحنى روك	- ١٥٩ -
الفصل الرابع: دراسة مقارنة بين الأساليب الإحصائية المستخدمة فى الدراسة	- ١٦١ -
النتائج والتوصيات	- ١٦٤ -
خلاصة ونتائج البحث	- ١٦٤ -
التوصيات	- ١٧٥ -
قائمة المراجع	-١٧٩-
الملاحق	- ١٨٦ -

قائمة الأشكال الإيضاحية

رقم الشكل	عنوان الشكل	الصفحة
١	منحنى البقاء الناتج من نموذج كوكس لمتغير نتائج العلاج	٩٢
٢	منحنى الخطر الناتج من نموذج كوكس لمتغير نتائج العلاج	٩٢
٣	منحنى الخطر الناتج من نموذج إنحدار كوكس لمتغير الإستجابة للعلاج	٩٣
٤	منحنى الخطر الناتج من نموذج كوكس لمتغير الإستجابة للعلاج	٩٤
٥	منحنى الخطر الناتج من نموذج كوكس لمتغير العدد الكلى لكرات الدم البيضاء	٩٥
٦	منحنى الخطر الناتج من نموذج كوكس لمتغير العدد الكلى لكرات الدم البيضاء	٩٥
٧	منحنى البقاء الناتج من نموذج كوكس لمتغير الإصابة بالرئة	٩٦
٨	منحنى الخطر الناتج من منحنى كوكس لمتغير الإصابة بالرئة	٩٧
٩	منحنى البقاء الناتج من نموذج كوكس لمتغير نوع خلايا النخاع الشوكى	١٠٠
١٠	منحنى الخطر الناتج من نموذج كوكس لمتغير نوع خلايا النخاع الشوكى	١٠٠
١١	منحنى البقاء الناتج من نموذج كوكس لمتغير الإصابة بالفشل الكلوى	١٠٢
١٢	منحنى الخطر الناتج من نموذج كوكس لمتغير الإصابة بالفشل الكلوى	١٠٣
١٣	منحنى البقاء الناتج من نموذج كوكس لمتغير نوع العلاج	١٠٤
١٤	منحنى الخطر الناتج من نموذج كوكس لمتغير نوع العلاج	١٠٤
١٥	منحنى البقاء الناتج من نموذج كوكس لمتغير العمر	١٠٥
١٦	منحنى الخطر الناتج من نموذج كوكس لمتغير العمر	١٠٦
١٧	منحنى دالة البقاء المقدرة الناتجة من جداول الحياة لمتغير العدد الكلى لكرات الدم البيضاء	١١١
١٨	منحنى دالة الخطر المقدرة الناتجة من جاول الحياة لمتغير العدد الكلى لكرات الدم البيضاء	١١٢
١٩	منحنى دالة البقاء المقدرة بطريقة جداول الحياة لمتغير نوع خلايا النخاع الشوكى	١١٣
٢٠	منحنى دالة الخطر المقدرة لمتغير نوع خلايا النخاع الشوكى	١١٣
٢١	دالة البقاء المقدرة الناتجة من جداول الحياة لمتغير نتائج العلاج	١١٥
٢٢	منحنى دالة البقاء المقدرة الناتجة من جداول الحياة لمتغير نتائج العلاج	١١٦
٢٣	منحنى دالة البقاء المقدرة الناتجة من جداول الحياة لمتغير الإستجابة للعلاج	١١٧
٢٤	منحنى دالة الخطر المقدرة الناتجة من جداول الحياة لمتغير الإستجابة للعلاج	١١٨

٢٥	منحنى دالة البقاء المقدرة الناتجة من جدول تحليل البقاء لمتغير العمر	١٢٠
٢٦	منحنى الخطر الناتج من جداول تحليل الحياة لمتغير العمر	١٢١
٢٧	منحنى دالة البقاء المقدرة بطريقة كابلان - مير لمتغير العدد الكلى لكرات الدم البيضاء	١٢٨
٢٨	منحنى دالة الخطر المقدرة بطريقة كابلان - مير لمتغير العدد الكلى لكرات الدم البيضاء	١٢٩
٢٩	منحنى البقاء المقدر بطريقة كابلان- مير لمتغير نوع خلايا النخاع الشوكى	١٣١
٣٠	منحنى الخطر المقدر بطريقة كابلان - مير لمتغير نوع خلايا النخاع الشوكى	١٣٢
٣١	منحنى دالة الخطر المقدرة بطريقة كابلان مير لمتغير نتائج العلاج	١٣٤
٣٢	منحنى دالة الخطر المقدرة بطريقة كابلان مير لمتغير نتائج العلاج	١٣٤
٣٣	شكل الإنتشار للإنحرافات لنموذج الإنحدار اللوجيستى	١٥١
٣٤	إنتشار كوك للإنحدار اللوجيستى	١٥٢
٣٥	الشكل البيانى الناتج من منحنى روك	١٦٠

قائمة الجداول

رقم الجدول	عنوان الجدول	الصفحة
١	الشكل العام للبيانات	٦٢
٢	نتائج تصنيف البيانات	٨١
٣	نتائج تطبيق أسلوب التدرج إلى الأمام	٨٩
٤	نتائج تطبيق تقديرات الإمكان الأعظم فى نموذج إنحدار كوكس	٩١
٥	نتائج الإمكان الأعظم باستخدام أسلوب الحذف الخلفى	٩٨
٦	نتائج الإمكان الأعظم لمعرفة الخطر النسبى للمتغيرات غير المعنوية	١٠٧
٧	جدول تحليل الحياة لمتغير العدد الكلى لكرات الدم البيضاء	١١٠
٨	جدول الحياة لمتغير الاستجابة إلى العلاج	١١٩
٩	نتائج تقدير دالة البقاء لمتغير العدد الكلى لكرات الدم البيضاء بطريقة كابلان	١٢٧
١٠	نتائج تقدير دالة البقاء لمتغير نوع خلايا النخاع الشوكى بطريقة كابلان- مير	١٣٠
١١	نتائج تقدير دالة البقاء بطريقة كابلان – مير لمتغير نتائج العلاج	١٣٣
١٢	نتائج تطبيق طريقة الحذف الخلفى Backward Wald	١٤٧
١٣	مؤشرات التباين فى المتغير التابع لكل مرحلة فى الانحدار اللوجيستى	١٤٩
١٤	اختبار Hosmer and Lemeshow	١٤٩
١٥	نتائج الانحدار اللوجيستى فى تصنيف البيانات المراقبة وغير المراقبة	١٥٠
١٦	معاملات دالة التمايز لفيشر	١٥٤
١٧	مصفوفة الارتباط للمتغيرات المستقلة لنموذج التمايز	١٥٤
١٨	معاملات "ويلكس لامبدا" وإختبار "F"لكل للمتغيرات المكونة للدالة التمييزية	١٥٥
١٩	اختبار ويلكس لمدا ومربع كاى والقيم المميزة طبقا لنموذج التمايز بطريقة الانحدار المتدرج	١٥٦
٢٠	نتائج اختبار مهلنوبس Mahalanobis	١٥٧
٢١	متوسط مجموعة الأحياء ومجموعة الوفيات	١٥٧
٢٢	نتائج تصنيف المشاهدات المراقبة (الأحياء) والمشاهدات غير المراقبة (الوفيات)	١٥٨
٢٣	المنطقة تحت منحنى روك	١٥٩

مستخلص

ولاء محمد العربى محمد شعلان

نموذج إحصائى لتحديد العوامل المؤثرة على معدل البقاء على قيد الحياة للأطفال المصابين بسرطان الدم الليمفاوى

ماجستير الإحصاء التطبيقى

جامعة عين شمس

كلية التجارة، قسم الإحصاء والرياضة والتأمين

٢٠١٥

تهدف هذه الدراسة إلى بناء نموذج إحصائي للتنبؤ بالعوامل المؤثرة على معدل البقاء على قيد الحياة للأطفال المصابين بسرطان الدم الليمفاوى الحاد ومعرفة تأثير كل من خصائص المرض المختلفة وخصائص المريض على خطر الوفاه بمرض سرطان الدم الليمفاوى الحاد والتوصل إلى تصنيف لبيانات البقاء إلى مشاهدات مراقبة وغير المراقبة.

تعرض الدراسة فكرة عامة عن مرض سرطان الدم الليمفاوى الحاد وأنواعه وأسبابه وأعراضه وكيفية تشخيصه وتصنيف اللوكيميا الليمفـاوية الحادة وكذلك تعرض الدراسة أنواع علاج سرطان الدم الليمفاوى الحاد .

تقوم هذه الدراسة على بناء نموذج إحصائى للتنبؤ بالعوامل المؤثرة على معدل البقاء على قيد الحياة للأطفال المصابين بسرطان الدم الليمفاوى الحاد وذلك باستخدام تقنيات تحليل البقاء Survival Analysis المتمثلة فى نموذج انحدار كوكس Cox Regression Model وطريقة جداول الحياة Life Tables Analysis وطريقة كابلان – مير للتقدير Kaplan Meier Estimate Method وبعض الاختبارات اللامعلمية فى مقارنة توزيعات البقاء مثل Log Rank Test وكذلك اختبار

ويلكوكسون Gehan's Generalized Wilcoxon Test كما تم استخدام كل من نموذج الانحدار اللوجيستى Logistic Regression Model وتحليل التمايز Discriminant Analysis وذلك للوصول إلى تصنيف لبيانات البقاء وأخيرا تم استخدام منحنى توصيف العمليات Receiver Operating Characteristic للمقارنة بين كل من نموذج الانحدار اللوجيستى وتحليل التمايز من حيث الكفاءة فى التصنيف.

توصلت الدراسة إلى وجود تأثير معنوى للمتغيرات التالية وهى: نتائج العلاج، الإستجابة للعلاج، نوع العلاج، العدد الكلى لكرات الدم البيضاء، نوع خلايا النخاع الشوكى، الإصابة بالرئة، العمر، الإصابة بالفشل الكلوى، الإصابة بالكبد وكذلك محل الإقامة على معدل البقاء على قيد الحياة للأطفال المصابين بسرطان الدم الليمفاوى الحاد.

تبين من الدراسة كفاءة نموذج كوكس فى تمثيل العلاقة بين خطر الوفاة ومعدل البقاء على قيد الحياة للمصابين بسرطان الدم الليمفاوى الحاد ومجموعة من المتغيرات الطبية والديموغرافية الخاصة بالطفل المصاب بالمرض. كما أظهرت الدراسة أن تحليل التمايز كان أكثر كفاءة فى تصنيف بيانات البقاء من نموذج الانحدار اللوجيستى.

ملخص

نموذج إحصائى لتحديد العوامل المؤثرة على معدل البقاء على قيد الحياة للأطفال المصابين بسرطان الدم الليمفاوى

طبيعة المشكلة

تتمثل مشكلة الدراسة في أن سرطان الدم الليمفاوى الحاد أحد أنواع اللوكيميا والتى تعد من أكثر الأمراض انتشارا وأكثرها خطورة من باقى أنوع سرطانات الدم المنتشرة بين الأطفال فى المرحلة العمرية أقل من ٢٠ عام فى مصرحيث تصل نسبة الإصابة به إلى أكثر من ٣٠% من باقى أنواع السرطانات الأخرى وذلك طبقا لأخر إحصائيات المعهد القومى للأورم بمصر مما يؤثر بالسلب على الأسرة وعلى المجتمع ككل نظرا لارتفاع معدل الوفيات بين الأطفال نتيجة الإصابة بهذا المرض يتطلب من الدولة دفع مبالغ طائلة لعلاج هؤلاء الأطفال المصابين بهذا المرض.

أهداف الدراسة

١. دراسة العوامل المؤثرة على زمن البقاء على قيد الحياة للأطفال المصابين بسرطان الدم الليمفاوى الحاد وكذلك تقدير ومعرفة تأثير كل من خصائص المرض المختلفة، وخصائص المريض على خطر الوفاه بهذا المرض والتوصل إلى المتغيرات المعنوية المؤثرة على ارتفاع معدل الخطر للمرضى والتى تؤدى إلى انخفاض معدل البقاء على قيد الحياه باستخدام نموذج انحدار كوكس .

٢. تهدف الدراسة إلى الوصول إلى تصنيف تقديرى للبيانات المراقبة وغير المراقبة باستخدام كل من نموذج الانحدار اللوجيستى Logistic Regression Model وتحليل التمايز Discriminant Analysis.

٣. تهدف الدراسة إلى الوصول للنموذج الأفضل من حيث الكفاءة فى التمييز بين البيانات المراقبة وغير المراقبة باستخدام منحنى روك ROC Curve.