

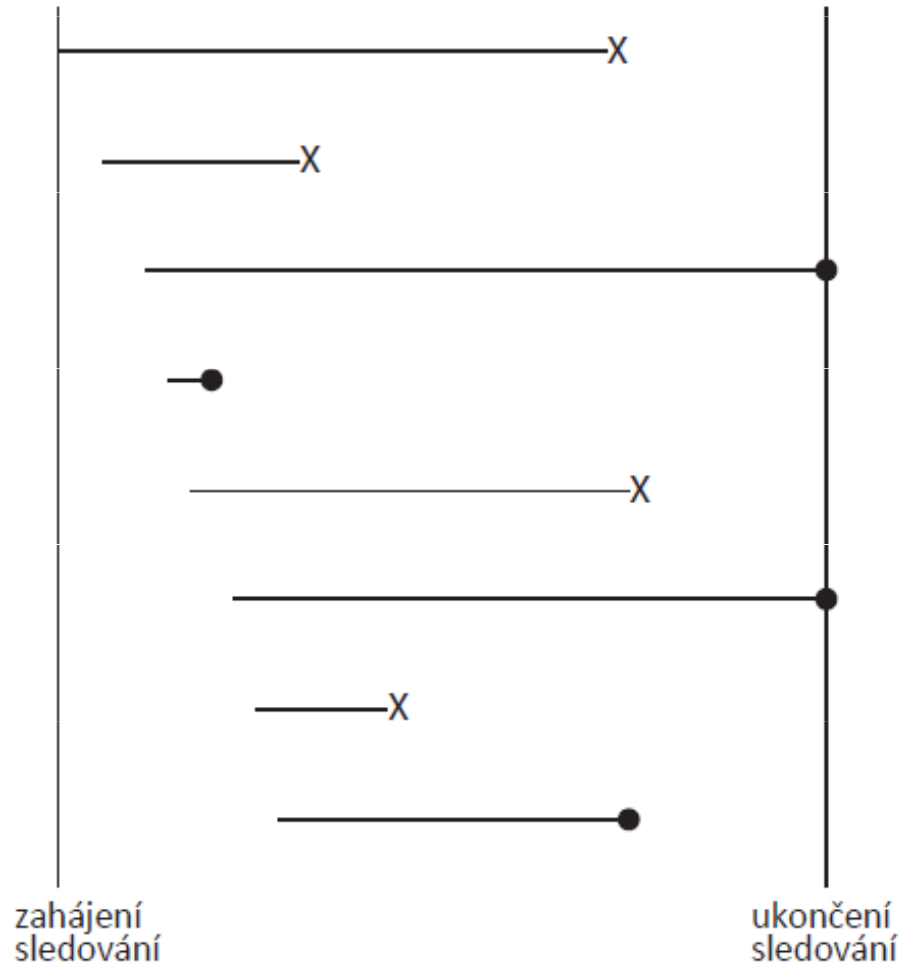
PLÁNOVÁNÍ, ORGANIZACE A HODNOCENÍ KLINICKÝCH STUDIÍ

Základní pojmy analýzy přežití

- Hlavní charakteristikou odlišující **data o přežití** (*survival data*) od ostatních typů dat, např. od klasického vnímání mortality jako podílu zemřelých pacientů v klinických aplikacích, je jejich **časová složka**.
- Data o přežití totiž odráží nejen informaci o počtu, respektive podílu sledovaných událostí, ale zároveň nás také informují, kdy k dané události došlo.
- Analýza přežití zahrnuje matematicko-statistické metody pro hodnocení **času do výskytu sledované události**.
- Klíčovým prvkem analýzy přežití je definice **sledované události** (*event of interest*). Ta musí být stanovena jednoznačně a měla by být také snadno pozorovatelná či zjistitelná.

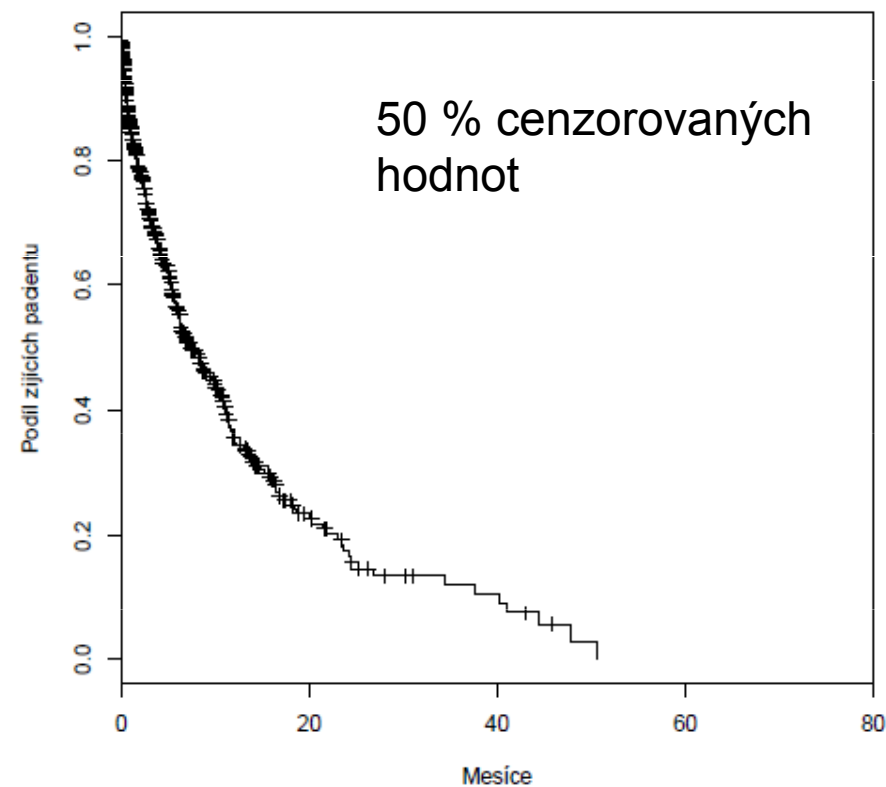
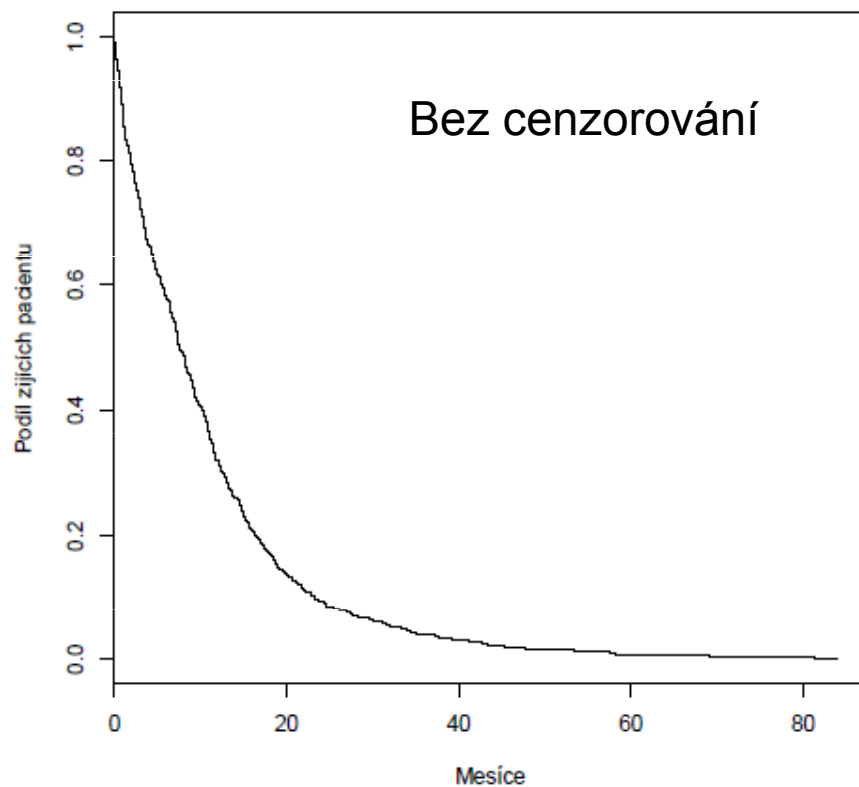
- Definovaná událost se nemusí v průběhu sledování vyskytnout u všech subjektů (pozorování není kompletní). Čas přežití subjektů, u nichž v průběhu sledování nenastala definovaná událost, označujeme jako **cenzorovaný** (*censored*).
- **Subjekty bez sledované události nelze v žádném případě z hodnocení vyloučit, neboť nepřítomnost události lze velmi často považovat za pozitivní ukazatel.**
- Příčiny cenzorování: **ukončení sledování** (např. uzavření databáze), **ztráta kontaktu s pacientem**, výskyt události, která výskyt námi definované události jednoznačně vylučuje: **kompetitivní událost** (*competing event*).
- **cenzorování zprava** (*right censoring*),
- **cenzorování zleva** (*left censoring*),
- **intervalové cenzorování** (*interval censoring*).

Délka sledování a výskyt události



● = cenzorování
X = výskyt události

- Procento cenzorovaných subjektů ve studii bývá měřítkem kvality sledování daného souboru, protože **výrazně ovlivňuje kvalitu odhadů přežití.**

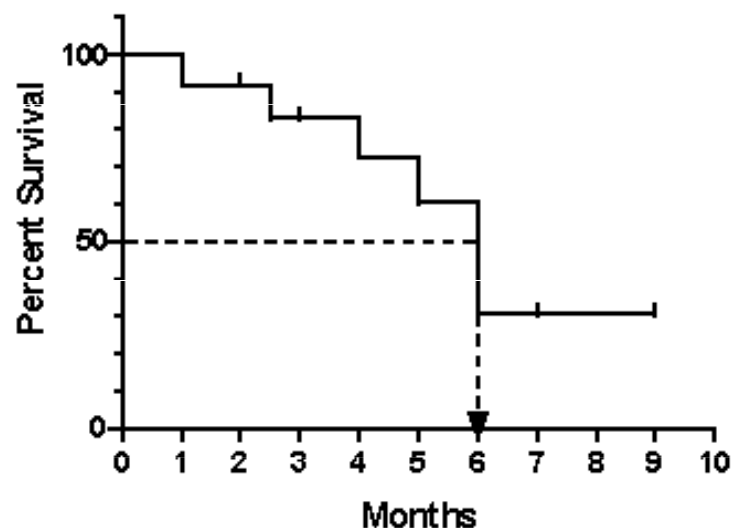


- Cenzorování vnímáme jako ztrátu informace.
- Vysoké procento cenzorovaných časů přežití může vypovídat o **nedostatečné délce sledování**, kdy jsme nebyli schopni pozorovat dostatečné množství událostí, které hodnotíme.
- **Cenzorování tak má vliv na požadovanou velikost souboru** hodnocených subjektů.
- Cenzorované časy přežití nejsou rovnocenné s kompletními časy přežití a v přítomnosti cenzorování je nutné navýšit velikost souboru tak, abychom zajistili dostatečný počet kompletních časů přežití.
- Předpoklad nezávislosti cenzorování a výskytu sledované události, tedy tzv. **neinformativního cenzorování** (*non-informative censoring*).

- **Čas přežití** (*survival time*) neboli dobu do výskytu sledované události reprezentujeme nezápornou náhodnou veličinou T , která představuje buď skutečný čas přežití daného subjektu, nebo cenzorovaný čas přežití.
- **Funkce přežití** (*survival function*), označme ji $S(t)$, vyjadřuje pravděpodobnost, že se náhodná veličina T realizuje na reálné ose až za danou hodnotou t , což znamená, že čas přežití daného subjektu bude větší, než je zvolený čas t .
- Funkci přežití lze tedy zapsat jako:

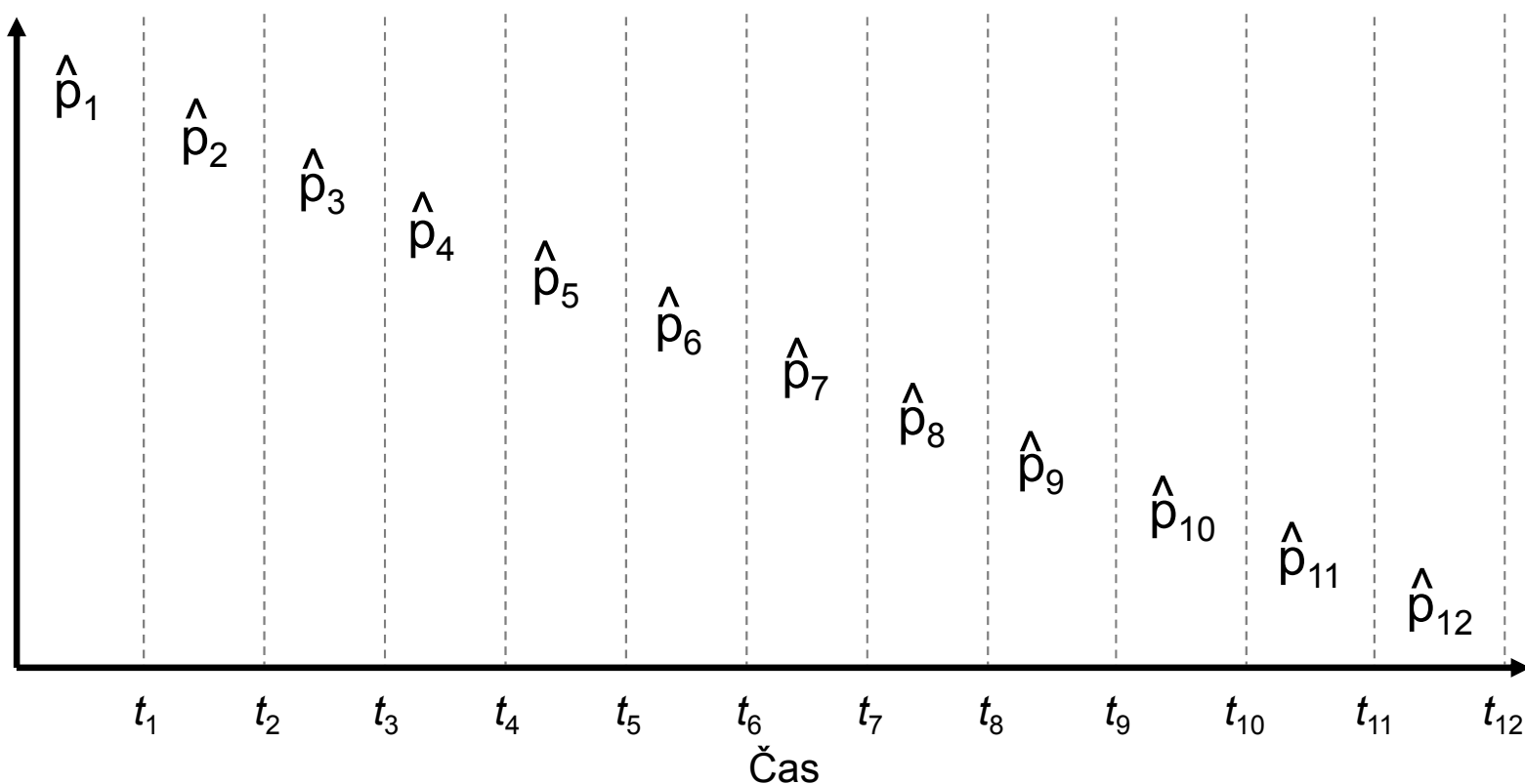
$$S(t) = P(T > t) = 1 - P(T \leq t)$$

- **Medián přežití** (*median survival time*) je definován jako čas, ve kterém má funkce přežití hodnotu 0,5, tedy jako čas pro který platí $S(t_{0,5}) = 0,5$.
V klinických studiích zaměřených na hodnocení přežití pacientů se výpočet mediánu přežití stal standardem, který je reportován jako hlavní výsledek.



- Obdobně jako medián přežití jsme schopni definovat i další kvantily rozdělení pravděpodobnosti náhodné veličiny T . Čas, který bude 100· p -procentním kvantilem náhodné veličiny T , označme ho t_p , je definován jako čas, pro který platí, že $S(t_p) = 1 - p$.

- Je nejnámějším a nejpoužívanějším neparametrickým odhadem funkce přežití, který se také stal standardem pro hodnocení přežití v klinických studiích.
- **Myšlenka výpočtu:** aby byl subjekt v čase t bez sledované události (aby se např. pacient s nádorovým onemocněním dožil času t), nesmí se u něj událost vyskytnout v žádném čase t^* takovém, pro nějž platí, že $t^* < t$.



- Při odhadu pravděpodobností přežití jednotlivých časů t_i je třeba adekvátně zohlednit cenzorování. Cenzorované časy přežití totiž nelze hodnotit stejně jako kompletní pozorování, neboť nepřispívají k počtu událostí (d_i), ale zároveň je nelze z hodnocení vyřadit.
- Kaplanův-Meierův odhad pracuje s cenzorováním tak, že tato pozorování vypadávají ze skupiny subjektů v riziku ihned po zaznamenaném čase cenzorování.
- **Vzorec pro Kaplanův-Meierův odhad funkce přežití:**

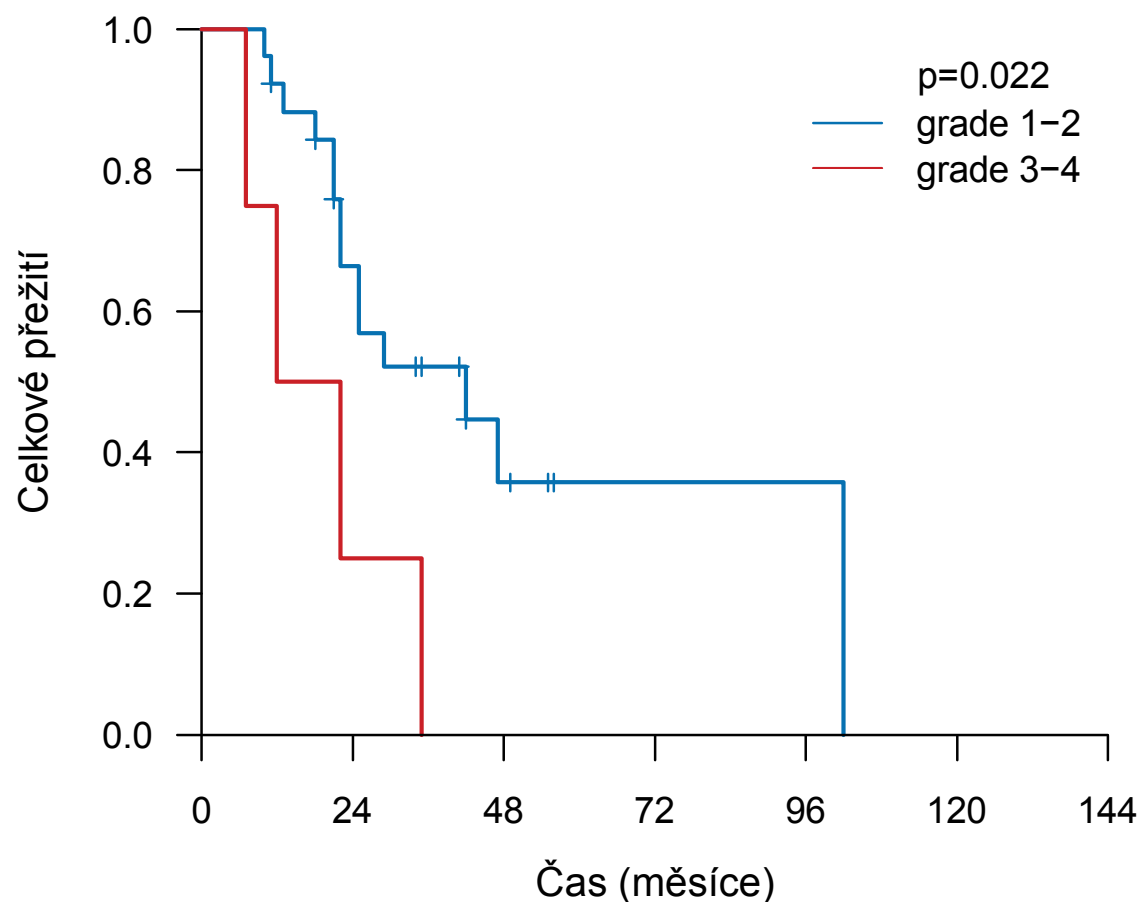
$$\hat{S}(t) = \prod_{t_i \leq t} \hat{p}_i = \prod_{t_i \leq t} \left(1 - \frac{d_i}{R_i}\right)$$

Počet sledovaných událostí v čase t_i

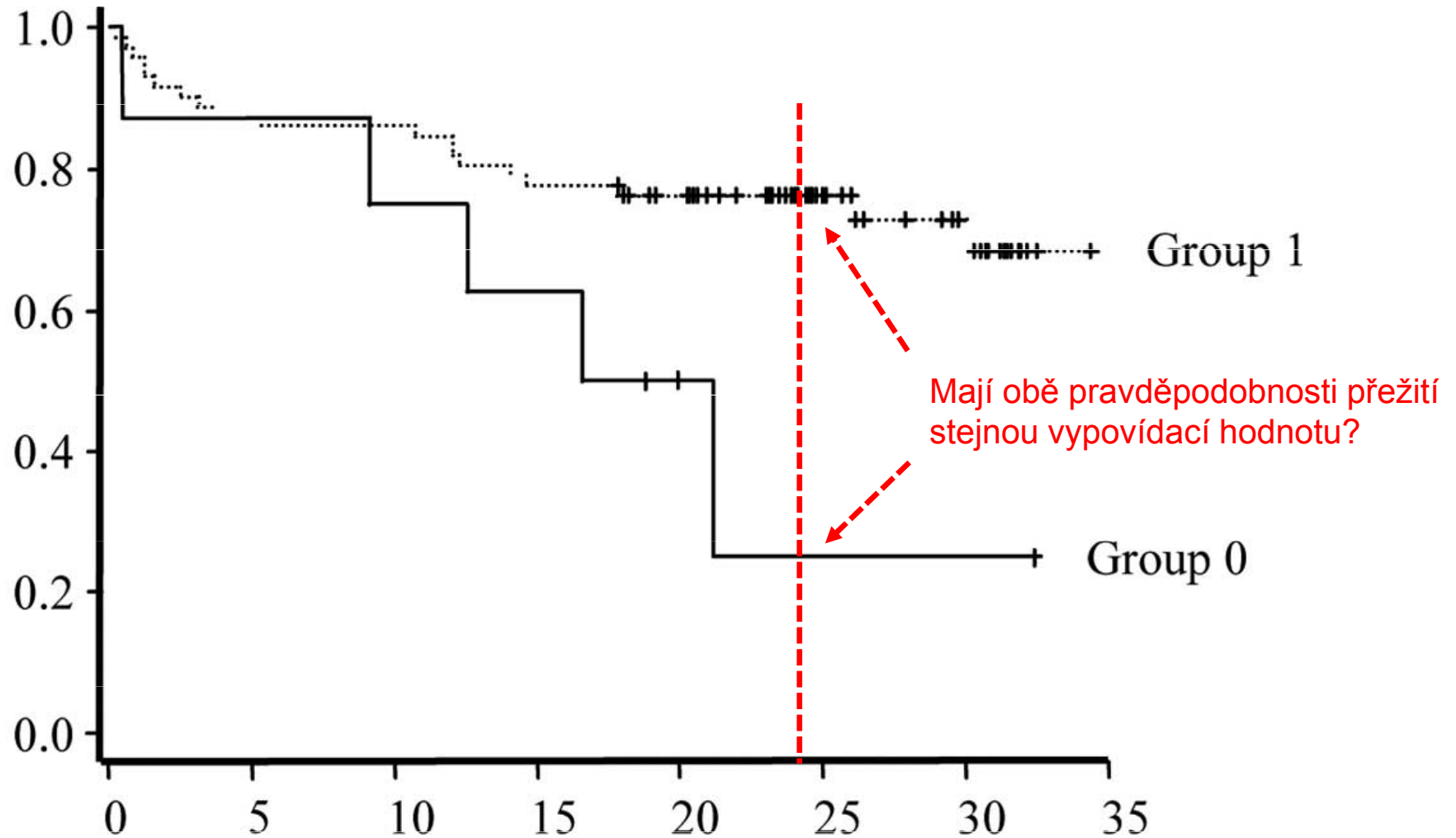
Intervalově specifický odhad přežití od času t_{i-1} do času t_i

Počet subjektů v riziku sledované události v čase t_i

- Výsledkem Kaplanova-Meierova odhadu je **schodovitá funkce s poklesem v časech sledované události**. Cenzorování odhad přežití nemění (mění ho pouze zprostředkovaně).



- Samotný bodový odhad pravděpodobnosti přežití je nedostatečný.

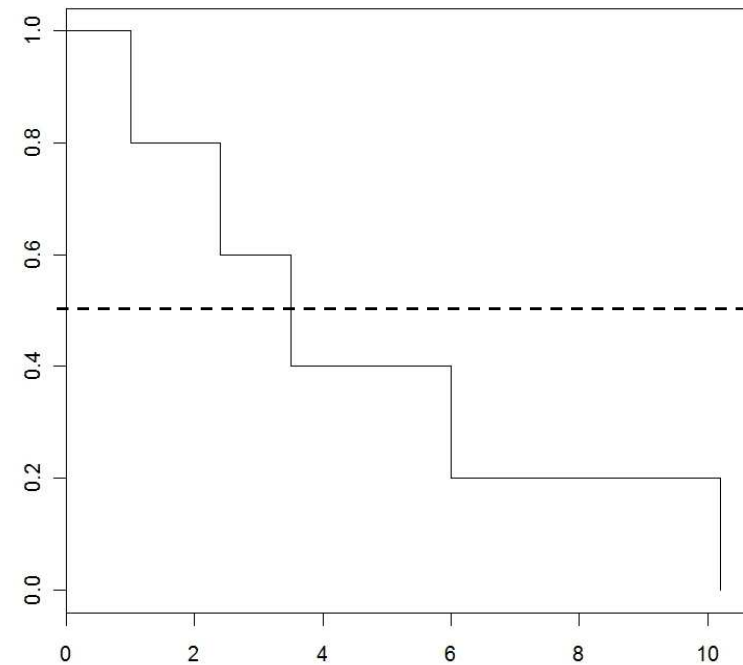


- Odhad mediánu přežití může být velmi ovlivněn cenzorováním časů přežití!
- Přesnost odhadu mediánu přežití souvisí s délkou sledování pacientů, **ale medián přežití a medián délky sledování nemusí být nutně stejné!**

Pacient	Čas sledování	Událost sledována
1	1,0 měsíce	Ano
2	2,4 měsíce	Ano
3	3,5 měsíce	Ano
4	6,0 měsíců	Ano
5	10,2 měsíců	Ano

**Medián délky sledování
= 3,5 měsíce**

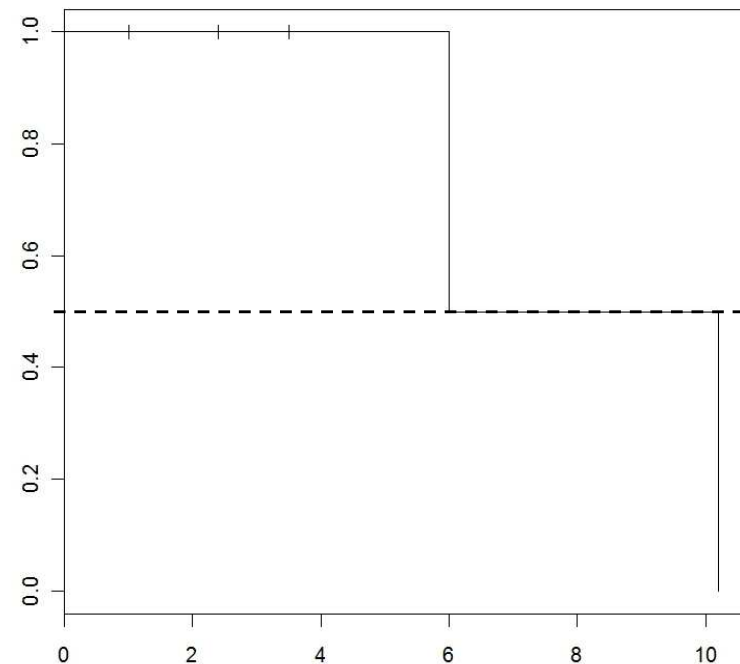
**Medián OS
= 3,5 měsíce**



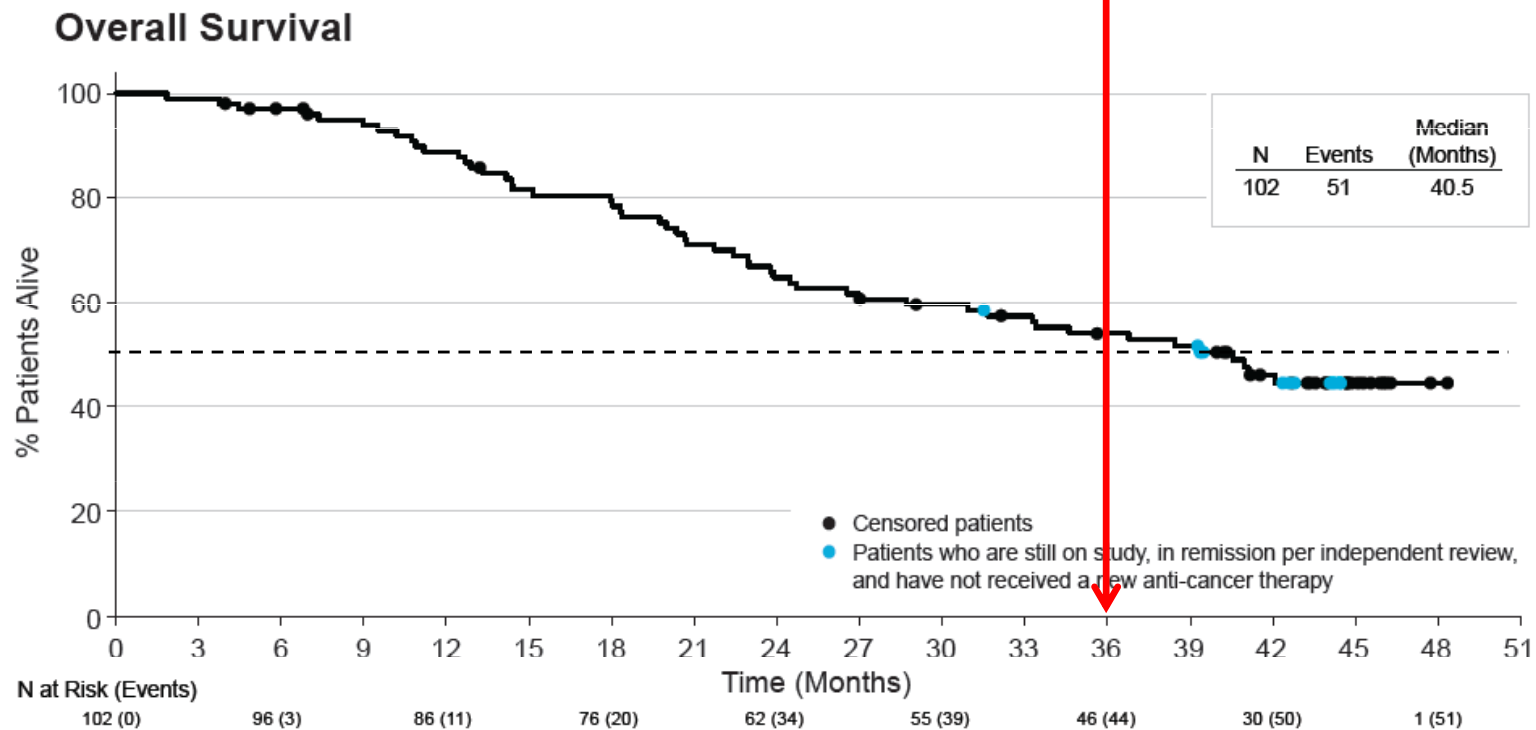
Pacient	Čas sledování	Událost sledována
1	1,0 měsíce	Ne (cenzorování)
2	2,4 měsíce	Ne (cenzorování)
3	3,5 měsíce	Ne (cenzorování)
4	6,0 měsíců	Ano
5	10,2 měsíců	Ano

Medián délky sledování
= 3,5 měsíce

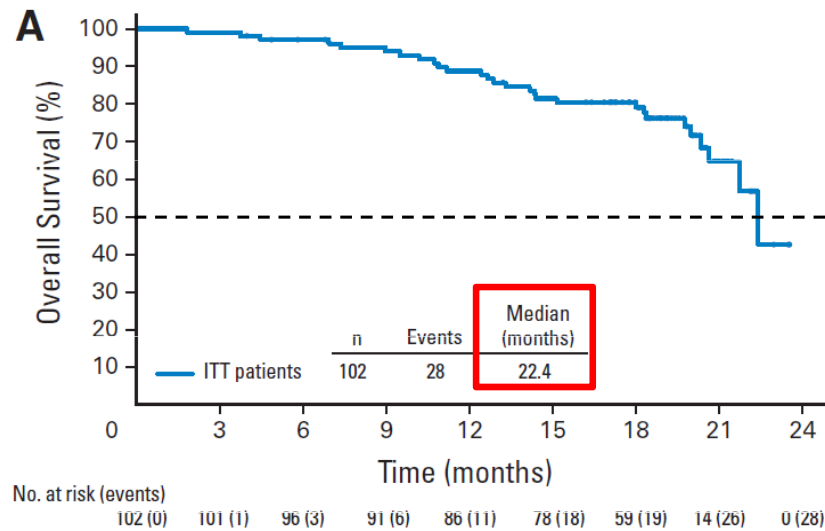
Medián OS
= 6,0 měsíců



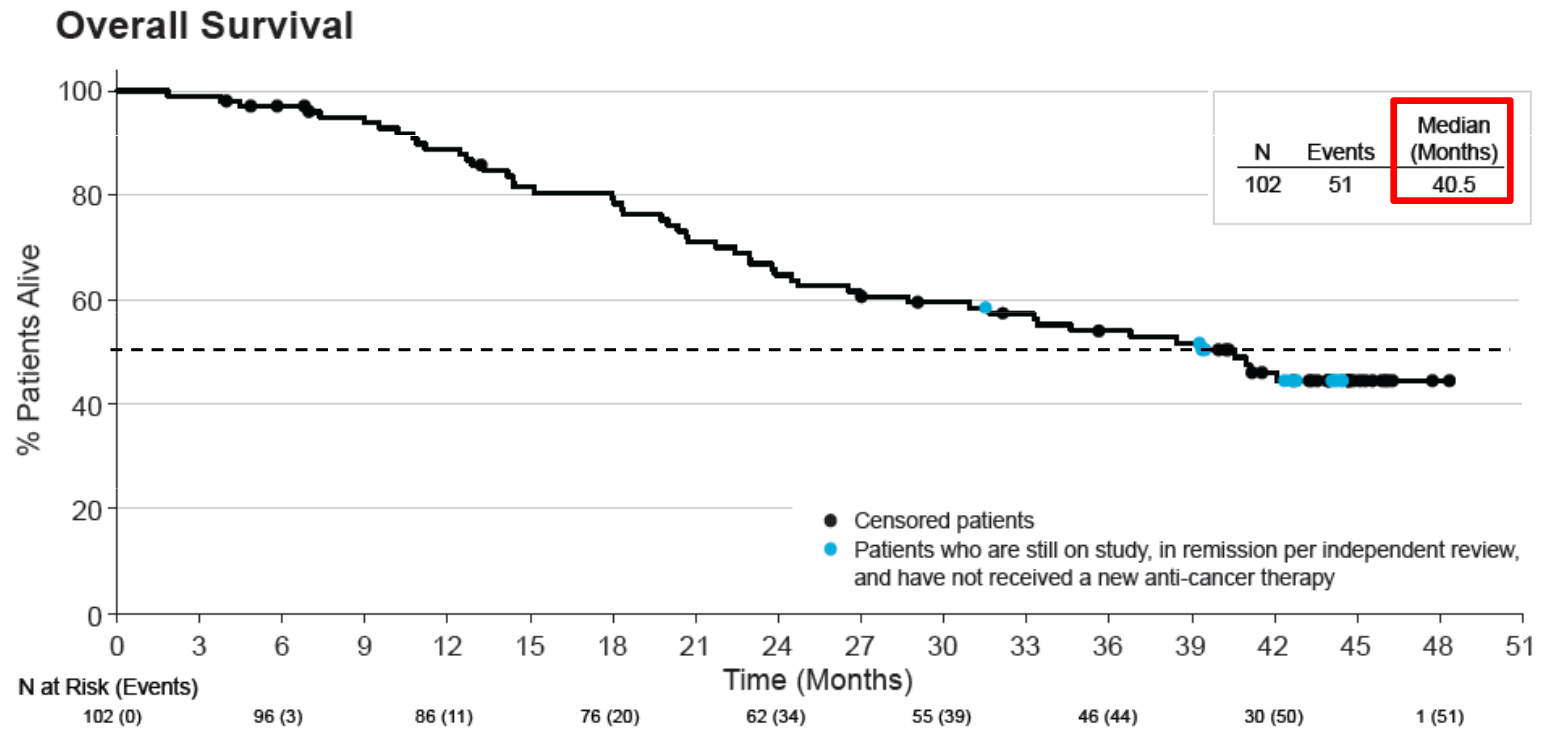
- Je tedy možné, že medián délky sledování byl 32,7 měsíce a zároveň 3leté OS = 0,54?



Výsledky 2012

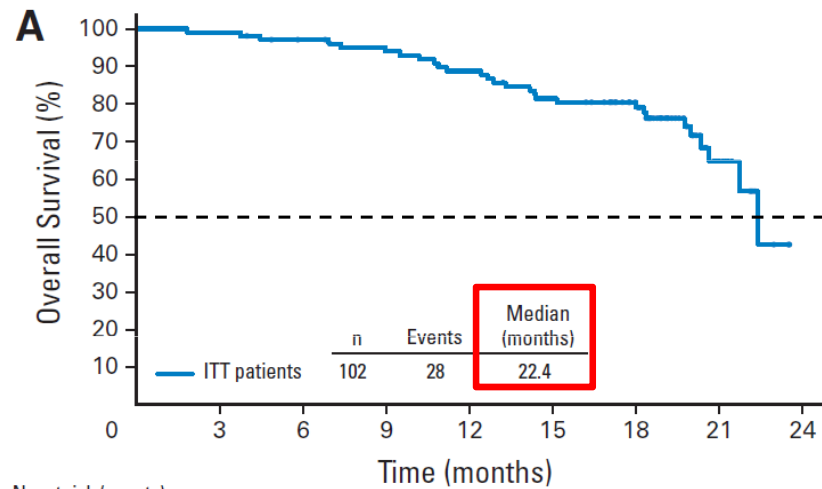


Výsledky 2013



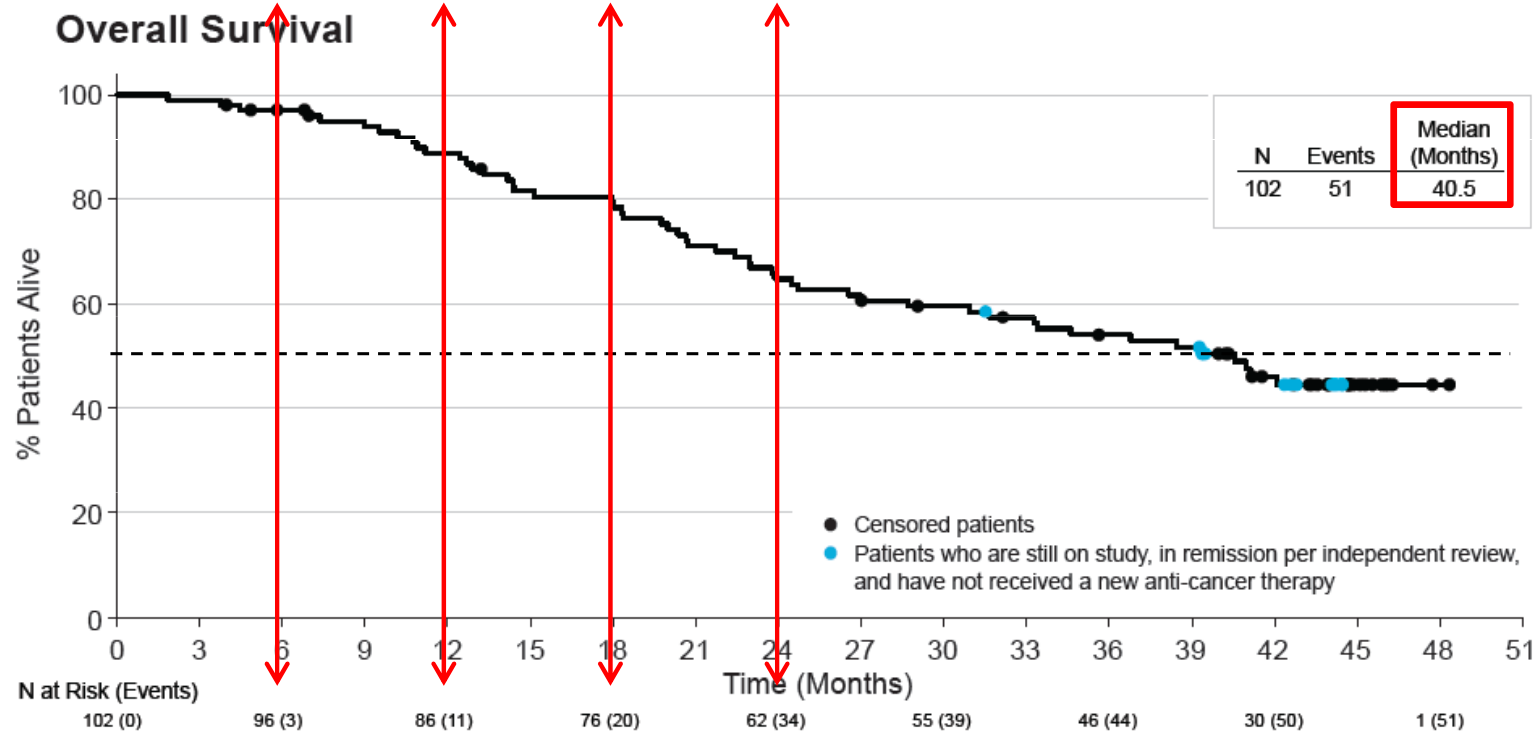
- I když medián OS a medián délky sledování nemusí být nutně stejné, medián OS je délkou sledování jednotlivých subjektů jednoznačně ovlivněn.
- **Kvalita odhadu OS dále úzce souvisí s počtem pacientů ve sledování (tzv. v riziku sledované události) v čase!**

Výsledky 2012



No. at risk (events)
102 (0) 101 (1) 96 (3) 91 (6) 86 (11) 78 (18) 59 (19) 14 (26) 0 (28)

Výsledky 2013



Vyjádření rizik ve čtyřpolní tabulce

Motivace

➔ Sledujeme souvislost věku matky a výskytu náhlého úmrtí kojence (SIDS).

Výsledky dány v tabulce:

SIDS	Věk matky		Celkem
	Do 25 let	25 a více let	
Ano	29	15	44
Ne	7301	11241	18542
Celkem	7330	11256	18586

➔ Pomocí Pearsonova chí-kvadrát nebo Fisherova exaktního testu můžeme rozhodovat o závislosti/nezávislosti dvou sledovaných veličin. Testy ale neumožňují tento vztah kvantifikovat.

➔ **Má-li to smysl a chceme-li kvantifikovat (rozhodovat o těsnosti této závislosti) můžeme použít tzv. **relativní riziko (RR)** a **poměr šancí (OR)**.**

Srovnávané skupiny

➡ Pomocí *RR* i *OR* můžeme srovnat pravděpodobnosti výskytu sledovaného jevu ve dvou různých skupinách:

➡ **1. skupina s pravděpodobností výskytu události P_1 :**

- ➡ experimentální skupina – např. léčená novou léčbou
- ➡ riziková skupina – např. hypertonici
- ➡ skupina s expozicí určitému faktoru – např. horníci

➡ **2. skupina s pravděpodobností výskytu události P_0 :**

- ➡ kontrolní skupina
- ➡ skupina bez expozice

Relativní riziko = Relative risk

- ➔ Výpočet relativního rizika (RR) umožňuje srovnat pravděpodobnosti výskytu sledovaného jevu ve dvou různých skupinách.
- ➔ 1. skupina – **experimentální nebo skupina s expozicí určitému faktoru**
- ➔ 2. skupina – **kontrolní nebo skupina bez expozice**

$$RR = \frac{\text{Pravděpodobnost výskytu jevu v 1. skupině (experimentální)}}{\text{Pravděpodobnost výskytu jevu ve 2. skupině (kontrolní)}} = \frac{P_1}{P_0}$$

Sledovaný jev	Skupina		Celkem
	Experimentální	Kontrolní	
Ano	a	b	$a + b$
Ne	c	d	$c + d$
Celkem	$a + c$	$b + d$	n



$$RR = \frac{P_1}{P_0} = \frac{\frac{a}{a+c}}{\frac{b}{b+d}}$$

Příklad – relativní riziko

➡ Sledujeme souvislost věku matky a výskytu náhlého úmrtí kojence (SIDS).

Výsledky dány v tabulce:

SIDS	Věk matky		Celkem
	Do 25 let	25 a více let	
Ano	29	15	44
Ne	7301	11241	18542
Celkem	7330	11256	18586

$$RR = \frac{P_1}{P_0} = \frac{\frac{a}{a+c}}{\frac{b}{b+d}} = \frac{\frac{29}{29+7301}}{\frac{15}{15+11241}} = 2,97$$



Riziko výskytu SIDS u dětí matek ve věku do 25 je téměř třikrát vyšší než u dětí matek rodičích ve vyšším věku.

Riziko vs. „šance“ (odds)

- ➔ **Riziko a pravděpodobnost** – odhad pravděpodobnosti vzniku onemocnění
- ➔ **Relativní riziko** – poměr dvou pravděpodobností
- ➔ **Šance** – poměr pravděpodobnosti výskytu jevu a výskytu opačného jevu

$$odds = \frac{P_1}{1 - P_1}$$

- ➔ nabývá hodnot mezi 0 a nekonečnem
- ➔ pokud kůň vyhraje s pravděpodobností 10%, jaká je jeho **šance** na výhru?

Poměr šancí = Odds ratio

- ➔ Poměr šancí (OR) je další charakteristikou, která umožňuje srovnat výskyt sledovaného jevu ve dvou různých skupinách.
- ➔ 1. skupina – **experimentální nebo skupina s expozicí určitému faktoru**
- ➔ 2. skupina – **kontrolní nebo skupina bez expozice**

$$OR = \frac{\frac{\text{Pravděpodobnost výskytu jevu v 1. skupině (experimentální)}}{1 - \text{Pravděpodobnost výskytu jevu v 1. skupině (experimentální)}}}{\frac{\text{Pravděpodobnost výskytu jevu ve 2. skupině (kontrolní)}}{1 - \text{Pravděpodobnost výskytu jevu ve 2. skupině (kontrolní)}}} = \frac{O_1}{O_0} = \frac{\frac{P_1}{1-P_1}}{\frac{P_0}{1-P_0}}$$

Sledovaný jev	Skupina		Celkem
	Experimentální	Kontrolní	
Ano	<i>a</i>	<i>b</i>	<i>a + b</i>
Ne	<i>c</i>	<i>d</i>	<i>c + d</i>
Celkem	<i>a + c</i>	<i>b + d</i>	<i>n</i>



$$OR = \frac{\frac{P_1}{1-P_1}}{\frac{P_0}{1-P_0}} = \frac{\frac{a}{c}}{\frac{b}{d}}$$

Příklad – odds ratio

➡ Sledujeme souvislost věku matky a výskytu náhlého úmrtí kojence (SIDS).

Výsledky dány v tabulce:



SIDS	Věk matky		Celkem
	Do 25 let	25 a více let	
Ano	29	15	44
Ne	7301	11241	18542
Celkem	7330	11256	18586

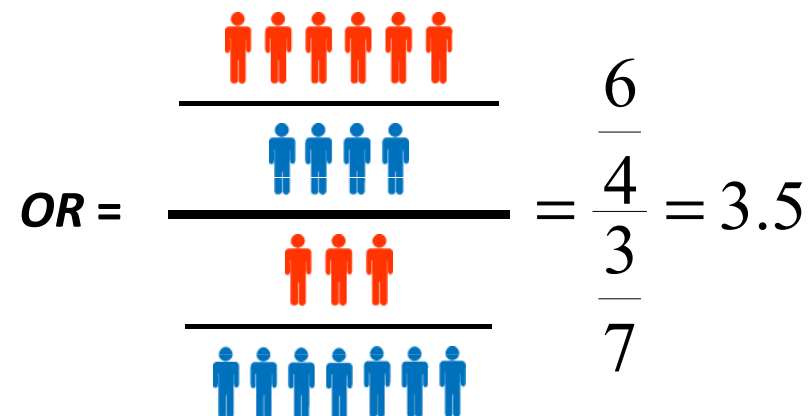
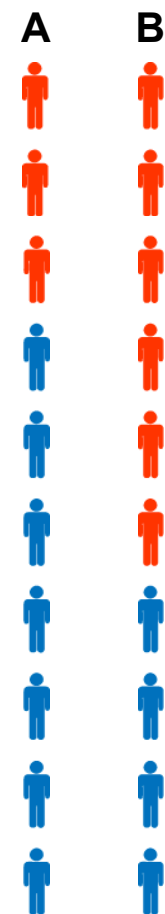
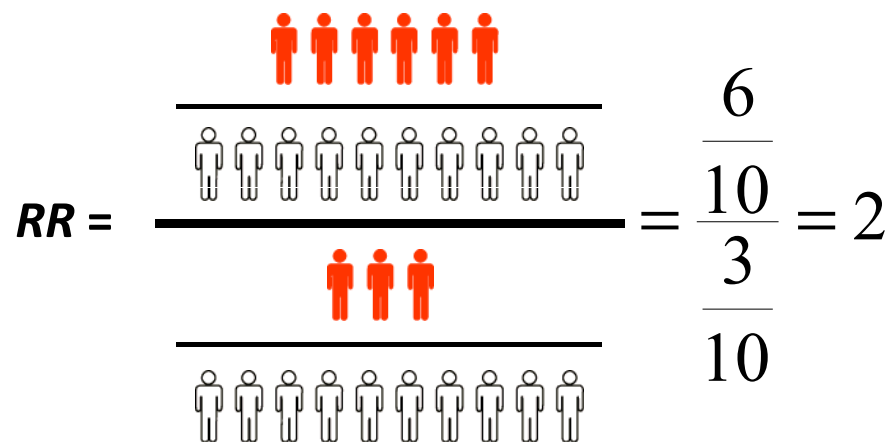
$$OR = \frac{\frac{P_1}{1-P_1}}{\frac{P_0}{1-P_0}} = \frac{\frac{a}{c}}{\frac{b}{d}} = \frac{\frac{29}{7301}}{\frac{15}{11241}} = 2,98$$



„Šance“ na výskyt SIDS u dětí matek ve věku do 25 je téměř třikrát vyšší než u dětí matek rodičích ve vyšším věku.

Grafické srovnání *RR* a *OR*

 Výskyt sledovaného jevu
 Bez výskytu sledovaného jevu



Umělý příklad – pití slazených nápojů

➡ Sledujeme vliv pití slazených nápojů na výskyt zubního kazu. Výsledky dány v tabulce:

Zubní kaz	Pití slazených nápojů		Celkem
	Ano	Ne	
Ano	34	19	53
Ne	16	31	47
Celkem	50	50	100

$$RR = \frac{\frac{a}{a+c}}{\frac{b}{b+d}} = \frac{\frac{34}{34+16}}{\frac{19}{19+31}} = 1,79$$

$$OR = \frac{\frac{a}{b}}{\frac{c}{d}} = \frac{\frac{34}{16}}{\frac{19}{31}} = 3,47$$

Komentáře k RR, OR

- ➔ hodnota relativního rizika leží mezi 0 a $1/P_0$
- ➔ pro běžné jevy nelze pozorovat vysoké hodnoty relativního rizika pokud je riziko v kontrolní skupině 66%, maximální RR je 1,5
- ➔ OR je obtížnější interpretovat
- ➔ může být vhodné konvertovat na RR, musíme ale znát riziko v kontrolní skupině

$$RR = \frac{OR}{1 - P_0(1 - OR)} \quad OR = \frac{RR(1 - P_0)}{1 - P_0RR}$$

- ➔ nevychází stejně, ale oba jsou validní ukazatele účinku
- ➔ **ALE POKUD SE NEJEDNÁ O VZÁCNÝ JEV, OR NELZE INTERPRETOVAT JAKO RR!!!**

Výhody a nevýhody *RR* a *OR*

➔ Nevýhoda *OR*:

➔ obtížná interpretace.

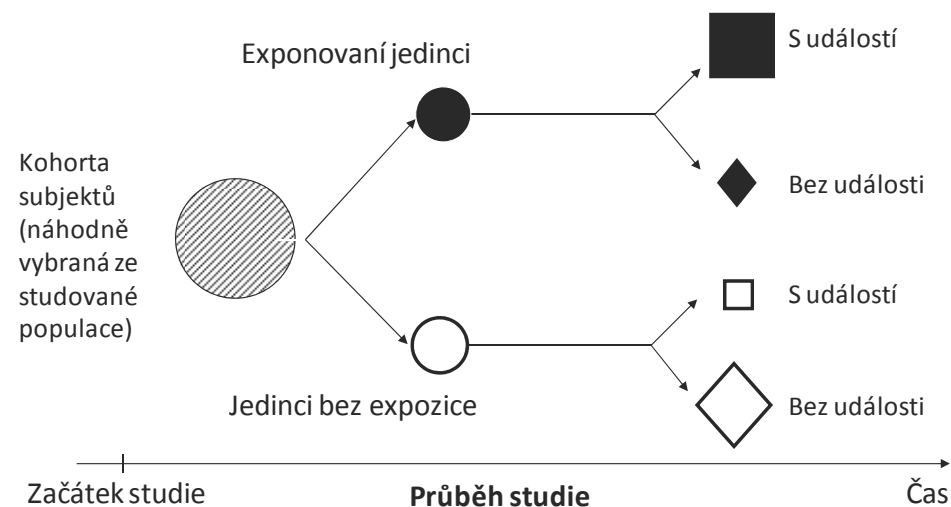
➔ Výhoda i nevýhoda *RR*:

➔ nezajímá ho samotná pravděpodobnost výskytu jevu, ale pouze jejich podíl → korektní použití *RR* je však pouze v případě, že pravděpodobnost výskytu jevu v kontrolní skupině je reprezentativní (není ovlivněna výběrem sledovaných subjektů).

Prospektivní a retrospektivní studie

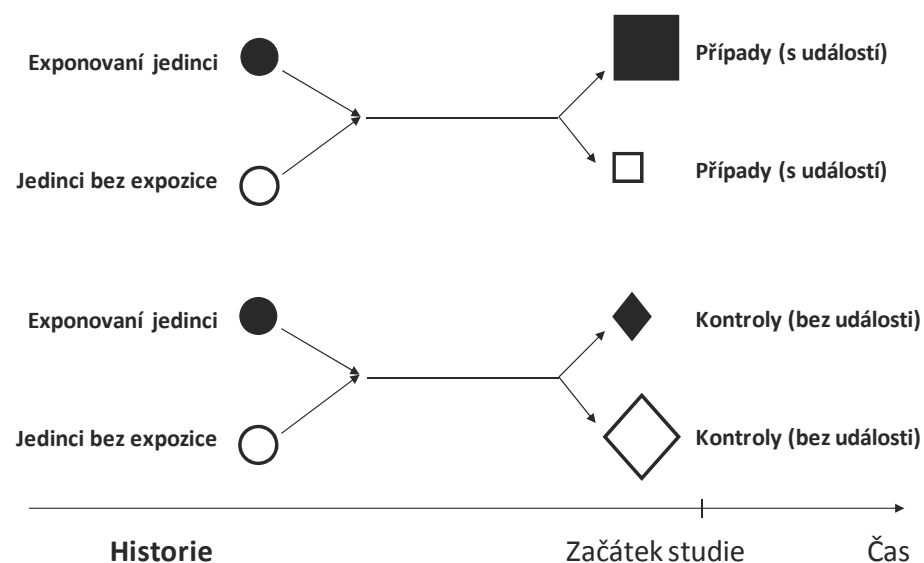
➡ **Prospektivní studie**

➡ U některých subjektů je rizikový faktor přítomen a u jiných ne → sledujeme v čase, zda se vyskytne událost.



➡ **Retrospektivní studie**

➡ U některých subjektů se událost vyskytla a u jiných ne → zpětně hodnotíme, zda se liší s ohledem na nějaký rizikový faktor.



Použití *RR* a *OR*

- ➡ **Prospektivní studie** – u některých subjektů je rizikový faktor přítomen a u jiných ne → sledujeme, zda se vyskytne událost.
- ➡ Zjištěná pravděpodobnost výskytu události v kontrolní skupině je reprezentativní, neboť prospektivně zařazujeme všechny pacienty
→ **korektní použití *RR*.**
- ➡ **Retrospektivní studie** – u některých subjektů se událost vyskytla a u jiných ne → zpětně hodnotíme, zda se liší s ohledem na nějaký rizikový faktor.
- ➡ Zjištěná pravděpodobnost výskytu události v kontrolní skupině není reprezentativní, neboť ji ovlivňujeme zpětným výběrem skupin subjektů.
→ **nekorektní použití *RR*.**
→ **korektní použití *OR*.**

Další způsoby vyjádření rozdílu rizika

➔ Relativní redukce rizika (RRR)

$$\text{RRR} = 1 - \text{RR} = 1 - \frac{\frac{\text{3 lidé}}{\text{10 lidí}}}{\frac{\text{5 lidé}}{\text{10 lidí}}} = 1 - \frac{3}{5} = 1 - 0.6 = 40\%$$

➔ Absolutní redukce rizika (ARR)

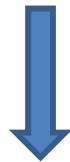
$$\text{ARR} = \frac{\text{5 lidé}}{\text{10 lidí}} - \frac{\text{3 lidé}}{\text{10 lidí}} = \frac{5}{10} - \frac{3}{10} = 0.2 = 20\%$$

Bez léčby S léčbou

Další způsoby vyjádření rozdílu rizika

- ➡ Počet pacientů, které je potřeba léčit, abychom zabránili výskytu jedné události – „**number needed to treat**“ (NNT).

ARR = 20% \longrightarrow Pro snížení počtu událostí o 20 je třeba léčit 100 pacientů.



$$\text{NNT} = \frac{1}{0,2} = \frac{100}{20} = 5$$

NNT = Pro snížení počtu událostí o 1 je třeba léčit 5 pacientů.

RIZIKOVÁ FUNKCE A POMĚR RIZIK V ANALÝZE PŘEŽITÍ

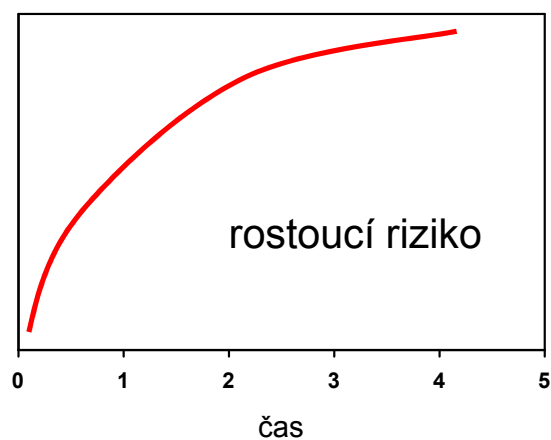
- **Riziková funkce** (*hazard function*) vyjadřuje intenzitu výskytu sledované události v čase t za podmínky, že subjekt přežil do času t :

$$h(t) = \lim_{\Delta t \rightarrow 0} \frac{1}{\Delta t} P(t < T \leq t + \Delta t | T > t).$$

- **Kumulativní rizikovou funkci** (*cumulative hazard function, integrated hazard*) získáme integrací rizikové funkce podle času:

$$H(t) = \int_0^t h(x) dx.$$

- Kumulativní riziková funkce odpovídá celkovému riziku výskytu sledované události od začátku sledování až do času t . Vzhledem k tomu, že se jedná o riziko a nikoliv o pravděpodobnost, není funkce $H(t)$ na rozdíl od funkce přežití $S(t)$ shora omezena číslem 1.



- Model **proporcionálních rizik** (*proportional hazards models*) :

$$h(t, \mathbf{x}_i) = h_0(t) \exp(x_{i1}\beta_1 + x_{i2}\beta_2 + \dots + x_{ip}\beta_p) = h_0(t) \exp(\mathbf{x}'_i \boldsymbol{\beta})$$

- Výraz $\exp(\mathbf{x}'_i \boldsymbol{\beta})$ vyjadřuje tzv. **poměr rizik** (*hazard ratio, HR*) daného subjektu vzhledem k subjektu se základním rizikem (tzv. referenční kategorii), který je definován pomocí vektoru vysvětlujících proměnných $\mathbf{x}_i = \mathbf{0}$.
- Obecně lze poměr rizik pro subjekty s vektory vysvětlujících proměnných \mathbf{x}_1 a \mathbf{x}_2 vyjádřit pomocí vztahu:

$$HR = \frac{h(t, \mathbf{x}_1)}{h(t, \mathbf{x}_2)} = \frac{h_0(t) \exp(\mathbf{x}'_1 \boldsymbol{\beta})}{h_0(t) \exp(\mathbf{x}'_2 \boldsymbol{\beta})} = \exp((\mathbf{x}_1 - \mathbf{x}_2)' \boldsymbol{\beta})$$

- Vektorem $\mathbf{x}_i = \mathbf{0}$ tak většinou označujeme **subjekty odpovídající referenční skupině pacientů**.

$$h(t, \mathbf{x}_i) = h_0(t) \exp(x_{i1}\beta_1 + x_{i2}\beta_2 + \dots + x_{ip}\beta_p) = h_0(t) \exp(\mathbf{x}'_i \boldsymbol{\beta})$$

- Vliv vysvětlujících proměnných na riziko výskytu sledované události je vyjádřen prostřednictvím jednotlivých regresních koeficientů, které udávají změnu v riziku výskytu sledované události spojenou se změnou hodnoty vysvětlující proměnné k .
- Regresní koeficienty přímo souvisí s pojmem poměr rizik:

$$HR = \frac{h(t, \mathbf{x}_1)}{h(t, \mathbf{x}_2)} = \frac{h_0(t) \exp(\mathbf{x}'_1 \boldsymbol{\beta})}{h_0(t) \exp(\mathbf{x}'_2 \boldsymbol{\beta})} = \exp((\mathbf{x}_1 - \mathbf{x}_2)' \boldsymbol{\beta})$$

- Jsou-li hodnoty všech ostatních proměnných stejné, pak koeficient β_k lze pomocí exponenciální transformace vyjádřit jako

$$\exp \beta_k = \frac{h(t, x_1, x_2, \dots, x_k + 1, \dots, x_p)}{h(t, x_1, x_2, \dots, x_k, \dots, x_p)}$$

- Hodnota regresního koeficientu B_k představuje hodnotu, o kterou se zvýší přirozený logaritmus rizikové funkce, pokud se hodnota k -té proměnné zvýší o jednu jednotku za předpokladu, že ostatní vysvětlující proměnné se nezmění.
- **Kladné znaménko** regresního koeficientu znamená, že **riziko sledované události je větší u pacienta s vyšší hodnotou** odpovídající vysvětlující proměnné.
- Naopak **záporný koeficient** nám říká, že má daná vysvětlující proměnná s vyšší hodnotou **protektivní účinek**, tzn. **riziko výskytu sledované události je nižší**.

Proměnná	Sledovaná kategorie	Koeficient beta	Poměr rizik (HR)
Věk	Nad 65 let	0,470	1,60
Léčba	Experimentální	-0,511	0,60

$$HR = \frac{h(t, x_1)}{h(t, x_2)} = \frac{h_0(t) \exp(x_1' \beta)}{h_0(t) \exp(x_2' \beta)} = \exp((x_1 - x_2)' \beta)$$

- Sledujme vliv **pohlaví** (muž) a **věku** (nad 65 let) na přežití pacientů. Kódování proměnných: muž = 1, žena = 0; věk nad 65 let = 1, věk pod 65 let = 0.
- Výsledek modelu: $\beta_1 = 0,405$; $\beta_2 = 0,693$.
- Rovnice pro poměr rizik: $\exp(\text{pohlaví} \cdot \beta_1 + \text{věk} \cdot \beta_2)$.

Pohlaví (1)	Věk (2)	Výpočet	Poměr rizik (HR)
Muž (kategorie 1)	Nad 65 let (kategorie 1)	$\exp(\text{pohlaví} \cdot \beta_1 + \text{věk} \cdot \beta_2)$	$\exp(0,405 + 0,693) = 3,0$
Muž (kategorie 1)	Pod 65 let (kategorie 0)	$\exp(\text{pohlaví} \cdot \beta_1 + \text{věk} \cdot \beta_2)$	$\exp(0,405) = 1,5$
Žena (kategorie 0)	Nad 65 let (kategorie 1)	$\exp(\text{pohlaví} \cdot \beta_1 + \text{věk} \cdot \beta_2)$	$\exp(0,693) = 2,0$
Žena (kategorie 0)	Pod 65 let (kategorie 0)	$\exp(\text{pohlaví} \cdot \beta_1 + \text{věk} \cdot \beta_2)$	$\exp(0) = 1$

- Je třeba otestovat, jak moc (zda statisticky významně) se regresní koeficient liší od nuly.
- Existují standardní statistické testy.
- Na **statistickou významnost na hladině významnosti $\alpha = 0,05$ % lze usuzovat i z 95% intervalu spolehlivosti.**

Proměnná	Studovaná kategorie	Poměr rizik (HR)	95% interval spolehlivosti
Věk	Nad 65 let	1,60	1,30 - 2,00
Léčba	Experimentální	0,60	0,45 - 0,72
Věk	Nad 65 let	1,60	0,80 - 7,40
Léčba	Experimentální	0,60	0,13 - 1,66



MASARYK UNIVERSITY
INSTITUTE OF BIostatISTICS AND ANALYSES

www.iba.muni.cz

Děkuji za pozornost

