

HIPPOKRATIA

Quarterly Medical Journal

ISSN 1108-4189



Hippokratia 2014

Ανάλυση επιβίωσης (survival analysis)

Κων/νος Α. Τουλής, MD MRes MSc PhD

Ενδοκρινολόγος, 424 ΓΣΝΕ

Η ανάλυση επιβίωσης (survival analysis) είναι μια ομάδα μεθόδων για την ανάλυση δεδομένων όταν η υπό μελέτη

έκβαση είναι ο **χρόνος μέχρι το συμβάν** που μας

ενδιαφέρει (time-to-event analysis)

Το συμβάν ενδιαφέροντος μπορεί να είναι οποιαδήποτε

μεταβλητή, αρκεί να είναι **διχοτομική**

(θάνατος, κάταγμα, έμφραγμα, υποτροπή CA, εγκυμοσύνη)

* Οποιαδήποτε συνεχής μεταβλητή (# ουδετεροφίλων), μπορεί να εκφραστεί ως διχοτομική με τη χρήση ενός ορίου (cut-off)(ουδετεροπενία)

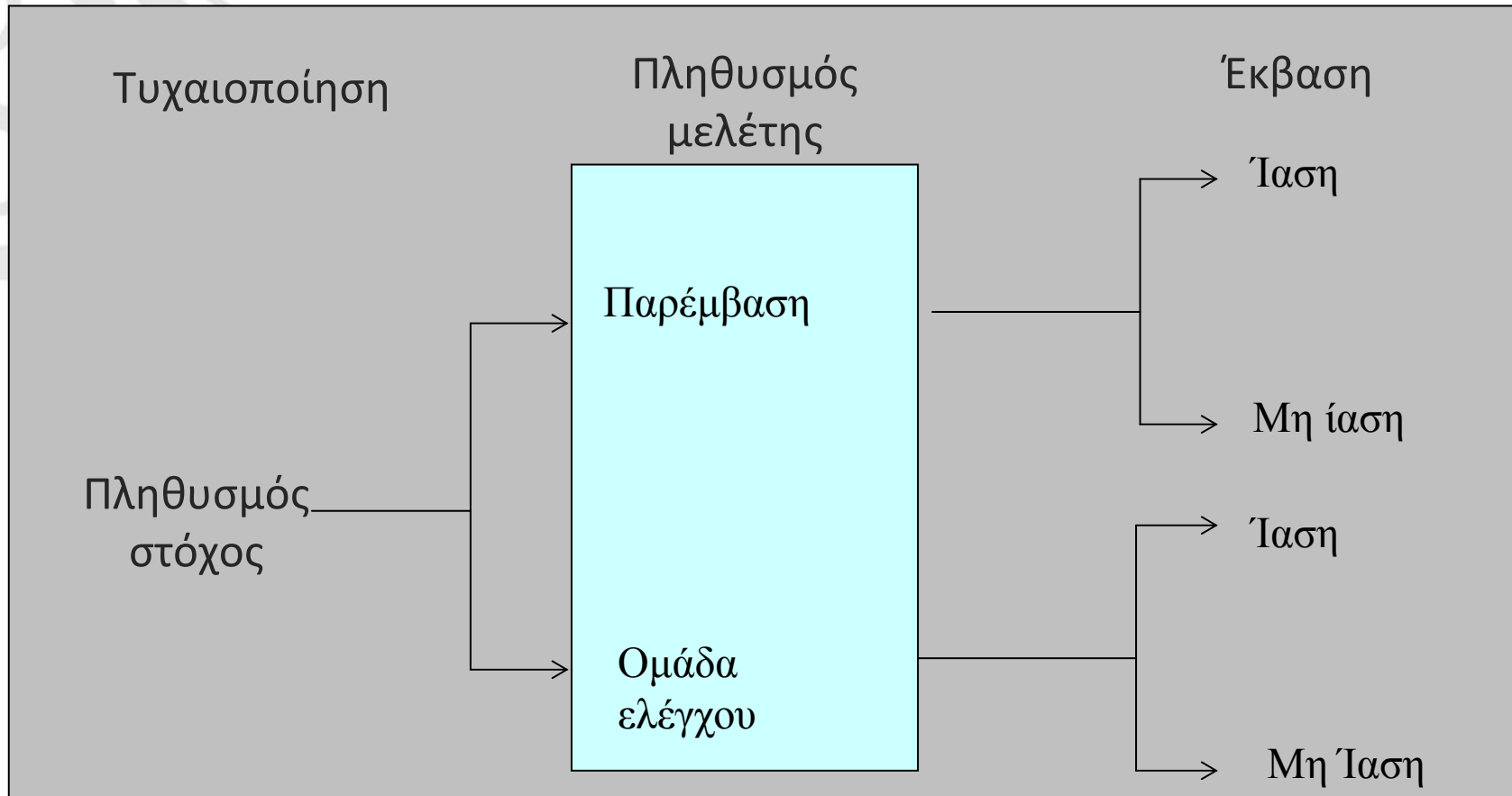
Ποιοι είναι οι κατάλληλοι **τύποι μελετών**;

- ❑ Τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη δοκιμή
- ❑ Μελέτη κοόρτης (προοπτική ή αναδρομική)

- ❑ Τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη δοκιμή

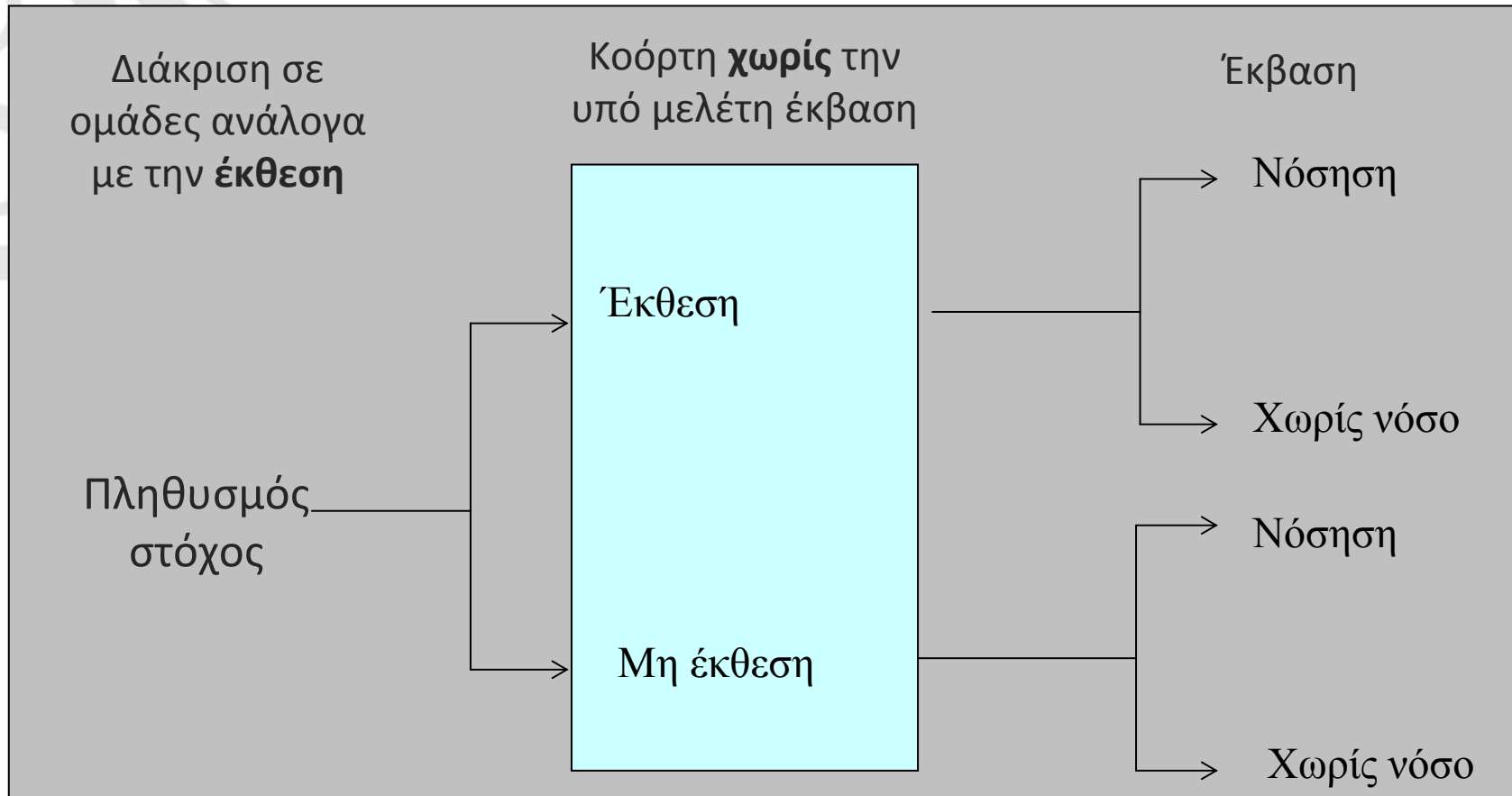
- ❑ Μελέτη κοόρτης (προοπτική ή αναδρομική)

Τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη δοκιμή (RCT)



ΧΡΟΝΟΣ

Μελέτη κοόρτης (προοπτική/αναδρομική)



ΧΡΟΝΟΣ



Γιατί να χρησιμοποιήσουμε την ανάλυση επιβίωσης

και όχι ένα απλό t-test στους μ.ο. των χρόνων

ή να συγκρίνουμε τις πιθανότητες με ένα odds ratio



- Είναι διαφορετική η εκτίμηση της πιθανότητας πχ επιβίωσης στα 5 έτη με λόγο πιθανοτήτων (odds ratio) από την εκτίμηση με ανάλυση επιβίωσης?

Όχι, είναι η ίδια, αλλά με δύο προϋποθέσεις:

- να είναι διαθέσιμα **όλα** τα δεδομένα για **όλους** τους ασθενείς

- να μας ενδιαφέρει **μόνο** η 5ετής επιβίωση (και όχι πχ η 2ετής, 4ετής ή η κατανομή της)

Σε διαφορετική περίπτωση

- Η πληροφορία που αφορά πχ έναν ασθενή με επιβίωση έως τα 4.5 έτη (που μετά «χάνεται» από τη μελέτη) χάνεται στη λογιστική



Η πληροφορία αυτή **αξιοποιείται** στην ανάλυση επιβίωσης

- Ένας ασθενής που αποβιώνει στο 1 χρόνο και ένας άλλος ασθενής που αποβιώνει στα 5 έτη αντιμετωπίζονται το ίδιο στη λογιστική



Η πληροφορία αυτή **αξιοποιείται** στην ανάλυση επιβίωσης

- Όλοι οι ασθενείς δεν εντάσσονται στο ίδιο χρόνο στη μελέτη (έχουν διαφορετικό χρόνο έκθεσης).



Η πληροφορία αυτή **αξιοποιείται** στην ανάλυση επιβίωσης

- Δε μπορεί να γίνει σύγκριση μεταξύ μελετών με διαφορετικό χρόνο στη λογιστική παλινδρόμηση.



Η πληροφορία αυτή **αξιοποιείται** στην ανάλυση επιβίωσης



Γιατί να χρησιμοποιήσουμε την ανάλυση επιβίωσης

και όχι ένα απλό t-test στους μ.ο. των χρόνων

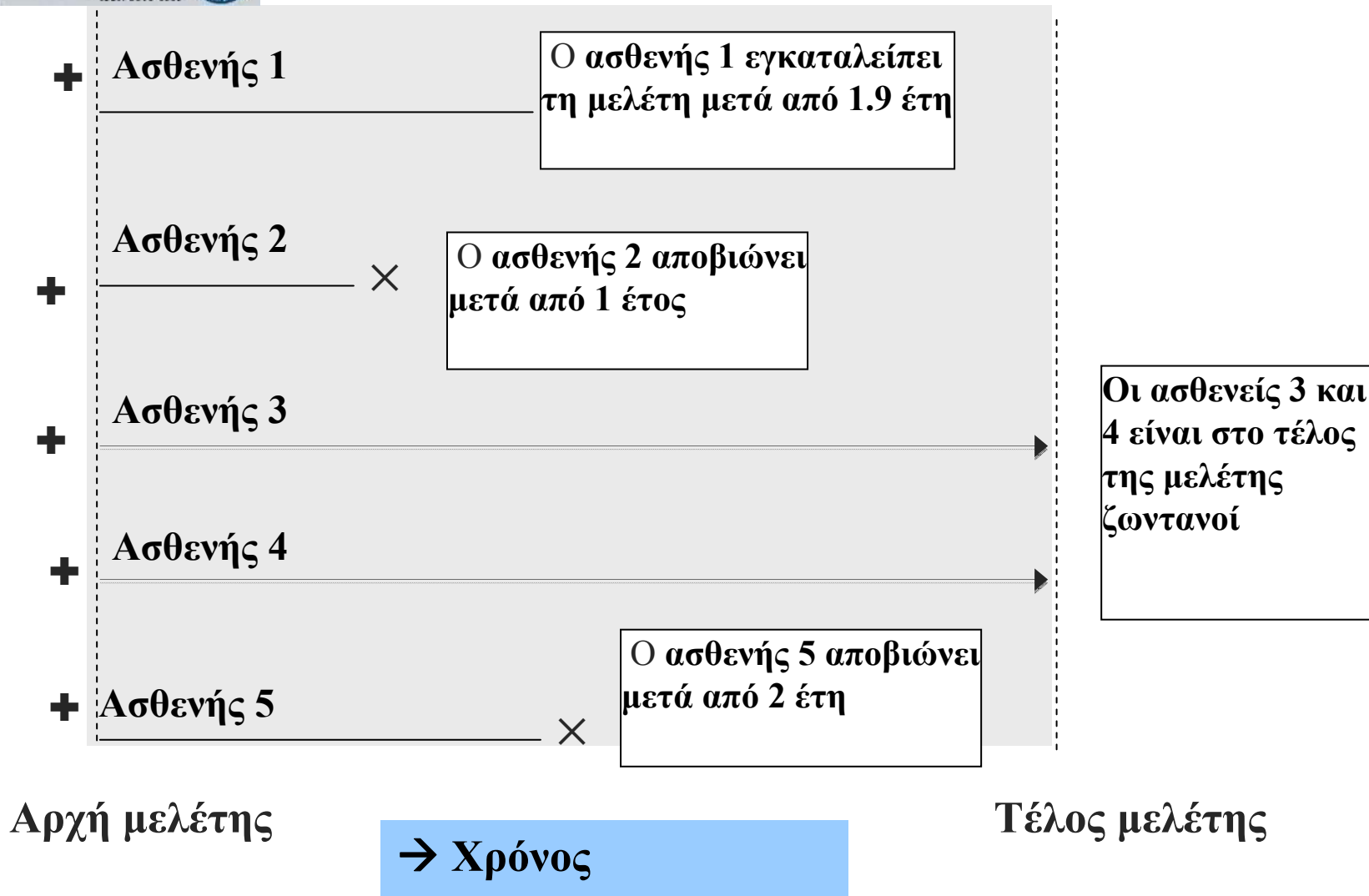
ή να συγκρίνουμε τις πιθανότητες με ένα odds ratio



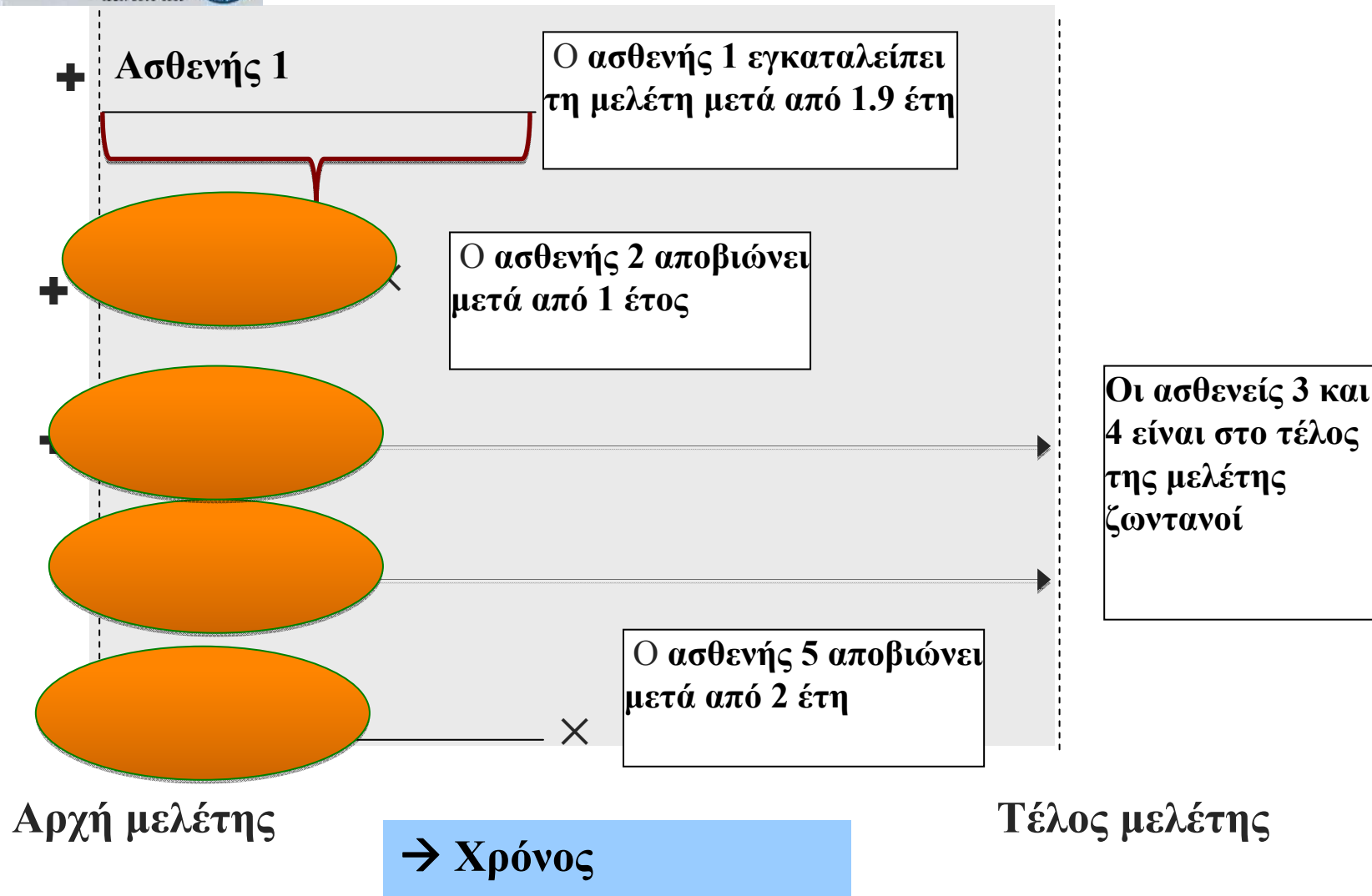
Περικεκομμένα δεδομένα (**censoring**)

- Η πληροφορία που αφορά πχ έναν ασθενή με επιβίωση έως τα 4.5 έτη (που μετά «χάνεται» από τη μελέτη) χάνεται στη λογιστική παλινδρόμηση.

Τα δεδομένα που αφορούν θεωρούνται censored.



Λογιστική παλινδρόμηση



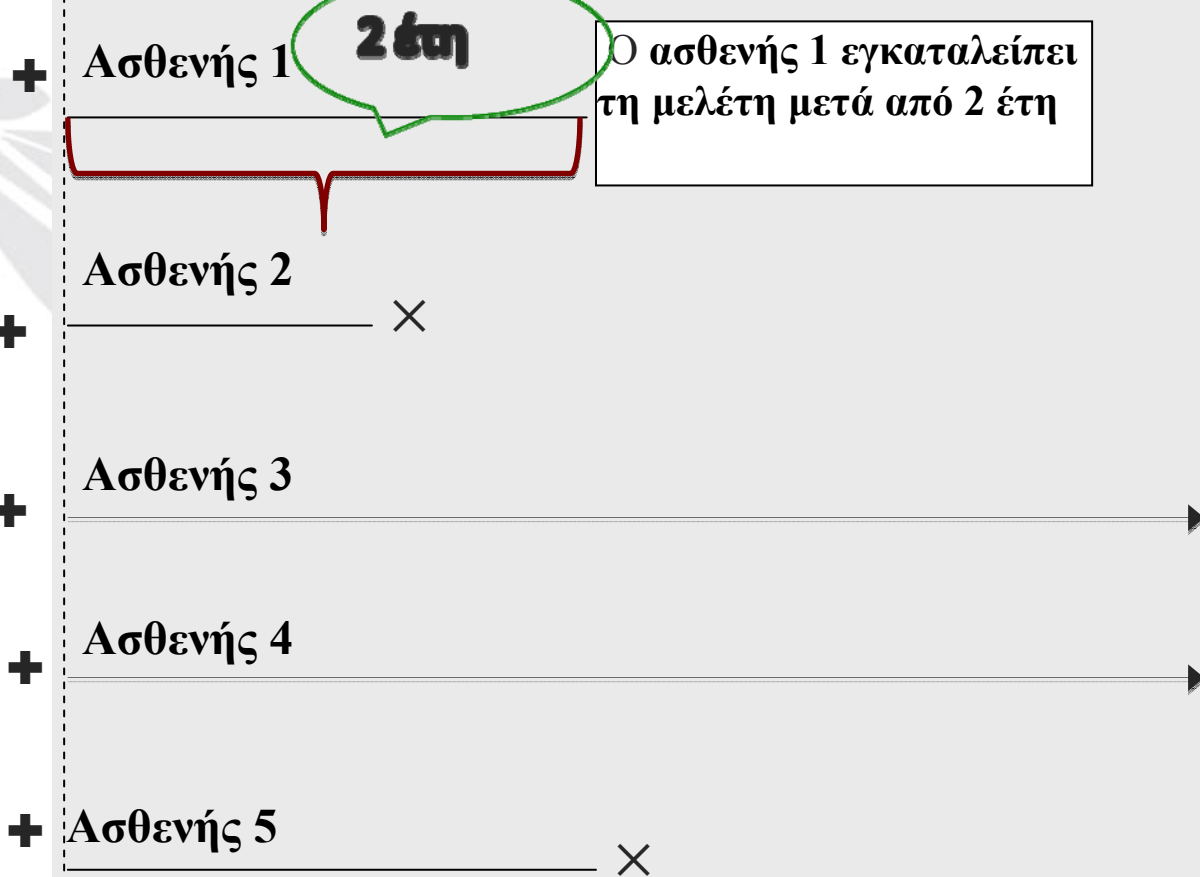
Μη αξιοποιούμενη πληροφορία



Kaplan-Meier

Χρήσιμες ιδιότητες

- Μη παραμετρική δοκιμασία (δεν προϋποθέτει κανονική κατανομή) που αξιοποιεί τα περικεκομμένα πληροφορία (μερική πληροφορία).
- Χρήσιμη γραφική αναπαράσταση.
- Επιτρέπει την σύγκριση δύο ομάδων.



Αρχή μελέτης

→ Χρόνος

Τέλος μελέτης

Μη αξιοποιούμενη πληροφορία – **Right** censoring



Kaplan-Meier

Υπολογισμός

- Στην ουσία, προκύπτει από τον πολλαπλασιασμό διαδοχικών πιθανότητων της έκβασης (πχ επιβίωση) σε ορισμένες –κατά στάδια- στιγμές

(όταν έχουμε αλλαγή στις πιθανότητες επιβίωσης, συμβάν).



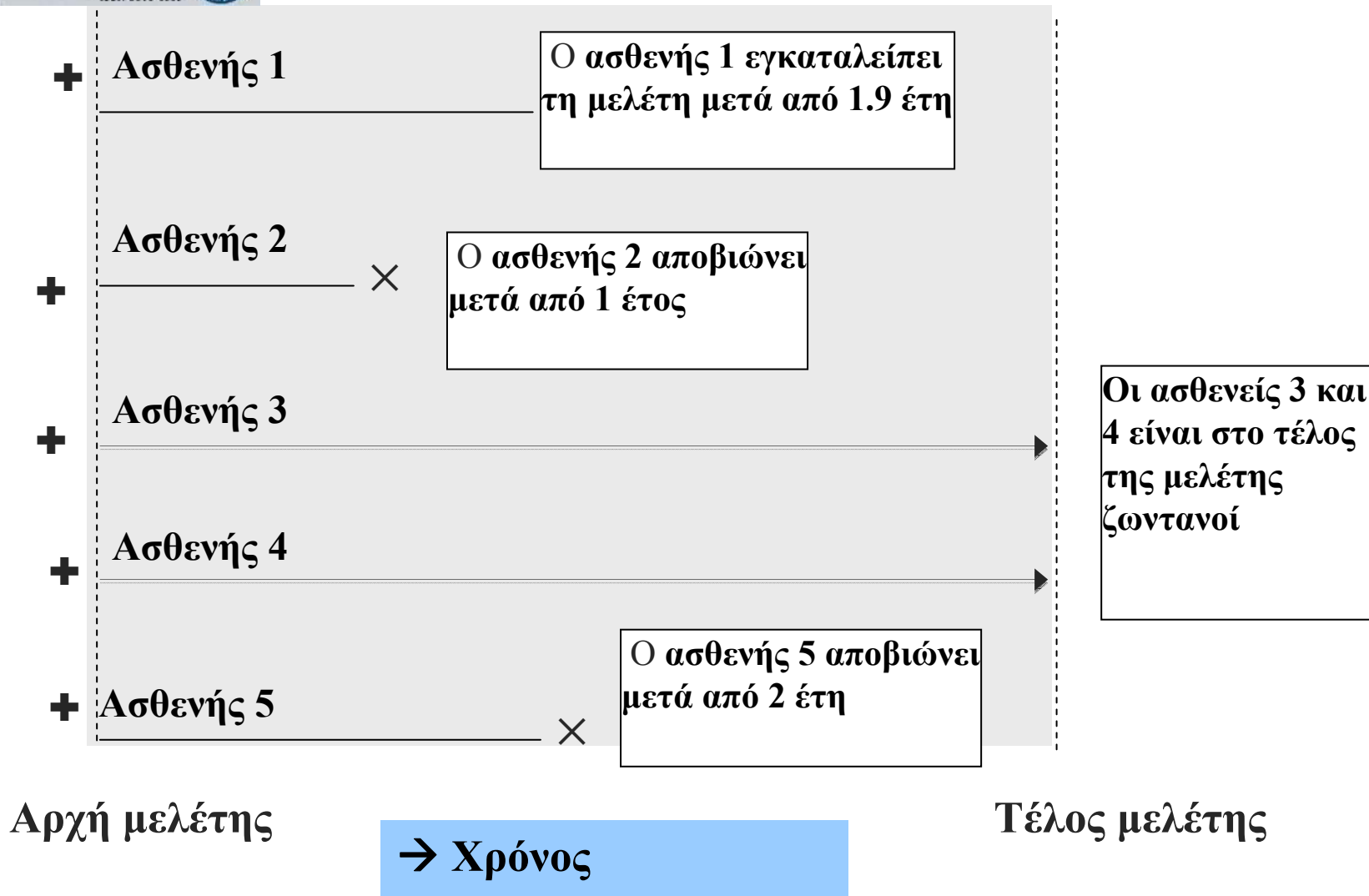
Kaplan-Meier

Απλή θεωρία των πιθανοτήτων

- $P(A \& B) = P(A) * P(B)$

*Πχ η πιθανότητα (P) επιβίωσης το δεύτερο χρόνο = P1 τον πρώτο χρόνο * P2 επιβίωσης αυτών που ξεπέρασαν το πρώτο χρόνο*

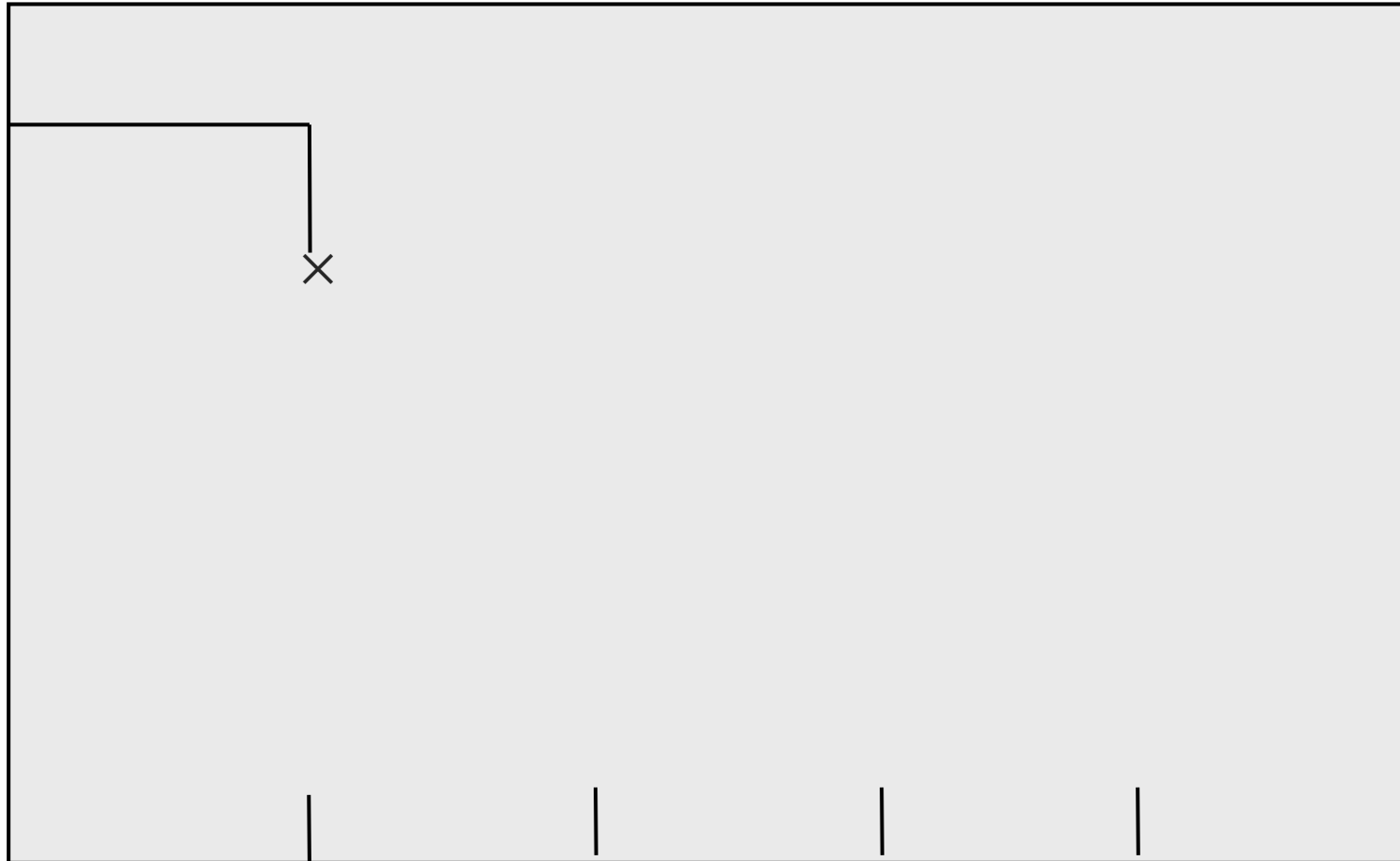
- Ο παρανομαστής είναι ο εκάστοτε πληθυσμός της μελέτης που είναι σε κίνδυνο.



Λογιστική παλινδρόμηση

Καμπύλη Κ-Μ

100%

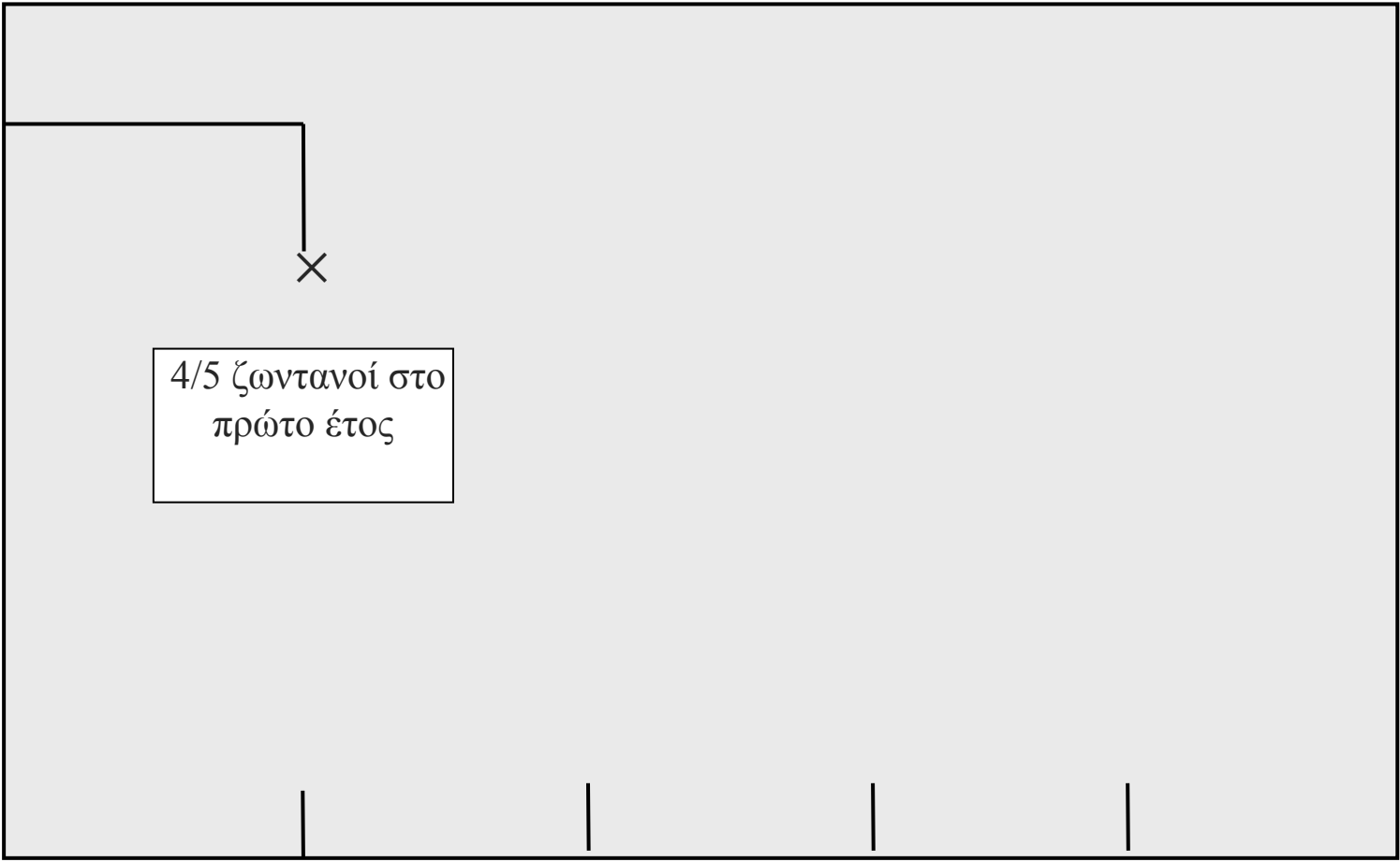


→ Χρόνος σε έτη →



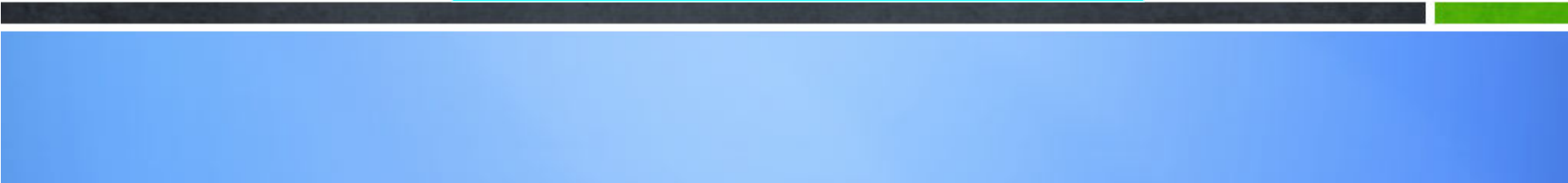
Καμπύλη Κ-Μ

100%



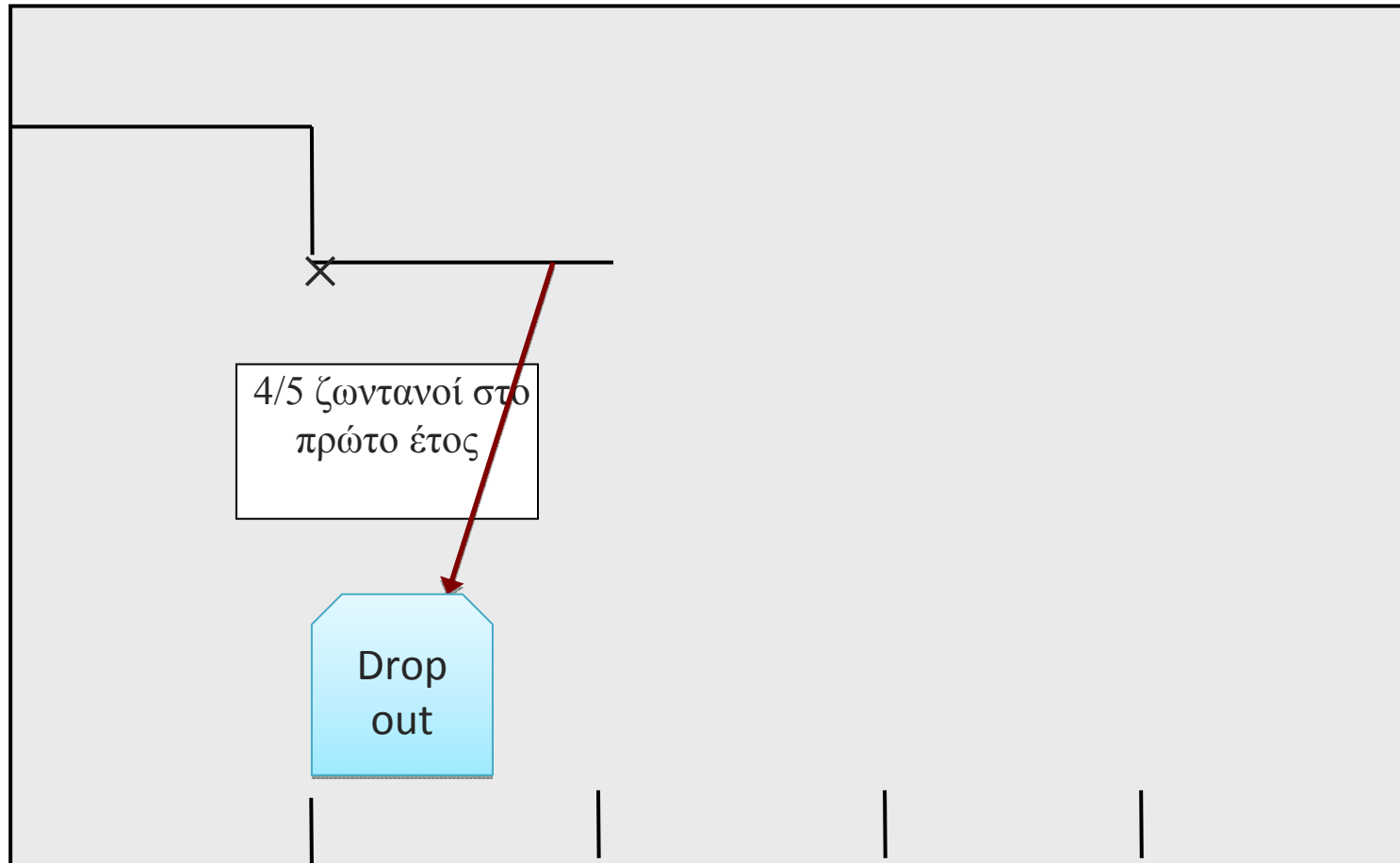
4/5 ζωντανοί στο
πρώτο έτος

→ Χρόνος σε έτη →



Καμπύλη Κ-Μ

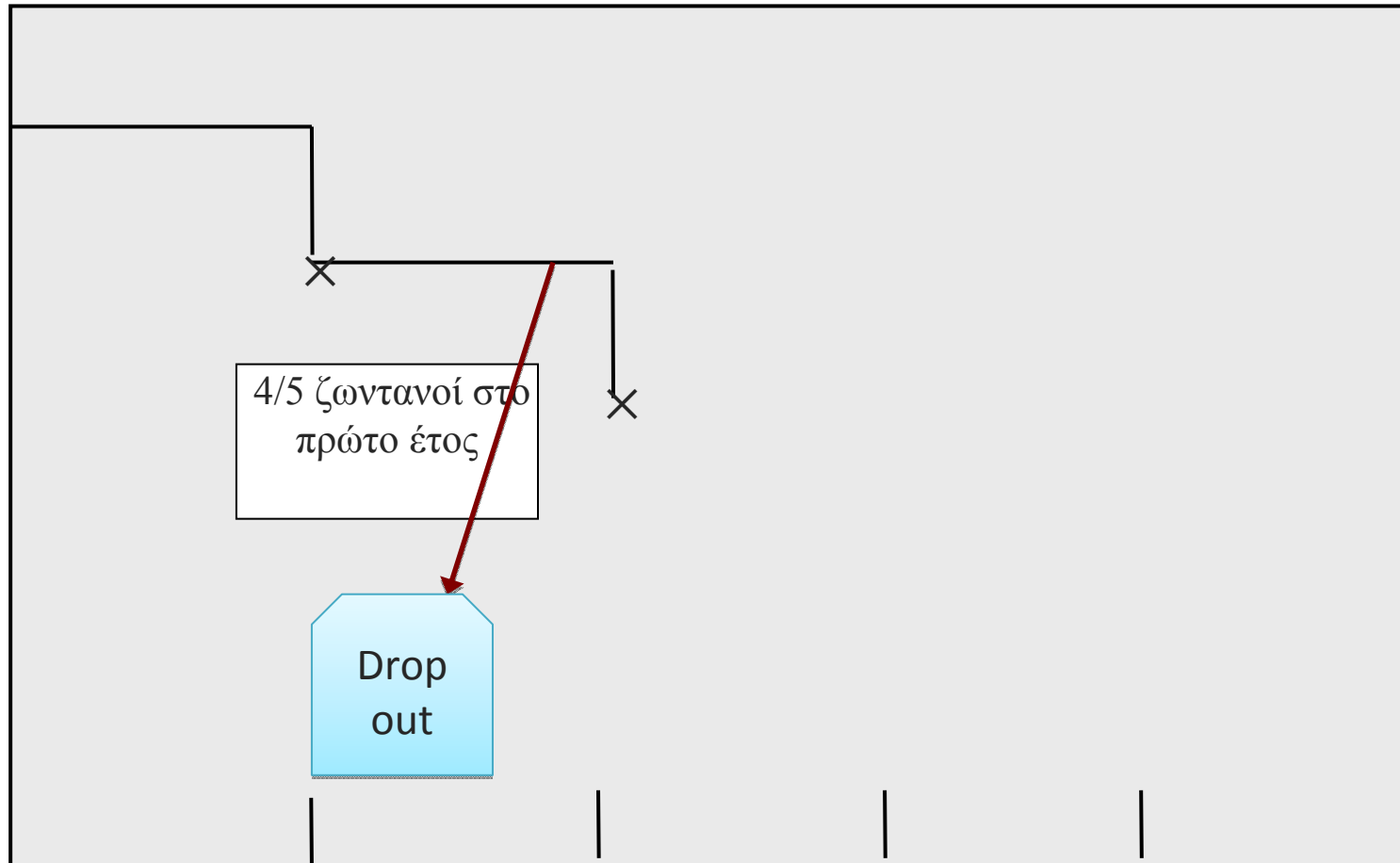
100%



→ Χρόνος σε έτη →

Καμπύλη Κ-Μ

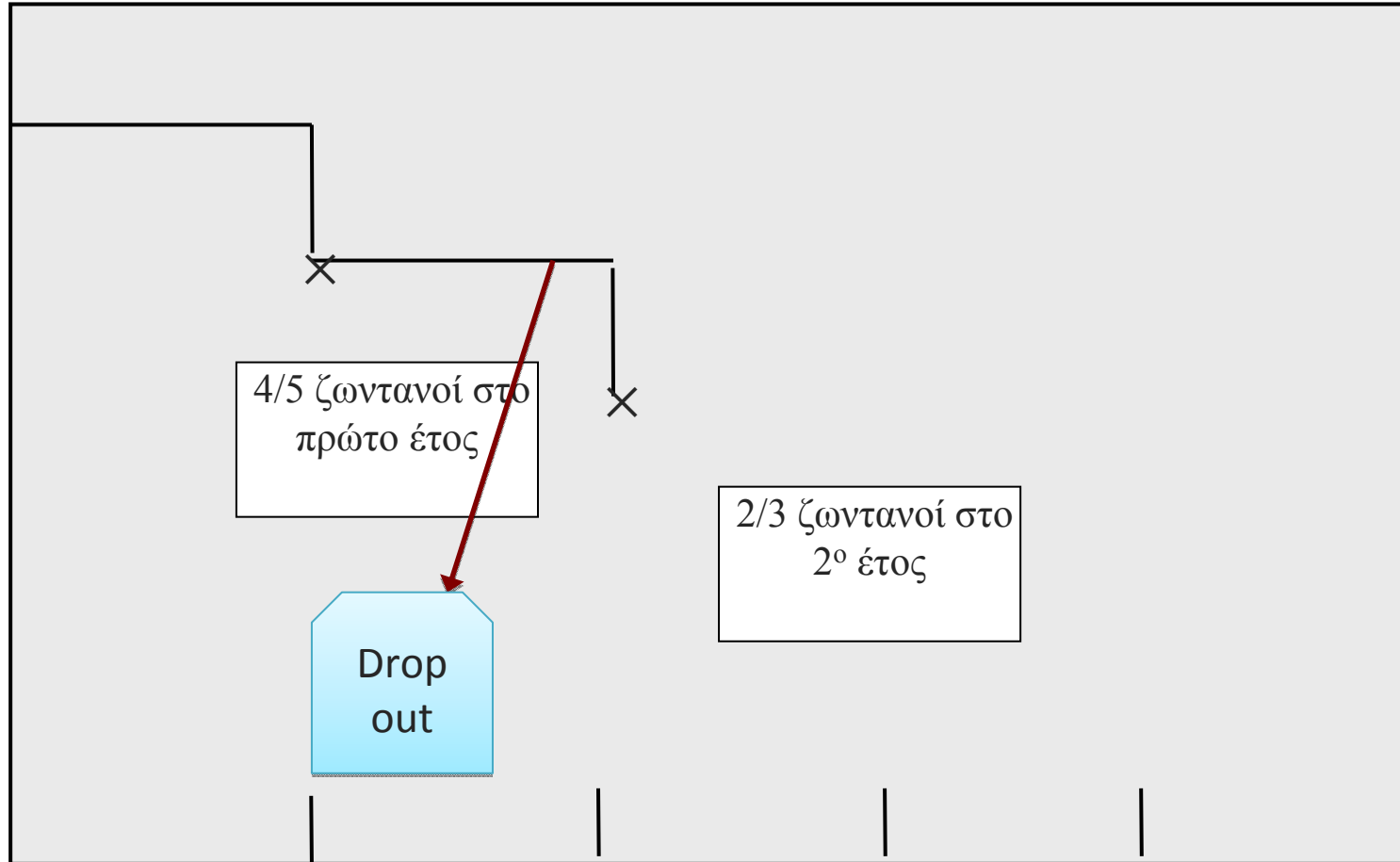
100%



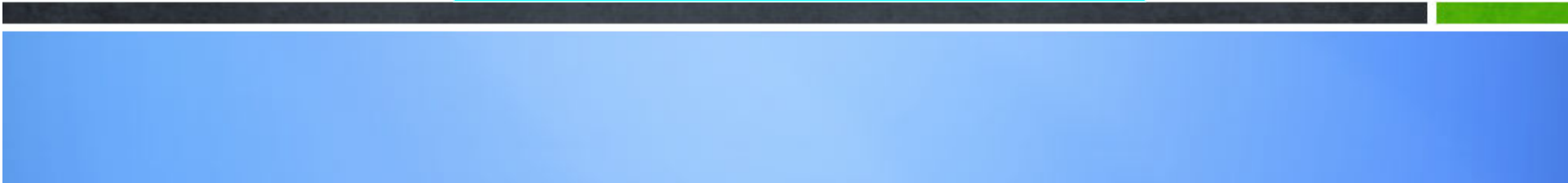
→ Χρόνος σε έτη →

Καμπύλη Κ-Μ

100%

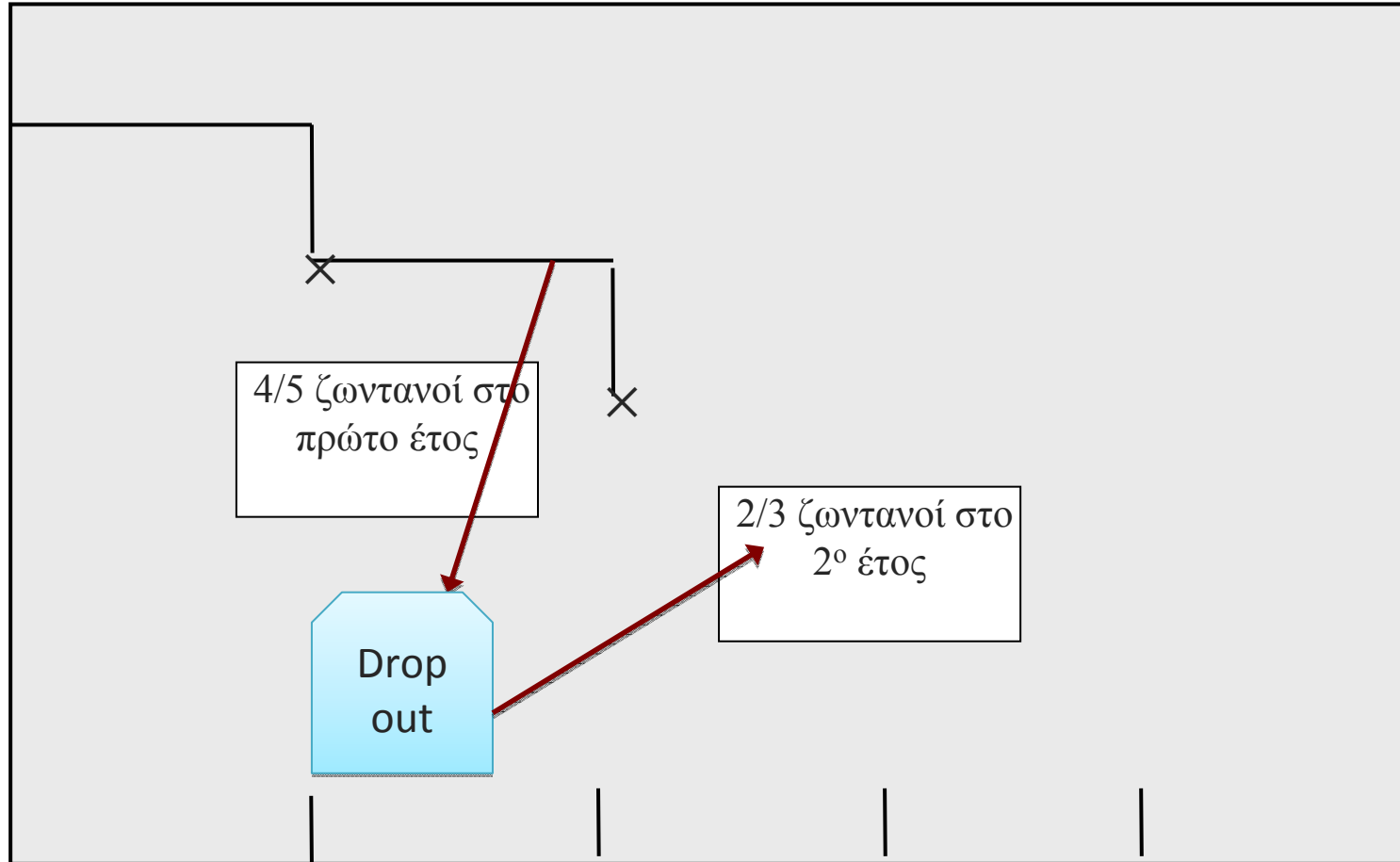


→ Χρόνος σε έτη →

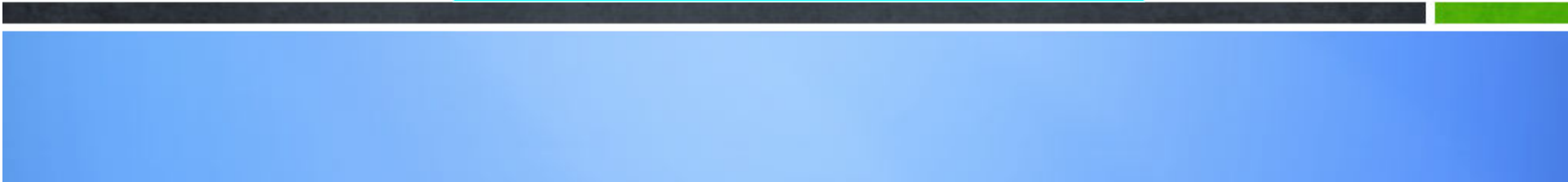


Καμπύλη Κ-Μ

100%

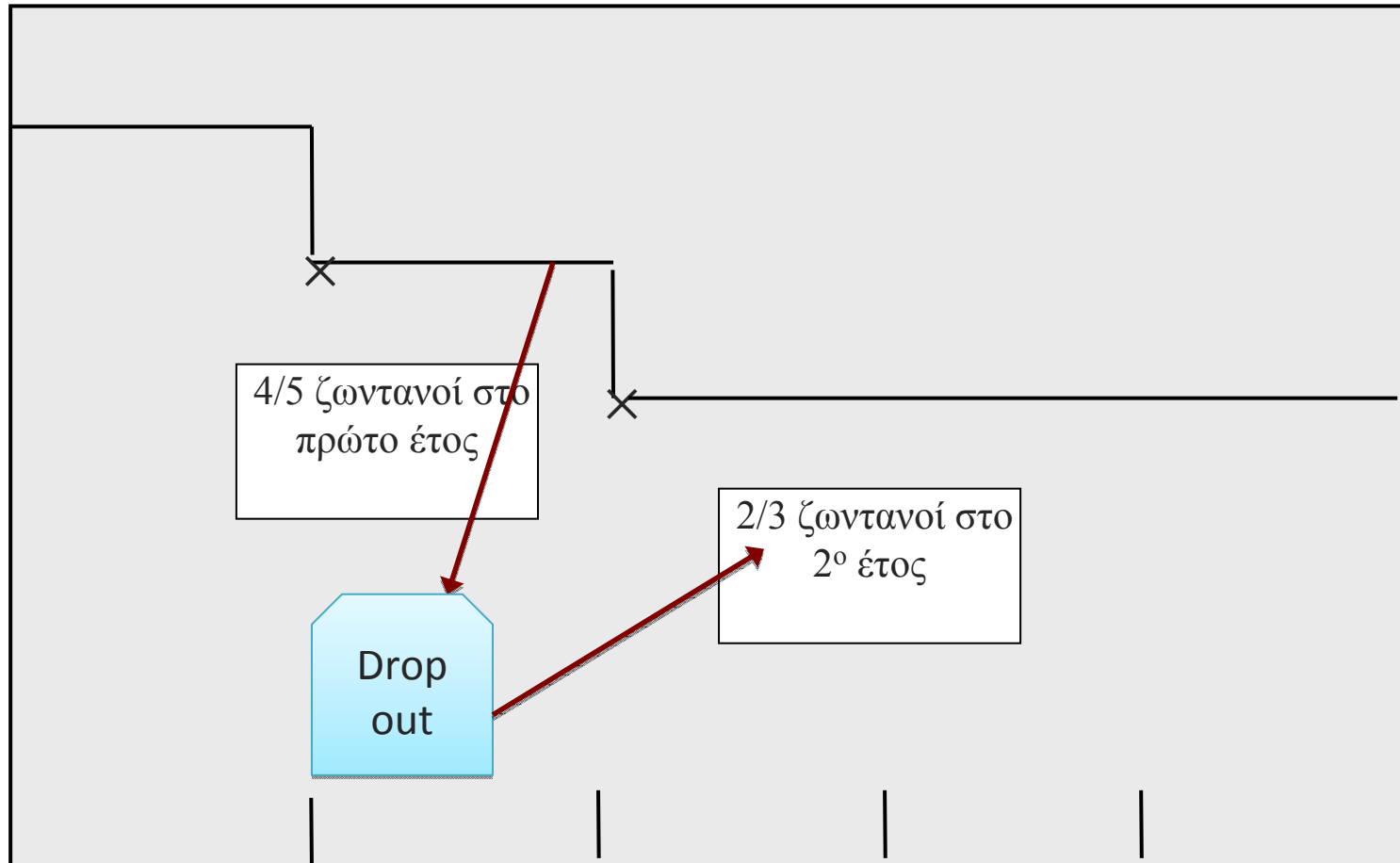


→ Χρόνος σε έτη →

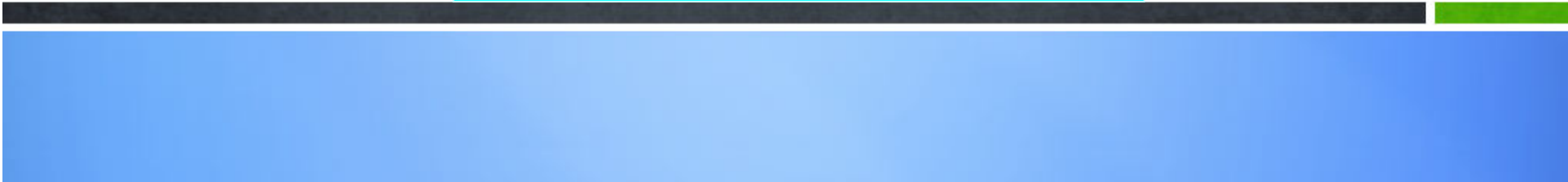


Καμπύλη Κ-Μ

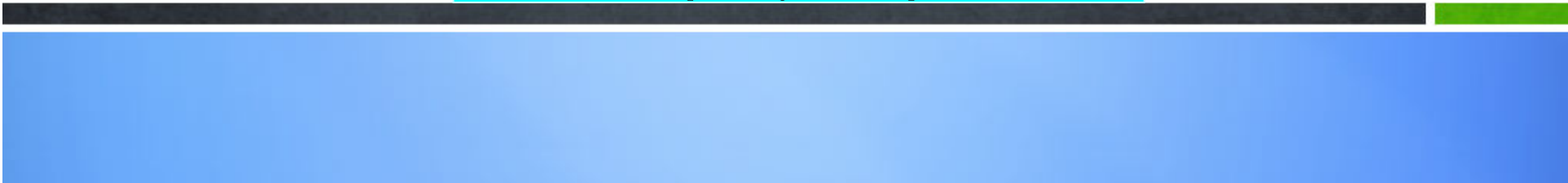
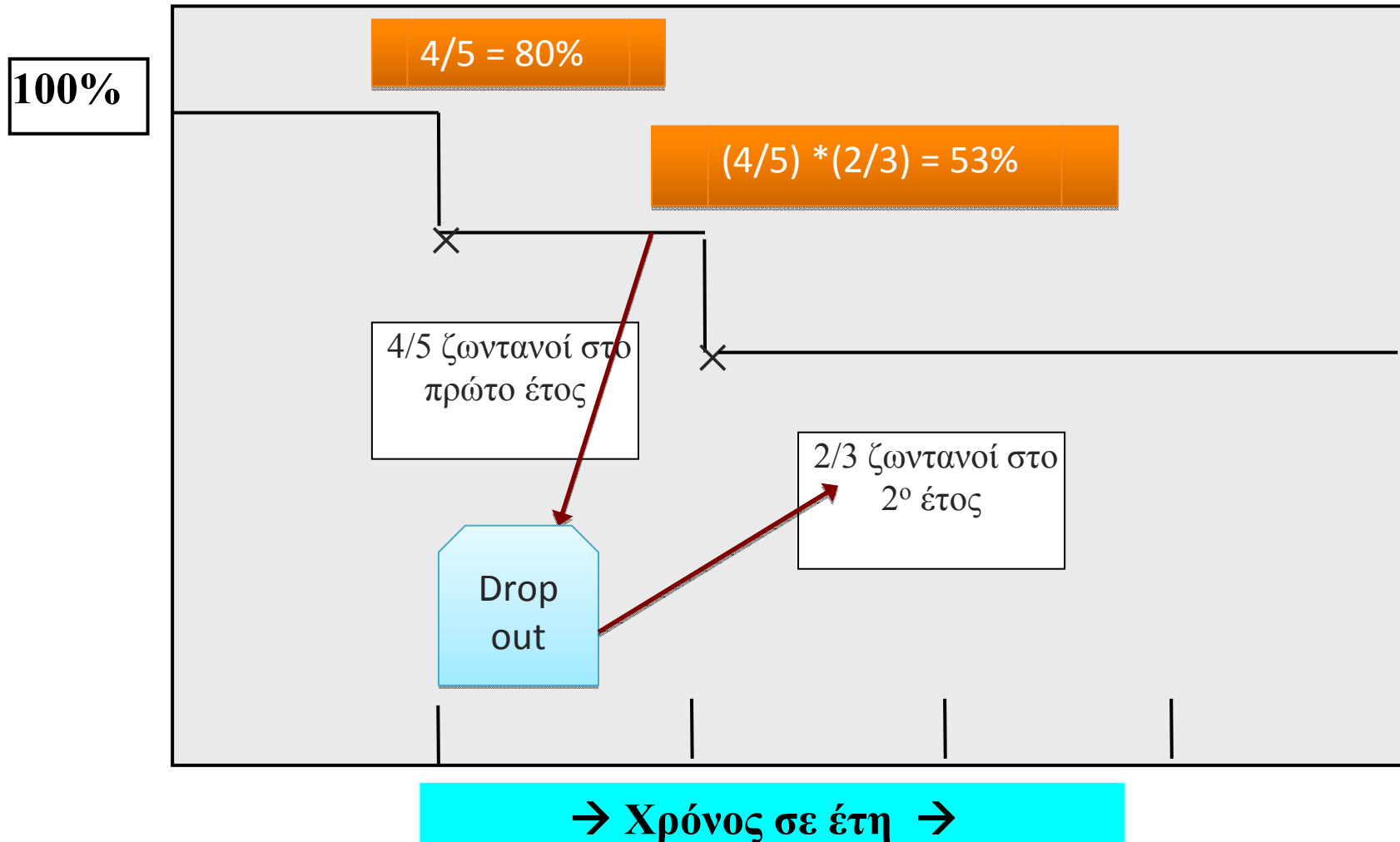
100%



→ Χρόνος σε έτη →



Καμπύλη Κ-Μ





Kaplan-Meier

Υπολογισμός

$$P(1^{\circ}\&2^{\circ})=P(1)*P(2)$$

- $P(1)$ = N ζωντανοί στο 1^ο έτος/σε κίνδυνο μέχρι το 1^ο έτος = 4/5
- $P(2)$ = N ζωντανοί στο 2^ο έτος/σε κίνδυνο μέχρι το 2^ο έτος = 2/3



Kaplan-Meier

Υπολογισμός

$$P(1^{\circ}\&2^{\circ})=P(1)*P(2)$$

- Η πιθανότητα 5ετούς επιβίωσης, λαμβάνοντας υπόψη τα περικεκομμένα δεδομένα είναι

$$(4/5)*(2/3) = 53\%$$



Kaplan-Meier

Η πιθανότητα 5ετούς επιβίωσης, λαμβάνοντας υπ' όψιν τα περικεκομμένα δεδομένα είναι

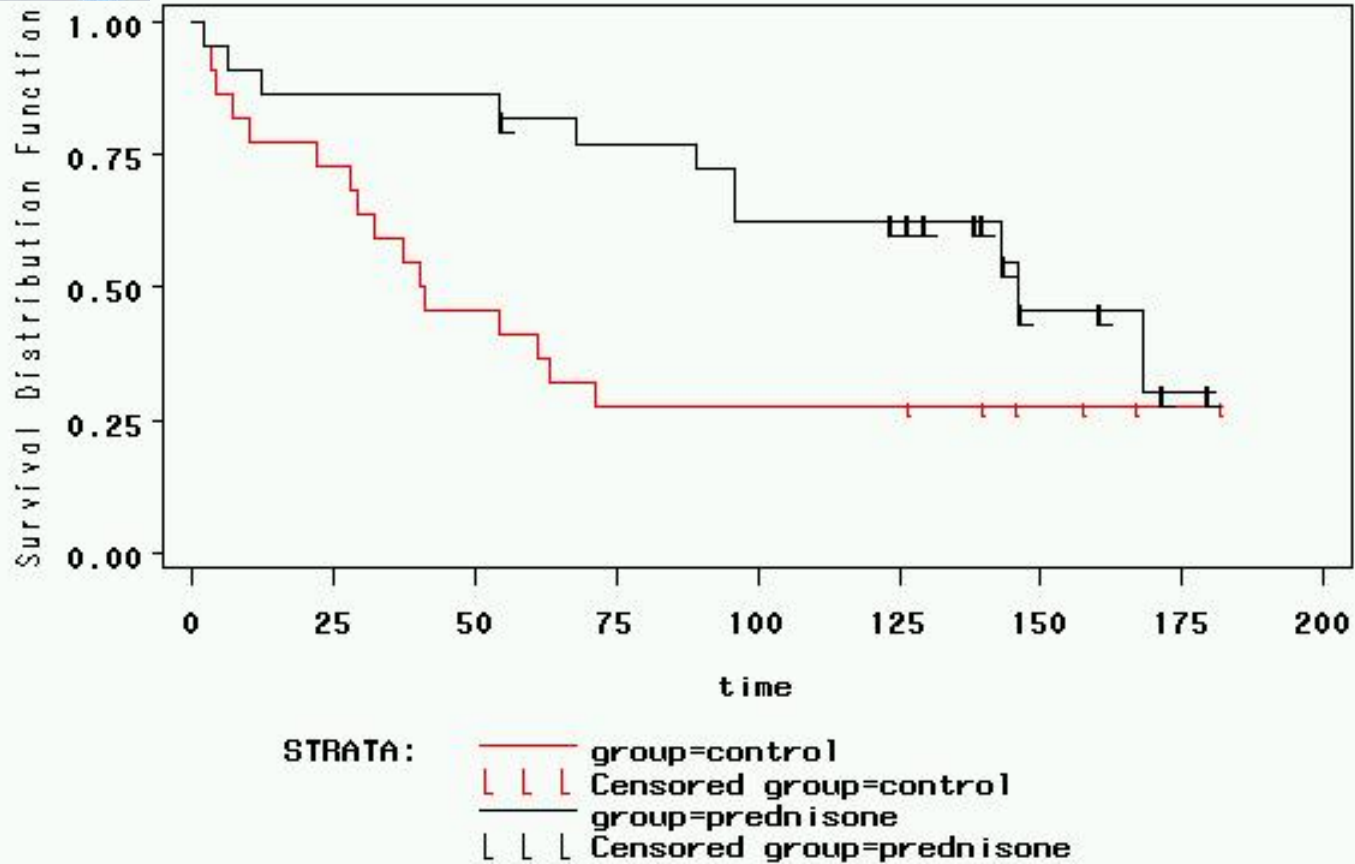
$$(4/5) * (2/3) = 53\%$$

Και όχι $2/5 = 40\%$
 Καθώς ο ασθενής που εγκατέλειψε δεν είναι σίγουρο ότι απεβίωσε

Και όχι $3/5 = 60\%$
 Καθώς ο ασθενής που εγκατέλειψε δεν είναι σίγουρο ότι επιβίωσε



Καμπύλη Kaplan – Maier Ιδιότητες



- Δυνατότητα σύγκρισης (με/χωρίς θεραπεία ή έκθεση)
- **Log-rank** δοκιμασία



Kaplan-Meier

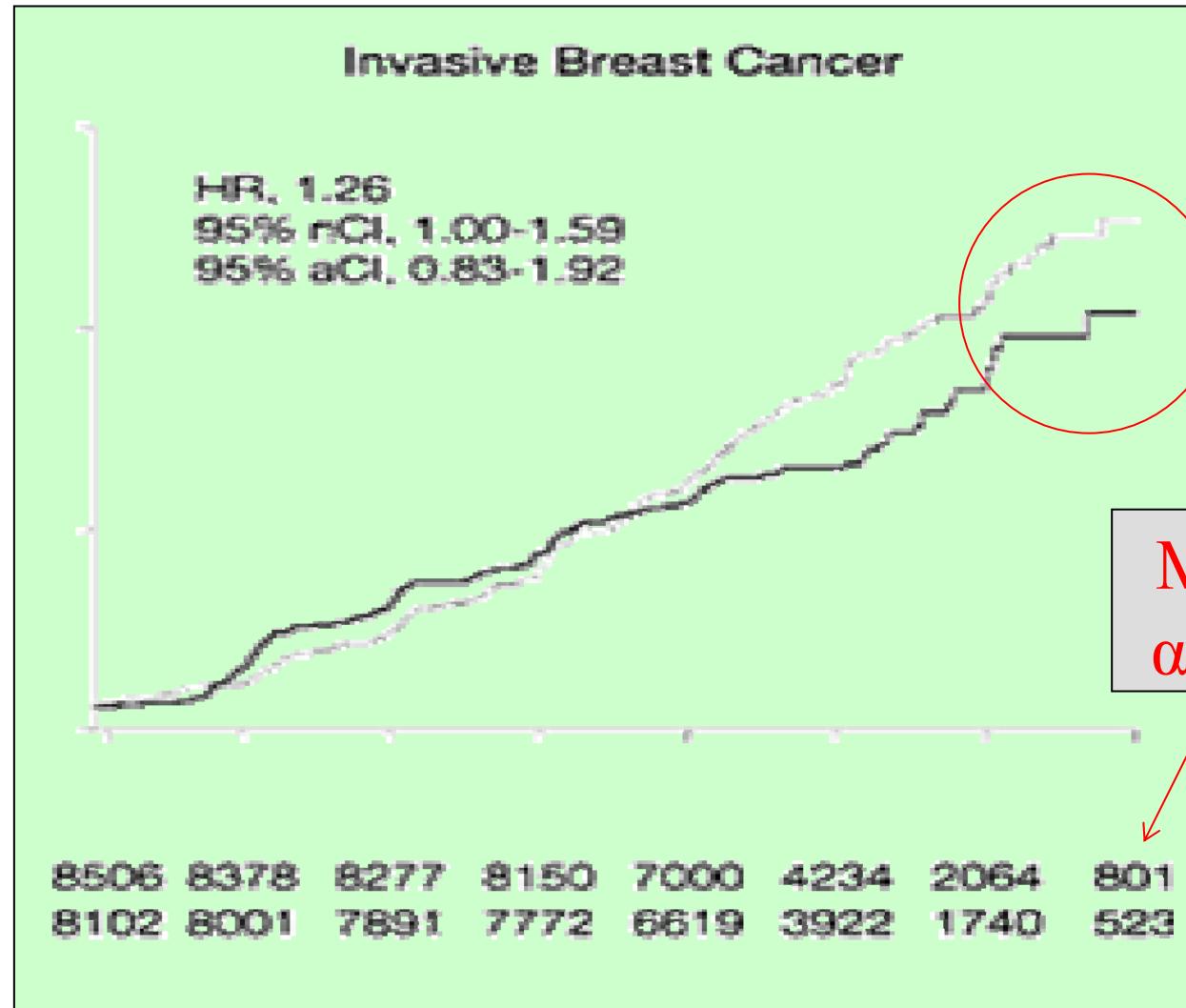
Αδυναμίες

- Η εκτίμηση μπορεί να μην είναι αξιόπιστη όταν οι αριθμοί είναι μικροί (ιδίως προς το τέλος της μελέτης).
- Δεν είναι δυνατός ο έλεγχος συμμεταβλητών.
- Δεν είναι δυνατό να ελεγχθούν μεταβλητές που αλλάζουν στο χρόνο (πχ ηλικία σε μελέτες για την πρόβλεψη καταγμάτων).



WHI και CA μαστού

Καμπύλη Kaplan – Maier
Ιδιότητες



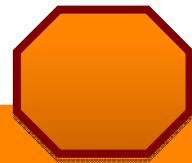
Μικρός αριθμός



Ημιπαραμετρική δοκιμασία
παλινδρόμησης του Cox

Οι αδυναμίες αυτές αντιμετωπίζονται με
παλινδρόμηση του Cox

(Cox proportional hazards regression)



$$= \lim_{\Delta t \rightarrow 0}$$

$$\frac{P(t \leq T < t + \Delta t / T \geq t)}{\Delta t}$$

Υπόθεση ότι ο κίνδυνος
κάθε ατόμου σε κάθε
χρονική στιγμή είναι
ποσοστό του κινδύνου
ενός άλλου ατόμου

Υπόθεση ότι ο βασικό
κίνδυνος είναι άγνωστος

Adjusted hazards ratio



Ποια είναι η διαφορά

των Hazard ratio (λόγων κινδύνου)
Relative risk (σχετικού κινδύνου)

ανάλυση επιβίωσης

Στιγμιαία, σχετική πιθανότητα συμβάντος σε ασθενή που έχει ήδη επιβιώσει έως τότε $h(t)$

Σχετική πιθανότητα συμβάντος σε ασθενή στο τέλος της μελέτης

Stata ρουτίνες

sts graph, by(dose) Κ-Μ καμπύλη

sts test dose Δοκιμασία log-rank

stcox age i.dose aHazards ratio

<http://www.stata.com/features/survival-analysis/>

