

# ОСНОВЫ ПРАКТИЧЕСКОЙ БИО-МЕДИЦИНСКОЙ СТАТИСТИКИ

СЕРИЯ 8

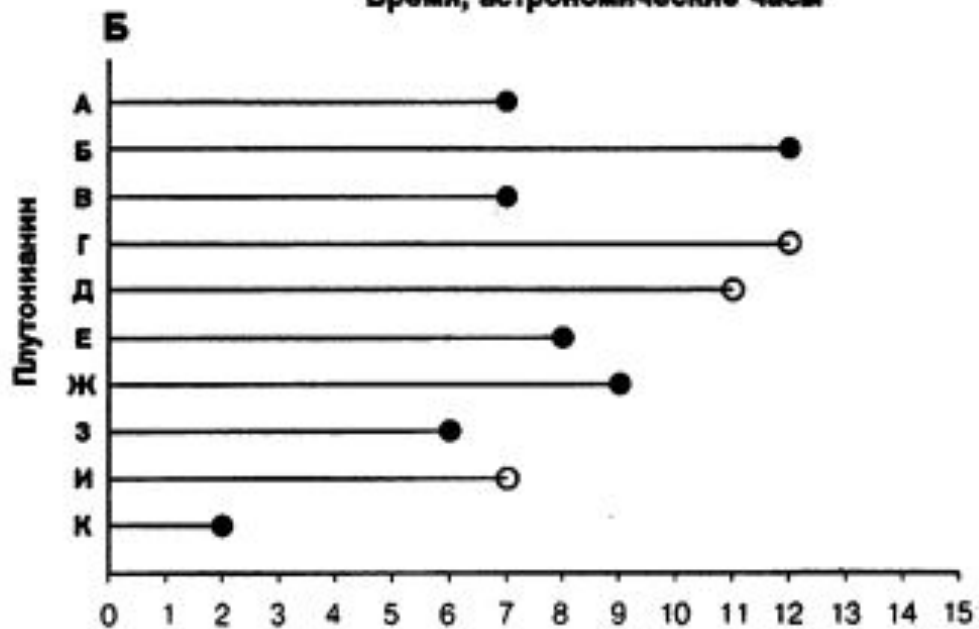
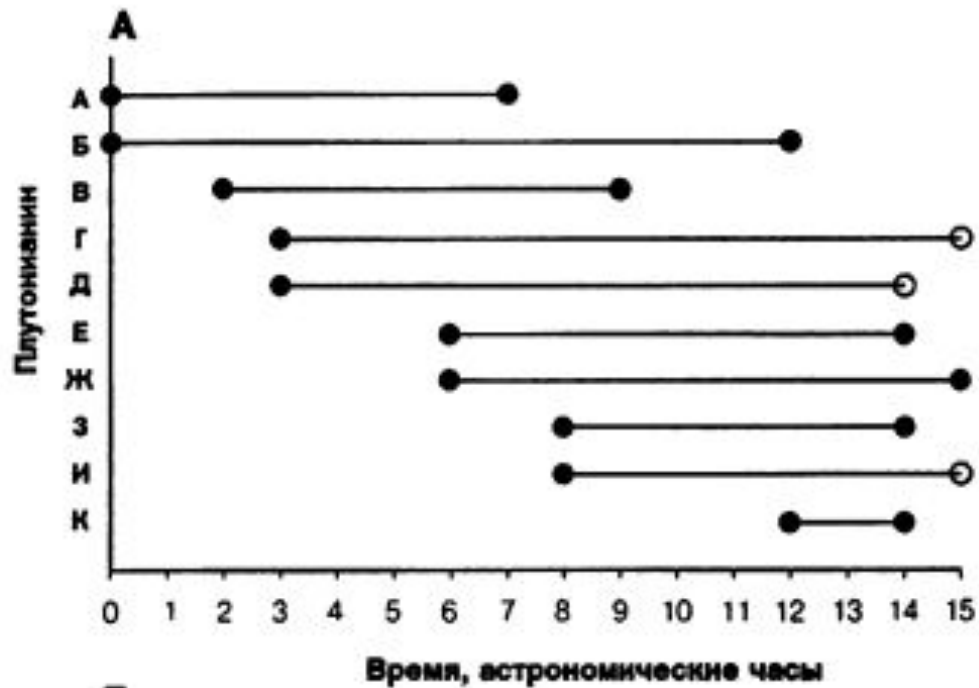
Методы анализа выживаемости. Кривые Каплана-Майера. Сох-регрессия

# Анализ данных выживаемости

- Статистические методы анализа продолжительных (во времени) данных, отражающих **наступление событий**
- К событиям относятся: смерть, травма, наступление заболевания, выздоровление (**бинарные показатели**), или переход через **пороговое значение** какой-либо интервальной переменной (например, снижение уровня лейкоцитов ниже нормы)
- Включает данные **рандомизированных контролируемых исследований** или исследований **когортного дизайна**

# Зачем нужен анализ данных выживаемости?

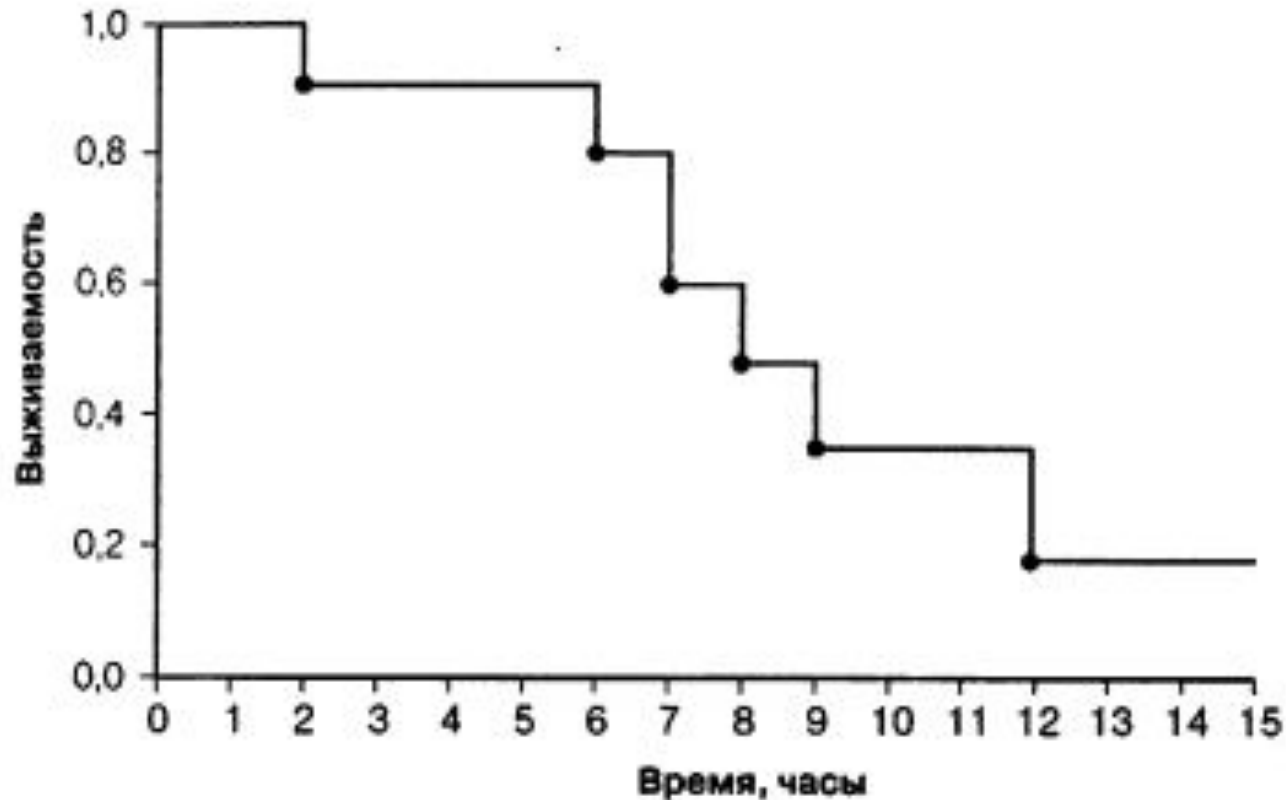
- Почему нельзя сравнить время до наступления события в группах при помощи t-теста или линейной регрессии?
  - Если нет цензурирования, то так сделать можно, в противном случае – данные отсутствуют
- Почему нельзя сравнить частоты событий в группах при помощи риска/отношений шансов или логистической регрессии?
  - Такой подход игнорирует время до наступления события



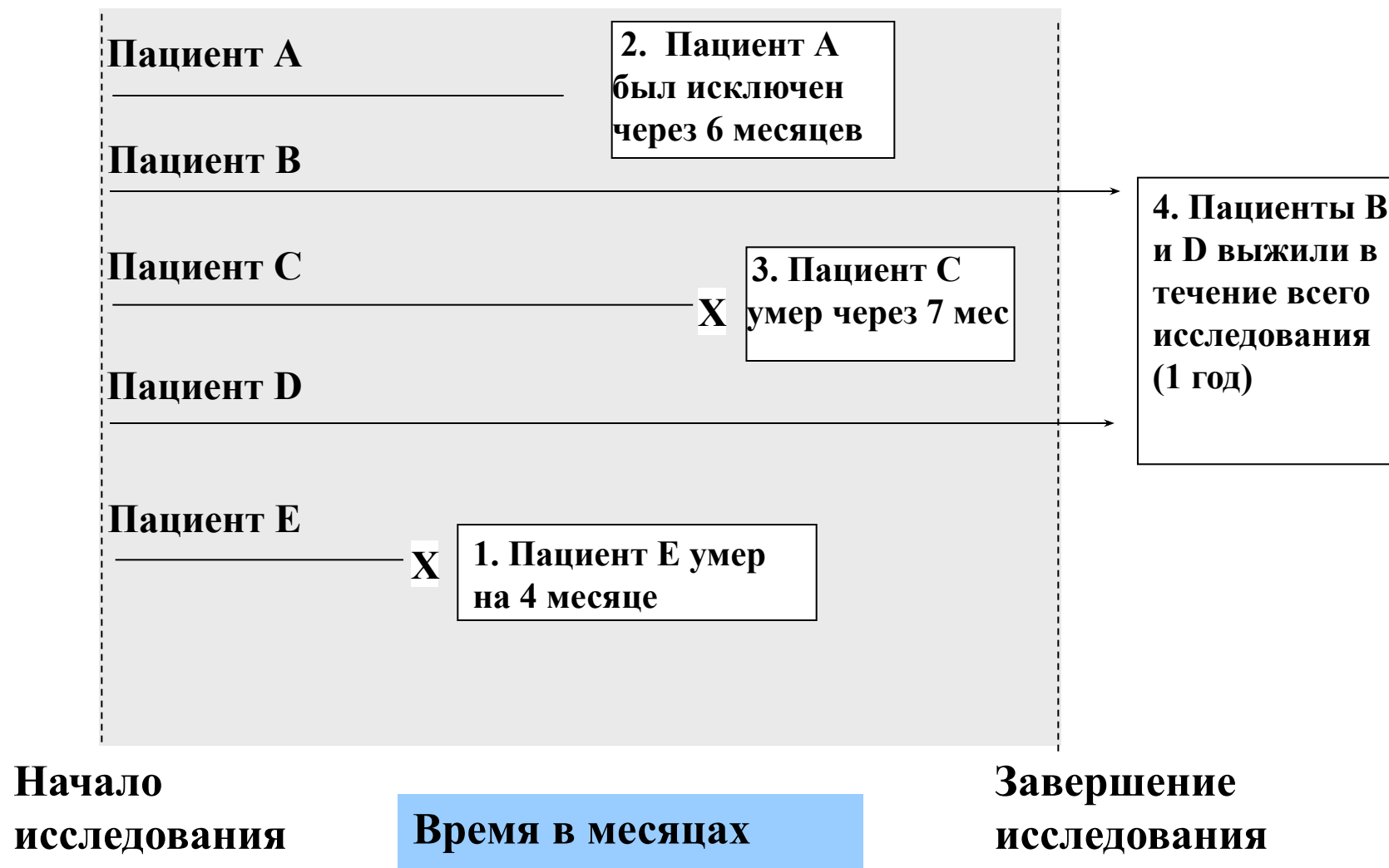
- **Выживаемость:** вероятность прожить более  $n$  времени с момента события
- **Время до наступления события:** время с момента включения в исследование до наступления заранее оговоренного (и точно определенного) исхода
- **Цензурирование:** вариант развития событий, когда пациенты выбывают или исключаются из исследования до наступления интересующего исхода. В этом случае пациенты считаются живыми или с ненаступившим целевым исходом на момент последнего контакта

# Кривые Каплана-Мейера

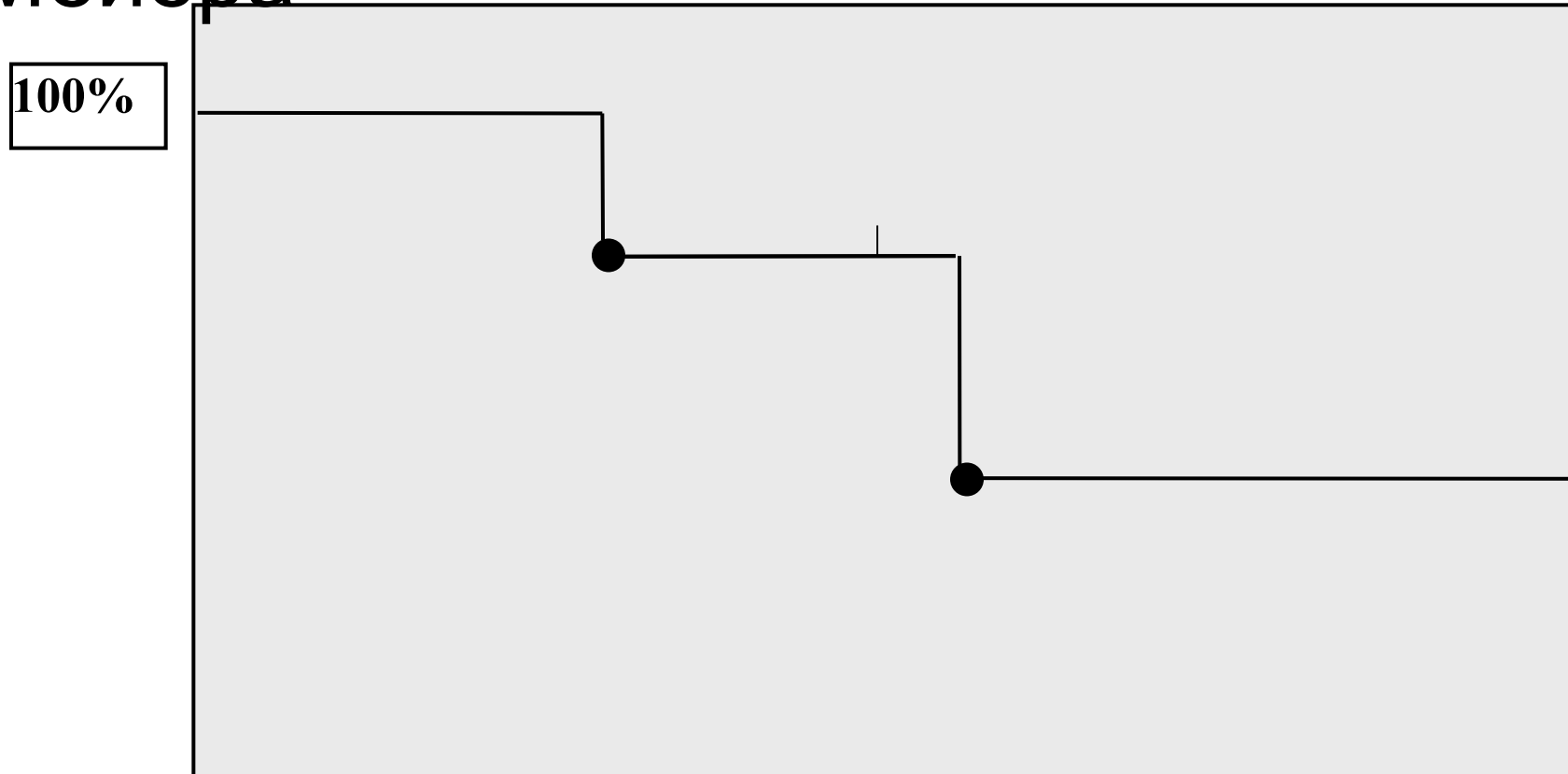
- Непараметрическая оценка функции выживания
  - Эмпирическая вероятность выжить после определенного времени (с учетом цензурирования)
  - Обычно используется для сравнения двух исследуемых популяций
  - Интуитивное графическое представление



# Данные выживаемости



# Соответствующая кривая Каплана-Мейера



Из теории вероятностей:

$P(A \& B) = P(A) * P(B)$  если A и B независимы

В анализе выживаемости: интервалы определяются наступлением событий (2 интервала, заканчивающиеся наступлением событий).

$P(\text{выжить в течение периодов 1 и 2}) = P(\text{выжить в течение периода 1}) * P(\text{выжить в течение периода 2})$   
 $= 4/5 * 2/3 = .5333$

# Кривые Каплана-Мейера

Ограничения:

- Оценки выживаемости могут быть **ненадежны** в **конце исследования**, когда остается малое количество пациентов с риском развития исхода
- Отсутствует контроль **ковариат**
- Требует для проведения сравнения **качественных** предикторов (независимых факторов)
- Не может включать предикторные (независимые) переменные, **изменяющиеся со временем**



# Сох-регрессия

- Аналогична логистической регрессии
- Работает с факторами и ковариатами
- Есть варианты метода работающие с изменяющимися во времени переменными
- **Обладает меньшей мощностью и сложнее в трактовке**





Visible: 4 of 4 Variables

	RatID	FatLevel	TumorFreeTime	Censored	var	var	var	var	var	var	var	var	var	var	var
1	1	1	140,00	0											
2	2	1	177,00												
3	3	1	50,00												
4	4	1	65,00												
5	5	1	86,00												
6	6	1	153,00												
7	7	1	181,00												
8	8	1	191,00												
9	9	1	77,00												
10	10	1	84,00												
11	11	1	87,00												
12	12	1	56,00												
13	13	1	66,00												
14	14	1	73,00												
15	15	1	119,00												
16	16	1	140,00												
17	17	1	200,00												
18	18	1	200,00												
19	19	1	200,00												
20	20	1	200,00	1											
21	21	1	200,00	1											
22	22	1	200,00	1											
23	23	1	200,00	1											

**Life Tables**

Time: TumorFreeTime

Display Time Intervals: 0 through 200 by 10

Status: Censored(0)

Factor: FatLevel(1 3)

By Factor:

Buttons: OK, Paste, Reset, Cancel, Help

**Life Tables: Options**

Life table(s)

Plot:

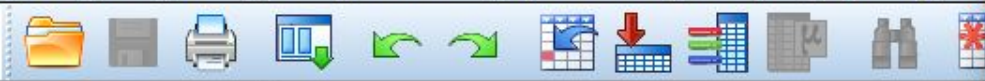
- Survival
- Hazard
- One minus survival
- Log survival
- Density

Compare Levels of First Factor:

- None
- Overall
- Pairwise

Buttons: Continue, Cancel, Help





	RatID	FatLevel	TumorFreeTime	Censored	var
1	1	1	140,00	0	
2	2	1	177,00	0	
3	3	1	50,00	0	
4	4	1	65,00	0	
5	5	1	86,00	0	
6	6	1	153,00	0	
7	7	1	181,00	0	
8	8	1	191,00	0	
9	9	1	77,00	0	
10	10	1	84,00	0	
11	11	1	87,00	0	
12	12	1	56,00	0	
13	13	1	66,00	0	
14	14	1	73,00	0	
15	15	1	119,00	0	
16	16	1	140,00	1	
17	17	1	200,00	1	
18	18	1	200,00	1	
19	19	1	200,00	1	
20	20	1	200,00	1	
21	21	1	200,00	1	
22	22	1	200,00	1	
23	23	1	200,00	1	

**Kaplan-Meier: Compare Factor Levels**

Test Statistics

Log rank  Breslow  Tarone-Ware

Linear trend for factor levels

Pooled over strata  Pairwise over strata

For each stratum  Pairwise for each stratum

Continue Cancel Help

**Kaplan-Meier**

Time: TumorFreeTime Compare Factor...

Status: Censored(0) Save...

Define Event...

Factor: FatLevel

Strata:

Label Cases by: RatID Options...

OK Paste Reset Cancel Help



Visible: 4 of 4 Variables

	RatID	FatLevel	TumorFreeTime	Censored	var	var	var	var	var	var	var	var	var	var	var
1	1	1	140,00	0											
2	2	1	177,00	0											
3	3	1	50,00	0											
4	4	1	65,00	0											
5	5	1	86,00	0											
6	6	1	153,00												
7	7	1	181,00												
8	8	1	191,00												
9	9	1	77,00												
10	10	1	84,00												
11	11	1	87,00												
12	12	1	56,00												
13	13	1	66,00												
14	14	1	73,00												
15	15	1	119,00												
16	16	1	140,00												
17	17	1	200,00												
18	18	1	200,00												
19	19	1	200,00												
20	20	1	200,00	1											
21	21	1	200,00	1											
22	22	1	200,00	1											
23	23	1	200,00	1											

**Kaplan-Meier**

**Kaplan-Meier: Options**

**Statistics**

- Survival table(s)
- Mean and median survival
- Quartiles

**Plots**

- Survival
- One minus survival
- Hazard
- Log Survival

**Time:** TumorFreeTime

**Status:** Censored(0)

**Factor:** FatLevel

**Strata:**

**Label Cases by:** RatID

Buttons: Compare Factor..., Save..., Options..., Define Event..., OK, Paste, Reset, Cancel, Help







	RatID	FatLev
1	1	
2	2	
3	3	
4	4	
5		
6		
7		
8		
9		
10		
11		
12		
13		
14		
15		
16		
17		
18		
19		
20	20	1
21	21	1
22	22	1
23	23	1

- RatID
- FatLevel

Time: TumorFreeTime

Status: Censored(0)

Define Event...

Categorical...  
Plots...  
Save...  
Options...  
Bootstrap...

Block 1 of 1

Previous Next

Covariates:  
FatLevel(Cat)

Method: Enter

Strata:

OK Paste Reset Cancel Help

Cox Regression: Define Categorical Covariates

Covariates:

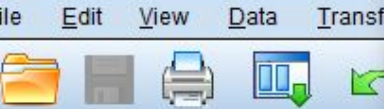
Categorical Covariates:  
FatLevel(Indicator)

Change Contrast:  
Contrast: Indicator Change  
Reference Category:  Last  First

Continue Cancel Help

Visible: 4 of 4 Variables

var	var



	RatID	FatLev
1	1	
2	2	
3	3	
4	4	
5	5	
6	6	
7	7	
8	8	
9	9	
10	10	
11	11	
12	12	
13	13	
14	14	
15	15	
16	16	
17	17	
18	18	
19	19	
20	20	
21	21	
22	22	
23	23	

Cox Regression

RatID  
FatLevel

Time: TumorFreeTime

Status: Censored(0)

Define Event...

Block 1 of 1

Previous Next

Covariates: FatLevel(Cat)

Method: Enter

Strata:

Categorical...  
Plots...  
Save...  
Options...  
Bootstrap...

Cox Regression: Plots

Plot Type

Survival  Hazard  Log minus log

One minus survival

Covariate Values Plotted at:

Separate Lines for:  
FatLevel (Cat) (Mean)

Change Value

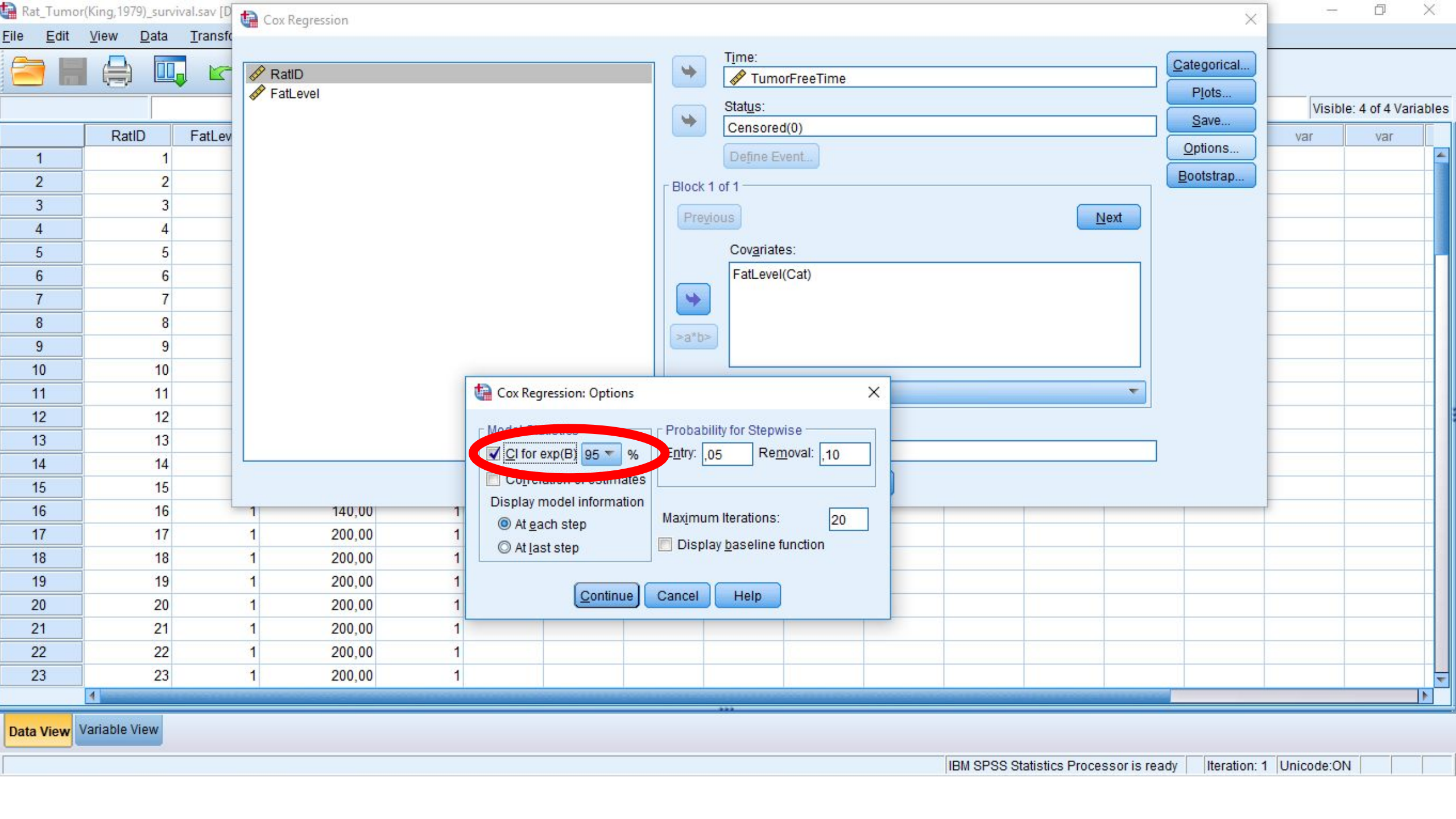
Mean  Value:

Change

Continue Cancel Help

OK Paste Reset Cancel Help





**Cox Regression**

Time: TumorFreeTime

Status: Censored(0)

Define Event...

Block 1 of 1

Previous Next

Covariates: FatLevel(Cat)

>a\*b>

Categorical...  
Plots...  
Save...  
Options...  
Bootstrap...

**Cox Regression: Options**

CI for exp(B) 95 %

Compression of estimates

Display model information

At each step  
 At last step

Probability for Stepwise  
Entry: .05 Removal: .10

Maximum Iterations: 20

Display baseline function

Continue Cancel Help

	RatID	FatLev		
1	1			
2	2			
3	3			
4	4			
5	5			
6	6			
7	7			
8	8			
9	9			
10	10			
11	11			
12	12			
13	13			
14	14			
15	15			
16	16	1	140,00	1
17	17	1	200,00	1
18	18	1	200,00	1
19	19	1	200,00	1
20	20	1	200,00	1
21	21	1	200,00	1
22	22	1	200,00	1
23	23	1	200,00	1

# **Лирическое отступление**

# Доказательная медицина

- Несмотря на проблемы, доказательная медицина остается «золотым стандартом»
- С одной стороны: возможность искать причины заболеваний без глубокого понимания механизмов
- С другой стороны: упор на экстенсивное изучение факторов, предикторов и сравнение групп в ущерб изучению физиологии приводит к тому, что увеличивается количество данных, но не смысла

# Доказательная медицина и причинно-следственные механизмы

- Все больше внимания к статистическим результатам, часто некритичного
- Предположение, что механизм *может* существовать достаточно, чтобы результаты исследования были некритически приняты
- Свидетельство того, что вмешательство работает – не говорит о том, что оно работает именно по этому механизму
- Отсутствие знания патофизиологических механизмов может тормозить разработку более эффективных методов вмешательства

**Спасибо за внимание!**

