



**ΕΘΝΙΚΟ ΜΕΤΣΟΒΙΟ ΠΟΛΥΤΕΧΝΕΙΟ**

**ΣΧΟΛΗ ΕΦΑΡΜΟΣΜΕΝΩΝ ΜΑΘΗΜΑΤΙΚΩΝ ΚΑΙ ΦΥΣΙΚΩΝ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ**

**ΤΟΜΕΑΣ ΜΑΘΗΜΑΤΙΚΩΝ**

**Διπλωματική Εργασία**

**Ανάλυση Επιβίωσης και το Μοντέλο Αναλογικής Διακινδύνευσης του Cox**

**ΕΠΙΜΗΘΕΑΣ ΣΤΑΥΡΟΣ**

**Επιβλέπων: Κουκουβίνος Χρήστος, Καθηγητής Ε.Μ.Π.**

**Αθήνα, Οκτώβριος 2012**



## ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Το μοντέλο αναλογικού κινδύνου του Cox είναι το πιο διαδεδομένο μοντέλο στην ανάλυση επιβίωσης και χρησιμοποιείται για την εύρεση της σχέσης μεταξύ μιας μεταβλητής που δηλώνει το χρόνο επιβίωσης ενός ατόμου και άλλων συμμεταβλητών. Οι παρατηρήσεις που εκφράζουν το χρόνο επιβίωσης του ατόμου μπορεί να είναι αποκομμένες ή και πλήρεις. Το μοντέλο του Cox μοντελοποιεί τη συνάρτηση κινδύνου σε σχέση με άλλες μεταβλητές και είναι ένα ημιπαραμετρικό μοντέλο. Η εκτίμηση των συντελεστών παλινδρόμησης επιτυγχάνεται μέσω της συνάρτησης μερικής πιθανοφάνειας όταν δεν υπάρχουν αποκομμένες παρατηρήσεις ή μέσω παραλλαγών αυτής όταν οι παρατηρήσεις είναι αποκομμένες.

Στα πρώτα τρία κεφάλαια αναπτύσσονται μέθοδοι που αφορούν την ανάλυση επιβίωσης γενικά, ενώ στα κεφάλαια 4 και 5 αναπτύσσεται το μοντέλο αναλογικού κινδύνου του Cox και κάποιες εφαρμογές του. Συγκεκριμένα, στο πρώτο κεφάλαιο γίνεται μια εισαγωγή στην ανάλυση επιβίωσης. Εισάγεται η έννοια της αποκοπής και δίνονται εκτιμήσεις των συναρτήσεων επιβίωσης. Στο δεύτερο κεφάλαιο αναπτύσσονται μη παραμετρικές μέθοδοι εκτίμησης των συναρτήσεων επιβίωσης και δίνονται εκτιμήσεις των συναρτήσεων επιβίωσης όταν υπάρχουν αποκομμένες παρατηρήσεις. Το θέμα του τρίτου κεφαλαίου είναι οι μη παραμετρικές μέθοδοι για τη σύγκριση καμπύλων επιβίωσης. Το μοντέλο του Cox αναπτύσσεται στο τέταρτο κεφάλαιο, όπως και η έννοια της μερικής πιθανοφάνειας. Αναπτύσσονται επίσης μέθοδοι για τη σύγκριση συναρτήσεων επιβίωσης βάση του μοντέλου αναλογικού κινδύνου του Cox, όπως και κάποιες επεκτάσεις του. Επιπλέον ασχολείται με μεθόδους που εξετάζουν αν ισχύει η υπόθεση της αναλογικότητας των κινδύνων όπως και με υπόλοιπα, που χρησιμοποιούνται για διάφορους ελέγχους που αφορούν την καταλληλότητα του μοντέλου. Στο τελευταίο κεφάλαιο, δίνονται δύο μελέτες οι οποίες χρησιμοποιούν το μοντέλο αναλογικής διακινδύνευσης του Cox, για την εξαγωγή συμπερασμάτων.

## ABSTRACT

The Cox proportional hazards model is one of the most used models in survival analysis for exploring the relevancy between a variable that shows the survival time of a person and other covariates. That particular observation of survival time of a person can be censored or uncensored. The Cox model modelizes the hazard function and it is a semi – parametric model. The regression coefficients are estimated by the partial likelihood function when there are not any censored observations and when the observations are censored through modifications of the partial likelihood.

In the first three chapters we see the methods that are related with survival analysis in general. In chapters 4 and 5 is all about the Cox proportional hazards model. Particularly, the first chapter is an introduction of survival analysis. It introduces the meaning of censoring and gives estimations of survival functions. In the second chapter is shown a non - parametric method of estimating survival functions and gives estimates of the survival function when there are censored observations. The subject of the third chapter is the non-parametric methods for the comparison of survival curves. The Cox model is developed in the fourth chapter, in addition to the concept of partial likelihood. Also, in the same chapter is developed the methods for comparing survival functions based on the proportional hazards model of Cox, as well as some extensions of the model. Finally there is an examination of methods to consider whether the assumption of proportionality of hazards is met, as well residuals, used for various checks on the suitability of the model. In the last chapter, there are two studies that used the Cox proportional hazard model and their conclusions.

## ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Η εκπόνηση της παρούσας διπλωματικής εργασίας πραγματοποιήθηκε υπό την επίβλεψη του Καθηγητή του Ε.Μ.Π., κ. Χρήστου Κουκουβίνου, τον οποίο θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά για τη δυνατότητα που μου έδωσε να ασχοληθώ με ένα θέμα το οποίο ανήκει στα ερευνητικά μου ενδιαφέροντα.

Ιδιαίτερες ευχαριστίες θα ήθελα να εκφράσω στην υποψήφιος διδάκτορες Χριστίνα Παρπούλα και Εμμανουήλ Ανδρουλάκη, για την πολύτιμη βοήθεια τους κατά τη διάρκεια εκπόνησης της διπλωματικής μου εργασίας.

Τέλος, αισθάνομαι την ανάγκη να ευχαριστήσω τους φίλους και συμφοιτητές μου, ιδιαίτερα την για την αμέριστη βοήθεια και τη συμπαράσταση τους.

Επιμηθέας Σταύρος

Αθήνα, 2012



ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1 – ΕΙΣΑΓΩΓΗ ΣΤΗΝ ΑΝΑΛΥΣΗ ΕΠΙΒΙΩΣΗΣ .....	9
1.1 Γενικά περί Ανάλυση Επιβίωσης .....	9
1.2 Αποκοπή Δεδομένων (Censoring) .....	10
1.3 Συναρτήσεις Χρόνου Επιβίωσης.....	13
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2 - ΜΗ ΠΑΡΑΜΕΤΡΙΚΕΣ ΜΕΘΟΔΟΙ ΓΙΑ ΤΗΝ ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΤΩΝ ΣΥΝΑΡΤΗΣΕΩΝ ΕΠΙΒΙΩΣΗΣ.....	21
2.1 Εκτιμήτρια Kaplan - Meier .....	21
2.1.1 Καμπύλη επιβίωσης .....	27
2.1.2 Διάμεσος χρόνος επιβίωσης (Median Survival Time) .....	27
2.1.3 Διαστήματα Εμπιστοσύνης της Εκτιμήτριας Kaplan – Meier .....	35
2.2 Πίνακες Επιβίωσης (Life Tables).....	36
2.2.1 Πίνακες Επιβίωσης Πληθυσμού (Population Life Tables) .....	37
2.2.2 Κλινικοί Πίνακες Επιβίωσης – Η Αναλογιστική μέθοδος ( Clinical Life Tables – The Actuarial method).....	38
2.3 Η Nelson – Aalen εκτιμήτρια της Αθροιστικής Συνάρτησης Διακινδύνευσης .....	41
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3 - ΜΗ ΠΑΡΑΜΕΤΡΙΚΕΣ ΜΕΘΟΔΟΙ ΓΙΑ ΤΗ ΣΥΓΚΡΙΣΗ ΚΑΜΠΥΛΩΝ ΕΠΙΒΙΩΣΗΣ .....	45
3.1. Σύγκριση Δύο Καμπυλών Επιβίωσης.....	45
3.1.1 Το Gehan’s generalized Wilcoxon Test.....	47
3.1.2 Το Cox - Mantel Test .....	48
3.1.3 Το Logrank Test.....	50
3.1.4 Peto and Peto’s generalized Wilcoxon test .....	53
3.1.5 Το Cox’s F-test.....	53
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4 – ΤΟ ΜΟΝΤΕΛΟ ΑΝΑΛΟΓΙΚΗΣ ΔΙΑΚΙΝΔΥΝΕΥΣΗΣ ΤΟΥ COX.....	57
4.1 Εισαγωγή .....	57
4.2 Ορισμός του μοντέλου Cox .....	58
4.3 Εκτίμηση των παραμέτρων του μοντέλου Cox .....	60
4.4 Έλεγχος Υποθέσεων.....	64
4.5 Επεκτάσεις του μοντέλου του Cox .....	65
4.5.1 Στρωματοποίηση .....	65
4.5.2 Χρονοεξαρτώμενες Μεταβλητές.....	68
4.6 Έλεγχοι της Υπόθεσης Αναλογικότητας Κινδύνων .....	72
4.6.1 Γραφικός Έλεγχος.....	72
4.6.2 Έλεγχος Βάσει των Ορισμένων Χρονοεξαρτόμενων Μεταβλητών .....	74

4.6.3 Έλεγχος Μέσω υπολοίπων .....	75
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5 – ΑΝΑΛΥΣΗ ΕΠΙΒΙΩΣΗΣ ΣΕ ΙΑΤΡΙΚΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ – ΕΦΑΡΜΟΓΗ ΤΟΥ ΜΟΝΤΕΛΟΥ ΤΟΥ COX.....	79
1. Πρωτοπαθές Μεταστατικό (σταδίου IV) Σάρκωμα του Ewing: Ανάλυση επιβίωσης σε 171 ασθενείς από τις μελέτες EICESS.....	79
2. Ανάλυση επιβίωσης μεταγγιζόμενων εμβρύων επηρεαζόμενων από Rhesus – αλλοανοσοποίηση .....	92
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ .....	103





## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1 - ΕΙΣΑΓΩΓΗ ΣΤΗΝ ΑΝΑΛΥΣΗ ΕΠΙΒΙΩΣΗΣ

### 1.1 Γενικά περί Ανάλυση Επιβίωσης

Με την *ανάλυση παλινδρόμησης (regression analysis)* εξετάζουμε τη σχέση μεταξύ δύο ή περισσότερων μεταβλητών με σκοπό την πρόβλεψη των τιμών της μίας, μέσω των τιμών της άλλης (ή των άλλων). Μερικές φορές όμως, μας ενδιαφέρει το πώς ένας παράγοντας κινδύνου επηρεάζει το χρόνο σε ένα συγκεκριμένο γεγονός. Επομένως σε αυτές τις περιπτώσεις, η ανάλυση παλινδρόμησης δεν είναι κατάλληλη.

Έτσι, για την ανάλυση δεδομένων τα οποία δεν μπορούν να επεξεργαστούν από τις συνηθισμένες στατιστικές μεθόδους δημιουργήθηκε η *ανάλυση επιβίωσης (survival analysis)*.

Η ανάλυση επιβίωσης αναφέρεται στην ανάλυση δεδομένων που αφορά τον χρόνο που μεσολάβησε μέχρι ένα συγκεκριμένο συμβάν. Αρχικά αναφερόταν στο χρόνο μέχρι την αποθεραπεία ή τον θάνατο ασθενών για αυτό και πήρε αυτό το όνομα. Παρόλα αυτά έχει εφαρμογές σε πολλούς τομείς όπως μηχανολογία και οικονομία.

Γενικότερα, η ανάλυση επιβίωσης σκοπό έχει την μοντελοποίηση του χρόνου. Οπότε, σε αυτό το πλαίσιο, ο θάνατος ή η αποτυχία θεωρείται ένα "συμβάν". Επομένως η ανάλυση επιβίωσης προσπαθεί να απαντήσει σε ερωτήματα όπως: ποιο είναι το ποσοστό του πληθυσμού που θα επιβιώσουν μετά από ένα ορισμένο χρονικό διάστημα; Είναι δυνατό πολλαπλές αιτίες θανάτου ή αποτυχίας να ληφθούν υπόψη; Πώς ιδιαίτερες συνθήκες επηρεάζουν τις πιθανότητες επιβίωσης ή αποτυχίας;

Σημαντικός ορισμός στην ανάλυση επιβίωσης είναι ο *χρόνος επιβίωσης (survival time)*. Αναφέρεται σε μια μεταβλητή που μετράει το χρόνο (ημέρες, εβδομάδες, μήνες, κλπ) που μεσολαβεί από τη στιγμή της έναρξης της παρακολούθησης ενός ατόμου (άνθρωπος, αντικείμενο, κλπ.), μέχρι τη στιγμή που το άτομο θα αντιμετωπίσει ένα ενδεχόμενο όπως πχ θάνατο, αποθεραπεία κλπ.

Ο χρόνος επιβίωσης χρήζει ιδιαίτερης μεταχείρισης για τον λόγο ότι περιορίζεται στο να είναι πάντα θετικός καθώς και στο ότι τα δεδομένα περιέχουν

*αποκομμένες (censored)* παρατηρήσεις. Αυτό συνήθως συμβαίνει επειδή τα άτομα μπορεί να εισέρχονται στη μελέτη σε διαφορετικούς χρόνους, με συνέπεια ο χρόνος παρακολούθησης μερικών ατόμων να μην είναι επαρκής ώστε να καταγραφεί ο χρόνος μέχρι την πραγματοποίηση του υπό μελέτη γεγονότος.

Αυτό που μας ενδιαφέρει στο χρόνο επιβίωσης είναι ο χαρακτηρισμός της κατανομής του χρόνου επιβίωσης, η σύγκριση αυτού του χρόνου μεταξύ διαφορετικών ομάδων καθώς και η μοντελοποίηση της σχέσης του χρόνου επιβίωσης σε σχέση με άλλες μεταβλητές.

## 1.2 Αποκοπή Δεδομένων (Censoring)

Όπως αναφέρθηκε, είναι δυνατό τα δεδομένα να περιέχουν αποκομμένες παρατηρήσεις. Αποκοπή δεδομένων έχουμε όταν η τιμή μιας μεταβλητής ή παρατήρησης είναι μερικώς γνωστή.

Σε γενικές γραμμές, αποκομμένες παρατηρήσεις προκύπτουν όταν η εξαρτημένη μεταβλητή που μας αφορά αντιπροσωπεύει το χρόνο σε ένα τερματικό γεγονός, και η διάρκεια της μελέτης είναι χρονικά περιορισμένη. Αν και η ιδέα αναπτύχθηκε στη βιοϊατρική έρευνα, οι αποκομμένες παρατηρήσεις μπορούν να συμβούν και σε άλλα είδη έρευνας. Για παράδειγμα, στις κοινωνικές επιστήμες που μελετούν την "επιβίωση" των γάμων ή τον κύκλο εργασιών σε οργανισμούς, στην οικονομία θα μπορούσαν να μελετούν την "επιβίωση" των νέων επιχειρήσεων ή την "επιβίωση" των προϊόντων όπως τα αυτοκίνητα κλπ.

Σε κάθε περίπτωση, μέχρι το τέλος της περιόδου που μελετάμε, κάποια «δείγματα» θα συνεχίσουν να είναι παντρεμένοι ή εξακολουθούν να εργάζονται στην ίδια εταιρεία. Ως εκ τούτου, τα εν λόγω δείγματα αποτελούν αποκομμένες παρατηρήσεις.

Συγκεκριμένα τώρα, στην ανάλυση επιβίωσης, έχουμε αποκομμένα δεδομένα όταν υπάρχουν παρατηρήσεις, των οποίων οι χρόνοι επιβίωσης δεν είναι ακριβείς. Έχουμε δηλαδή μερική πληροφορία για το χρόνο επιβίωσης ενός ατόμου αφού γνωρίζουμε μόνο ένα κάτω φράγμα του χρόνου επιβίωσης. Αν και δεν γνωρίζουμε τη διάρκεια ζωής ενός δείγματος, διαθέτουμε την πληροφορία ότι έχει ξεπεράσει τη χρονική διάρκεια κατά την οποία η μονάδα ήταν στο πείραμα.

## ΕΙΔΗ ΑΠΟΚΟΜΜΕΝΩΝ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ

Οι περισσότεροι τύποι των δεδομένων είναι «πλήρεις», που σημαίνει ότι η αξία του κάθε δείγματος είναι γνωστή. Ωστόσο, στην ανάλυση επιβίωσης, σε πειράματα με μέγιστο και ελάχιστο όριο ανίχνευσης ή σε πειράματα με παρατηρήσεις με μέγιστο διαθέσιμο χρόνο ή μόνο περιοδικό, είναι δυνατό να γνωρίζουμε μόνο ορισμένες παρατηρήσεις που ήταν πάνω από μια ορισμένη τιμή (δεξιά αποκομμένη), κάτω από μια ορισμένη τιμή (αριστερά αποκομμένη) ή μεταξύ δύο τιμών (αποκομμένο διάστημα). Επομένως διακρίνουμε τα πιο κάτω είδη αποκομμένων δεδομένων.

- Αριστερά Αποκοπή

Αυτά είναι δεδομένα για τα οποία γνωρίζουμε μόνο τη μέγιστη τιμή τους. Δηλαδή το μόνο που είναι γνωστό στην περίπτωση αυτή, είναι ότι ο χρόνος επιβίωσης  $T$ , είναι μικρότερος από ένα χρονικό διάστημα. Ο ακριβής χρόνος επιβίωσης δεν είναι γνωστός. Σε επιστημονικά πειράματα, για παράδειγμα, μπορεί να μην είμαστε σε θέση να μετρήσουμε κάποια ποσότητα γιατί είναι κάτω από το όριο ανίχνευσης (π.χ. συγκέντρωση χημικών).

- Αποκομμένο Διάστημα

Αυτά είναι δεδομένα για τα οποία γνωρίζουμε μόνο ότι βρίσκονται ανάμεσα σε ένα ορισμένο ελάχιστο και μέγιστο όριο. Αποκομμένο διάστημα συνήθως προκύπτει όταν έχουμε αναθέσει μετρήσεις σε κατηγορίες ή διαστήματα. Για παράδειγμα, μια έρευνα μπορεί να ρωτήσει ανθρώπους σε ποιο διάστημα κυμαίνεται το εισόδημα τους προσφέροντας πολλά συνεχόμενα διαστήματα, αντί να ρωτήσει το ακριβές ποσό του εισοδήματός τους. Κατά τη δοκιμή της αξιοπιστίας, για παράδειγμα, μπορεί μόνο να επιθεωρούν τις μονάδες κάθε  $T$  ώρα, άρα αν μια μονάδα αποτύχει, θα καταγράψει ότι απέτυχε στο διάστημα μεταξύ  $nT$  και  $(n + 1) T$  ώρα.

- Δεξιά Αποκοπή

Είναι η πιο συνηθισμένη μορφή αποκοπής. Στην περίπτωση αυτή, ο χρόνος επιβίωσης  $T$ , είναι μεγαλύτερος από το χρόνο που διαρκεί η μελέτη. Δηλαδή, δεν

γνωρίζουμε τον ακριβή χρόνο επιβίωσης του  $n$ -οστού ατόμου, γνωρίζουμε μόνο ότι ο χρόνος επιβίωσης του ανήκει σε ένα διάστημα με κατώτατο όριο το χρόνο που διαρκεί η μελέτη. Παρατηρείται σε περιπτώσεις όπου ένα άτομο χάνεται ή αποσύρεται από την παρακολούθηση, ή ακόμη όταν η μελέτη τερματίζεται σε ένα προκαθορισμένο χρόνο.

Υπάρχουν δύο βασικοί μηχανισμοί αποκοπής παρατηρήσεων, ανεξάρτητοι της διάρκειας ζωής της μονάδας:

➤ Αποκοπή τύπου I (Type I censoring):

Η παρακολούθηση των μονάδων γίνεται για ένα συγκεκριμένο χρονικό διάστημα. Θα γνωρίζουμε την ακριβή διάρκεια ζωής αν αυτή είναι μικρότερη από το προκαθορισμένο χρονικό διάστημα. Διαφορετικά, γνωρίζουμε ότι η διάρκεια ζωής έχει ξεπεράσει αυτό το χρονικό διάστημα. Ο προκαθορισμένος χρόνος παρακολούθησης λέγεται χρόνος αποκοπής.

➤ Αποκοπή τύπου II (Type II censoring):

Η παρακολούθηση του πειράματος διακόπτεται όταν πλέον καταστραφεί συγκεκριμένος αριθμός μονάδων. Αντίθετα με την αποκοπή τύπου I, εδώ, η διάρκεια παρακολούθησης είναι τυχαία.

• Πλήρη Δεδομένα

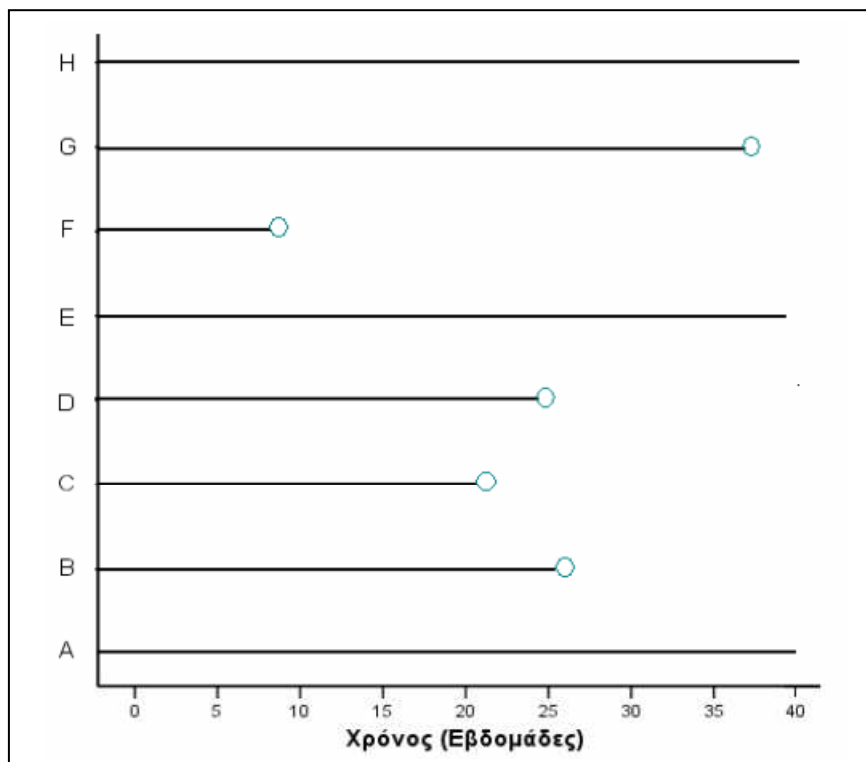
Πλήρη στοιχεία ή δεδομένα είναι τα στοιχεία που η αξία της κάθε μονάδας του δείγματος παρατηρείται είτε είναι γνωστή. Τα πλήρη δεδομένα είναι πολύ πιο εύκολο να επεξεργαστούν από ότι τα αποκομμένα δεδομένα.

*Η αποκοπή δεδομένων παίζει σπουδαίο ρόλο στις βιοϊατρικές εφαρμογές και περιέχει πληροφορίες σημαντικές για τις μελέτες ανάλυσης επιβίωσης που διαφορετικά θα χάναμε αν τις αποκλείαμε από τη βάση δεδομένων μας.*

### Παράδειγμα

Θεωρούμε 8 ποντίκια (A,B,C,D,E,F,G,H) που υποβάλλονται σε διαδικασία καρκινογένεσης με εμβολιασμό καρκινικών κυττάρων την ίδια χρονική στιγμή. Μας ενδιαφέρει ο χρόνος που απαιτείται για την ανάπτυξη όγκου προκαθορισμένου μεγέθους. Ο ερευνητής αποφασίζει να τερματίσει το πείραμα μετά από 40 εβδομάδες ( $u=40$ ).

Από το σχήμα, βλέπουμε ότι οι ποντικοί B, C, D, F και G ανέπτυξαν όγκο στους χρόνους 25, 22, 24, 8 και 38 αντίστοιχα (οι χρόνοι αυτοί είναι οι χρόνοι αποτυχίας), ενώ οι ποντικοί



A,E και H δεν ανέπτυξαν όγκο κατά τη διάρκεια της μελέτης, άρα οι χρόνοι επιβίωσης τους δεν είναι γνωστοί. Έτσι, τα δεδομένα επιβίωσης είναι 40+, 25, 22, 24, 40+, 8, 38 και 40+ εβδομάδες. Τα αποκομμένα δεδομένα στην περίπτωση αυτή είναι τύπου I.

### 1.3 Συναρτήσεις Χρόνου Επιβίωσης

Η κατανομή των χρόνων επιβίωσης, χαρακτηρίζεται από 2 συναρτήσεις, τη συνάρτηση επιβίωσης (*Survival Function*) και τη συνάρτηση κινδύνου (*Hazard Function*). Συχνά χρησιμοποιείται και η συνάρτηση πυκνότητας πιθανότητας (*Probability Density Function*). Στην πράξη, οι τρεις αυτές συναρτήσεις μπορούν να χρησιμοποιηθούν για να επεξηγήσουν διαφορετικές όψεις των δεδομένων.

Έστω  $T$  η διάρκεια ζωής, συνεχής τυχαία μεταβλητή με σ.π.π.  $f(t), t \geq 0$ . Ορίζουμε τη συνάρτηση κατανομής (σ.κ.) ως

$$F(t) = P[T \leq t] = \int_0^t f(u) du$$

A. Συνάρτηση Επιβίωσης:

Ορίζεται ως η πιθανότητα η διάρκεια ζωής να είναι μεγαλύτερη ενός χρόνου  $t$ . Συμβολίζεται με  $S(t)$ .

Άρα:

$$S(t) = P(\text{διάρκεια ζωής μεγαλύτερη του } t) = P(T > t) = 1 - F(t) \\ = \int_0^{\infty} f(u) du$$

Η συνάρτηση επιβίωσης είναι μη αρνητική και φθίνουσα συνάρτηση του  $t$  με  $S(0) = 1$  και  $S(\infty) = 0$ . Η γραφική παράσταση της  $S(t)$  συναρτήσεως του  $T$  είναι γνωστή ως καμπύλη επιβίωσης και είναι πολύ σημαντική στην ανάλυση δεδομένων χρόνου επιβίωσης.

Η συνάρτηση πυκνότητας πιθανότητας της τυχαίας μεταβλητής  $T$  βρίσκεται ως

$$f(t) = \frac{d}{dx} F(t) = -\frac{d}{dx} S(t)$$

και η καμπύλη της  $f(t)$  λέγεται καμπύλη πυκνότητας ενώ η αναμενόμενη διάρκεια ζωής (μέσος χρόνος επιβίωσης) βρίσκεται ως

$$\mu = E(t) = \int_0^{\infty} t f(t) dt = - \int_0^{\infty} t \frac{d}{dx} S(t) dt = \int_0^{\infty} S(t) dt$$

B. Συνάρτηση Διακινδύνευσης:

Συμβολίζεται με  $h(t)$  και εκφράζει την τάση προς διακοπή ενός αντικειμένου στο χρονικό διάστημα  $(t, t + \delta t)$  με δεδομένη την επιβίωση του μέχρι τη χρονική στιγμή  $t$ .

Ορίζεται η συνάρτηση διακινδύνευσης ως εξής:

$$h(t) = \lim_{\delta t \rightarrow 0} \left( \frac{P[t < T \leq t + \delta t | T > t]}{\delta t} \right)$$

Από τον ορισμό όμως της δεσμευμένης πιθανότητας έχουμε ότι:

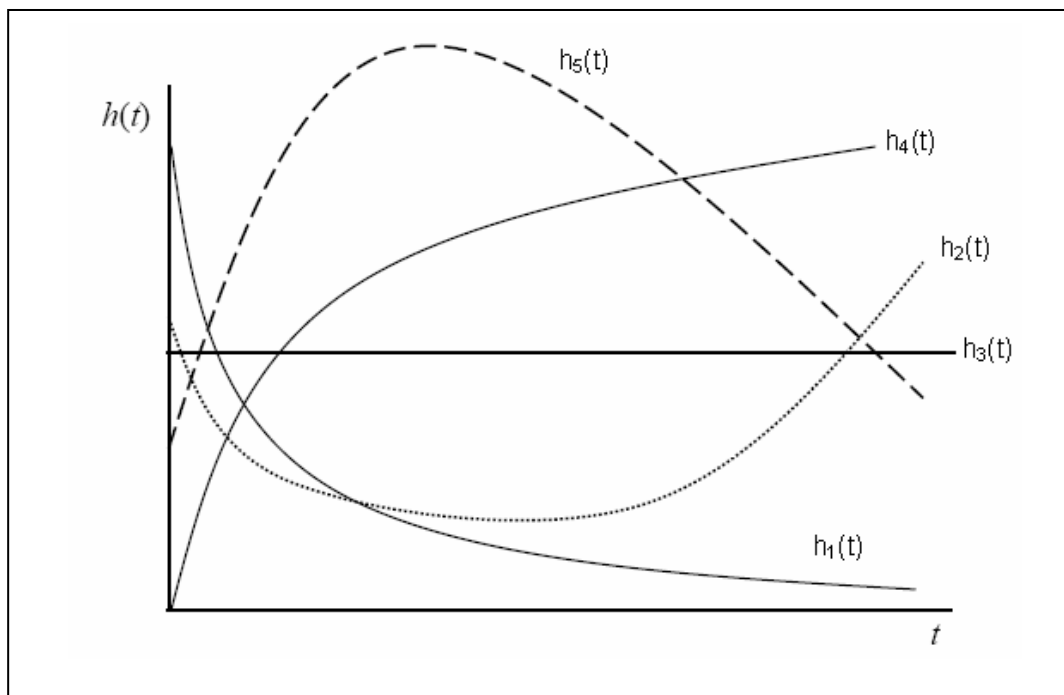
$$P[t < T \leq t + \delta t | T > t] = \frac{P[t < T \leq t + \delta t]}{P[T > t]} = \frac{S(t) - S(t + \delta t)}{S(t)}$$

Άρα η συνάρτηση διακινδύνευσης γράφεται ως:

$$h(t) = \lim_{\delta t \rightarrow 0} \left( \frac{S(t) - S(t + \delta t)/S(t)}{\delta t} \right) = \frac{f(t)}{S(t)}$$

εκφράζοντας δηλαδή το στιγμιαίο ρυθμό διακοπής. Επιπλέον η ποσότητα  $h(t)\delta t$  είναι προσεγγιστικά η πιθανότητα θανάτου ενός ατόμου στο διάστημα  $[t, t + \delta t)$ , γνωρίζοντας ότι το άτομο έχει επιβιώσει μέχρι τη χρονική στιγμή  $t$ .

Παραδείγματα συναρτήσεων κινδύνου



Οι τρεις συναρτήσεις επιβίωσης είναι μαθηματικά ισοδύναμες. Αν δοθεί μία από αυτές, τότε μπορούμε να βρούμε τις άλλες δύο.

Ήδη είδαμε ότι ισχύει

$$h(t) = \frac{f(t)}{S(t)}$$

Επειδή η συνάρτηση πυκνότητας πιθανότητας οποιασδήποτε κατανομής είναι ίση με την παράγωγο της συνάρτησης κατανομής της, έχουμε ότι:



$$f(t) = \frac{d}{dx} F(t) = -\frac{d}{dx} S(t)$$

$$\text{Άρα } h(t) = \frac{1}{S(t)} \left(-\frac{d}{dx} S(t)\right) \text{ ή ισοδύναμα } h(t) = -\frac{d}{dx} \ln S(t)$$

Ολοκληρώνοντας την πιο πάνω στο  $[0, t]$  με  $S(0) = 1$ , έχουμε:

$$H(t) = -\ln S(t) \quad \text{ή} \quad S(t) = e^{-H(t)}$$

$$\text{και } f(t) = h(t)e^{-H(t)}.$$

### Παράδειγμα

Θέλουμε να βρούμε και να σχεδιάσουμε την εκτιμώμενη συνάρτηση επιβίωσης, την εκτιμώμενη συνάρτηση κινδύνου και την εκτιμώμενη συνάρτηση πυκνότητας. Τα δεδομένα είναι ομαδοποιημένα και επειδή είναι πλήρη μπορούν να χρησιμοποιηθούν οι σχέσεις που δόθηκαν προηγουμένως. Ακολουθεί ένα μέρος των δεδομένων.

Χρονικό Διάστημα	0-1	1-2	2-3	3-4	4-5	5-6	6-7	7-8	8-9	9
Ζωντανά άτομα στο διάστημα $i$	1100	860	680	496	358	240	180	128	84	52
Θάνατοι στο διάστημα $i$	240	180	184	138	118	60	52	44	32	28
Χρονιά	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9

Στην πρώτη σειρά δίνεται το χρονικό διάστημα της παρακολούθησης. Οι χρονιές είναι χωρισμένες σε διαστήματα πλάτους 1 το κάθε ένα. Το 0 συμβολίζει την πρώτη χρονιά που άρχισε η παρακολούθηση. Δημιουργήθηκε μία επιπλέον σειρά, η τέταρτη που έχει τα κάτω άκρα των διαστημάτων. Στη δεύτερη σειρά δίνεται ο αριθμός των ζωντανών ατόμων στην αρχή του αντίστοιχου διαστήματος ενώ στην τρίτη σειρά υπάρχει ο αριθμός των ατόμων που πέθαναν στο αντίστοιχο χρονικό διάστημα.

Όταν δεν υπάρχουν αποκομμένες παρατηρήσεις, η συνάρτηση επιβίωσης εκτιμάται ως η αναλογία των ασθενών που επιβιώνουν για χρόνο μεγαλύτερο του  $t$ . Δηλαδή

$$\hat{S}(t) = \frac{\text{αρ. ατόμων που επιβιώνουν για χρόνο μεγαλύτερο του } t}{\text{συνολικός αριθμός ατόμων}}$$

Επομένως για το πρώτο χρονικό διάστημα, 0-1, έχουμε  $\widehat{S}(0) = \frac{1100}{1100} = 1$ , για το δεύτερο  $\widehat{S}(1) = \frac{860}{1100} = 0.7818$  κλπ.

Για την εκτίμηση της συνάρτησης κινδύνου θα χρησιμοποιήσουμε τη σχέση

$$\widehat{h}^*(t) = \frac{\text{αρ. ατόμων που αποτυγχάνουν ανά μονάδα χρόνου στο διάστημα}}{(\text{αρ. ατόμων που επιβιώνουν μέχρι το } t) - \frac{1}{2}(\text{αρ. αποτυχιών στο διάστημα})}$$

Για το πρώτο χρονικό διάστημα, έχουμε:  $\widehat{h}(0) = \frac{240}{1100 - \frac{1}{2} * 240} = 0.2449$ , για το

δεύτερο  $\widehat{h}(1) = \frac{180}{1100 - \frac{1}{2} * 180} = 0.2338$  κλπ.

Για την εκτίμηση της συνάρτησης κινδύνου θα χρησιμοποιήσουμε τη σχέση

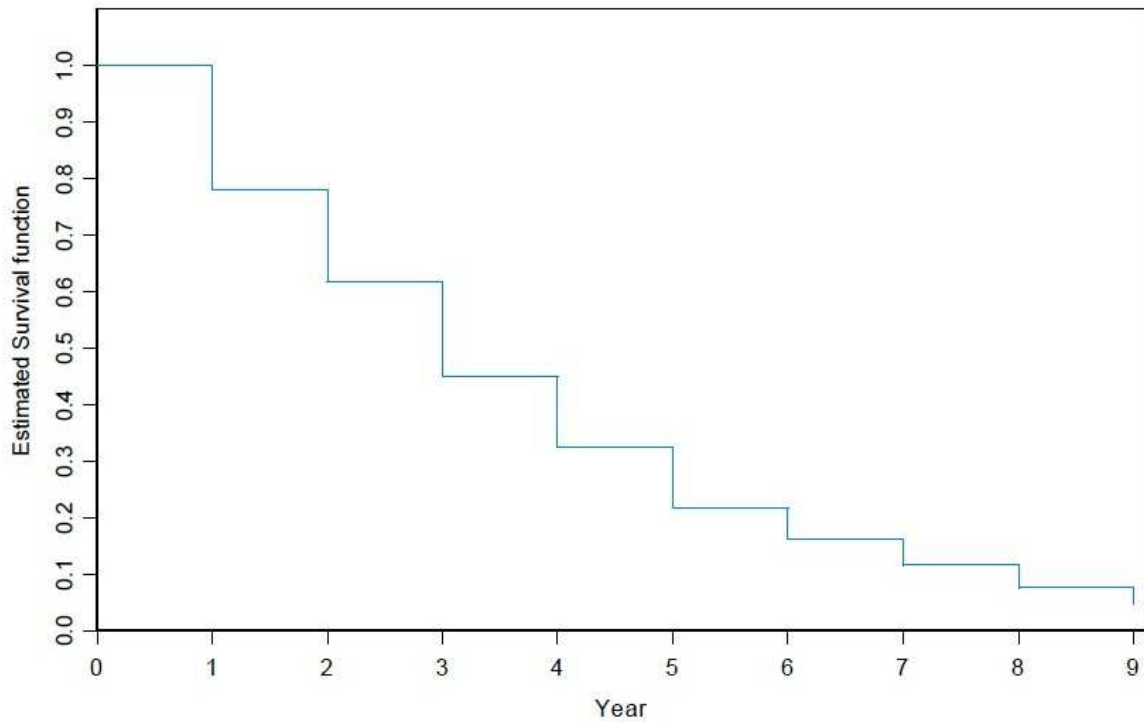
$$\widehat{f}(t) = \frac{\text{αρ. ατόμων που αποτυγχάνουν στο διάστημα που ξεκινά στο χρόνο } t}{(\text{συνολικός αριθμός ατόμων}) * (\text{πλάτος διαστήματος})}$$

Για το πρώτο χρονικό διάστημα, έχουμε:  $\widehat{f}(0) = \frac{240}{1100} = 0.2182$ , για το δεύτερο

$\widehat{f}(1) = \frac{180}{1100} = 0.1636$  κλπ.

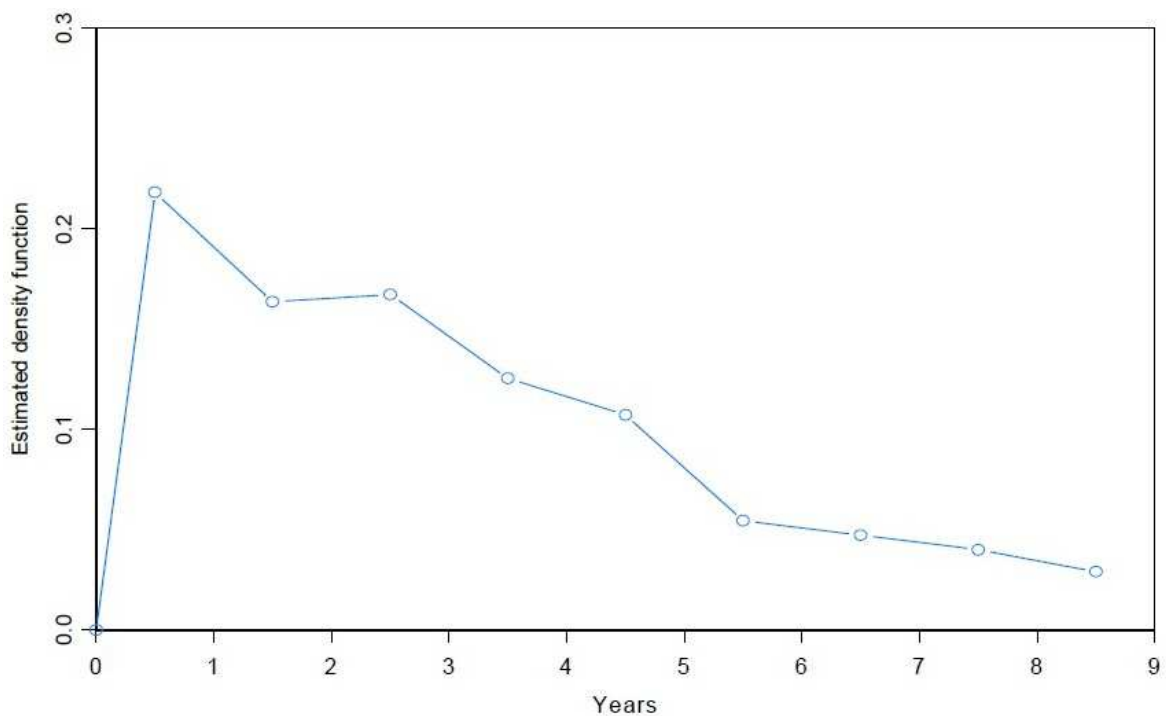
Με τη χρήση κατάλληλων προγραμμάτων προκύπτουν οι  $\widehat{S}(t)$ ,  $\widehat{h}^*(t)$  και  $\widehat{f}(t)$ .

Χρονικό Διάστημα	$\widehat{S}(t)$	$\widehat{h}^*(t)$	$\widehat{f}(t)$
0-1	1	0.2182	0.2449
1-2	0.7818	0.1637	0.2338
2-3	0.6182	0.1673	0.3129
3-4	0.4509	0.1255	0.3232
4-5	0.3255	0.1073	0.3946
5-6	0.2182	0.0545	0.2857
6-7	0.1636	0.0473	0.3377
7-8	0.1164	0.04	0.4151
8-9	0.0764	0.0291	0.4706
9	0	----	----

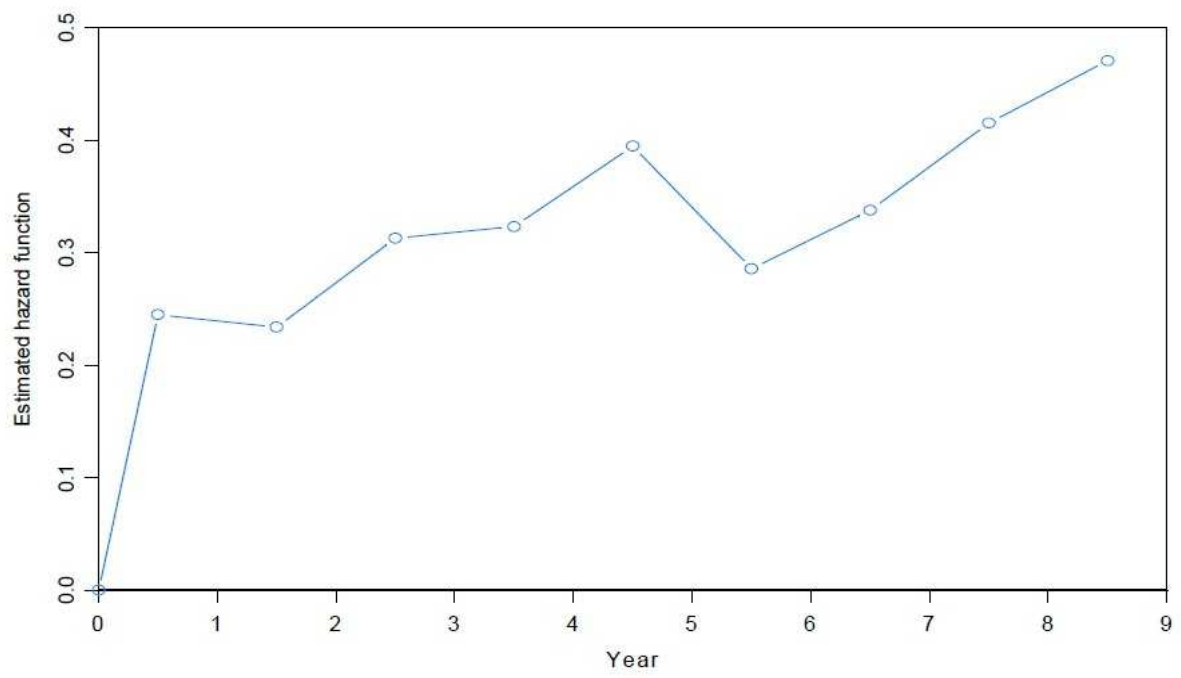


Από το διάγραμμα της  $\widehat{S}(t)$ , για  $\widehat{S}(t) = 0.5$ , φαίνεται ότι ο μέσος χρόνος επιβίωσης είναι περίπου 3 χρόνια. Οι εκτιμώμενες συναρτήσεις πιθανότητας και κινδύνου σχεδιάζονται στα μέσα κάθε χρονικού διαστήματος.

Από το διάγραμμα της  $\widehat{f}(t)$  βλέπουμε ότι η μεγαλύτερη συχνότητα θανάτων παρατηρείται στο χρονικό διάστημα 0-1, ενώ από το διάγραμμα της  $\widehat{h}^*(t)$  βλέπουμε ότι η συνάρτηση κινδύνου έχει μια αυξητική τάση, εκτός στο διάστημα 5-6 όπου μειώνεται, αλλά αμέσως μετά συνεχίζει την αυξητική της τάση.



Διάγραμμα  $\widehat{f}(t)$



Διάγραμμα  $\hat{h}^*(t)$



## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2 - ΜΗ ΠΑΡΑΜΕΤΡΙΚΕΣ ΜΕΘΟΔΟΙ ΓΙΑ ΤΗΝ ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΤΩΝ ΣΥΝΑΡΤΗΣΕΩΝ ΕΠΙΒΙΩΣΗΣ

Στο κεφάλαιο αυτό, κάνουμε λόγο για τις μεθόδους εκτίμησης των τριών συναρτήσεων επιβίωσης που αναπτύξαμε στο προηγούμενο κεφάλαιο, για αποκομμένα δεδομένα. Η χρήση αρχικά, μη παραμετρικών μεθόδων για ανάλυση δεδομένων γίνεται λόγω του ότι είναι πιο εύκολες τόσο στην εφαρμογή τους όσο και στην κατανόηση τους. Επιπλέον είναι περισσότερο αποδοτικές όταν δεν υπάρχουν γνωστές θεωρητικές κατανομές.

Από τις τρεις συναρτήσεις, χρησιμοποιείται περισσότερο η συνάρτηση επιβίωσης και η γραφική της παράσταση, η καμπύλη επιβίωσης. Επομένως η διαδικασία επιλογής ενός μοντέλου με την βέλτιστη προσαρμογή στα δεδομένα, ξεκινά από την κατασκευή των γραφικών παραστάσεων οι οποίες δείχνουν την συμπεριφορά των συναρτήσεων επιβίωσης και στην συνέχεια της διακινδύνευσης.

### 2.1 Εκτιμητήρια Kaplan - Meier

Στην ανάλυση επιβίωσης, όπως προαναφέραμε παρουσιάζεται πολύ συχνά αποκοπή δεδομένων, και συγκεκριμένα δεξιά αποκοπή, όταν δηλαδή π.χ. ένα άτομο-ασθενής αποχωρεί από μια έρευνα. Σε αυτές τις περιπτώσεις χρησιμοποιούμε την μέθοδο Kaplan – Meier ή μέθοδο γινομένου-ορίου για την εκτίμηση της συνάρτησης επιβίωσης.

Η μέθοδος αναπτύχθηκε από τους Kaplan και Meier το 1958, και προϋποθέτει τα εξής:

- Τα άτομα που «χάθηκαν» από την παρακολούθηση, έχουν την ίδια πιθανότητα επιβίωσης με τα άτομα που συνεχίζουν στην παρακολούθηση. Αυτό όμως δε μπορεί να ελεγχθεί και μπορεί να οδηγήσει σε μεροληψία που μειώνει τον εκτιμητή  $S(t)$  της συνάρτησης επιβίωσης.

- Οι πιθανότητες επιβίωσης είναι οι ίδιες για άτομα που εισήλθαν στην αρχή της μελέτης με των ατόμων που εισήλθαν πιο αργά στη μελέτη. Αυτό μπορεί να ελεγχθεί.
- Το γεγονός που μελετάται (π.χ. θάνατος) συμβαίνει στον καθορισμένο χρόνο. Καθυστερημένη καταγραφή του γεγονότος, θα προκαλέσει αύξηση της  $S(t)$ .

Αρχικά ας μελετήσουμε το πώς εργαζόμαστε στην απλή περίπτωση όπου έχουμε παρατήρηση του γεγονότος (π.χ. θάνατος) σε όλους τους ασθενείς ούτως ώστε ο χρόνος επιβίωσης να είναι ακριβής και γνωστός. Έστω  $t_1, t_2, \dots, t_n$  οι ακριβείς χρόνοι επιβίωσης των  $n$  ατόμων υπό μελέτη, που λειτουργούν σαν τυχαίο δείγμα από ένα κατά πολύ μεγαλύτερο πληθυσμό ασθενών. Κατανέμουμε τους χρόνους επιβίωσης με αύξουσα σειρά έτσι ώστε  $t_{(1)} \leq t_{(2)} \leq \dots t_{(n)}$ . Από τη σχέση  $S(t) = 1 - F(t)$  η συνάρτηση επιβίωσης στο χρόνο  $t_{(i)}$  εκτιμάται ως

$$\widehat{S}(t_{(i)}) = \frac{n - i}{n} = 1 - \frac{i}{n}$$

όπου  $n - i$  ο αριθμός των ασθενών που έχουν επιβιώσει πέραν του χρόνου  $t_{(i)}$ . Επιπλέον εφόσον στην αρχή της μελέτης όλοι οι ασθενείς είναι ζωντανοί, ενώ στο τέλος της όχι, ισχύουν τα εξής:

$$\widehat{S}(t_{(0)}) = 1 \quad \text{και} \quad \widehat{S}(t_{(n)}) = 0$$

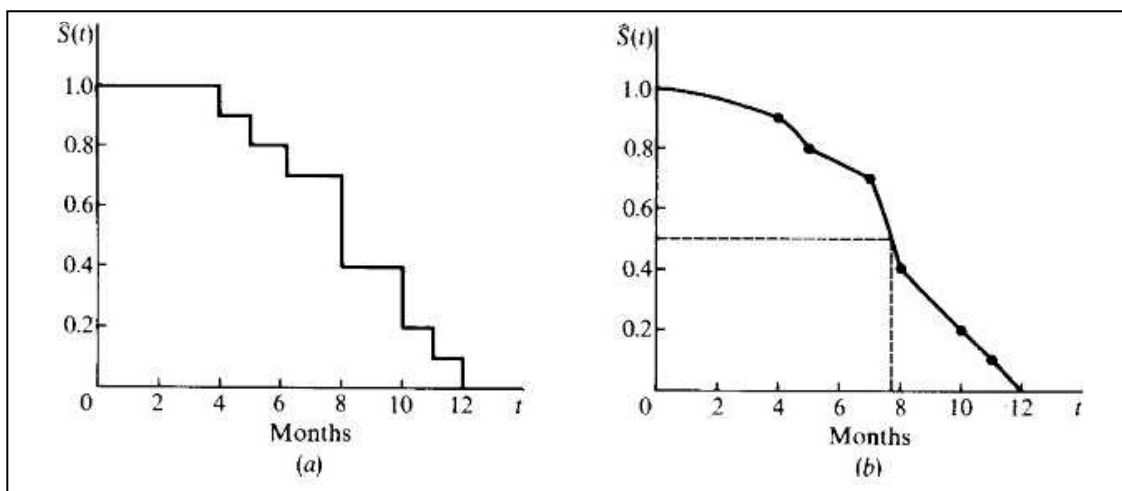
Στην πράξη η  $\widehat{S}(t)$  υπολογίζεται σε κάθε διακριτό χρόνο επιβίωσης, επειδή στο ενδιάμεσο διάστημα δεν υπάρχει κάποιος θάνατος, και οπότε η συνάρτηση παραμένει σταθερή. Ακολουθεί παράδειγμα που χρησιμοποιείται η μέθοδος.

### Παράδειγμα 2.1

Σε μια κλινική μελέτη παρακολουθούνται 10 ασθενείς με καρκίνο στους πνεύμονες μέχρι να παρατηρηθεί ο θάνατος τους. Στον ακόλουθο πίνακα καταγράφονται οι χρόνοι επιβίωσης σε μήνες, ενώ έχει υπολογιστεί η συνάρτηση επιβίωσης  $\widehat{S}(t)$  όπως πιο πάνω.

$t$	$i$	$\hat{S}(t)$
4	1	$\frac{9}{10} = 0.9$
5	2	$\frac{8}{10} = 0.8$
6	3	$\frac{7}{10} = 0.7$
8	4	$\frac{4}{10} = 0.4$
8	5	$\frac{4}{10} = 0.4$
8	6	$\frac{4}{10} = 0.4$
10	7	$\frac{2}{10} = 0.2$
10	8	$\frac{2}{10} = 0.2$
11	9	$\frac{1}{10} = 0.1$
12	10	$\frac{0}{10} = 0.0$

Τα γραφήματα της  $\hat{S}(t)$  είναι τα πιο κάτω, όπου στο (a) την θεωρούμε σαν συνάρτηση βήματος, ενώ στο (b) σαν καμπύλη.



Για να βρούμε το μέσο χρόνο επιβίωσης χρησιμοποιούμε γραμμική παρεμβολή:

$t$	$\hat{S}(t)$
6	0.7
$m$	0.5
8	0.4

$$\frac{8 - 6}{0.4 - 0.7} = \frac{8 - m}{0.4 - 0.5} \Rightarrow m = 8 - \frac{2(0.1)}{0.3} \Rightarrow m = 7.3 \text{ μήνες}$$



Θεωρητικά η γραφική παράσταση της  $\widehat{S}(t)$  πρέπει να σχεδιάζεται σαν συνάρτηση βήματος αφού παραμένει σταθερή μεταξύ δύο παρατηρούμενων χρόνων επιβίωσης. Όταν όμως πρέπει να υπολογιστεί ο μέσος χρόνος επιβίωσης μια ομαλή καμπύλη της  $\widehat{S}(t)$  δίνει πιο ακριβής εκτίμηση.

Η πιο πάνω μέθοδος χρησιμοποιείται εάν και εφόσον γίνεται παρακολούθηση των ασθενών μέχρι το θάνατο. Σε κάθε άλλη περίπτωση όπου δεν έχουμε πλήρη παρακολούθηση των ασθενών μέχρι το τελικό γεγονός, εφαρμόζουμε άλλη μέθοδο εκτίμησης της  $S(t)$ . Μια τέτοια μέθοδος είναι και η μέθοδος εκτίμησης Kaplan – Meier.

Θεωρούμε ότι έχουμε να μελετήσουμε ένα πρόβλημα, στο οποίο αυτό που ψάχνουμε να βρούμε είναι η απάντηση στο εξής ερώτημα:

«Ποια η πιθανότητα οι ασθενείς να επιβιώσουν για μία συγκεκριμένη διάρκεια χρόνου».

Την απάντηση αυτή δίνει ο εκτιμητής γινομένου-ορίου(PL) των Kaplan – Meier.

Έστω ότι έχουμε:

$p_1$ : η πιθανότητα επιβίωσης για έναν τουλάχιστο χρόνο.

$p_2$ : η πιθανότητα επιβίωσης το δεύτερο χρόνο, δεδομένου ότι οι ασθενείς επιβίωσαν τον πρώτο χρόνο.

...

...

$p_j$ : η πιθανότητα επιβίωσης τον χρόνο  $j$ , δεδομένου ότι επιβίωσαν τα προηγούμενα  $j-1$  χρόνια.

Υποθέτουμε ότι είναι γνωστοί οι πλήρεις και οι αποκομμένοι χρόνοι  $N$  ατόμων, σε ένα τυχαίο δείγμα  $\{t_1, t_2, \dots, t_N\}$ . Έστω  $t_{(1)} < t_{(2)} < \dots < t_{(k)}$ ,  $k \in \mathbb{N}$ , οι διακεκριμένοι, ταξινομημένοι χρόνοι αποτυχίας (δηλαδή οι χρόνοι στους οποίους συμβαίνουν θάνατοι (αποτυχίες) και έτσι, αντιστοιχούν σε πλήρεις χρόνους ζωής. Όταν σε ένα χρόνο  $t_{(j)}$ , συμβαίνουν πολλές αποτυχίες, τότε οι παρατηρήσεις αυτές ονομάζονται ισότιμες (tied) παρατηρήσεις ή δεσμοί.

Για  $j = 1, 2, \dots, k$  έστω:

$n_j$ : ο αριθμός των ατόμων που είναι σε κίνδυνο στο χρόνο  $t_{(j)}$ , δηλαδή είναι ο αριθμός των ζωντανών ατόμων στην αρχή του διαστήματος  $[t_{(j)}, t_{(j+1)})$  ή διαφορετικά, είναι ο αριθμός των ατόμων που έχουν χρόνους αποτυχίας ή αποκοπής μεγαλύτερους ή ίσους με  $t_{(j)}$ .

$d_j$ : ο αριθμός των θανάτων στο  $t_{(j)}$  και

$c_j$ : ο αριθμός των αποκομμένων τιμών (αντιστοιχούν σε αποκομμένους χρόνους ζωής) στο διάστημα  $[t_{(j)}, t_{(j+1)})$ .

Έτσι, η ποσότητα  $n_j - d_j$  συμβολίζει τον αριθμό των ασθενών που επιβιώνουν στο χρόνο  $t_{(j)}$  και η ποσότητα  $n_j - d_j - c_j$ , συμβολίζει τον αριθμό των ασθενών που είναι σε κίνδυνο στο χρόνο  $t_{(j+1)}$ :

$$n_{(j+1)} = n_j - d_j - c_j$$

Βάση των πιο πάνω και του ορισμού της  $p_j$  έχουμε ότι:

$$p_j = \frac{n_j - d_j}{n_j} = 1 - \frac{d_j}{n_j}$$

όπου  $p_j = (p(t_{(j)})) = P(T > t_{(j)})$ .

Με απλή εφαρμογή του βασικού τύπου πιθανότητας

$$P(A \cap B) = P(A)P(B|A)$$

με  $\{T > t_{(j-1)}\}$  με ενδεχόμενο  $A$  και ενδεχόμενο  $B$  το  $\{T > t_{(j)}\}$  υπολογίζουμε την συνάρτηση επιβίωσης  $S(t)$  ως

$$S(t_{(j)}) = P(T > t_{(j)}) = P(T > t_{(1)})P(T > t_{(2)}|T > t_{(1)}) \dots P(T > t_{(j)}|T > t_{(j-1)})$$

Όμως αφού  $P(T > t_{(j)}) = \frac{n_j - d_j}{n_j}$  και  $P(T > t_{(j)} | T > t_{(j-1)}) = \frac{n_j - d_j}{n_j}$  τότε η

εκτιμήτρια Kaplan - Meier είναι

$$\hat{S}(t) = \frac{n_1 - d_1}{n_1} * \frac{n_2 - d_2}{n_2} * \dots * \frac{n_i - d_i}{n_i}, \quad i: t_{(i)} \leq t \leq t_{(i+1)}$$

$$= \begin{cases} \prod_{j: t_{(j)} \leq t} \frac{n_j - d_j}{n_j}, & \text{όταν } t \geq t_{(1)} \\ 1, & \text{όταν } t < t_{(1)} \end{cases}$$

Διαφορετικά, η εκτιμήτρια  $\hat{S}(t)$  μπορεί να υπολογιστεί βάση της αναδρομικής σχέσης:

$$\hat{S}(t_{(j)}) = \hat{S}(t_{(j-1)})p_j$$

Θεωρούμε ότι  $\hat{S}(0) = 1$ , δηλαδή ότι όλοι οι ασθενείς είναι ζωντανοί στο χρόνο 0.

Παρατηρούμε ότι όταν δεν πεθαίνει κανένα άτομο, δηλαδή  $d_j = 0$  ή  $p_j = 1$ . Έτσι, η εκτιμήτρια Kaplan – Meier της πιθανότητας επιβίωσης στο χρόνο  $t$ , αλλάζει μόνο σε χρόνους στους οποίους πεθαίνει τουλάχιστον ένα άτομο. Ως συνέπεια, μπορούμε να παραλείψουμε τους χρόνους στους οποίους δεν παρατηρούνται θάνατοι, δηλαδή τους αποκομμένους χρόνους, στον υπολογισμό της  $\hat{S}(t)$ .

Στην πράξη, ο εκτιμητής γινομένου-ορίου, μπορεί να εκτιμηθεί κατασκευάζοντας έναν πίνακα, ο οποίος θα έχει 5 στήλες.

1. Η πρώτη στήλη θα περιέχει τους διακεκριμένους πλήρεις χρόνους επιβίωσης, αποκομμένους και μη, σε αύξουσα σειρά.
2. Η δεύτερη στήλη θα έχει τον αριθμό των ατόμων που βρίσκονται σε κίνδυνο ( $n_j$ ).
3. Η τρίτη στήλη θα έχει τον αριθμό των θανάτων ( $d_j$ ) στους διάφορους χρόνους επιβίωσης (αποτυχίας).
4. Στην τέταρτη στήλη θα είναι οι τιμές των  $p_j$ .
5. Η τελευταία στήλη θα είναι οι εκτιμητές Kaplan - Meier.

### 2.1.1 Καμπύλη επιβίωσης

Από τη γραφική παράσταση του  $\hat{S}(t)$  συναρτήσεως του  $t$ , παίρνουμε τον εκτιμητή Kaplan – Meier της καμπύλης επιβίωσης και επομένως έχουμε μια καλή περιγραφή των δεδομένων. Η  $\hat{S}(t)$  είναι σκαλωτή φθίνουσα συνάρτηση, συνεχής από αριστερά της οποίας η τιμή δεν αλλάζει, παρά μόνο στα σημεία όπου παρατηρούνται θάνατοι ή γενικότερα αποτυχίες (πλήρεις χρόνοι). Έτσι, κάθε επόμενο βήμα προς τα κάτω θα είναι λίγο μεγαλύτερο και η τιμή της μειώνεται κατά  $\frac{n_j - d_j}{n_j}$  αμέσως μετά τον  $j$  πλήρη χρόνο,  $t_{(j)}$ .

Επειδή η αποκοπή του ασθενή μειώνει τον αριθμό των ασθενών που συνεισφέρουν στην καμπύλη, (μειώνεται το  $n_j$ ), κάθε θάνατος μετά από αυτό το σημείο παριστάνει μια μεγαλύτερη αναλογία του υπόλοιπου πληθυσμού από την αναλογία που θα είχαμε αν γνωρίζαμε τους πλήρεις χρόνους. Έτσι, η αποκοπή επηρεάζει την καμπύλη επιβίωσης.

Όταν η μεγαλύτερη παρατήρηση είναι μη-αποκομμένη, τότε ο Kaplan-Meier εκτιμητής στο σημείο αυτό είναι 0, επειδή  $n_k = d_k$  και  $c_k = 0$ . Άρα θα έχουμε ότι  $p_k = 0$  και έτσι,  $\hat{S}(k) = 0$ . Στην καμπύλη επιβίωσης τότε, θα έχουμε μια κάθετη γραμμή στο  $t_k$ , από τον προτελευταίο πλήρη χρόνο που θα κατεβαίνει κάθετα στο  $t_k$ . Δηλαδή φαίνεται ότι  $S(t) = 0$ , για κάθε  $t > t_k$ . Αυτό το αποτέλεσμα βασίζεται μόνο σε ένα ασθενή και είναι λάθος να συμπεράνουμε ότι η πιθανότητα ένας ασθενής (με την ίδια ασθένεια) δεν θα επιβιώσει περισσότερο από το χρόνο  $t_k$ . Αντίθετα, όταν η μεγαλύτερη παρατήρηση είναι αποκομμένη, τότε η καμπύλη επιβίωσης δεν είναι 0 μετά το  $t_{max}$ , αφού στην περίπτωση αυτή,  $n_{max} \neq d_{max}$  και συνεπώς  $\hat{S}(max) \neq 0$ . Έτσι η καμπύλη μετά το  $t_{max}$ , θα συνεχίζει παράλληλα με τον άξονα των  $t$  χωρίς να κατεβαίνει προς τα κάτω.

### 2.1.2 Διάμεσος χρόνος επιβίωσης (Median Survival Time)

Ο διάμεσος χρόνος επιβίωσης είναι ο χρόνος επιβίωσης, στον οποίο το 50% των υπό μελέτη ατόμων επιβιώνει.

Όταν δεν υπάρχουν αποκομμένες παρατηρήσεις, για να υπολογίσουμε τον διάμεσο χρόνο επιβίωσης  $M$ , διακρίνουμε δύο περιπτώσεις:

A. Αν ο αριθμός παρατηρήσεων  $n$ , είναι περιττός, τότε εκτιμάται από τη μεσαία παρατήρηση των ταξινομημένων χρόνων επιβίωσης  $t_1, t_2, \dots, t_n$  δηλαδή

$$M = t_{(n+1)/2}$$

B. Αν ο αριθμός παρατηρήσεων είναι άρτιος, τότε ο  $M$  υπολογίζεται από το μέσο όρο των  $t_{n/2}$  και  $t_{(n+1)/2}$ , δηλαδή

$$M = \frac{1}{2} \left[ t_{n/2} + t_{(n+1)/2} \right]$$

Όταν δεν υπάρχουν αποκομμένα δεδομένα, ο διάμεσος χρόνος επιβίωσης μπορεί να βρεθεί και από την καμπύλη επιβίωσης, βρίσκοντας την τιμή του χρόνου για την οποία ισχύει ότι  $S(t) = 0.5$ .

Όταν υπάρχουν αποκομμένοι χρόνοι επιβίωσης, ο διάμεσος χρόνος επιβίωσης εκτιμάται από την Kaplan - Meier καμπύλη επιβίωσης, βρίσκοντας την τιμή  $M$  για την οποία ισχύει

$$\hat{S}(M) = 0.5$$

Στα παρακάτω παραδείγματα θα δούμε εφαρμογές της μεθόδου Kaplan – Meier.

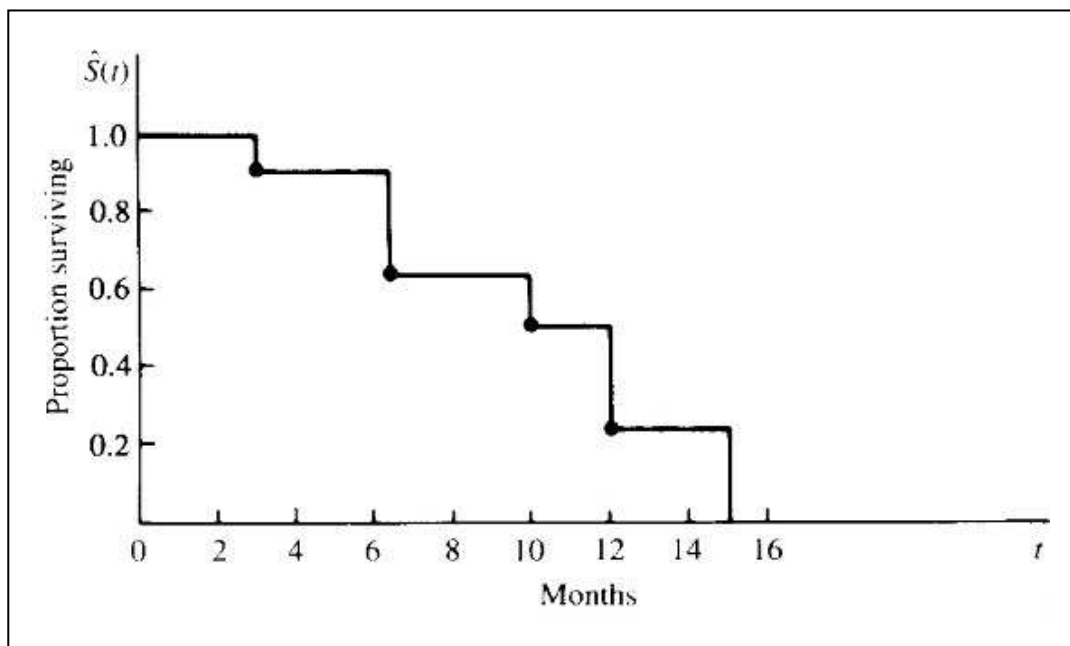
### Παράδειγμα 2.2

Έστω ότι παρατηρούνται οι παρακάτω χρόνοι (διάρκεια) ύφεσης δέκα ασθενών με συμπαγής όγκους (οι καρκίνοι που αναπτύσσονται από συμπαγή όργανα και ιστούς). Έξι (6) ασθενείς υποτροπιάζουν στους 3.0, 6.5, 6.5, 10, 12 και 15 μήνες αντίστοιχα. Επιπλέον ένας (1) ασθενής παύει να παρακολουθείται στους 8.4 μήνες, ενώ τρεις (3) εξακολουθούν να υποτροπιάζουν στο τέλος της μελέτης, μετά από 4.0, 5.7 και 10 μήνες.

Στον πίνακα που ακολουθεί καταγράφονται η διάρκεια ύφεσης των ασθενών καθώς και ο υπολογισμός της συνάρτησης επιβίωσης  $S(t)$ .

Διάρκεια ύφεσης T	# Ασθενών	Μη-Αποκομμένες Παρατηρήσεις	Υπολογισμός της $p_j$	$\hat{S}(t) = \prod \frac{n_j - d_j}{n_j}$
3.0	10	1	$9/10$	$9/10 = 0.9$
4.0+	9	-	-	-
5.7+	8	-	-	-
6.5	7	4	$6/7$	0.771
6.5	6	5	$5/6$	0.643
8.4+	5	-	-	-
10	4	7	$3/4$	0.482
10+	3	-	-	-
12	2	9	$1/2$	0.241
15	1	10	0	0

Η γραφική παράσταση της συνάρτησης επιβίωσης  $\hat{S}(t)$  φαίνεται στο σχήμα ενώ ο



μέσος χρόνος επιβίωσης υπολογίζεται στους 9.8 μήνες.

### Παράδειγμα 2.3 – Σύγκριση θεραπειών

Έγινε μία μελέτη σε τριάντα ασθενείς με μελάνωμα, για να συγκριθούν δύο ανοσοθεραπείες, η BCG θεραπεία (Θεραπεία 1) και η *Corynebacterium parvum* (Θεραπεία 2), για τις ικανότητες τους να παρατείνουν την ύφεση και το χρόνο επιβίωσης του ασθενή.

Μετρήθηκε η διάρκεια της ύφεσης, ο χρόνος επιβίωσης, η αρχική κατάσταση των ασθενών, η θεραπεία που χορηγήθηκε στον κάθε ασθενή και επίσης καταγράφηκαν οι ηλικίες και το φύλο των ασθενών. Όλοι οι ασθενείς είχαν υποβληθεί σε εγχείρηση αφαίρεσης όγκου προτού αρχίσει η θεραπεία, έτσι στο χρόνο της πρώτης θεραπείας δεν υπήρχε καμία ένδειξη μελανώματος.

Θα χρησιμοποιηθούν οι χρόνοι επιβίωσης των ασθενών ανάλογα με τις θεραπείες και θα υπολογιστούν οι εκτιμητές Kaplan -Meier για κάθε θεραπεία, καθώς και η καμπύλη επιβίωσης. Δίνονται στη συνέχεια οι χρόνοι επιβίωσης των ασθενών για τις δύο θεραπείες (σε μήνες). 11 ασθενείς ακολούθησαν τη θεραπεία 1 ενώ οι υπόλοιποι 19 τη θεραπεία 2:

Θεραπεία 1	Θεραπεία 2
33.7+	8
3.9	26.9+
10.5	21.4+
5.4	18.1+
19.5	16+
23.8+	6.9
7.9	11+
16.9+	24.8+
16.6+	23+
33.7+	8.3
17.1	10.8
	12.2+
	12.5+
	24.4
	7.7
	14.8+
	8.2+
	8.2+
	7.8+

- Υπολογισμός της εκτιμήτριας Kaplan – Meier

Αρχικά ας εκτιμήσουμε τη  $\hat{S}(t)$  των όσων ακολουθούν την θεραπεία 1. Η  $\hat{S}(t)$  εκτιμάται μόνο για τους χρόνους που παρατηρούνται θάνατοι (πλήρεις χρόνοι).

Αναλυτικά έχουμε:

Στο χρόνο 0, υπάρχουν  $n_0 = 11$  ασθενείς που βρίσκονται σε κίνδυνο.

Επίσης  $n_1 = 11$ . Στο διάστημα  $[t_{(1)}, t_{(2)}] = [3.9, 5.4)$  έχουμε 1 θάνατο στους 3.9 μήνες, δηλαδή  $d_1 = 1$ . Άρα  $p_1 = 1 - \frac{1}{11} = 0.909$  και  $\hat{S}(t) = 0.909$  για  $t \in [t_{(1)}, t_{(2)})$ .

Στην αρχή του επόμενου διαστήματος θα έχουμε  $n_2 = 11 - 1 = 10$  ασθενείς που βρίσκονται σε κίνδυνο στο διάστημα  $[t_{(2)}, t_{(3)})$  και  $d_2 = 1$  αφού παρατηρείται ένας θάνατος στους 5.4 μήνες ενώ δεν έχουμε αποκομμένες παρατηρήσεις στο πρώτο διάστημα. Συνεπώς  $p_2 = 1 - \frac{1}{10} = 0.9$  και  $\hat{S}(t) = 0.909 * 0.9 = 0.818$  για  $t \in [t_{(2)}, t_{(3)})$ .

Έργαζόμαστε με τον ίδιο τρόπο για την εύρεση των υπολοίπων  $p_j$  και  $\hat{S}(t)$ . Έτσι έχουμε  $p_3 = 1 - \frac{1}{9} = 0.889$  και  $\hat{S}(t) = 0.818 * 0.889 = 0.727$  για  $t \in [t_{(3)}, t_{(4)})$ .

Στο διάστημα  $[t_{(4)}, t_{(5)}) = [10.5, 19.5)$  έχουμε  $n_4 = 8$  άτομα σε κίνδυνο και παρατηρείται ένας θάνατος, στους 10.5 μήνες. Επιπλέον έχουμε και 3 άτομα τα οποία χάθηκαν από την παρακολούθηση, (3 αποκομμένες παρατηρήσεις), δηλαδή  $c_4 = 3$ . Άρα  $p_4 = 1 - \frac{1}{8} = 0.875$  και  $\hat{S}(t) = 0.727 * 0.875 = 0.636$  για  $t \in [t_{(4)}, t_{(5)})$ .

Στο τελευταίο διάστημα, έχουμε  $n_5 = 8 - 1 - 3 = 4$  ασθενείς σε κίνδυνο αφού σε αυτό το διάστημα παρατηρείται ένας θάνατος και έχουν χαθεί 3 άτομα από την παρακολούθηση. Επομένως  $p_5 = 1 - \frac{1}{4} = 0.75$  και  $\hat{S}(t) = 0.636 * 0.75 = 0.477$ .

Αξίζει να σημειωθεί ότι στο χρόνο  $t_{(5)} = 19.5$  έχουμε 1 μόνο θάνατο και 3 αποκομμένους χρόνους και έτσι το  $\hat{S}(t)$  θα είναι διάφορο του 0. (Θα ήταν 0 μόνο αν είχαμε  $d_5 = 3$  και άρα  $p_5 = 0$ ).

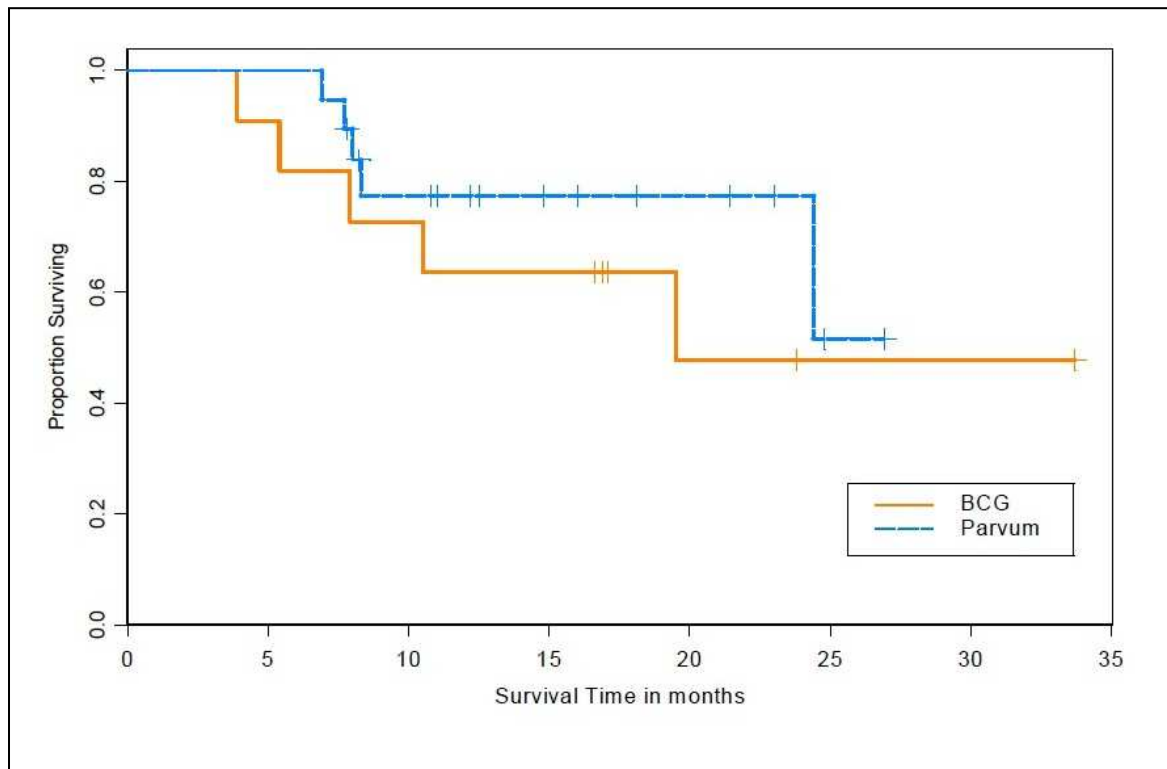
Με ανάλογο τρόπο προκύπτουν και τα αποτελέσματα για την θεραπεία 2. Συγκεντρωτικά τα αποτελέσματα για τις δύο θεραπείες στους πίνακες που ακολουθούν.



Θεραπεία 1				
$t_{(j)}$	$n_{(t)}$	$d_{(t)}$	$p_j$	$\hat{S}(t)$
3.9	11	1	0.909	0.909
5.4	10	1	0.9	0.818
7.9	9	1	0.889	0.727
10.5	8	1	0.875	0.636
19.5	4	1	0.75	0.477

Θεραπεία 2				
$t_{(j)}$	$n_{(t)}$	$d_{(t)}$	$p_j$	$\hat{S}(t)$
6.9	19	1	0.947	0.947
7.7	18	1	0.9444	0.895
8.0	16	1	0.9375	0.839
8.3	13	1	0.9231	0.774
24.4	3	1	0.667	0.516

Η γραφική της Kaplan-Meier καμπύλης επιβίωσης για τα δεδομένα του παραδείγματος είναι:



Με γραμμή χρώματος πορτοκαλί παρουσιάζεται η καμπύλη επιβίωσης των ασθενών της πρώτης ομάδας (Θεραπεία BCG), ενώ με γαλάζιο χρώμα είναι η καμπύλη επιβίωσης των ασθενών της δεύτερης ομάδας. Οι κάθετες μικρές γραμμές πάνω στις δύο καμπύλες επιβίωσης υποδεικνύουν τους αποκομμένους χρόνους.

Από το διάγραμμα μπορούμε να δούμε ότι οι ασθενείς της ομάδας «Parvum», είχαν υψηλότερους χρόνους επιβίωσης από τους ασθενείς της ομάδας «BCG». Αυτό, είναι μια ένδειξη ότι η θεραπεία Parvum είναι πιο αποτελεσματική από τη θεραπεία BCG για ασθενείς με μελάνωμα που υποβάλλονται σε εγχείρηση αφαίρεσης όγκου.

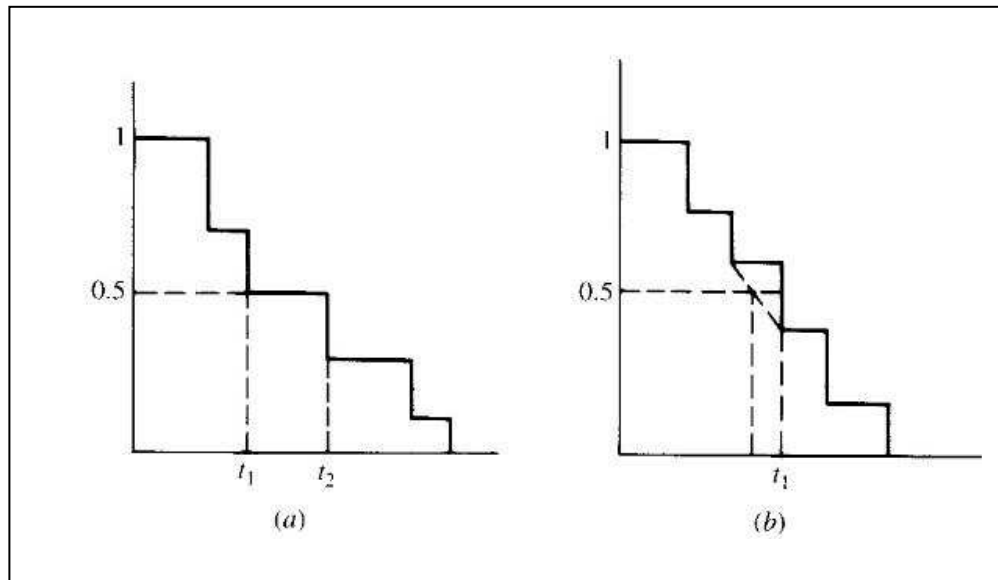
Επιπλέον από το διάγραμμα προκύπτουν και οι διάμεσοι χρόνοι επιβίωσης των δύο θεραπειών. Έτσι, ο διάμεσος χρόνος επιβίωσης για την ομάδα ασθενών BCG είναι 19.5 μήνες, ενώ για την ομάδα Parvum, δεν μπορεί να υπολογιστεί. Αυτό συμβαίνει επειδή μόνο 5 από τους 19 χρόνους επιβίωσης είναι πλήρεις χρόνοι (ποσοστό μικρότερο του 50%) και επιπλέον ο τελευταίος χρόνος επιβίωσης, 26.9+, είναι αποκομμένος χρόνος. Αν η τελευταία παρατήρηση ήταν πλήρης ενώ λιγότεροι χρόνοι επιβίωσης από 50% ήταν πλήρεις, τότε δε θα υπήρχε πρόβλημα στην εκτίμηση του διάμεσου χρόνου επιβίωσης.

Από τη μέθοδο Kaplan – Meier, προκύπτουν χρήσιμες εκτιμήσεις της πιθανότητας επιβίωσης και της γραφικής παράστασης της συνάρτησης επιβίωσης, κάνοντας την να είναι η πλέον διαδεδομένη μέθοδος για ανάλυση δεδομένων επιβίωσης.

Καταλήγοντας, σημαντικό είναι να αναφερθούν κάποια κύρια χαρακτηριστικά της μεθόδου αυτής.

1. Οι εκτιμήσεις της μεθόδου Kaplan – Meier περιορίζονται στο χρονικό διάστημα στο οποίο συμβαίνουν. Αν η μέγιστη παρατήρηση είναι μη αποκομμένη η εκτιμήτρια γινομένου-ορίου ισούται με μηδέν, για τον λόγο ότι κανείς από το δείγμα δεν ζει πλέον. Αντίθετα, αν η μέγιστη παρατήρηση είναι αποκομμένη τότε η εκτιμήτρια δεν μπορεί να είναι μηδέν και δεν μπορεί πλέον να οριστεί πέραν της παρατήρησης αυτής.

2. Ο διάμεσος χρόνος επιβίωσης είναι ο χρόνος επιβίωσης, στον οποίο το 50% των υπό μελέτη ατόμων επιβιώνει, και από αυτόν έχουμε μια περιληπτική στατιστική εικόνα στην ανάλυση επιβίωσης. Μια απλή εκτίμηση της διάμεσου προκύπτει από την καμπύλη επιβίωσης, όσο ο χρόνος  $t$  για τον οποίο ισχύει  $S(t) = 0.5$ , κάτι όμως που μπορεί να μην έχει μοναδική λύση.



Από το πιο πάνω σχήμα παρατηρούμε ότι για  $S(t) = 0.5$ , έχουμε διάφορες τιμές του διάμεσου χρόνου  $t$ . Έτσι για τον υπολογισμό του διάμεσου χρόνου, στην πρώτη περίπτωση, (α), παίρνουμε τη μέση τιμή των  $t_1, t_2$ , ενώ στην περίπτωση (β), ενώνουμε τα δύο σημεία και εντοπίζουμε τον διάμεσο.

3. Αν λιγότερες από τις μισές παρατηρήσεις είναι μη αποκομμένες, ενώ η μέγιστη παρατήρηση είναι, τότε, ο διάμεσος χρόνος επιβίωσης δεν μπορεί να υπολογιστεί. Σε αυτή την περίπτωση, χρησιμοποιούμε τις πιθανότητες επιβίωσης για ένα συγκεκριμένο χρόνο π.χ. 3 χρόνια ή τον μέσο χρόνο επιβίωσης για δοσμένο χρόνο  $t$ .
4. Η μέθοδος γινομένου-ορίου υποθέτει ότι οι αποκομμένοι χρόνοι είναι ανεξάρτητοι από τους χρόνους επιβίωσης. Στην ουσία αυτό που υποθέτει είναι, το ότι εάν μια παρατήρηση είναι αποκομμένη δεν σχετίζεται με την αιτία θανάτου. Η υπόθεση είναι σωστή εάν ο ασθενής είναι ακόμη ζωντανός στο πέρας της μελέτης. Όμως η

υπόθεση αντικρούεται αν ο ασθενής αναπτύξει σοβαρές παρενέργειες από την θεραπεία και αναγκαστεί να την εγκαταλείψει, ή όταν η αιτία θανάτου είναι διαφορετική από αυτή που μελετάται. Γενικά, όταν υπάρχει τέτοιου είδους αποκοπή, η μέθοδος αυτή δεν εφαρμόζεται.

5. Ομοίως με άλλες εκτιμήτριες, το τυπικό σφάλμα (*standard error*) της Kaplan – Meier εκτιμήτριας της  $S(t)$ , δίνει μια υπόδειξη για το πιθανό σφάλμα της  $S(t)$ . Εδώ, αξίζει να δώσουμε σημασία στα διαστήματα εμπιστοσύνης της  $S(t)$ .

### 2.1.3 Διαστήματα Εμπιστοσύνης της Εκτιμήτριας Kaplan – Meier

Από τις πιο πάνω μεθόδους προκύπτει η δειγματική εκτίμηση της  $\hat{S}(t)$ , απαιτείται όμως και η εκτίμηση της ακρίβειας αυτής ώστε να κατασκευαστούν διαστήματα εμπιστοσύνης.

Τα διαστήματα εμπιστοσύνης που υπολογίζονται στους πλήρεις χρόνους, δίνουν μια καλή ένδειξη για την αξιοπιστία των εκτιμητών σε αυτούς τους χρόνους. Τα διαστήματα εμπιστοσύνης που θα αναπτυχθούν στην παράγραφο αυτή είναι σημειακά διαστήματα εμπιστοσύνης.

Ένα  $(1-\alpha)100\%$  διάστημα εμπιστοσύνης στο χρόνο  $t$  για την ποσότητα  $\hat{S}(t)$ , θεωρώντας ότι οι εκτιμητές Kaplan – Meier ακολουθούν κανονική κατανομή, είναι

$$\hat{S}(t) \pm z_{\alpha/2} se[\hat{S}(t)]$$

δηλαδή, διάστημα εμπιστοσύνης απλού τύπου (plain type).

Υπάρχουν διάφοροι τρόποι υπολογισμού του τυπικού σφάλματος  $se[\hat{S}(t)]$ :

#### A. Μέθοδος Greenwood (1926):

Μια εκτίμηση του τυπικού σφάλματος δίνεται από τη εξής σχέση:

$$se[\hat{S}(t)] = \hat{S}(t) \left\{ \sum_{t_{(j)} \leq t} \frac{d_j}{n_j(n_j - d_j)} \right\}^{1/2}$$

όπου

$n_j$ : ο αριθμός των ατόμων που είναι σε κίνδυνο στο χρόνο  $t_{(j)}$  και

$d_j$ : ο αριθμός των θανάτων στο χρόνο  $t_{(j)}$ .

Παρόλο που η μέθοδος Greenwood είναι υπολογιστικά εύκολη, υπάρχει μια άλλη μέθοδος πιο απλή.

#### B. Μέθοδος του Peto (1984):

Μια πιο αξιόπιστη εκτίμηση του τυπικού σφάλματος δόθηκε από τον Peto

$$se[\hat{S}(t)] = \left\{ \frac{\hat{S}(t)[1 - \hat{S}(t)]}{R_t} \right\}^{1/2}$$

όπου  $R_t = n_o - c_t$ ,  $c_t$  είναι ο αριθμός των αποκομμένων παρατηρήσεων πριν το χρόνο  $t$ , και  $n_o$  είναι ο συνολικός αριθμός των ασθενών που λαμβάνουν μέρος στη μελέτη.

Αν δεν υπάρχουν αποκομμένες παρατηρήσεις πριν το χρόνο  $t$ , τότε:

$$se[\hat{S}(t)] = \left\{ \frac{\hat{S}(t)[1 - \hat{S}(t)]}{n_o} \right\}^{1/2}$$

## 2.2 Πίνακες Επιβίωσης (Life Tables)

Οι πίνακες επιβίωσης (*life tables*) είναι μια από τις πρώτες και πιο διαδεδομένες μεθόδους στη δημογραφία και στον αναλογισμό για την περιγραφή δεδομένων που αφορούν χρόνους επιβίωσης. Η μέθοδος αυτή είναι μία από τις παλαιότερες τεχνικές για τη μέτρηση της θνησιμότητας και περιγράφει την εμπειρία της επιβίωσης ενός πληθυσμού. Έχει χρησιμοποιηθεί από αναλογιστές, κυβερνητικές υπηρεσίες και από ιατρικούς ερευνητές σε μελέτες της επιβίωσης όπως αύξηση του πληθυσμού, γονιμότητα, μετανάστευση κι ούτω καθεξής.

Οι πίνακες επιβίωσης είναι μια “επέκταση” των συνηθισμένων πινάκων συχνοτήτων (*frequency tables*) στην περίπτωση που υπάρχουν αποκομμένα δεδομένα. Η μέθοδος γινομένου-ορίου ή μέθοδος Kaplan – Meier προέκυψε από τη

μέθοδο των πινάκων επιβίωσης. Οι δύο μέθοδοι ουσιαστικά είναι ίδιες. Η μόνη διαφορά είναι ότι στη μέθοδο Kaplan – Meier χρησιμοποιούμε τον κάθε χρόνο στον οποίο συμβαίνει μια αποτυχία ή τον χρόνο στον οποίο έχουμε αποκοπή ενώ στη μέθοδο των πινάκων επιβίωσης, οι χρόνοι επιβίωσης ομαδοποιούνται σε διαστήματα. Η μέθοδος Kaplan – Meier μπορεί να θεωρηθεί μια ειδική περίπτωση της μεθόδου πινάκων επιβίωσης, όπου κάθε διάστημα περιέχει μόνο μία παρατήρηση.

### 2.2.1 Πίνακες Επιβίωσης Πληθυσμού (Population Life Tables)

Υπάρχουν δύο είδη πινάκων επιβίωσης του πληθυσμού: ο πίνακας της ζωής της ομάδας και ο τρέχων πινάκων επιβίωσης.

Ο πίνακας επιβίωσης της ομάδας περιγράφει την επιβίωση ή την εμπειρία θνησιμότητας από τη γέννηση έως το θάνατο μιας συγκεκριμένης ομάδας των ατόμων που είχαν γεννηθεί περίπου την ίδια ώρα. Για παράδειγμα, ο πίνακας επιβίωσης όλων των ατόμων που έχουν γεννηθεί το 1950. Η ομάδα πρέπει να ακολουθείται από το 1950 έως ότου όλα αυτά τα άτομα πεθάνουν. Το ποσοστό θανάτου (ή επιβίωσης) χρησιμοποιείται στη συνέχεια για να κατασκευαστούν πίνακες επιβίωσης για διαδοχικά ημερολογιακά έτη. Αυτός ο τύπος πίνακα, είναι χρήσιμος στην προβολή του πληθυσμού και σε μελέτες προοπτικής αλλά δεν κατασκευάζεται συχνά και απαιτεί μακρά περίοδο παρακολούθησης.

Ο τρέχων πίνακας επιβίωσης κατασκευάζεται με την εφαρμογή ενός λόγου θνησιμότητας του πληθυσμού μιας συγκεκριμένης ηλικίας, σε μια δεδομένη χρονική περίοδο σε μια υποθετική ομάδα των 100.000 ή 1.000.000 ατόμων. Το σημείο εκκίνησης θεωρείται η γέννηση κατά το έτος 0.

Δύο πηγές των δεδομένων απαιτούνται για την κατασκευή ενός πίνακα επιβίωσης του πληθυσμού:

1. Δεδομένα απογραφής όσον αφορά τον αριθμό των ατόμων κάθε ηλικίας που ζουν για ένα δεδομένο έτος, στα τέλη του πρώτου εξαμήνου και
2. Δημογραφικές στατιστικές για τον αριθμό των θανάτων κατά το συγκεκριμένο έτος για κάθε ηλικία.

Για παράδειγμα, ένας τρέχων πίνακας επιβίωσης των ΗΠΑ αναλαμβάνει μια υποθετική ομάδα των 100.000 προσώπων με λόγο θνησιμότητας συγκεκριμένης ηλικίας, βάση των παρατηρούμενων στοιχείων για τις Ηνωμένες Πολιτείες κατά την απογραφή του 1990. Ο τρέχων πίνακας επιβίωσης, με βάση την εμπειρία ζωής ενός πραγματικού πληθυσμού κατά τη διάρκεια μιας σύντομης χρονικής περιόδου, δίνει μια καλή εικόνα της τρέχουσας θνησιμότητας. Αυτός ο τύπος πίνακα επιβίωσης δημοσιεύεται συχνά από κυβερνητικές υπηρεσίες των διαφορετικών επιπέδων. Ένα από τα πιο συχνά στατιστικά στοιχεία που αναφέρονται από τους πίνακες επιβίωσης είναι το προσδόκιμο ζωής. Ο όρος *πληθυσμός πίνακα επιβίωσης* συχνά χρησιμοποιείται για να αναφερθεί στον τρέχοντα πίνακα επιβίωσης.

### 2.2.2 Κλινικοί Πίνακες Επιβίωσης – Η Αναλογιστική μέθοδος ( Clinical Life Tables – The Actuarial method)

Στην παρούσα παράγραφο θα παρουσιαστεί η αναλογιστική μέθοδος κατασκευής πινάκων επιβίωσης.

Η αναλογιστική μέθοδος πίνακα επιβίωσης έχει εφαρμοστεί σε κλινικά δεδομένα για πολλές δεκαετίες. Οι Berkson και Gage (1950) και οι Cutler και Ederer (1958) δίνουν μια μέθοδο πινάκων επιβίωσης για την εκτίμηση της συνάρτησης επιβίωσης, ενώ ο Gehan (1969) παρείχε μεθόδους για την εκτίμηση και των τριών συναρτήσεων – επιβίωσης, κινδύνου και πυκνότητας πιθανότητας.

Η μέθοδος απαιτεί έναν αρκετά μεγάλο αριθμό παρατηρήσεων, ώστε οι συναρτήσεις επιβίωσης να μπορούν να ομαδοποιηθούν σε χρονικά διαστήματα. Ομοίως με την εκτίμηση γινομένου-ορίου η αναλογιστική μέθοδος ενσωματώνει όλες τις πληροφορίες επιβίωσης μέχρι το πέρας της μελέτης. Για παράδειγμα, στον υπολογισμό ενός πενταετούς ποσοστού επιβίωσης των ασθενών με καρκίνο του μαστού, δεν απαιτείται ο περιορισμός μόνο σε αυτούς τους ασθενείς που έχουν εγγραφεί στη μελέτη για πέντε ή περισσότερα χρόνια. Οι ασθενείς που έχουν εισέλθει για τέσσερα, τρία, δύο, ακόμη και ένα χρόνο συμβάλλουν χρήσιμες πληροφορίες για την αξιολόγηση της πενταετούς επιβίωσης. Συνοπτικά η μέθοδος αυτή χρησιμοποιεί ελλιπή στοιχεία όπως είναι οι απώλειες κατά την παρακολούθηση ή και πρόσωπα που αποσύρθηκαν ζωντανά από τη μελέτη χωρίς λόγο καθώς και πλήρη στοιχεία του θανάτου.

Έστω ένα τυχαίο δείγμα  $n$  ατόμων από ένα συγκεκριμένο πληθυσμό το οποίο περιέχει πλήρη και αποκομμένα δεδομένα. Τα δεδομένα αυτά χωρίζονται σε  $m$  διαστήματα της μορφής  $I_j = [t_j, t_{j+1})$ . Το  $t_0$  ορίζεται να είναι 0.

Για κάθε διάστημα  $I_j$ , έχουμε τις ακόλουθες πληροφορίες:

- $n_j$  : ο αριθμός των ατόμων που είναι σε κίνδυνο στην αρχή του διαστήματος  $I_j$ , δηλαδή είναι ο αριθμός των ζωντανών ατόμων στην αρχή του διαστήματος.
- $d_j$  : ο αριθμός των θανάτων στο διάστημα  $c_j$ .
- $c_j$  : ο αριθμός των των αποκομμένων τιμών (αντιστοιχούν σε αποκομμένους χρόνους ζωής) στο διάστημα  $I_j$ .

Προκύπτει ότι  $n_0 = n$ , και  $n_{j+1} = n_j - c_j - d_j$ ,  $j = 0, 1, \dots, m - 1$ . Όταν δεν υπάρχουν αποκομμένες παρατηρήσεις, όταν δηλαδή  $c_j = 0$  για  $j = 0, 1, \dots, m - 1$ , τότε μια εκτίμηση του

$$q_j = P(\text{θάνατος στο } I_j | \text{ζωντανός στην αρχή του διαστήματος})$$

είναι  $d_j/n_j$ . Στην περίπτωση όμως ύπαρξης αποκομμένων παρατηρήσεων, η εκτίμηση αυτή θα υποεκτιμούσε το  $q_j$ .

Για να ορίσουμε τον αριθμό των ασθενών που είναι σε κίνδυνο στο διάστημα  $I_j$ , θεωρούμε ότι, κατά μέσο όρο, η αποκοπή συμβαίνει στο μέσο του διαστήματος  $I_j$ . Έτσι, ο μέσος αριθμός ατόμων που είναι σε κίνδυνο στο διάστημα  $I_j$  είναι:

$$n'_j = n_j - \frac{c_j}{2}$$



Ο αναλογικός εκτιμητής (*actuarial estimator*) του  $q_j$  είναι:

$$\hat{q}_j = \frac{d_j}{n_j - \frac{c_j}{2}} = \frac{d_j}{n'_j}$$

Έτσι,

$$\hat{p}_j = 1 - \frac{d_j}{n'_j} = \frac{n'_j - d_j}{n'_j}$$

Ορίζουμε το αθροιστικό ποσοστό επιβίωσης  $[\hat{S}(t_i)]$  σαν μια εκτίμηση της συνάρτησης επιβίωσης για τον χρόνο  $t_i$ . Συχνά αναφέρεται και σαν αθροιστικός ρυθμός επιβίωσης. Για  $i = 1$ ,  $\hat{S}(t_1) = 1$  ενώ για  $i = 2, \dots, s$   $\hat{S}(t_i) = \hat{p}_{i-1} \hat{S}(t_{i-1})$ . Είναι η συνήθης εκτίμηση πίνακα επιβίωσης και βασίζεται στο γεγονός ότι η επιβίωση στην αρχή του  $i$  διαστήματος, σημαίνει και επιβίωση στην αρχή και καθ' όλο το  $(i - 1)$  διάστημα.

Στη συνέχεια ορίζουμε την εκτιμώμενη συνάρτηση πυκνότητας πιθανότητας  $[\hat{f}(t_m)]$  σαν τη πιθανότητα θανάτου στο  $i$  διάστημα, ανά μονάδα πλάτους του διαστήματος. Δηλαδή

$$\hat{f}(t_m) = \frac{\hat{S}(t_i) - \hat{S}(t_{i-1})}{t_i - t_{i-1}} = \frac{\hat{S}(t_i)q_i}{t_i - t_{i-1}}, i = 1, \dots, s - 1$$

Και τέλος ορίζεται η συνάρτηση διακινδύνευσης  $[\hat{h}(t_{mi})]$  σαν το πηλίκο του αριθμού των θανάτων ανά μονάδα χρόνου σε ένα διάστημα με το μέσο αριθμό των επιζώντων στο μέσο του διαστήματος. Προκύπτει από τη σχέση:

$$\hat{h}(t_{mi}) = \frac{\hat{f}(t_{mi})}{\hat{S}(t_{mi})}$$

Όπως και με την μέθοδο Kaplan – Meier, μέσω του γραφήματος της συνάρτησης επιβίωσης  $\hat{S}(t)$  μπορούμε να εκτιμήσουμε το διάμεσο χρόνο επιβίωσης.

Έστω διάστημα  $(t_j, t_{j+1})$  τέτοιο ώστε να ισχύει  $\hat{S}(t_j) \geq 0.5$  και  $\hat{S}(t_{j+1}) < 0.5$ . Τότε ο διάμεσος χρόνος επιβίωσης  $t_m$ , μπορεί να εκτιμηθεί μέσω της γραμμικής παρεμβολής

$$\hat{t}_m = t_j + \frac{[\hat{S}(t_j) - 0.5](t_{j+1} - t_j)}{\hat{S}(t_j) - \hat{S}(t_{j+1})} = t_j + \frac{[\hat{S}(t_j) - 0.5]}{\hat{f}(t_{mj})}$$

Μια ακόμα ενδιαφέρουσα μέτρηση που μπορούμε να εξαγάγουμε από τους πίνακες επιβίωσης, είναι ο διάμεσος εναπομείναντας χρόνος ζωής (*median remaining lifetime*) στον χρόνο  $t_j$ .

Για ένα διάστημα του πίνακα επιβίωσης, ο διάμεσος εναπομείναντας χρόνος ζωής ορίζεται ως η εκτίμηση του επιπλέον χρόνου που έχει παρέλθει προτού το μισό του αριθμού των ζωντανών ατόμων στην αρχή του διαστήματος εξακολουθούν να ζουν. Συμβολίζεται ως  $t_{mr}(i)$ ,  $i = 1, \dots, s - 1$ .

Αν στο χρόνο  $t_i$  το ατομικό ποσοστό επιβίωσης είναι  $\hat{S}(t_i)$ , τότε για χρόνο  $t_{mr}(i)$  είναι  $\frac{1}{2}\hat{S}(t_i)$ . Δηλαδή, αναμένεται στο χρόνο  $t_{mr}(i)$ , να ζουν οι μισοί από όσους είναι ζωντανοί στο χρόνο  $t_i$ .

Ας θεωρήσουμε το διάστημα  $(t_j, t_{j+1})$  όπου ανήκει η  $\frac{1}{2}\hat{S}(t_i)$ . Άρα ισχύει ότι  $\hat{S}(t_j) \geq \frac{1}{2}\hat{S}(t_i)$  και  $\hat{S}(t_{j+1}) < \frac{1}{2}\hat{S}(t_i)$ . Τότε μια εκτίμηση του  $t_{mr}(i)$  είναι:

$$\hat{t}_{mr}(i) = (t_j - t_i) + \frac{[\hat{S}(t_j) - \frac{1}{2}\hat{S}(t_i)](t_{j+1} - t_j)}{\hat{S}(t_j) - \hat{S}(t_{j+1})}$$

Εδώ η  $\hat{S}(t_j)$  είναι το εκτιμώμενο ποσοστό επιβίωσης πέραν του κατώτατου ορίου του διαστήματος που περιέχει τον διάμεσο.

### 2.3 Η Nelson – Aalen εκτιμήτρια της Αθροιστικής Συνάρτησης Διακινδύνευσης

Η εκτιμήτρια Nelson – Aalen είναι μια απλή μη παραμετρική εκτιμήτρια της αθροιστικής συνάρτησης κινδύνου για δεξιά αποκομμένα δεδομένα. Προτάθηκε από τους Nelson (1969) και Aalen σε μία εργασία το 1972.

Όπως δείξαμε προηγουμένως η συνάρτηση διακινδύνευσης μπορεί να υπολογιστεί μέσω της σχέσης  $H(t) = -\ln S(t)$ . Όμως προτιμάται η εκτιμήτρια Nelson - Aalen:

$$\hat{H}(t) = \begin{cases} \sum_{j: t_{(j)} \leq t} \frac{d_j}{n_j}, & \text{όταν } t \geq t_{(1)} \\ 0, & \text{όταν } t < t_{(1)} \end{cases}$$

Η εκτιμήτρια αυτή μπορεί να δικαιολογηθεί ως εξής:

Επειδή  $H(t) = -\ln S(t)$ , έχουμε ότι  $\hat{H}(t) = -\ln \hat{S}(t)$  και άρα

$$\hat{H}(t) = - \sum_{j: t_{(j)} \leq t} \ln \left( 1 - \frac{d_j}{n_j} \right)$$

Χρησιμοποιώντας την εκτιμήτρια Kaplan – Meier για την  $\hat{S}(t)$  και θεωρώντας το  $\frac{d_j}{n_j}$  πολύ μικρό έχουμε

$$\hat{H}(t) \approx \sum_{j: t_{(j)} \leq t} \frac{d_j}{n_j}$$

Με την ίδια σχέση μεταξύ συνάρτησης επιβίωσης και συνάρτησης διακινδύνευσης, μπορούμε να βρούμε την Nelson – Aalen εκτιμήτρια της  $S(t)$ . Ισχύει ότι  $S(t) = \exp[-H(t)]$  άρα και η  $\hat{S}_{NA}(t) = \exp[-\hat{H}(t)]$ .

Μια εκτίμηση της διακύμανσης της  $\hat{H}(t)$  δίνεται από την σχέση:

$$\hat{V}(\hat{H}) = \sum_{j: t_{(j)} \leq t} \frac{d_j}{n_j^2}$$

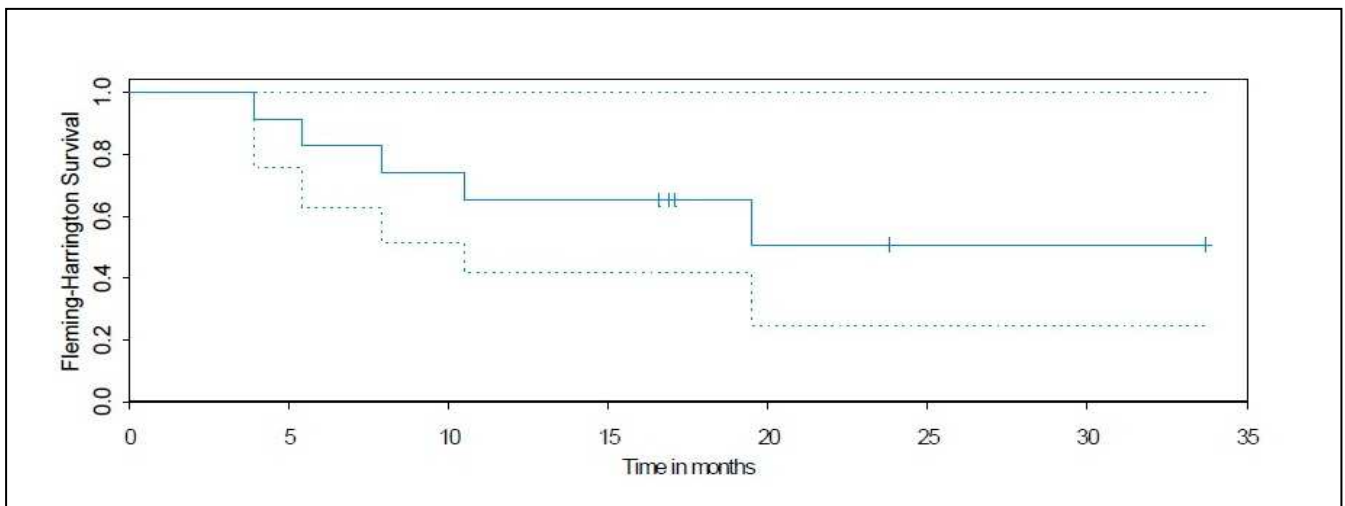
#### Παράδειγμα 2.4 - Σύγκριση θεραπειών - Εκτιμήτρια Nelson – Aalen

Με βάση τα δεδομένα του προηγούμενου παραδείγματος, αυτή τη φορά θα βρεθεί η εκτιμήτρια Nelson – Aalen της συνάρτησης επιβίωσης. Στη συνέχεια θα υπολογιστεί και η εκτιμήτρια της αθροιστικής συνάρτησης διακινδύνευσης.

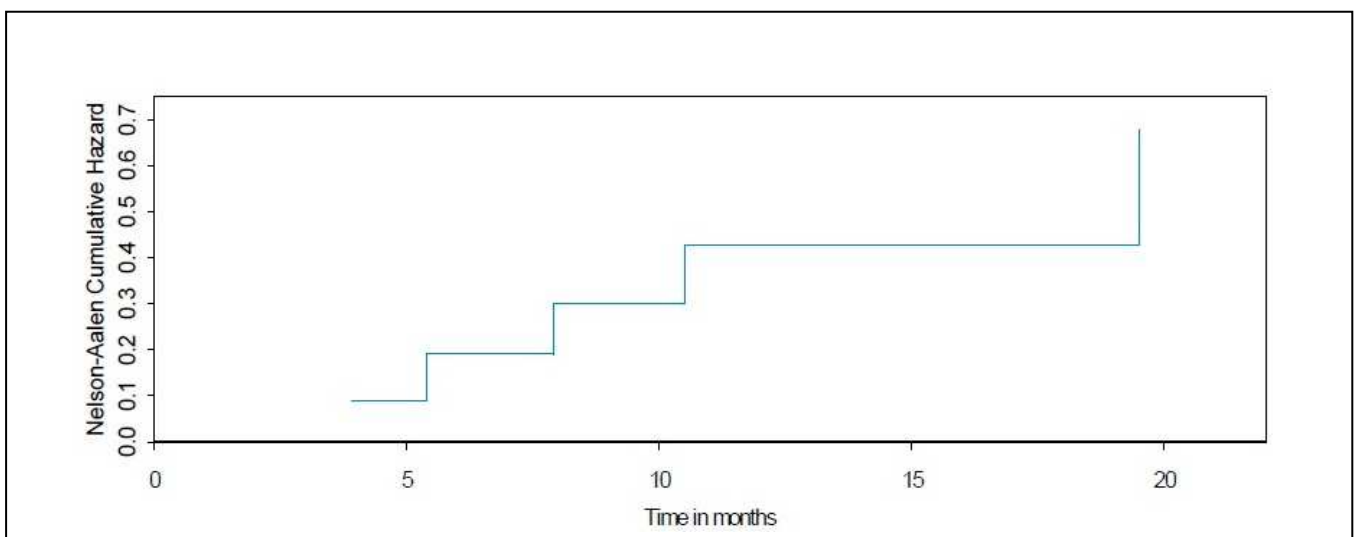
Παρακάτω παρουσιάζονται τα αποτελέσματα για την ομάδα 'BCG' και οι γραφικές παραστάσεις των δύο εκτιμητών της ομάδας αυτής.

Θεραπεία BCG – Nelson – Aalen				
$t_{(j)}$	$n_{(t)}$	$d_{(t)}$	$\hat{S}(t)$	$\hat{H}(t)$
3.9	11	1	0.9131	0.09091
5.4	10	1	0.8262	0.1909
7.9	9	1	0.7393	0.3020
10.5	8	1	0.6525	0.4270
19.5	4	1	0.5081	0.6770

Το διάγραμμα της  $\hat{S}(t)$



Το διάγραμμα της  $\hat{H}(t)$





## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3 - ΜΗ ΠΑΡΑΜΕΤΡΙΚΕΣ ΜΕΘΟΔΟΙ ΓΙΑ ΤΗ ΣΥΓΚΡΙΣΗ

### ΚΑΜΠΥΛΩΝ ΕΠΙΒΙΩΣΗΣ

Όταν έχουμε δεδομένα επιβίωσης, δεν μας ενδιαφέρει μόνο η εκτίμηση της συνάρτησης επιβίωσης, αλλά τις περισσότερες φορές ενδιαφερόμαστε για τη σύγκριση του χρόνου επιβίωσης σε δύο ή περισσότερες ομάδες ατόμων που διαφέρουν ως προς ένα χαρακτηριστικό ή που είναι τοποθετημένοι τυχαία σε διαφορετικές θεραπείες.

Το πρόβλημα της σύγκρισης κατανομών επιβίωσης τίθεται συχνά στον τομέα της βιοϊατρικής έρευνας. Αν έχουμε ένα σύνολο ατόμων με την ίδια ασθένεια, μπορεί να ενδιαφερόμαστε να συγκρίνουμε την ικανότητα δύο ή περισσότερων θεραπειών να παρατείνουν τη ζωή των ασθενών ή να διατηρούν την ύφεση της ασθένειας. Συνήθως οι χρόνοι επιβίωσης διαφορετικών ομάδων διαφέρουν. Με το σχεδιασμό των εκτιμώμενων συναρτήσεων επιβίωσης μπορούμε να έχουμε μια οπτική εικόνα για το αν υπάρχει διαφορά μεταξύ των συναρτήσεων επιβίωσης διαφορετικών ομάδων. Αυτό όμως μπορεί να μας δώσει μόνο μια γενική ιδέα για τους χρόνους επιβίωσης των ομάδων. Δεν μπορούμε να συμπεράνουμε αν οι διαφορές είναι σημαντικές. Έτσι, είναι απαραίτητος ένας στατιστικός έλεγχος.

Επειδή οι χρόνοι επιβίωσης δεν κατανέμονται κανονικά, πρέπει να εφαρμοστούν μη-παραμετρικοί έλεγχοι που βασίζονται στην ταξινόμηση των χρόνων επιβίωσης. Παρακάτω θα δούμε πέντε μη παραμετρικά τεστ που μπορούν να χρησιμοποιηθούν για αποκομμένα και μη δεδομένα.

#### 3.1. Σύγκριση Δύο Καμπυλών Επιβίωσης

Έστω ότι υπάρχουν  $n$  άτομα τα οποία χωρίζονται τυχαία σε δύο ομάδες. Στην πρώτη ομάδα τοποθετούνται  $n_1$  άτομα που λαμβάνουν τη θεραπεία (1) και στη δεύτερη τοποθετούνται  $n_2$  άτομα που λαμβάνουν τη θεραπεία (2). Έστω  $x_1, x_2, \dots, x_{r_1}$  οι  $r_1$  παρατηρήσεις αποτυχίας και  $x_{n_1+1}^+, \dots, x_{n_1}^+$  οι  $n_1 - r_1$  αποκομμένοι χρόνοι της πρώτης ομάδας. Αντίστοιχα για την δεύτερη ομάδα έχουμε  $y_1, y_2, \dots, y_{r_2}$  οι  $r_2$  παρατηρήσεις αποτυχίας και  $y_{n_2+1}^+, \dots, y_{n_2}^+$  οι  $n_2 - r_2$  αποκομμένοι χρόνοι.

Συνοπτικά, στο τέλος της μελέτης,  $n_1 - r_1$  άτομα που ακολούθησαν την θεραπεία (1) θα είναι ζωντανοί, ενώ  $n_2 - r_2$  ο αριθμός των ατόμων που ζουν και ακολούθησαν την θεραπεία (2). Παράλληλα θέτουμε  $S_1(t)$  ως τη συνάρτηση επιβίωσης της ομάδας που ακολούθησε την πρώτη θεραπεία, και  $S_2(t)$  τη συνάρτηση επιβίωσης της ομάδας που ακολούθησε τη δεύτερη θεραπεία.

Αυτό που ελέγχουμε εμείς, είναι κατά πόσο οι δύο θεραπείες είναι ισοδύναμα αποτελεσματικές, έναντι των υποθέσεων, ότι δεν δρουν το ίδιο ή κάποια είναι πιο αποτελεσματική από την άλλη. Δηλαδή:

Μηδενική Υπόθεση  $\rightarrow H_0: S_1(t) = S_2(t)$  (οι δύο θεραπείες είναι το ίδιο αποτελεσματικές)

Έναντι των υποθέσεων:

$H_1: S_1(t) \neq S_2(t)$  (οι δύο θεραπείες δεν είναι το ίδιο αποτελεσματικές)

$H_2: S_1(t) > S_2(t)$  (η θεραπεία 1 πιο αποτελεσματική από τη θεραπεία 2)

$H_3: S_1(t) < S_2(t)$  (η θεραπεία 2 πιο αποτελεσματική από τη θεραπεία 1)

Όταν δεν υπάρχουν αποκομμένες παρατηρήσεις, για την σύγκριση των δυο καμπυλών επιβίωσης μπορούν να χρησιμοποιηθούν τυπικοί μη παραμετρικοί έλεγχοι όπως το *Wilcoxon Test* (1945) ή το *Mann - Whitney U-test* (1947) για τον έλεγχο της ισότητας δύο ανεξάρτητων πληθυσμών, και του Έλεγχου Προσήμου (*Sign Test*) για εξαρτημένα δείγματα.

Στην πορεία, θα εισάγουμε πέντε μη παραμετρικούς έλεγχους, σχεδιασμένους έτσι ώστε να χειρίζονται αποκομμένα δεδομένα. Αυτοί είναι:

- *Gehan's generalized Wilcoxon test* (Gehan, 1965a, b)
- *Cox—Mantel test* (Cox 1959, 1972; Mantel, 1966),
- *Logrank test* (Peto and Peto, 1972),
- *Peto and Peto's generalized Wilcoxon test* (1972)
- *Cox's F-test* (1964)

### 3.1.1 To Gehan's generalized Wilcoxon Test

Στο Gehan's generalized Wilcoxon Test, κάθε παρατήρηση  $x_i$  ή  $x_i^+$  της πρώτης ομάδας, συγκρίνεται με κάθε παρατήρηση  $y_j$  ή  $y_j^+$  της δεύτερης ομάδας και δίνεται ένα σκορ  $U_{ij}$  στο αποτέλεσμα κάθε σύγκρισης. Στην προκειμένη περίπτωση θεωρούμε την εναλλακτική υπόθεση  $S_A(t) > S_B(t)$ , δηλαδή ότι η θεραπεία A είναι πιο αποτελεσματική από τη θεραπεία B.

Επομένως ορίζουμε

$$U_{ij} = \begin{cases} +1, & \text{αν } x_i > y_j \text{ ή } x_i^+ \geq y_j \\ 0, & \text{αν } x_i = y_j \text{ ή } x_i^+ < y_j \\ -1, & \text{αν } x_i < y_j \text{ ή } x_i \leq y_j^+ \end{cases}$$

και υπολογίζουμε το στατιστικό

$$W = \sum_{i=1}^{n_1} \sum_{j=1}^{n_2} U_{ij}$$

για όλες τις  $n_1, n_2$  συγκρίσεις.

Ο υπολογισμός του  $W$  είναι επίπονος όταν τα  $n_1$  και  $n_2$  είναι μεγάλα. Ο Mantel (1967) έδειξε ότι μπορεί να υπολογίσει το  $W$  με ένα άλλο τρόπο, δίνοντας ένα σκορ σε κάθε παρατήρηση, που βασίζεται στην ταξινόμηση των παρατηρήσεων.

Για τον υπολογισμό του  $W$  με τον τρόπο του Gehan, συγκρίνεται κάθε παρατήρηση της πρώτης ομάδας με κάθε παρατήρηση της δεύτερης. Έτσι, αν "ενώσουμε" τις παρατηρήσεις των δύο ομάδων, δηλαδή θα έχουμε συνολικά ένα σύνολο  $n_1 + n_2$  παρατηρήσεων, είναι το ίδιο με το να συγκρίνουμε κάθε παρατήρηση με τις υπόλοιπες  $n_1 + n_2 - 1$  παρατηρήσεις. Έστω  $U_i$ ,  $i = 1, 2, \dots, n_1 + n_2$ , ο αριθμός των υπόλοιπων  $n_1 + n_2 - 1$  παρατηρήσεων που είναι σίγουρα μεγαλύτερες από την  $i$ -στή παρατήρηση μείον τον αριθμό των παρατηρήσεων που είναι σίγουρα μικρότερες. Το  $(n_1 + n_2)U_i$  ορίζει ένα πεπερασμένο πληθυσμό με μέσο 0 και το  $W$  του Gehan υπολογίζεται από τη σχέση

$$W = \sum_{i=1}^{n_1 + n_2} U_i$$



όπου η άθροιση γίνεται μόνο για τα  $U_i$  της πρώτης ομάδας. Από τις δύο σχέσεις είναι φανερό ότι  $H_2$  γίνεται δεκτή όταν το  $W$  είναι μεγάλος θετικός αριθμός.

Ο αριθμός  $U_i$  μπορεί να υπολογιστεί σε δύο στάδια. Πρώτα υπολογίζουμε το  $R_{i1}$  που ισούται με τη μονάδα συν το πλήθος των παρατηρήσεων που είναι σίγουρα μεγαλύτερες από την παρατήρηση  $i$ , και μετά υπολογίζουμε το  $R_{i2}$  που ισούται με την μονάδα συν το πλήθος των παρατηρήσεων που είναι σίγουρα μικρότερες από την παρατήρηση  $i$ . Τότε  $U_i = R_{i1} - R_{i2}$ .

Το στατιστικό  $W$  κάτω από τη μηδενική υπόθεση μπορεί να θεωρηθεί προσεγγιστικά κανονικά κατανεμημένο με μέση τιμή 0 και διασπορά που δίνεται από τη σχέση

$$Var(W) = \frac{n_1 n_2}{(n_1 + n_2)(n_1 + n_2 - 1)} \sum_{i=1}^{n_1+n_2} U_i^2$$

Συνεπώς, το  $Z = \frac{W}{\sqrt{Var(W)}}$  έχει τυπική κανονική κατανομή. Οι περιοχές απόρριψης της  $H_1$  είναι  $|Z| > Z_{\alpha/2}$ , για την  $H_2$   $Z > Z_{\alpha}$ , και  $Z > -Z_{\alpha}$  για την  $H_3$ , όπου  $\alpha = P(Z > Z_{\alpha} | H_0)$ .

### 3.1.2 To Cox - Mantel Test

Έστω  $t_{(1)} < \dots < t_{(k)}$  οι διακεκριμένοι χρόνοι αποτυχίας στις δύο ομάδες και έστω  $m_{(i)}$  η πολλαπλότητα του  $t_i$  (αριθμός των χρόνων αποτυχίας που ισούνται με  $t_i$ ), έτσι ώστε

$$\sum_{i=1}^k m_{(i)} = r_1 + r_2$$

Επιπλέον, έστω  $R(t)$  το σύνολο των ατόμων που βρίσκονται ακόμη σε κίνδυνο στο χρόνο  $t$ ,  $n_{1t}$  και  $n_{2t}$  το πλήθος των ατόμων στο  $R(t)$  που ανήκουν στις ομάδες 1 και 2 αντίστοιχα. Ο συνολικός αριθμός των παρατηρήσεων στο  $R(t_i)$  είναι  $r_{(i)} = n_{1t} + n_{2t}$ .

Ορίζουμε:

$$U = r_2 - \sum_{i=1}^k m_{(i)} A_{(i)}$$

$$I = \sum_{i=1}^k \frac{m_{(i)}(r_{(i)} - m_{(i)})}{r_{(i)} - 1} A_{(i)}(1 - A_{(i)})$$

όπου:

$r_{(i)}$ : το πλήθος των παρατηρήσεων στο  $R(t_i)$  και

$A_{(i)}$ : η αναλογία των  $r_{(i)}$  που ανήκουν στη δεύτερη ομάδα.

Έτσι, θεωρούμε το στατιστικό  $C = \frac{U}{\sqrt{I}}$  ως μια τυπική κανονική μεταβλητή κάτω από τη μηδενική υπόθεση (Cox 1972).

### Παράδειγμα 3.1 – Εφαρμογή του Cox – Mantel test

Δέκα γυναίκες ασθενείς, με καρκίνο του μαστού επιλέγονται τυχαία για να λάβουν είτε CMF (κυκλική χορήγηση cyclophosphamide, methatrexate και fluorouracil) είτε καθόλου αγωγή μετά από ριζική μαστεκτομή. Μετά από δύο χρόνια παρακολούθησης, καταγράφονται οι ακόλουθοι χρόνοι (σε μήνες) υποτροπιάσης (ή ύφεσης):

CMF (group 1)	23	16+	18+	20+	24+
Control (group 2)	15	18	19	19	20

Με μηδενική υπόθεση

$$H_0: S_1(t) = S_2(t) \quad (\text{οι δύο θεραπείες είναι το ίδιο αποτελεσματικές})$$

έναντι της υπόθεσης

$$H_1: S_1(t) > S_2(t) \quad (\text{η θεραπεία CMF πιο αποτελεσματική από την}$$

καθόλου θεραπεία).

Υπάρχουν  $k = 5$  διακριτοί χρόνοι αποτυχίας στις δύο ομάδες,  $r_1 = 1, r_2 = 5$ .

Άρα

$$U = 5 - (0.5 + 0.5 + 2 * 0.5 + 0.25) = 2.75$$

$$I = \frac{1*9}{9} (0.5 * 0.5) + \frac{1*7}{7} (0.5 * 0.5) + \frac{2*4}{5} (0.5 * 0.5) + \frac{1*3}{3} (0.5 * 0.5) =$$

$$= 0.25 + 0.25 + 0.4 + 0.1875 = 1.0875$$

Έτσι  $C = \frac{U}{\sqrt{I}} = \frac{2.75}{\sqrt{1.0875}} = 2.637 > Z_{0.5} = 1.64$  και επομένως απορρίπτουμε τη μηδενική υπόθεση. Άρα πιο αποτελεσματική είναι η θεραπεία με CMF παρά καθόλου.

### 3.1.3 To Logrank Test

Αποτελεί το πιο διαδεδομένο τεστ για τη σύγκριση δύο καμπύλων επιβίωσης. Το logrank test, συγκρίνει τον παρατηρούμενο αριθμό θανάτων με τον αναμενόμενο αριθμό στις δύο ομάδες. Έτσι αν θεωρήσουμε τα  $O_1$  και  $O_2$  ως τους παρατηρούμενους αριθμούς θανάτων, και  $E_1, E_2$  τους αναμενόμενους αριθμούς θανάτων στις δύο ομάδες θεραπειών A και B αντίστοιχα, το logrank στατιστικό υπολογίζεται ως:

$$C_{Longrank}^2 = \frac{(O_1 - E_1)^2}{E_1} + \frac{(O_2 - E_2)^2}{E_2}$$

και ακολουθεί προσεγγιστικά  $X^2$  κατανομή με 1 βαθμό ελευθερίας. Μια μεγάλη τιμή του  $C_{Longrank}^2$  θα οδηγήσει στην απόρριψη της  $H_0$ . Γενικά, για κ ομάδες θεραπειών, το  $C_{Longrank}^2$  συγκρίνεται με το  $X^2$  με κ-1 βαθμούς ελευθερίας.

Για τον υπολογισμό των  $E_1$  και  $E_2$ , ταξινομούμε όλους τους (πλήρεις) χρόνους αποτυχίας (και των δύο ομάδων μαζί) σε αύξουσα σειρά και υπολογίζουμε τους αναμενόμενους χρόνους θανάτου σε κάθε μη-αποκομμένο χρόνο για κάθε ομάδα ξεχωριστά. Στη συνέχεια τους αθροίζουμε για να προκύψουν τα  $E_1$  και  $E_2$ .

Έστω  $d_{1t}$  και  $d_{2t}$  το πλήθος των θανάτων στο χρόνο t των δύο ομάδων και  $n_{1t}$  και  $n_{2t}$  το πλήθος των ασθενών που βρίσκονται σε κίνδυνο μέχρι και το χρόνο t στις ομάδες θεραπειών A και B αντίστοιχα. Οι αναμενόμενοι χρόνοι θανάτου  $e_{1t}$  και  $e_{2t}$  για τις ομάδες A και B στο χρόνο t είναι:

$$e_{1t} = \frac{n_{1t}}{n_{1t} + n_{2t}} d_{1t}$$

$$e_{2t} = \frac{n_{2t}}{n_{1t} + n_{2t}} d_{2t}$$

και επομένως οι αναμενόμενοι αριθμοί θανάτων  $E_1, E_2$  είναι:

$$E_1 = \sum_t e_{1t}$$

$$E_2 = \sum_t e_{2t}$$

Στην πράξη, δεν χρειάζεται να υπολογίσουμε και το  $E_1$  και το  $E_2$ , αλλά μόνο ένα από τα δύο, αφού το  $E_2$ , ισούται με το συνολικό αριθμό θανάτων μείον το  $E_1$ .

### Παράδειγμα 3.2 – Εφαρμογή του Logrank test

Με τα ίδια δεδομένα του παραδείγματος 3.1 θα εφαρμόσουμε το Logrank test. Επομένως έχουμε

CMF (group 1)	23	16+	18+	20+	24+
Control (group 2)	15	18	19	19	20

με υποθέσεις τις:

$H_0: S_1(t) = S_2(t)$  (οι δύο θεραπείες είναι το ίδιο αποτελεσματικές) και

$H_1: S_1(t) \neq S_2(t)$  (δύο θεραπείες δεν είναι το ίδιο αποτελεσματικές).

Ο πιο κάτω πίνακας δείχνει τον υπολογισμό των  $E_1, E_2$ . Για παράδειγμα, για  $t = 18$ , τέσσερις ασθενείς στην ομάδα 1 και τέσσερις στην ομάδα 2, κινδυνεύουν ακόμη για υποτροπίαση ενώ ήδη μια ασθενής υποτροπίασε. Επομένως  $d_t = 1$ ,  $n_{1t} = n_{2t} = 4$  και  $e_{1t} = 0.5$ .

Χρόνος Υποτροπιάσεως $t$	$d_t$	$n_{1t}$	$n_{2t}$	$e_{1t}$	$e_{2t}$
15	1	5	5	0.5	0.5
18	1	4	4	0.5	0.5
19	2	3	3	1.0	1.0
20	1	3	1	0.75	0.25
23	1	2	0	1.0	0
<b>Συνολικά</b>				3.75	2.25

Ο συνολικός αναμενόμενος αριθμός περιπτώσεων που έχουν υποτροπιάσει είναι  $E_1 = 3.75$ . Ο συνολικός αριθμός θανάτων είναι 6 ( $O_1 = 1$ ,  $O_2 = 5$ ) στις δύο ομάδες, τότε  $E_2 = 6 - 3.75 = 2.25$ .

Υπολογίζουμε το στατιστικό  $C_{Longrank}^2$ ,

$$C_{Longrank}^2 = \frac{(O_1 - E_1)^2}{E_1} + \frac{(O_2 - E_2)^2}{E_2} = \frac{(1 - 3.75)^2}{3.75} + \frac{(5 - 2.25)^2}{2.25} = 5.378$$

στο οποίο αντιστοιχεί μια  $p$  – τιμή μικρότερη του 0.05, και άρα καταλήγουμε στο ίδιο συμπέρασμα με προηγουμένως, ότι οι δυο θεραπείες δεν είναι το ίδιο αποτελεσματικές.

### 3.1.3.1 Κινδυνότητα (Hazard Ratio)

Ο λόγος  $O_1/E_1$  είναι μια εκτίμηση της κινδυνότητας στην ομάδα Α. Μια τιμή μεγαλύτερη της μονάδας, υποδεικνύει ότι συμβαίνουν περισσότεροι θάνατοι στην ομάδα Α από ότι αναμενόταν. Μπορούμε να συνδυάσουμε τους λόγους των δύο ομάδων και να πάρουμε έτσι ένα στατιστικό που δίνει χρήσιμα αποτελέσματα για μια συγκεκριμένη μελέτη. Συγκεκριμένα, μπορούμε να υπολογίσουμε την κινδυνότητα (Hazard Ratio -  $HR$ ) που ορίζεται ως εξής:

$$HR = \frac{O_1/E_1}{O_2/E_2}$$

Στο παράδειγμα 3.2 η κινδυνότητα είναι  $HR = \frac{1/3.75}{5/2.25} = 0.12$

Δηλαδή, ο κίνδυνος με τη θεραπεία Β (καθόλου θεραπεία) είναι περίπου 8(!) φορές μεγαλύτερος από τον κίνδυνο της θεραπείας Α (CFM).

Άρα, όταν η τιμή του  $HR$  είναι μεγαλύτερη του 1, υποδεικνύει ότι οι ασθενείς που λαμβάνουν τη θεραπεία Α πεθαίνουν με πιο γρήγορο ρυθμό από αυτούς που λαμβάνουν τη θεραπεία Β, ενώ όταν η τιμή του  $HR$  είναι μικρότερη του 1 το αντίστροφο. Παρόλα αυτά, όταν εφαρμόσαμε το Logrank τεστ στα δεδομένα αυτά δεν βρήκαμε ότι η διαφορά αυτή είναι σημαντική.

### 3.1.4 Peto and Peto's generalized Wilcoxon test

Όπως και το logrank test, έτσι και ο έλεγχος αυτός δίνει ένα σκορ σε κάθε παρατήρηση. Για μία μη αποκομμένη παρατήρηση  $t_i$ , το σκορ είναι

$$u_i = \hat{S}(t_{(i)}) + \hat{S}(t_{(i-1)}) - 1 \text{ και } \hat{S}(t_{(0)}) = 1$$

και για κάθε αποκομμένη παρατήρηση  $t_j^+$ , το σκορ είναι

$$u_j = \hat{S}(t_i) - 1$$

όπου  $t_i \leq t_j^+$  και το  $\hat{S}$  είναι ο εκτιμητής Kaplan - Meier της συνάρτησης επιβίωσης.

Στη συνέχεια υπολογίζουμε τις ποσότητες  $S$  και  $Var(S)$ . Έτσι

$$S = \sum_{i=1}^{n_i} u_i$$

με  $n_i$  το πλήθος των ατόμων της πρώτης ομάδας (αθροίζονται τα  $u_i$  που αντιστοιχούν σε χρόνους της πρώτης ομάδας). Το  $Var(S)$  υπολογίζεται ως:

$$Var(S) = \frac{n_1 n_2}{(n_1 + n_2)(n_1 + n_2 - 1)} \sum_{i=1}^{n_1 + n_2} u_i^2$$

Τέλος θα έχουμε  $Z = \frac{S}{\sqrt{Var(S)}}$  που ακολουθεί προσεγγιστικά τυπική κανονική κατανομή.

### 3.1.5 To Cox's F-test

Το Cox's F-test βασίζεται σε διατεταγμένα αποτελέσματα της εκθετικής κατανομής. Εφαρμόζεται μόνο σε μεμονωμένα αποκομμένα ή πλήρη δεδομένα. Η διαδικασία που ακολουθεί το test χωρίζεται σε 4 βήματα και είναι η εξής:

1. Ταξινόμηση των παρατηρήσεων στο συνδυασμένο ολικό δείγμα.

2. Αντικατάσταση των κατανεμημένων παρατηρήσεων από τα αντίστοιχα αναμενόμενα αποτελέσματα της μοναδιαίας εκθετικής κατανομής [ $f(t) = e^{-t}$ ]. Συμβολίζουμε με  $t_{rn}$  την αναμενόμενη τιμή της  $r$ -νής παρατήρησης σε αύξουσα σειρά μεγέθους,

$$t_{rn} = \frac{1}{n} + \dots + \frac{1}{n-r+1} \quad r = 1, \dots, n$$

όπου  $n$  ο ολικός αριθμός παρατηρήσεων στα δύο δείγματα. Συγκεκριμένα,

- $t_{1n} = \frac{1}{n}$
- $t_{2n} = \frac{1}{n} + \frac{1}{n-1}$
- $\vdots$
- $t_{nn} = \frac{1}{n} + \frac{1}{n-1} + \dots + 1$

3. Για δεδομένα χωρίς αποκομμένες παρατηρήσεις, όλο το πλήθος των  $n$  παρατηρήσεων αντικαθίσταται από το πλήθος αποτελεσμάτων  $\{t_{rn}\}$ . Ο δειγματικός μέσος των αποτελεσμάτων συμβολίζεται με  $\bar{t}_1$  και  $\bar{t}_2$  του δείγματος 1 και 2 παρατηρήσεων αντίστοιχα. Ο λόγος  $\bar{t}_1/\bar{t}_2$  ακολουθεί μια κατανομή  $F$  με  $(2n_1, 2n_2)$  βαθμούς ελευθερίας. Οι κρίσιμες περιοχές ελέγχου της μηδενικής υπόθεσης  $H_0: S_1 = S_2$ , έναντι των υποθέσεων  $H_1, H_2$  και  $H_3$  είναι:

- $H_1: S_1 > S_2 \quad \bar{t}_1/\bar{t}_2 > F_{2n_1, 2n_2, a}$
- $H_2: S_1 < S_2 \quad \bar{t}_1/\bar{t}_2 < F_{2n_1, 2n_2, 1-a}$
- $H_3: S_1 \neq S_2 \quad \bar{t}_1/\bar{t}_2 > F_{2n_1, 2n_2, a/2} \quad \text{ή} \quad \bar{t}_1/\bar{t}_2 < F_{2n_1, 2n_2, 1-a/2}$

4. Για μεμονωμένα αποκομμένα δεδομένα ο υπολογισμός της  $F$  γίνεται διαφορετικά. Θέτουμε σαν  $r_1$  και  $r_2$  το πλήθος αποτυχιών και  $n_1 - r_1$  και  $n_2 - r_2$  το πλήθος των αποκομμένων παρατηρήσεων στα δύο δείγματα. Επομένως υπάρχουν

$p = r_1 + r_2$  αποτυχίες και  $n - p$  αποκομμένες παρατηρήσεις στο συναθροισμένο δείγμα. Ο Cox πρότεινε την χρήση των αποτελεσμάτων  $t_{1n}, \dots, t_{pn}$  όπως προηγουμένως για τις αποτυχίες και των  $t_{(p+1)n}$  για τις αποκομμένες παρατηρήσεις. Τότε ο δειγματικός μέσος των αποτελεσμάτων για το πρώτο δείγμα είναι

$$\bar{t}_1 = \frac{r_1 \bar{t}'_1 + (n_1 - r_1) t_{(p+1)n}}{r_1}$$

όπου  $\bar{t}'_1$  δειγματικός μέσος των αποτυχιών του πρώτου δείγματος. Με τον ίδιο τρόπο υπολογίζουμε και το  $\bar{t}_2$ . Το  $F$ -στατιστικό  $\bar{t}_1/\bar{t}_2$  ακολουθεί μια κατανομή  $F$  με  $(2r_1, 2r_2)$  βαθμούς ελευθερίας.





## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4 – ΤΟ ΜΟΝΤΕΛΟ ΑΝΑΛΟΓΙΚΗΣ ΔΙΑΚΙΝΔΥΝΕΥΣΗΣ ΤΟΥ COX

### 4.1. Εισαγωγή

Υπάρχει διαφοροποίηση μεταξύ των βιοϊατρικών και τεχνολογικών εφαρμογών ως προς τα μοντέλα διάρκειας ζωής που χρησιμοποιούνται. Σε γενικές γραμμές η ανάλυση δεδομένων διάρκειας ζωής με συμμεταβλητές βασίζεται σε παραμετρικά μοντέλα. Αυτό σημαίνει ότι υιοθετείται ένα συγκεκριμένο παραμετρικό μοντέλο που περιγράφει τη διάρκεια ζωής.

Αντιθέτως σε ότι αφορά τον άνθρωπο, κάθε πληθυσμός είναι διαφορετικός και δεν υπάρχουν μαθηματικές θεωρίες που να περιγράφουν την πορεία ενός ασθενή είτε ως προς την ανάρρωση είτε ως προς το θάνατο. Στις βιοϊατρικές επιστήμες δεν είναι όλοι οι σημαντικοί παράγοντες γενικώς γνωστοί και σπανίως έχουμε να κάνουμε με εργαστηριακά δεδομένα περισυλλεγμένα υπό ελεγχόμενες συνθήκες. Για όλους αυτούς τους λόγους είναι δύσκολη η υιοθέτηση ενός βασικού παραμετρικού μοντέλου.

Στο προηγούμενο κεφάλαιο αναπτύχθηκαν διάφοροι έλεγχοι, για τον έλεγχο της ισότητας των συναρτήσεων επιβίωσης διαφόρων ομάδων, λαμβάνοντας υπόψη τις τιμές ενός άλλου χαρακτηριστικού που μπορεί να επηρεάζει το χρόνο ζωής στις διάφορες ομάδες. Όταν έχουμε περισσότερες από μία μεταβλητή, τότε οι μέθοδοι γίνονται πολύ περίπλοκες και είναι δύσκολο να εφαρμοστούν. Το Logrank test, όπως και οι άλλοι έλεγχοι, δε μπορούν να προσαρμοστούν για τη διερεύνηση της επίδρασης διαφόρων μεταβλητών που είναι γνωστό ότι επηρεάζουν την επιβίωση.

Η εύρεση της σχέσης μεταξύ μιας μεταβλητής που δηλώνει το χρόνο επιβίωσης ενός ατόμου και άλλων συμμεταβλητών, επιτυγχάνεται συνήθως μέσω ενός μοντέλου παλινδρόμησης. Όταν έχουμε αποκομμένα δεδομένα επιβίωσης, χρησιμοποιείται συνήθως το *μοντέλο παλινδρόμησης του Cox* (Cox regression model) ή διαφορετικά το *μοντέλο αναλογικού διακινδύνευσης του Cox* (Cox proportional hazard model).

Το μοντέλο αναλογικής διακινδύνευσης του Cox, έχει γίνει το πιο ευρέως διαδεδομένο εργαλείο για τη μοντελοποίηση της σχέσης των συμμεταβλητών με το χρόνο επιβίωσης ή άλλων αποκομμένων αποτελεσμάτων. Αυτό το μοντέλο δεν απαιτεί γνώση της κατανομής που ακολουθεί το εκάστοτε στατιστικό όπως

προηγουμένως. Η συνάρτηση κινδύνου σε αυτό το μοντέλο μπορούν να πάρει οποιαδήποτε μορφή, μέχρι και τη μορφή συνάρτησης βήματος (step-function), αλλά σε διαφορετικά άτομα θεωρείται ανάλογη και ανεξάρτητη του χρόνου. Η συνήθης συνάρτηση πιθανοφάνειας αντικαθίσταται από τη μερική συνάρτηση πιθανοφάνειας. Το σημαντικό γεγονός είναι ότι η στατιστική συμπερασματολογία με βάση τη μερική συνάρτηση πιθανοφάνειας είναι παρόμοια με εκείνη που βασίζεται στη συνάρτηση πιθανοφάνειας.

Το μοντέλο αναλογικού κινδύνου του Cox, παρουσιάστηκε από τον Cox το 1972 (Cox, D.R –Regression models with life tables, JRSS Series B, 34: 187-220). Το μοντέλο του Cox, όπως και όλα τα μοντέλα αναλογικού κινδύνου μοντελοποιούν τη συνάρτηση κινδύνου ( $h(t)$ ). Το μοντέλο αυτό χρησιμοποιείται για την εξακρίβωση των διαφορών στην επιβίωση που οφείλονται στο είδος της θεραπείας και σε προγνωστικούς παράγοντες σε κλινικές δοκιμές. Είναι επίσης μια καλή στατιστική τεχνική για την εύρεση της σχέσης μεταξύ της επιβίωσης ενός ασθενή και αρκετών επεξηγηματικών μεταβλητών. Ακόμη, μας επιτρέπει να εκτιμήσουμε τον κίνδυνο θανάτου ενός ατόμου, ή άλλου γεγονότος που μας ενδιαφέρει δεδομένου των προγνωστικών τους μεταβλητών.

#### 4.2. Ορισμός του Μοντέλου

Θεωρούμε ότι έχουμε ένα συγκεκριμένο αριθμό ατόμων προς μελέτη π.χ.  $n$  και ότι το  $\mathbf{x}' = (x_1, x_2, \dots, x_p)$  είναι το διάνυσμα των μεταβλητών που πιστεύουμε ότι επηρεάζουν το χρόνο ζωής αυτών των ατόμων. Οι μεταβλητές αυτές μπορεί να παριστάνουν διάφορα χαρακτηριστικά όπως:

- Θεραπείες
- Φυσικές ιδιότητες των ατόμων (όπως π.χ. φύλο, ηλικία)
- Εξωγενείς παράγοντες

Επιπλέον ορίζουμε το  $\mathbf{x}_i = (x_{i1}, x_{i2}, \dots, x_{ip})$ ,  $i = 1, 2, \dots, n$ , να είναι το διάνυσμα με τις τιμές των συμμεταβλητών που αντιστοιχεί στο  $i$  άτομο.

Η γενική μορφή ενός αναλογικού κινδύνου μοντέλου είναι:

$$h(t; \mathbf{x}) = h_0(t)g(\mathbf{x})$$

όπου  $g(x)$  είναι μια συνάρτηση του διανύσματος  $x$ . Το μοντέλο αναλογικού κινδύνου του Cox υποθέτει ότι η  $g(x)$  είναι μια εκθετική συνάρτηση των συμμεταβλητών και ισούται με

$$g(x) = \sum_{j=1}^p \beta_j x_j = \exp[\beta'x]$$

Αρχικά υποθέτουμε ότι οι συμμεταβλητές δεν εξαρτώνται από το χρόνο, ότι δηλαδή οι τιμές των συμμεταβλητών  $x_i$  καταγράφηκαν στην αρχή της μελέτης, στο  $t = 0$ , και ότι οι τιμές αυτές είναι σταθερές καθ'όλη τη διάρκεια της μελέτης. Άρα σύμφωνα με τα παραπάνω, στο μοντέλο αναλογικής διακινδύνευσης Cox, οι συμμεταβλητές  $x$  δρουν στη συνάρτηση διακινδύνευσης μέσω της σχέσης

$$h(t; x) = h_0(t)e^{\beta'x} \quad (4.1)$$

όπου  $h_0(t)$  είναι μια βασική συνάρτηση διακινδύνευσης (ή αναφορική συνάρτηση κινδύνου) και  $\beta'$  ένα διάνυσμα  $p$  συντελεστών, οι οποίοι εκφράζουν ποσοτικά την επίδραση της καθεμιάς των συμμεταβλητών  $x$ . Η ανεξαρτησία της διακινδύνευσης και κατά συνέπεια και της επιβίωσης από τη συμμεταβλητή  $x_i$  σημαίνει ότι  $\beta'_i = 0$ .

Τελικά, η διακινδύνευση  $h(t; x)$ , εξαρτάται από το χρόνο και τις συμμεταβλητές, αλλά μέσω δύο διαφορετικών παραγόντων. Ο πρώτος παράγοντας,  $h_0(t)$ , είναι μια συνάρτηση του χρόνου μόνο, που αφήνεται αυθαίρετη, αλλά θεωρείται η ίδια και για τα  $n$  άτομα. Ο δεύτερος παράγοντας είναι μια ποσότητα που εξαρτάται από τις συμμεταβλητές μόνο μέσω του διανύσματος  $\beta'$ .

Ας θεωρήσουμε την κινδυνότητα (*Hazard Ratio – HR*) ως το λόγο των συναρτήσεων διακινδύνευσης δύο ατόμων. Στο μοντέλο αναλογικής διακινδύνευσης του Cox, παρατηρείται η εξής ιδιότητα: οι συναρτήσεις διακινδύνευσης των εκάστοτε ατόμων είναι ανάλογες μεταξύ τους. Δηλαδή, έστω ότι  $[h(t|x_1)/h(t|x_2)]$  ο λόγος των συναρτήσεων διακινδύνευσης δύο ατόμων και  $x_1 = (x_{11}, x_{12}, \dots, x_{1p})$ ,  $x_2 = (x_{21}, x_{22}, \dots, x_{2p})$  να είναι τα διανύσματα των συμμεταβλητών. Τότε ο λόγος αυτός τότε είναι σταθερός (ανεξάρτητος του χρόνου):

$$HR(t) = \frac{h(t|x_1)}{h(t|x_2)} = \frac{h_0(t)e^{\beta'x_1}}{h_0(t)e^{\beta'x_2}} = e^{\beta'(x_1-x_2)}$$

Αυτό σημαίνει ότι ο λόγος του κινδύνου θανάτου δύο ασθενών είναι ο ίδιος όσο κι αν επιζήσει ο καθένας.

Έχουμε δει ότι η συνάρτηση διακινδύνευσης είναι μαθηματικά ισοδύναμη με τη συνάρτηση επιβίωσης και συνδέονται μέσω της σχέσης  $\mathbf{h}(t) = -\frac{d}{dx} \ln S(t)$  ή της  $S(t) = \exp[-H(t)]$  όπου  $H(t)$  η σωρευτική συνάρτηση διακινδύνευσης. Επομένως έχουμε:

$$H(t; \mathbf{x}) = \int_0^t h_0(u) e^{\beta' \mathbf{x}} du = H_0(t) e^{\beta' \mathbf{x}}$$

και άρα

$$S(t; \mathbf{x}) = \exp[-H(t; \mathbf{x})] = \exp[-H_0(t) e^{\beta' \mathbf{x}}] = [S_0(t)]^{e^{\beta' \mathbf{x}}}$$

όπου  $S_0(t) = \exp[-H_0(t)]$  η αναφορική συνάρτηση επιβίωσης (*baseline survival function*).

#### 4.3. Εκτίμηση των παραμέτρων του μοντέλου Cox

Είδαμε ότι η αναφορική συνάρτηση κινδύνου  $h_0(t)$  δεν καθορίζεται παραμετρικά. Επομένως δε μπορεί να χρησιμοποιηθεί η συνηθισμένη συνάρτηση πιθανοφάνειας για την εκτίμηση του διανύσματος  $\beta$ . Έτσι, για την εκτίμηση των συμμεταβλητών  $\beta$ , ο Cox προτείνει μια συνάρτηση μερικής πιθανοφάνειας, υποθέτοντας ότι δεν υπάρχουν ισότιμες παρατηρήσεις (*ties*). Στην πράξη όμως παρατηρούνται ισότιμοι χρόνοι επιβίωσης και έτσι η συνάρτηση μερικής πιθανοφάνειας του Cox, έχει τροποποιηθεί (από τους: Kalbfleisch and Prentice – 1980, Breslow – 1974, Efron – 1977) για να χειρίζεται ισότιμες παρατηρήσεις.

Στη συνέχεια γίνεται περιγραφή της διαδικασίας εκτίμησης των συμμεταβλητών χωρίς και με ισότιμες παρατηρήσεις.

Θεωρούμε ένα σύνολο  $n$  ατόμων και υποθέτουμε ότι υπάρχουν συνολικά  $k$  πλήρεις, διακεκριμένοι χρόνοι, και  $n - k$  δεξιά αποκομμένοι χρόνοι επιβίωσης. Έστω  $t_{(1)} < t_{(2)} < \dots < t_{(k)}$  οι  $k$  ταξινομημένοι πλήρεις χρόνοι και  $R_{t_{(i)}}$  ή  $\mathbf{R}_i$  το σύνολο των ατόμων που βρίσκονται σε κίνδυνο στο χρόνο  $t_{(i)}$ , δηλαδή το σύνολο των ατόμων που είναι υπό παρακολούθηση τη χρονική στιγμή  $t_{(i)}$ . Συμβολίζουμε με  $\mathbf{x}_{(i)} = (x_{(i)1}, x_{(i)2}, \dots, x_{(i)p})$ ,  $i = 1, 2, \dots, k$  το διάνυσμα των συμμεταβλητών που αντιστοιχεί στο άτομο με πλήρη χρόνο ζωής  $t_{(i)}$ ,  $1 \leq i \leq k$ . Από τη βασική θεωρία

πιθανοτήτων, η πιθανότητα αποτυχίας (θανάτου) ενός ατόμου του συνόλου  $R_i$  είναι:

$$\frac{\exp \left[ \sum_{j=1}^p \beta_j x_{j(i)} \right]}{\sum_{l \in R_i} \exp \left[ \sum_{j=1}^p \beta_j x_{jl} \right]} = \frac{\exp (\boldsymbol{\beta}' \mathbf{x}_{(i)})}{\sum_{l \in R_i} \exp (\boldsymbol{\beta}' \mathbf{x}_l)}$$

Κάθε αποτυχία συμβάλλει κατά παράγοντα και ως εκ τούτου η μερική συνάρτηση πιθανοφάνειας για το σύνολο των δεδομένων είναι:

$$L(\boldsymbol{\beta}) = \prod_{i=1}^k \left\{ \frac{\exp (\boldsymbol{\beta}' \mathbf{x}_{(i)})}{\sum_{l \in R_i} \exp (\boldsymbol{\beta}' \mathbf{x}_l)} \right\}$$

από την οποία προκύπτει η εκτιμήτρια μεγίστης πιθανοφάνειας  $\hat{\boldsymbol{\beta}}$  του  $\boldsymbol{\beta}$ .

Παρόλο που η  $L(\boldsymbol{\beta})$  δεν είναι μια πιθανοφάνεια με τη συνηθισμένη έννοια (αφού δεν προκύπτει από την πιθανότητα κάποιου παρατηρούμενου αποτελέσματος), έχει αποδειχτεί από τον Cox ότι μπορεί να χρησιμοποιηθεί σαν μία συνηθισμένη συνάρτηση πιθανοφάνειας, επιτρέποντας έτσι την εκτίμηση του  $\boldsymbol{\beta}$  με τις συνηθισμένες διαδικασίες. Συνεπώς η εκτιμήτρια  $\hat{\boldsymbol{\beta}}$  του  $\boldsymbol{\beta}$  που προκύπτει είναι αμερόληπτη, συνεπής και ασυμπτωτικά κανονική, ενώ το διάνυσμα  $\boldsymbol{\beta}$ , ο πίνακας πληροφορίας  $I(\boldsymbol{\beta})$  (information matrix), ο λόγος της πιθανοφάνειας  $\lambda$  (likelihood ratio) καθώς και οι έλεγχοι υποθέσεων που βασίζονται στην ποσότητα  $L(\boldsymbol{\beta})$  συμπεριφέρονται ακριβώς όπως και στην περίπτωση της συνηθισμένης πιθανοφάνειας.

Οι συντελεστές παλινδρόμησης  $\boldsymbol{\beta}$ , εκτιμώνται από τις τιμές  $\hat{\boldsymbol{\beta}}$  που μεγιστοποιούν τη μερική πιθανοφάνεια  $L(\boldsymbol{\beta})$  ή ισοδύναμα το λογάριθμο της. Ο λογάριθμος της πιθανοφάνειας είναι:

$$l(\boldsymbol{\beta}) = \log L(\boldsymbol{\beta}) = \sum_{i=1}^k \left\{ \boldsymbol{\beta}' \mathbf{x}_{(i)} - \log \left[ \sum_{l \in R_i} \exp (\boldsymbol{\beta}' \mathbf{x}_l) \right] \right\}$$

Οι πρώτες μερικές παράγωγοι είναι

$$\frac{\partial l}{\partial \beta_r} = \sum_{j=1}^k \tilde{x}_{(j)r} - \sum_{j=1}^k \left[ \sum_{i \in R_j} x_{(i)r} e^{\boldsymbol{\beta}' \mathbf{x}_{(i)}} / \sum_{i \in R_j} e^{\boldsymbol{\beta}' \mathbf{x}_{(i)}} \right], \quad 1 \leq r \leq k.$$

Η παραπάνω σχέση αποτελεί σύστημα  $p$ -εξισώσεων, το οποίο λύνεται με επαναληπτικές μεθόδους όπως την Newton-Raphson. Επισημαίνεται ότι στην παραπάνω διαδικασία δεν προσδιορίζεται η  $h_0(t)$ , εξού και ο όρος μερική πιθανοφάνεια.

#### 4.3.1 Ισόπαλοι Χρόνοι Διακοπής

Προηγουμένως έχει δειχθεί το πώς εκτιμάται η συνάρτηση μερικής πιθανοφάνειας όταν δεν υπάρχουν ισότιμες παρατηρήσεις (ties) στους χρόνους επιβίωσης. Όταν όμως υπάρχουν ισότιμες παρατηρήσεις, χρησιμοποιούνται οι εξής παραλλαγές της μεθόδου μερικής πιθανοφάνειας:

- Πιθανοφάνεια του Breslow
- Πιθανοφάνεια του Efron
- Διακριτή πιθανοφάνεια

Ορίζουμε με  $\mathbf{z}_m$  το διάνυσμα των συμμεταβλητών του  $m$ -ατόμου. Έστω ότι  $t_1, t_2, \dots, t_k$  είναι οι  $k$  διακεκριμένοι, ταξινομημένοι πλήρεις χρόνοι. Με  $d_i$  ορίζουμε το πλήθος των αποτυχιών στο χρόνο  $t_i$  ενώ με  $D_i$  ορίζεται το σύνολο των ατόμων που αποτυγχάνουν στο χρόνο  $t_i$ . Το διάνυσμα  $\mathbf{s}_i$  είναι το άθροισμα των διανυσμάτων  $\mathbf{z}_m$  των ατόμων που αποτυγχάνουν στο  $t_i$ , δηλαδή

$$\mathbf{s}_i = \sum_{m \in D_i} \mathbf{z}_m$$

Το  $\mathbf{R}_i$ , συμβολίζει όπως και προηγουμένως το σύνολο των ατόμων που βρίσκονται σε κίνδυνο στο χρόνο  $t_i$ .

##### Πιθανοφάνεια του Breslow

Η πιθανοφάνεια του Breslow είναι ο πιο απλός τύπος για να υπολογιστεί η μερική πιθανοφάνεια. Η λύση είναι η λιγότερο ακριβής, αλλά είναι γρήγορη. Δίνεται από τη σχέση:

$$L_B(\boldsymbol{\beta}) = \prod_{j=1}^k \left\{ \frac{\exp(\boldsymbol{\beta}' \mathbf{s}_j)}{\left[ \sum_{m \in R_j} \exp(\boldsymbol{\beta}' \mathbf{z}_m) \right]^{d_j}} \right\}$$

##### Πιθανοφάνεια του Efron

Η σχέση για τον υπολογισμό της πιθανοφάνειας αυτής φαίνεται να είναι πολύ πιο δύσκολη από αυτή του Breslow, αλλά στην πραγματικότητα είναι τόσο

εύκολο να προγραμματιστεί όσο η πιθανοφάνεια του Breslow. Είναι αρκετά ακριβής μέθοδος, εκτός και αν η αναλογία του αριθμού των ισότιμων παρατηρήσεων σε σχέση με το μέγεθος του συνόλου κινδύνου  $R_i$  είναι πολύ μεγάλη. Η πιθανοφάνεια του Efron είναι δίνεται από τη σχέση:

$$L_E(\boldsymbol{\beta}) = \prod_{j=1}^k \left\{ \frac{\exp(\boldsymbol{\beta}' \mathbf{s}_j)}{\prod_{i=1}^{d_j} \left[ \sum_{m \in R_j} \exp(\boldsymbol{\beta}' \mathbf{z}_m) - \frac{i-1}{d_j} \sum_{m \in D_j} \exp(\boldsymbol{\beta}' \mathbf{z}_m) \right]} \right\}$$

#### Διακριτή πιθανοφάνεια

Η διακριτή πιθανοφάνεια οφείλεται στον Cox και είναι γνωστή με το όνομα αυτό, γιατί για την εξαγωγή της ο Cox έκανε την υπόθεση ότι τα δεδομένα προέρχονται από μια διακριτή κατανομή χρόνου ζωής. Η μέθοδος αυτή περιλαμβάνει την καταμέτρηση των πιθανών συνόλων ρίσκου  $R_i$ , σε κάθε ισόπαλο πλήρη χρόνο και χρειάζεται μεγάλο υπολογιστικό χρόνο στην περίπτωση που ένας πλήρης χρόνος επαναλαμβάνεται πολλές φορές. Δίνεται από τη σχέση:

$$L_C(\boldsymbol{\beta}) = \prod_{j=1}^d \left\{ \frac{\exp(\boldsymbol{\beta}' \mathbf{s}_j)}{\sum_{q \in Q_j} \exp(\boldsymbol{\beta}' \mathbf{s}_q^*)} \right\}$$

όπου  $Q_j$  το σύνολο όλων των υποσυνόλων του συνόλου ρίσκου  $R_j$  μεγέθους  $d_j$ . Για κάθε  $q \in Q_j$ , το  $\mathbf{q} = (q_1, q_2, \dots, q_{d_j})$  είναι το διάνυσμα των ατόμων που βρίσκονται σε κίνδυνο στο  $t_j$ . Η ποσότητα  $\mathbf{s}_q^*$  είναι το άθροισμα των διανυσμάτων  $\mathbf{z}_i$  που αντιστοιχούν στα άτομα  $q_i$ ,  $1 \leq i \leq d_j$ , δηλαδή,

$$\mathbf{s}_q^* = \sum_{l=1}^{d_j} \mathbf{z}_{ql}, \quad q \in Q_j$$

Στην περίπτωση που δεν υπάρχουν ισότιμες παρατηρήσεις στους χρόνους επιβίωσης, τότε και οι τρεις προσεγγίσεις για την εύρεση της πιθανοφάνειας είναι οι ίδιες και δίνουν το ίδιο αποτέλεσμα με τη μερική πιθανοφάνεια  $L(\boldsymbol{\beta})$ . Όταν υπάρχουν πολύ λίγες ισότιμες παρατηρήσεις στους χρόνους επιβίωσης, τότε οι τιμές των τριών προσεγγίσεων θα είναι πολύ κοντινές.



#### 4.4 Έλεγχοι Υποθέσεων

Στο μοντέλο αναλογικής διακινδύνευσης του Cox, όταν υπάρχει ένας ικανοποιητικός αριθμός δεδομένων στο δείγμα, οι εκτιμήσεις των συντελεστών παλινδρόμησης ακολουθούν προσεγγιστικά μια κανονική κατανομή. Έτσι είναι δυνατόν να εκτελεστούν διάφοροι έλεγχοι υποθέσεων βάσει αυτών των εκτιμήσεων και των τυπικών σφαλμάτων τους στο εκάστοτε προσαρμοζόμενο μοντέλο.

##### 4.4.1 Έλεγχος του λόγου πιθανοφανειών (Likelihood Ratio Test)

Αποτελεί το πιο σύνηθες τρόπο για έλεγχο υποθέσεων. Μια τέτοια υπόθεση μπορεί να είναι ότι  $\beta_i = 0$  κάτι που σημαίνει ότι η διακινδύνευση και η διάρκεια ζωής, εξαρτάται από τη συμμεταβλητή  $x_i$ . Το μοντέλο προσαρμόζεται με και χωρίς τις συμμεταβλητές, η αφαίρεση των οποίων ισοδυναμεί με την επιβολή του πιο πάνω περιορισμού. Έστω  $\hat{l}_1$  η μεγιστοποιημένη τιμή του λογαρίθμου της μερικής πιθανοφάνειας του μοντέλου για  $\beta_i \neq 0$  και  $\hat{l}_0$  για  $\beta_i = 0$ . Έτσι γίνεται σύγκριση κατά τον έλεγχο αυτό, της τιμής του  $-2(\hat{l}_0 - \hat{l}_1)$  με την  $\chi^2_1$  κατανομή.

Κάτι τέτοιο συνεχίζεται για όλο τον αριθμό των συμμεταβλητών, όπου για τον έλεγχο της μηδενικής υπόθεσης, συγκρίνεται η μεταβολή της τιμής  $-2(\hat{l}_0 - \hat{l}_p)$  με την τιμή της  $\chi^2_p$  κατανομής.

##### 4.4.2 Έλεγχος του Wald

Εναλλακτικά, χρησιμοποιείται ο έλεγχος Wald. Η ελεγχοσυνάρτηση Wald για κάθε μεταβλητή  $j$  είναι

$$W = \left\{ \frac{\hat{\beta}_j}{se(\hat{\beta}_j)} \right\}^2$$

Για τον έλεγχο πάλι της μηδενικής υπόθεσης ότι,  $\beta_i = 0$  η τιμή  $W$  συγκρίνεται με την κατανομή  $\chi^2_1$  οπότε και ελέγχεται η μηδενική υπόθεση ότι. Ισοδύναμα μπορούμε να χρησιμοποιήσουμε την τιμή της

$$\left\{ \frac{\hat{\beta}_j}{se(\hat{\beta}_j)} \right\}$$

η οποία συγκρίνεται με την κατανομή  $N(0,1)$ .

Είναι συχνό φαινόμενο οι τιμές που προκύπτουν από τους παραπάνω ελέγχους να βρίσκονται πολύ κοντά. Αυτό παρατηρείται κυρίως όταν έχουμε μεγάλα δείγματα. Σε μικρά δείγματα διαφέρουν και πιο αξιόπιστος θεωρείται ο έλεγχος του λόγου των πιθανοφαινιών.

Η επιλογή των σημαντικών μεταβλητών από ένα σύνολο, γίνονται με τις γνωστές, από την ανάλυση παλινδρόμησης, διαδικασίες κατά βήματα (*stepwise*) όπως την προς τα εμπρός επιλογή (*forward selection*) και την προς τα πίσω απαλοιφή (*backward elimination*). Συγκεκριμένα, δεδομένου ότι έχουμε απορρίψει τη μηδενική υπόθεση ότι όλοι οι συντελεστές, με  $\beta_j \neq 0, j = 1, 2, \dots, p$ , ελέγχουμε ποιες από τις υποψήφιες συμμεταβλητές πρέπει να ληφθούν υπόψη στο μοντέλο. Οπότε, είτε προστίθενται διαδοχικά στο αρχικό μοντέλο (χωρίς τις συμμεταβλητές), μεταβλητές με στατιστικά σημαντικούς συντελεστές, είτε αφαιρούνται διαδοχικά μη σημαντικές μεταβλητές από το μοντέλο που περιέχει όλες τις υποψήφιες μεταβλητές.

#### 4.5 Επεκτάσεις του Μοντέλου του Cox

Το μοντέλο αναλογικού κινδύνου του Cox, αφού τροποποιηθεί κατάλληλα, μπορεί να χρησιμοποιηθεί και σε περιπτώσεις όπου οι μεταβλητές παρουσιάζουν κάποια χαρακτηριστικά, διαφορετικά από αυτά που ισχύουν στο μοντέλο του Cox. Για παράδειγμα, στις εξαρτώμενες από το χρόνο μεταβλητές, δεν είναι όλες οι μεταβλητές σταθερές, αλλά η τιμή κάποιων μεταβλητών μεταβάλλεται με το χρόνο. Επίσης στην περίπτωση των στρωματοποιημένων μεταβλητών η υπόθεση της αναλογικότητας των κινδύνων δεν ισχύει απαραίτητα. Έτσι, όταν χρειάζεται να εξεταστούν τέτοιες μεταβλητές, το μοντέλο του Cox γενικεύεται και τροποποιείται κατάλληλα ώστε να μπορεί να αντιμετωπίσει τις περιπτώσεις αυτές.

##### 4.5.1 Στρωματοποίηση (Stratification)

Όταν χρειάζεται να μελετηθεί η επίδραση ενός επιπέδου μιας κατηγορικής μεταβλητής  $Z$ , σε σχέση με άλλες μεταβλητές χωρίς να ενδιαφέρει η επίδραση της  $Z$  στο αποτέλεσμα, τότε χρησιμοποιείται μια επέκταση του μοντέλου αναλογικού

κινδύνου του Cox. Επίσης, όταν μια μεταβλητή έχει επίπεδα που δημιουργούν συναρτήσεις κινδύνου οι οποίες δεν ικανοποιούν την υπόθεση της αναλογικότητας, τότε στρωματοποιούμε ως προς τη μεταβλητή αυτή. Το μοντέλο που προκύπτει ονομάζεται στρωματοποιημένο μοντέλο του Cox (*stratified Cox model*) και εφαρμόζεται αφού θεωρήσουμε τη στρωματοποίηση των δεδομένων της  $Z$  σε υποομάδες, κάθε μία από τις οποίες χαρακτηρίζεται από ένα επίπεδο του παράγοντα. Το στρωματοποιημένο μοντέλο επιτρέπει στη μορφή της συνάρτησης κινδύνου να αλλάζει ανάμεσα στα επίπεδα της στρωματοποιημένης μεταβλητής. Η μεταβλητή  $Z$  μπορεί εκτός από κατηγορική να είναι το αποτέλεσμα χωρισμού μίας ποσοτικής μεταβλητής σε ομάδες.

Η συνάρτηση κινδύνου ενός ατόμου που ανήκει στο στρώμα  $i$  με διάνυσμα μεταβλητών  $\mathbf{x}$ , είναι:

$$h_i(t; \mathbf{x}) = h_{0i}(t)e^{\beta' \mathbf{x}}, i = 1, \dots, I$$

όπου

$i$ : δηλώνει το στρώμα του παράγοντα

$I$ : το πλήθος των επιπέδων του παράγοντα

$h_{0i}(t)$ : η αναφορική συνάρτηση κινδύνου

Από το στρωματοποιημένο μοντέλο, φαίνεται ότι τα άτομα που ανήκουν στο ίδιο στρώμα, έχουν τις ίδιες αναφορικές συναρτήσεις κινδύνου, ενώ αντίθετα τα άτομα που ανήκουν σε διαφορετικά στρώματα έχουν διαφορετικές αναφορικές συναρτήσεις κινδύνου. Επίσης, τα άτομα που ανήκουν στο ίδιο στρώμα έχουν συναρτήσεις κινδύνου ανάλογες μεταξύ τους, αφού για παράδειγμα για δύο άτομα με μεταβλητές  $\mathbf{x}_1$  και  $\mathbf{x}_2$ , που ανήκουν στο στρώμα  $i, i = 1, \dots, I$ , ισχύει:

$$\frac{h_i(t|\mathbf{x}_1)}{h_i(t|\mathbf{x}_2)} = \frac{h_{0i}(t)e^{\beta' \mathbf{x}_1}}{h_{0i}(t)e^{\beta' \mathbf{x}_2}} = e^{\beta'(\mathbf{x}_1 - \mathbf{x}_2)}$$

Αντίθετα, άτομα που ανήκουν σε διαφορετικά στρώματα δεν έχουν ανάλογες συναρτήσεις κινδύνου, αφού οι αναφορικές συναρτήσεις κινδύνου  $h_{0i}(t)$  κάθε στρώματος είναι αυθαίρετες συναρτήσεις του χρόνου και αφήνονται ασυσχέτιστες.

Επιπλέον, από το στρωματοποιημένο μοντέλο φαίνεται ακόμη ότι οι συντελεστές παλινδρόμησης  $\beta$  είναι οι ίδιοι σε κάθε στρώμα. Σε αντίθετη περίπτωση, τα δεδομένα κάθε στρώματος θα θεωρούνταν ως διαφορετικά σύνολα δεδομένων και θα αναλύονταν ξεχωριστά.

Η εκτίμηση των συντελεστών παλινδρόμησης  $\beta$  προκύπτει από τη μεγιστοποίηση της συνάρτησης μερικής πιθανοφάνειας που γενικεύει την  $L(\beta)$  και δίνεται από τη σχέση

$$L_S(\beta) = \prod_{i=1}^k L_i(\beta)$$

Κάθε παράγοντας  $L_i(\beta)$  είναι η μερική πιθανοφάνεια που υπολογίζεται από τη σχέση  $L(\beta)$  που ορίσαμε προηγουμένως για το στρώμα  $i$  και υπολογίζεται σε κάθε διακεκριμένο χρόνο αποτυχίας που παρατηρείται στο συγκεκριμένο στρώμα.

Οι έλεγχοι υποθέσεων στους συντελεστές παλινδρόμησης μπορούν να γίνουν με τους συνηθισμένους ελέγχους που βασίζονται στις υποθέσεις της συνάρτησης πιθανοφάνειας, τροποποιώντας όμως αναλόγως για κάθε στρώμα το  $l(\beta) = \log L(\beta)$ .

Παράδειγμα - Υπολογισμός της μερικής πιθανοφάνειας σε στρωματοποιημένα δεδομένα

Θεωρούμε ότι έχουμε μία ποσοτική μεταβλητή  $x$  και τη μεταβλητή  $Z$ , ως προς την οποία θέλουμε να στρωματοποιήσουμε. Η  $Z$  έχει δύο επίπεδα (1 και 2) και θέλουμε να μελετηθεί η επίδραση των επιπέδων της μεταβλητής  $Z$ , σε σχέση με τη μεταβλητή  $x$ , χωρίς να ενδιαφέρει η επίδραση της  $Z$  στο αποτέλεσμα. Να βρεθεί η μερική πιθανοφάνεια των δεδομένων που βρίσκονται στον πίνακα.

$t_i$	Κατάσταση	$z_i$	$X$
4	0	1	3
5	1	1	4
2	1	1	2
6	0	2	1
3	1	2	8
1	1	1	7

1Κατάσταση = 1: Πλήρης Χρόνος, Κατάσταση = 0: Αποκομμένος Χρόνος

Στρωματοποιώντας ως προς τη  $Z$ , το αντίστοιχο στρωματοποιημένο μοντέλο είναι το

$$h_i(t; x) = h_{0i}(t)e^{\beta'x}, i = 1,2$$

Για το πρώτο επίπεδο,  $z = 1$ , έχουμε 3 πλήρεις, διακεκριμένους χρόνους, τους  $t_1^1 = 1, t_2^1 = 2, t_3^1 = 5$  με αντίστοιχες τιμές συμμεταβλητών,  $x_1^1 = 7, x_2^1 = 2, x_3^1 = 4$ . Αντίστοιχα στο δεύτερο επίπεδο υπάρχουν 2 παρατηρήσεις, από τις οποίες η μία μόνο είναι πλήρης η  $t_1^2 = 3$  με  $x_1^2 = 8$ .

Από τη σχέση  $L_i(\boldsymbol{\beta})$  παίρνουμε

$$L_1(\boldsymbol{\beta}) = \prod_{i=1}^3 \frac{e^{\beta x_k^i}}{\sum_{j \in xR_k} e^{\beta x_j^i}} = \frac{e^{7\beta}}{e^{7\beta} + e^{2\beta} + e^{3\beta} + e^{4\beta}} * \frac{e^{2\beta}}{e^{2\beta} + e^{3\beta} + e^{4\beta}} * \frac{e^{4\beta}}{e^{4\beta}}$$

$$L_2(\boldsymbol{\beta}) = \prod_{i=1}^3 \frac{e^{\beta x_k^i}}{\sum_{j \in xR_k} e^{\beta x_j^i}} = \frac{e^{8\beta}}{e^{8\beta} + e^{\beta}}$$

Έτσι, η μερική πιθανοφάνεια είναι:

$$L_s(\boldsymbol{\beta}) = \prod_{i=1}^k L_i(\boldsymbol{\beta}) = \\ = L_1(\boldsymbol{\beta}) * L_2(\boldsymbol{\beta}) = \frac{e^{7\beta}}{e^{7\beta} + e^{2\beta} + e^{3\beta} + e^{4\beta}} * \frac{e^{2\beta}}{e^{2\beta} + e^{3\beta} + e^{4\beta}} * \frac{e^{8\beta}}{e^{8\beta} + e^{\beta}}$$

Θεωρώντας  $l(\boldsymbol{\beta}) = \ln L(\boldsymbol{\beta})$  τότε το  $l(\boldsymbol{\beta})$  ισούται με

$$l(\boldsymbol{\beta}) = 17\beta - [\ln(e^{7\beta} + e^{2\beta} + e^{3\beta} + e^{4\beta}) + \ln(e^{2\beta} + e^{3\beta} + e^{4\beta}) + \ln(e^{8\beta} + e^{\beta})]$$

Όταν στρωματοποιούμε ως προς δύο ή περισσότερες μεταβλητές, το αποτέλεσμα είναι μια ξεχωριστή αναφορική συνάρτηση κινδύνου για κάθε συνδυασμό κατηγοριών. Για παράδειγμα, αν στρωματοποιήσουμε κάποια δεδομένα ως προς δύο μεταβλητές, από τις οποίες η μία έχει τρία επίπεδα και η άλλη δύο, τότε θα προκύψουν έξι διαφορετικά στρώματα.

Το μειονέκτημα της στρωματοποίησης, είναι ότι δε δίνει κάποια εκτίμηση της σημαντικότητας της επίδρασης των στρωμάτων (δε δίνει την  $p$  –value) και έτσι η ακρίβεια των εκτιμώμενων συντελεστών και η δύναμη των ελέγχων υποθέσεων μειώνεται όταν υπάρχει ένας μεγάλος αριθμός στρωμάτων.

#### 4.5.2 Χρονοεξαρτώμενες Μεταβλητές

Μια δεύτερη επέκταση του μοντέλου αναλογικού κινδύνου του Cox προκύπτει όταν έχουμε μεταβλητές εξαρτώμενες από το χρόνο. Μέχρι τώρα θεωρούσαμε ότι οι μεταβλητές  $x_i$  ήταν σταθερές στο χρόνο. Υπάρχουν όμως

περιπτώσεις στις οποίες οι τιμές κάποιων μεταβλητών μεταβάλλονται με το χρόνο. Έτσι, το άτομο  $i$  θα έχει τιμή  $x_i(t)$  στο χρόνο  $t$ . Το μοντέλο αναλογικού κινδύνου του Cox μπορεί να επεκταθεί έτσι ώστε να ενσωματώνει τέτοιες μεταβλητές. Ο πιο συνηθισμένος τύπος εξαρτώμενης από το χρόνο μεταβλητής είναι μια επαναλαμβανόμενη μέτρηση σε ένα άτομο ή μια αλλαγή στη θεραπεία ενός ατόμου.

Οι εξαρτώμενες από το χρόνο μεταβλητές χωρίζονται σε δύο μεγάλες κατηγορίες, στις εξωτερικές μεταβλητές (external covariates) και τις εσωτερικές μεταβλητές (internal covariates). Οι τιμές που παίρνει μια εξωτερική μεταβλητή στο χρόνο, δεν επηρεάζονται από την εμπειρία ζωής του ατόμου μέσα στη μελέτη, αφού οι τιμές που παίρνει δημιουργούνται από ένα 'μηχανισμό' που είναι εξωτερικός του ατόμου. Η ηλικία ενός ατόμου θεωρείται συνήθως ως σταθερή μεταβλητή σε μελέτες όπου η διάρκεια τους είναι μικρή. Όταν όμως η διάρκεια ενός πειράματος είναι μεγάλη, τότε απαιτείται ο ορισμός της ηλικίας ως μεταβλητής εξαρτώμενης από το χρόνο. Η ηλικία θεωρείται εξωτερική μεταβλητή, αφού σε οποιοδήποτε χρόνο παρακολούθησης του ατόμου, μπορεί να βρεθεί από την ηλικία του ατόμου στην είσοδο της μελέτης. Ένα άλλο παράδειγμα εξωτερικής μεταβλητής είναι η δοσολογία του φαρμάκου που θα χορηγηθεί σε ένα ασθενή, η οποία καθορίζεται από την αρχή της μελέτης και μεταβάλλεται με το χρόνο, με τρόπο προκαθορισμένο από την αρχή της θεραπευτικής αγωγής.

Μια ειδική κατηγορία εξωτερικών μεταβλητών είναι οι βοηθητικές (ancillary) μεταβλητές, των οποίων οι τιμές είναι το αποτέλεσμα μιας στοχαστικής διαδικασίας εξωτερικής του ατόμου και δεν έχουν καμία σχέση με τα 'εσωτερικά' χαρακτηριστικά της μελέτης. Ένα παράδειγμα βοηθητικών μεταβλητών είναι μια μεταβλητή που περιγράφει την αλλαγή ενός ασθενή από την ομάδα ελέγχου στην ομάδα θεραπείας, αν η αλλαγή καθορίζεται τυχαία από κάποιο εξωτερικό παράγοντα. Στην περίπτωση αυτή η μεταβλητή είναι ένας δείκτης που ορίζεται για κάθε άτομο  $i$ , ως:

$$x_i(t) = \begin{cases} 0, & \text{αν το άτομο } i \text{ είναι στην ομάδα ελέγχου στο χρόνο } t \\ 1, & \text{αν το άτομο } i \text{ είναι στην ομάδα θεραπείας στο χρόνο } t \end{cases}$$

Ένα πιο συγκεκριμένο παράδειγμα προκύπτει αν θεωρήσουμε ένα πρόγραμμα μεταμόσχευσης μυελών των οστών που δημιουργείται για ασθενείς με

λευχαιμία που παρουσίασαν υποτροπίαση της ασθένειας μετά την πρώτη ύφεση και στη συνέχεια πέτυχαν και δεύτερη ύφεση. Μετά τη δεύτερη ύφεση οι ασθενείς εξετάζονται για εισδοχή στο πρόγραμμα σύμφωνα με ορισμένα κατάλληλα κριτήρια. Όταν είναι διαθέσιμος ένας δότης, η 'καταχώρηση' του γίνεται τυχαία σε έναν από τους ασθενείς που ικανοποιούν τα προκαθορισμένα κριτήρια του αποδέκτη του δότη. Για ένα ασθενή στον οποίο έγινε μεταμόσχευση, η  $x(t)$  έχει την τιμή 0 από την ημερομηνία εισδοχής στο πρόγραμμα μέχρι την ημερομηνία της μεταμόσχευσης όπου παίρνει την τιμή 1. Για ένα ασθενή που δεν κάνει μεταμόσχευση, η  $x(t)$  έχει την τιμή 0 από την ημερομηνία εισδοχής στο πρόγραμμα και δεν αλλάζει μετά.

Σε αντίθεση με τις εξωτερικές μεταβλητές, οι τιμές μιας εσωτερικής μεταβλητής επηρεάζονται από την εμπειρία ζωής του ατόμου μέσα στη μελέτη. Έτσι, οι εσωτερικές μεταβλητές 'απαιτούν' να είναι ζωντανό το άτομο καθόλη τη διάρκεια της μελέτης. Παραδείγματα εσωτερικών μεταβλητών είναι η πίεση αίματος που μπορεί να καθοριστεί στην αρχή μιας μελέτης αλλά υπάρχει η πιθανότητα να αλλάξει αργότερα, το μέγεθος του όγκου που μπορεί να επιδεινώνεται με το χρόνο, το βάρος ενός ατόμου κτλ.

#### 4.5.2.1 Μορφή δεδομένων για Χρονοεξαρτώμενες Μεταβλητές

Όταν έχουμε στη διάθεση μας κάποια δεδομένα στα οποία υπάρχουν μεταβλητές εξαρτώμενες από το χρόνο, τότε τα δεδομένα αυτά θα πρέπει να τα φέρουμε σε συγκεκριμένη, κατάλληλη μορφή. Η μορφή των δεδομένων διαφέρει πολύ λίγο από τη μορφή που έχουν τα δεδομένα όταν όλες οι μεταβλητές είναι σταθερές. Έτσι, η μεταβλητή που εκφράζει το χρόνο στον οποίο έγινε το γεγονός ή το αποκομμένο χρόνο, (έστω *time*), αντικαθιστάται από δύο άλλες μεταβλητές (έστω από τις μεταβλητές *start* και *stop*). Το διάστημα (*start*, *stop*] είναι ένα διάστημα κινδύνου, ανοιχτό στα αριστερά και κλειστό στα δεξιά. Η μεταβλητή που δηλώνει την κατάσταση του ατόμου, (έστω *status*), παίρνει την τιμή 1 όταν το άτομο είχε ένα γεγονός (π.χ. θάνατος) στο χρόνο *stop* και είναι 0 διαφορετικά.

Θεωρούμε τη μελέτη μεταμόσχευσης καρδιάς του Stanford που είναι μία μελέτη με δεδομένα επιβίωσης, η οποία περιλαμβάνει μεταβλητή εξαρτώμενη από το χρόνο. Η μεταβλητή *treatment* (θεραπεία: μεταμόσχευση) είναι μια μεταβλητή

εξαρτώμενη από το χρόνο. Θεωρούμε δύο ασθενείς των οποίων οι χρόνοι από την εισαγωγή τους μέχρι το θάνατο τους ήταν 132 και 354 ημέρες αντίστοιχα και θεωρούμε ότι ο δεύτερος ασθενής έκανε μεταμόσχευση καρδιάς 43 ημέρες μετά την εισαγωγή του. Αν η ηλικία του πρώτου ασθενή ήταν 38 ετών και δεν είχε υποβληθεί παλαιότερα σε εγχείρηση, ενώ η ηλικία του δεύτερου ασθενή ήταν 49 ετών και δεν είχε υποβληθεί σε παλαιότερη εγχείρηση, τότε τα δεδομένα θα πρέπει να παρασταθούν με τη μορφή που παρουσιάζεται στον πίνακα

<i>Διάστημα</i>	Κατάσταση	Μεταμόσχευση	<i>Ηλικία</i>	<i>Προηγούμενη Εγχείρηση</i>
(0,132]	1	0	38	0
(0,43]	0	0	49	0
(43,354]	1	1	49	0

Παρατηρούμε ότι για τα δεδομένα του δεύτερου ασθενή χρησιμοποιούνται δύο γραμμές. Αυτό γίνεται γιατί η τιμή της μεταβλητής 'Μεταμόσχευση' αλλάζει κατά τη διάρκεια της μελέτης (του χρονικού διαστήματος (0,354]). Το πρώτο διάστημα είναι από το χρόνο εισαγωγής του ασθενή (0) μέχρι την ημέρα όπου θα γίνει η μεταμόσχευση (43). Η κατάσταση είναι 0 αφού στην ημέρα 43 (=stop) δεν παρατηρείται το γεγονός που είναι ο θάνατος. Η μεταμόσχευση παίρνει την τιμή 0 αφού μέχρι την 43η ημέρα δεν έγινε μεταμόσχευση. Οι μεταβλητές 'ηλικία' και 'Προηγούμενη εγχείρηση' παραμένουν ίδιες και στις δύο γραμμές, αφού είναι σταθερές μεταβλητές. Η δεύτερη γραμμή που χρησιμοποιείται για τον δεύτερο ασθενή έχει διάστημα (43,354], όπου 43 είναι η ημέρα μετά την εισαγωγή του ασθενή στην οποία έγινε η μεταμόσχευση, και επομένως η τιμή της μεταμόσχευσης γίνεται 1, ενώ 354 είναι ο αριθμός των ημερών μετά την εισαγωγή του ασθενή, στην οποία πέθανε και έτσι η κατάσταση (status) γίνεται 1.

Όταν υπάρχει ισοπαλία μεταξύ του χρόνου αποτυχίας ή ενός λογοκριμένου χρόνου και του χρόνου στον οποίο αλλάζει τιμή η εξαρτώμενη από το χρόνο μεταβλητή, πρέπει να γίνει μια μικρή μετατροπή. Στην περίπτωση αυτή πρέπει να μειωθεί λίγο ο χρόνος στον οποίο αλλάζει τιμή η εξαρτώμενη από το χρόνο μεταβλητή έτσι ώστε να προηγείται του χρόνου αποτυχίας ή του λογοκριμένου



χρόνου. Για παράδειγμα αν γίνει μεταμόσχευση σε έναν ασθενή στην ημέρα 34 και πεθάνει την ίδια ημέρα, τότε θέτουμε το χρόνο μεταμόσχευσης σε ένα αριθμό λίγο μικρότερο του 34, π.χ. 33.9 και ο χρόνος θανάτου καταγράφεται ως 34.

Στις περιπτώσεις όπου υπάρχουν ισοπαλίες μεταξύ του χρόνου που αλλάζει τιμή μια εξαρτημένη από το χρόνο μεταβλητή και ενός χρόνου αποτυχίας ή ενός λογοκριμένου χρόνου, τότε εξορισμού, γίνεται μια αλλαγή στη μεταβλητή μετά τους θανάτους ή τους λογοκριμένους χρόνους σε ένα δεδομένο χρονικό σημείο.

#### 4.6 Έλεγχοι της Υπόθεσης Αναλογικότητας Κινδύνων

Στις προηγούμενες ενότητες, όταν προσαρμόζαμε το μοντέλο αναλογικού κινδύνου του Cox, υποθέταμε ότι το μοντέλο ήταν κατάλληλο για τα δεδομένα που είχαμε. Δηλαδή, θεωρούσαμε ότι ίσχυε η υπόθεση της αναλογικότητας των κινδύνων ανάμεσα στα επίπεδα μιας μεταβλητής. Γενικά όμως πρέπει να ελέγχουμε αν η υπόθεση της αναλογικότητας των κινδύνων ισχύει. Ο έλεγχος αυτός μπορεί να γίνει είτε γραφικά, είτε με διάφορα στατιστικά που υπάρχουν για τον έλεγχο αυτό. Το δεύτερο βήμα στην προσαρμογή του μοντέλου είναι, στην περίπτωση που υπάρχουν πολλές υποψήφια μεταβλητές, να ορίσουμε ένα βασικό πλάνο για την επιλογή των μεταβλητών που θα συμπεριληφθούν στο μοντέλο. Αφού βρούμε τις κατάλληλες μεταβλητές για το μοντέλο και προσαρμόσουμε στα δεδομένα αυτών το μοντέλο παλινδρόμησης του Cox, πρέπει στη συνέχεια (3ο βήμα) να εξετάσουμε κατά πόσο το μοντέλο είναι ικανοποιητικό ή αν θέλει βελτίωση.

Στην περίπτωση που βρούμε ότι η υπόθεση των αναλογικών κινδύνων δεν ισχύει, τότε είτε κάνουμε μετασχηματισμούς των δεδομένων έτσι ώστε να ικανοποιείται η υπόθεση της αναλογικότητας ή θα πρέπει να επιλέξουμε μία εναλλακτική κλάση μοντέλων που να είναι πιο κατάλληλη για τα δεδομένα μας.

##### 4.6.1 Γραφικός Έλεγχος

Σύμφωνα με την υπόθεση του αναλογικού κινδύνου, για τη συνάρτηση επιβίωσης ενός ατόμου με διάνυσμα συμμεταβλητών  $\mathbf{x} = (x_1, x_2, \dots, x_p)$ , ισχύει

$$S(t; \mathbf{x}) = [S_0(t)]^{e^{\beta' \mathbf{x}}}$$

Αν λογαριθμίσουμε και τα δύο μέλη της εξίσωσης προκύπτει

$$\log(S(t; \mathbf{x})) = e^{\beta' \mathbf{x}} * \log(S_0(t))$$

και ισοδύναμα έχουμε

$$\log(\log(S(t; \mathbf{x}))) = \beta' \mathbf{x} + \log(\log(S_0(t)))$$

Για  $\mathbf{x}_1, \mathbf{x}_2$  διανύσματα συμμεταβλητών δύο ατόμων, κάτω από την υπόθεση της αναλογικότητας, παρατηρούμε ότι:

$$\log(\log(S(t; \mathbf{x}_1))) - \log(\log(S(t; \mathbf{x}_2))) = \beta' \mathbf{x}_1 - \beta' \mathbf{x}_2$$

Δηλαδή οι συναρτήσεις επιβίωσης των δύο ατόμων έχουν μια σταθερή απόσταση ίση με  $\beta'(\mathbf{x}_1 - \mathbf{x}_2)$  και ισχύει ότι

$$\log(\log(S(t; \mathbf{x}_1))) = \log(\log(S(t; \mathbf{x}_2))) + \beta'(\mathbf{x}_1 - \mathbf{x}_2)$$

Η σταθερή απόσταση  $\beta'(\mathbf{x}_1 - \mathbf{x}_2)$  θα είναι αναμενόμενη και υπολογίσιμη εάν σχεδιάσουμε τις γραφικές παραστάσεις των  $\log(\log(S(t; \mathbf{x}_{1,2})))$  συναρτήσεων του χρόνου. Οι δύο καμπύλες που θα προκύψουν θα είναι παράλληλες και αυτός είναι ένας πρώτος έλεγχος που θα ελέγχε την αναλογικότητα των κινδύνων.

Συμπερασματικά αν οι καμπύλες που θα προκύψουν είναι παράλληλες ή σχεδόν παράλληλες, τότε θεωρούμε ότι ισχύει η υπόθεση της αναλογικότητας.

Οι γραφικές παραστάσεις που δημιουργούμε, βασίζονται στην εκτίμηση των ποσοτήτων  $S(t; \mathbf{x})$  με μεθόδους που δε χρησιμοποιούν την υπόθεση της αναλογικότητας των κινδύνων. Τέτοιες μέθοδοι είναι η εκτίμηση της συνάρτησης επιβίωσης με τη μέθοδο των Kaplan – Meier που αναπτύχθηκε στο κεφάλαιο 2 καθώς και η μέθοδος της στρωματοποιημένης διαδικασίας του Cox που αναπτύχθηκε σε αυτό το κεφάλαιο.

Σχεδιάζονται ξεχωριστά, στο ίδιο γράφημα, οι καμπύλες για κάθε επίπεδο της μεταβλητής. Πρέπει οι καμπύλες που θα προκύψουν για κάθε επίπεδο της μεταβλητής να είναι παράλληλες. Όταν μια μεταβλητή είναι ποσοτική, τότε την κατηγοριοποιούμε και δημιουργούμε τις γραφικές παραστάσεις για κάθε κατηγορία αυτής. Αν θέλουμε να συμπεριλάβουμε στο μοντέλο αλληλεπιδράσεις κάποιων μεταβλητών, τότε σχεδιάζουμε στο ίδιο γράφημα τις γραφικές παραστάσεις των  $\log(\log(S(t; \mathbf{x}_{1,2})))$  συναρτήσεων του χρόνου, για κάθε συνδυασμό των επιπέδων των μεταβλητών.

Όταν μία μεταβλητή έχει πολλά επίπεδα ή όταν έχουμε πολλές μεταβλητές, τότε είναι δύσκολο να ελεγχθεί με γραφικές μεθόδους αν ισχύει η υπόθεση της αναλογικότητας των κινδύνων.

#### 4.6.2 Έλεγχος Βάσει των Ορισμένων Χρονοεξαρτούμενων Μεταβλητών

Ο έλεγχος αυτός βασίζεται στις ορισμένες (defined) εξαρτώμενες από το χρόνο μεταβλητές. Ονομάζονται ορισμένες εξαρτώμενες από το χρόνο, γιατί ενώ είναι σταθερές μεταβλητές, με ένα μετασχηματισμό γίνονται εξαρτημένες από το χρόνο.

Έστω ότι έχουμε τις  $\mathbf{x} = (x_1, x_2, \dots, x_k)$  μεταβλητές, και ότι θέλουμε να εξετάσουμε αν η σταθερή μεταβλητή  $x_k$  ικανοποιεί την υπόθεση της αναλογικότητας των κινδύνων, στην παρουσία των υπόλοιπων  $k - 1$  μεταβλητών. Έτσι, ορίζουμε ένα μετασχηματισμό της  $x_k$ , πολλαπλασιάζοντας την με μία συνάρτηση του χρόνου,  $g(t)$ , άρα  $x_k(t) = x_k * g(t)$  και επομένως γίνεται μεταβλητή εξαρτημένη του χρόνου. Συμβολίζουμε με  $\mathbf{x}^-$  το διάνυσμα των υπόλοιπων  $k - 1$  μεταβλητών και θεωρούμε το ακόλουθο μοντέλο του Cox:

$$h(t; \mathbf{x}) = h_0(t) \exp(\beta_k x_k + \gamma x_k(t) + \boldsymbol{\beta}^- \mathbf{x}^-)$$

Κάνουμε έλεγχο της μηδενικής υπόθεσης  $H_0: \gamma = 0$ . Αν η υπόθεση αυτή γίνει δεκτή, τότε συμπεραίνουμε ότι η μεταβλητή  $x_k$  ικανοποιεί την υπόθεση της αναλογικότητας των κινδύνων. Γενικά, μια μη-μηδενική τιμή του  $\gamma$ , θα σήμαινε μια αλλαγή της κινδυνότητας μεταξύ δύο ατόμων με διαφορετική τιμή του  $x_k$  στο χρόνο. Η μορφή της αλλαγής αυτής εξαρτάται από τη μορφή που θα επιλεγεί για τη συνάρτηση  $g(t)$  και επειδή ο σκοπός είναι να εξετάσουμε την υπόθεση της αναλογικότητας των κινδύνων και όχι να μοντελοποιήσουμε την επίδραση του  $x_k$  στο χρόνο, επιλέγουμε συνήθως απλές συναρτήσεις του χρόνου όπως  $g(t) = t$  ή  $g(t) = \ln t$ .

Στην περίπτωση που θέλουμε να εξετάσουμε αν οι μεταβλητές  $x_1, x_2, \dots, x_k$  ικανοποιούν ταυτόχρονα την υπόθεση της αναλογικότητας των κινδύνων, τότε σχηματίζουμε το γενικευμένο μοντέλο

$$h(t; \mathbf{x}) = h_0(t) \exp \left( \sum_{i=1}^k \beta_i x_i + \sum_{i=1}^k \gamma_i [x_i g(t)] \right)$$

και κάνουμε τον έλεγχο της υπόθεσης:  $H_0: \gamma = 0$ . Αν η μηδενική υπόθεση γίνει δεκτή, συμπεραίνουμε ότι οι μεταβλητές  $x_1, x_2, \dots, x_k$  ικανοποιούν την υπόθεση της αναλογικότητας των κινδύνων.

#### 4.6.3 Έλεγχος Μέσω Υπολοίπων

Τα υπόλοιπα χρησιμοποιούνται για τον έλεγχο διάφορων θεμάτων που αφορούν την καταλληλότητα του μοντέλου του Cox, όπως για τον έλεγχο της υπόθεσης αναλογικότητας των κινδύνων, για τον έλεγχο της ολικής επάρκειας του μοντέλου καθώς και για την εύρεση ακραίων τιμών. Επίσης χρησιμοποιούνται για την εύρεση της συναρτησιακής μορφής μιας ερμηνευτικής μεταβλητής που θα εισαχθεί στο μοντέλο όταν υπάρχουν ήδη άλλες μεταβλητές. Τα πιο γνωστά υπόλοιπα στο μοντέλο του Cox είναι τα υπόλοιπα των Cox – Snell, τα Martingale υπόλοιπα, τα Schoenfeld υπόλοιπα και τα υπόλοιπα απόκλισης (deviance residuals).

Στα γραμμικά μοντέλα τα σφάλματα κατανέμονται κανονικά και αν το μοντέλο που προσαρμόζουμε στα δεδομένα είναι σωστό, τα υπόλοιπα θα έχουν προσεγγιστικά κανονική κατανομή. Το ανάλογο του μοντέλου του Cox είναι η σύγκριση του υπολοίπου με μία εκθετική κατανομή με παράμετρο 1. Αυτό συμβαίνει, αφού αν η τυχαία μεταβλητή  $T$  που εκφράζει το χρόνο επιβίωσης έχει συνεχή κατανομή  $S(t)$ , τότε η  $S(T)$  ακολουθεί ομοιόμορφη κατανομή στο  $(0,1)$  και η  $H(T)$  ακολουθεί εκθετική κατανομή με παράμετρο 1.

##### · Υπόλοιπα Cox – Snell

Τα υπόλοιπα των Cox – Snell ορίζονται να είναι οι ποσότητες:

$$\hat{r}_{cs} = \hat{H}_0(t_i) e^{\hat{\beta}' x_i} = \hat{H}((t_i | x_i)) \quad i = 1, 2, \dots, N$$

όπου  $x_i = (x_{i1}, x_{i2}, \dots, x_{ip})$  είναι το διάνυσμα των συμμεταβλητών του  $i$  ατόμου,  $\hat{\beta}' = (\hat{\beta}_1, \hat{\beta}_2, \dots, \hat{\beta}_p)$  οι εκτιμώμενοι συντελεστές παλινδρόμησης,  $N$  είναι το πλήθος των παρατηρήσεων και  $t_i$  είναι ο πλήρης ή ο αποκομμένος χρόνος του ατόμου  $i$ . Η εκτιμώμενη αθροιστική αναφορική συνάρτηση κινδύνου υπολογίζεται από τη σχέση:

$$\hat{H}_0(t_i) = \sum_{i: t_i < t} \frac{d_i}{\sum_{j \in R_i} e^{\hat{\beta}' x_j}}$$

Λόγω της ιδιότητας που προαναφέρθηκε, για να είναι το μοντέλο κατάλληλο για την περιγραφή της τυχαίας μεταβλητής  $T$ , τα υπόλοιπα αυτά θα πρέπει να κατανέμονται προσεγγιστικά σαν λογοκριμένα από μια εκθετική κατανομή με παράμετρο 1. Για την εκθετική κατανομή με παράμετρο 1 έχουμε ότι:

$$H(t) = -\ln S(t) = -\ln(e^{-\lambda t}) = \lambda t = t$$

και

$$\ln[H(t)] = \ln[-\ln S(t)] = \ln(\lambda t) = \ln \lambda + \ln t = \ln t$$

Έτσι, η γραφική παράσταση της ποσότητας  $\widehat{H}(\hat{r}_{cs})$  συναρτήσει του  $\hat{r}_{cs}$  θα πρέπει να είναι προσεγγιστικά μια ευθεία που να περνά από την αρχή των αξόνων και να έχει κλίση 1 για να είναι το μοντέλο επαρκές. Μία άλλη γραφική παράσταση που θα μπορούσαμε να κάνουμε είναι της ποσότητας  $\ln[\widehat{H}(\hat{r}_{cs})]$  συναρτήσει του  $\ln(\hat{r}_{cs})$ . Για την ποσότητα  $\widehat{H}(\hat{r}_{cs})$  μπορεί να χρησιμοποιηθεί είτε ο εκτιμητής αθροιστικής συνάρτησης κινδύνου Kaplan – Meier ή ο Nelson – Aalen εκτιμητής.

#### Υπόλοιπα Schoenfeld

Ο Schoenfeld το 1982 πρότεινε τα υπόλοιπα Schoenfeld για το μοντέλο αναλογικού κινδύνου του Cox. Το πλεονέκτημα των υπολοίπων Schoenfeld έναντι των άλλων υπολοίπων είναι ότι για τον υπολογισμό τους δε χρειάζεται η εκτίμηση της αθροιστικής αναφορικής συνάρτησης κινδύνου. Στα άλλα υπόλοιπα, υπολογίζεται ένα μόνο υπόλοιπο για κάθε άτομο. Τα υπόλοιπα Schoenfeld όμως, υπολογίζουν ένα ξεχωριστό υπόλοιπο για κάθε άτομο για κάθε μεταβλητή. Δηλαδή αν έχουμε  $p$  μεταβλητές, τότε για κάθε άτομο υπολογίζονται  $p$  Schoenfeld υπόλοιπα. Με το γράφημα των υπολοίπων Schoenfeld συναρτήσει του χρόνου μπορούμε να ελέγξουμε την υπόθεση της αναλογικότητας των κινδύνων. Αν το γράφημα έχει μια τυχαία μορφή των υπολοίπων έναντι του χρόνου τότε ικανοποιείται η υπόθεση. Αντίθετα, σημαίνει ότι δεν ικανοποιείται η υπόθεση.

Αν  $x_k$  είναι η μεταβλητή για την οποία θέλουμε να υπολογίσουμε τα υπόλοιπα Schoenfeld, τότε το υπόλοιπο Schoenfeld ορίζεται να είναι η τιμή της συμμεταβλητής  $x_k$  για το  $i$  άτομο με πλήρη χρόνο  $t_i$  μείον την

αναμενόμενη τιμή της συμμεταβλητής για τα άτομα που βρίσκονται σε ρίσκο στο  $t_i$ . Υπολογίζονται από τη σχέση

$$\hat{r}_s = x_{ik} - \sum_{j \in R_{t(i)}} x_{kj} p_j$$

· Υπόλοιπα Martingale

Τα Martingale υπόλοιπα χρησιμοποιούνται για την εύρεση ακραίων τιμών, αλλά κυρίως για την εύρεση της συναρτησιακής μορφής μιας μεταβλητής που πρόκειται να εισαχθεί στο μοντέλο του Cox. Η πιο απλή μέθοδος για να βρούμε τη συναρτησιακή μορφή μιας μεταβλητής είναι να σχεδιάσουμε τα υπόλοιπα Martingale από ένα μηδενικό μοντέλο (χωρίς μεταβλητές), δηλαδή ένα μοντέλο με  $\hat{\beta}' = \mathbf{0}$ , συναρτήσει κάθε μεταβλητής ξεχωριστά και μετά να σχεδιάζουμε στο ίδιο γράφημα ένα scatterplot. Τα Martingale υπόλοιπα υπολογίζονται από τη σχέση

$$\hat{r}_{M_i} = \delta_i - \hat{r}_{cs}$$

$$\text{με } \delta_i = \begin{cases} 0, & \text{για αποκομμένη παρατήρηση} \\ 1, & \text{για μη αποκομμένη παρατήρηση} \end{cases}$$

Τα Martingale υπόλοιπα δεν κατανέμονται συμμετρικά γύρω από το μηδέν, ακόμα και όταν το προσαρμοσμένο μοντέλο είναι σωστό. Αν κάποιο Martingale υπόλοιπο έχει μια ψηλή αρνητική τιμή, τότε η αντίστοιχη παρατήρηση είναι ακραία τιμή και δεν ερμηνεύεται καλά από το μοντέλο.

· Υπόλοιπα Απόκλισης

Τα υπόλοιπα απόκλισης βασίζονται στα martingale υπόλοιπα, αλλά κατανέμονται περισσότερο συμμετρικά γύρω από το μηδέν και έτσι είναι χρήσιμα για την ανίχνευση των ακραίων τιμών. Συμπεριφέρονται όπως τα υπόλοιπα της γραμμικής παλινδρόμησης. Υπολογίζονται από τη σχέση:

$$\hat{r}_{D_i} = \text{sgn}(\hat{r}_{M_i}) \sqrt{-2[\hat{r}_{M_i} + \delta_i \log(\delta_i - \hat{r}_{M_i})]}$$

όπου  $\text{sgn}(\hat{r}_{M_i}) = 1$  για  $\hat{r}_{M_i} > 0$  και  $\text{sgn}(\hat{r}_{M_i}) = -1$  για  $\hat{r}_{M_i} < 0$ .



## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5 – ΑΝΑΛΥΣΗ ΕΠΙΒΙΩΣΗΣ ΣΕ ΙΑΤΡΙΚΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ - ΕΦΑΡΜΟΓΗ ΤΟΥ ΜΟΝΤΕΛΟΥ COX

### 1. Πρωτοπαθές Μεταστατικό (σταδίου IV) Σάρκωμα του Ewing: Ανάλυση επιβίωσης σε 171 ασθενείς από τις μελέτες EICESS.

Το Σάρκωμα του Ewing και ο κακοήθης περιφερικός νευροεκτοδερμικός όγκος (pNET) αποτελούν τη δεύτερη πιο συχνά εμφανιζόμενη πρωτογενή οστική κακοήθεια στην παιδική ηλικία και την εφηβεία, της οποίας η ετήσια επίπτωση εκτιμάται σε 0,6 ανά εκατομμύριο πληθυσμού ενώ περίπου το 20% των ασθενών παρουσιάζουν κλινικά εμφανείς πρωτογενείς μεταστάσεις. Παρά την αρχική αντίδραση στη θεραπεία, η πιθανότητα θετικής έκβαση αυτών των ασθενών είναι χαμηλή σε σύγκριση με ασθενείς με εντοπισμένη νόσο λόγω της πρόωρης υποτροπής ή γρήγορης εξέλιξης. Ως εκ τούτου, εφαρμόζεται στρατηγική επιθετικής θεραπείας, όπως παρατεταμένη ακτινοθεραπεία ή / και θεραπεία με υψηλής δόσεως μυελοαφανιστικά κυτταροστατικά φάρμακα.

#### Μέθοδος

Βάσει μελέτης του European Intergroup Cooperative Ewing Sarcoma Studies ((EI)CESS), σε 1335 ET ασθενείς χορηγήθηκε εισαγωγική χημειοθεραπεία τεσσάρων ή πέντε φάρμακων και τοπική θεραπεία στο διάστημα 1981 και 1997. Από το 1990, οι ασθενείς σταδίου IV έχουν τεθεί σε πρωτόκολλο υψηλού κινδύνου.

Εκατόν εβδομήντα επτά ασθενείς σταδίου IV καταγράφηκαν μεταξύ Ιανουαρίου 1990 και Δεκεμβρίου 1995, 171 από αυτούς αξιολογήθηκαν για αποτέλεσμα, ενώ έξι χάθηκαν κατά την παρακολούθηση (εντός ενός έτους μετά τη διάγνωση, όλοι ήταν υπό θεραπεία ή σε ύφεση κατά το χρόνο της τελευταίας επαφής). Η διάγνωση των πρωτογενών μεταστάσεων βασίστηκε σε υπολογιστική τομογραφία (CT) θώρακα, ή σε ολόκληρο το σώμα με σπινθηρογράφημα οστών και MRI ή αξονική για καθοριστεί (και αποκλειστεί) ο μαλακός ιστός. Βιοψία τουλάχιστον μιας κάκωσης ήταν υποχρεωτική σε περίπτωση αμφιβολίας σχετικά με τη φύση των ύποπτων αλλοιώσεων.



Ενενήντα τέσσερις ασθενείς ήταν άνδρες, 77 ήταν γυναίκες, η διάμεση ηλικία ήταν 15 (0,3 έως 44) χρόνια. Τοποθεσίες τόσο του πρωτογενούς όγκου και των μεταστάσεων φαίνονται λεπτομερώς στον Πίνακα 1.

Τοποθεσία Μετάστασης	Πνεύμονες	Οστά/ Μυελός Οστών	Πνεύμονες και Οστά	Αλλού	Ολικά
<b>Τοποθεσία αρχικού όγκου</b>					
Λεκάνη	22	18	18	3	61
Σπονδυλική στήλη	5	4	3		12
Θωρακικό τείχος	12	11	8	4	35
Μηριαίο οστό	7	14	4	1	26
Κνήμη	2	5	1		8
Περώνη	3	4		1	8
Βραχίονας	6	4	1		11
Πόδι	4	1		1	6
Πολυεστιακή		3	1		4
<b>Ολικά</b>	<b>61</b>	<b>64</b>	<b>36</b>	<b>10</b>	<b>171</b>

Η θεραπεία αποτελείται από μια εισαγωγική - αρχική θεραπεία, μια τοπική θεραπεία και πολυ-φαρμακευτική κυτταροστατική θεραπεία σύμφωνα με το EICESΣ πρωτόκολλο υψηλού κινδύνου σε όλους τους ασθενείς. Η κυτταροστατική φαρμακευτική αγωγή αποτελείται από ιφωσφαμίδη 6 g/m<sup>2</sup>, δοξορουβικίνη 60 mg/m<sup>2</sup> εναλλασσόμενη με δακτινομυκίνη 1,5 mg/m<sup>2</sup>, και βινκριστίνη 1,5 mg/m<sup>2</sup>, με ή χωρίς ετοποσίδη 450 mg/m<sup>2</sup> (τυχαία), διαιρούμενο σε διάστημα τεσσάρων ημερών, για χρονοδιάγραμμα τριών εβδομάδων. Για τον τοπικό έλεγχο χρησιμοποιήθηκε χειρουργική επέμβαση από μόνη της ή σε συνδυασμό με ραδιοθεραπεία, ή ακτινοθεραπεία.

Οι πιθανότητες επιβίωσης χωρίς εκδήλωση κάποιου γεγονότος (*EFSP – event free survival probabilities*) εκτιμήθηκαν από την Kaplan- Meier lifetable ανάλυση από την ημερομηνία της αρχικής διάγνωσης μέχρι την ημερομηνία της τελευταίας παρακολούθησης, ή μέχρι κάποιο γεγονός. Η πρόοδος της νόσου, η υποτροπή ή θάνατος, ανεξάρτητα από την αιτία του θεωρούνται ως γεγονότα. Εκτός αν

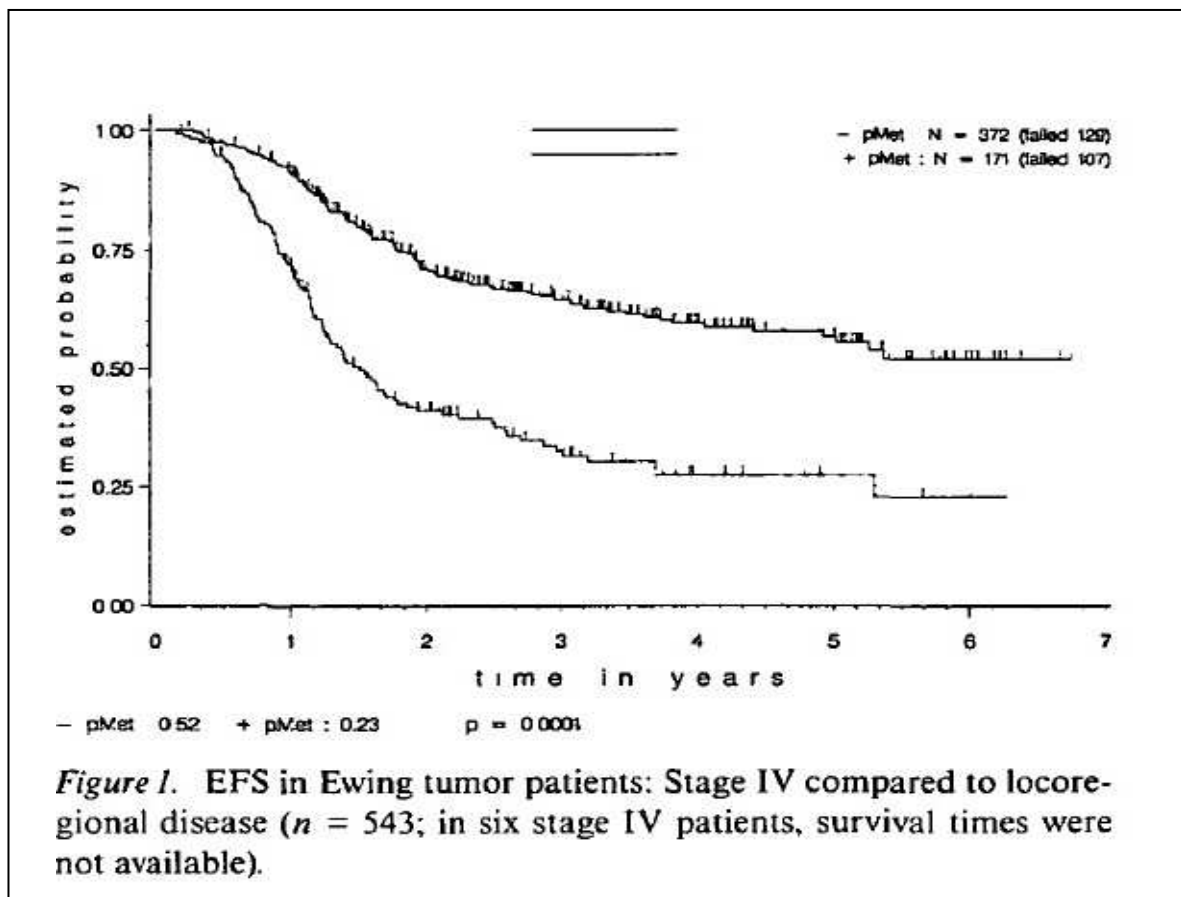
υποδεικνύεται διαφορετικά, η επιβίωση χωρίς εκδήλωση κάποιου γεγονότος στα τέσσερα έτη μετά τη διάγνωση είναι δεδομένη. Μονοπαραγοντικές συγκρίσεις μεταξύ ομάδων ασθενών έγιναν με log-rank test ενώ για διαδικασίες δοκιμής με πολυμεταβλητές, εφαρμόστηκε το μοντέλο αναλογικής διακινδύνευσης Cox.

### Αποτελέσματα

#### *Παγκόσμια αποτελέσματα*

Την 1η Φεβρουαρίου 1997, ο μέσος χρόνος υπό μελέτη (από ημερομηνία διάγνωσης) ήταν 41 (14-82) μήνες ενώ ο μέσος χρόνος από την ημερομηνία της διάγνωσης μέχρι τη μέρα της τελευταίας παρακολούθησης ή μέχρι το πρώτο συμβάν, αντίστοιχα, ήταν 19 (4-75) μήνες.

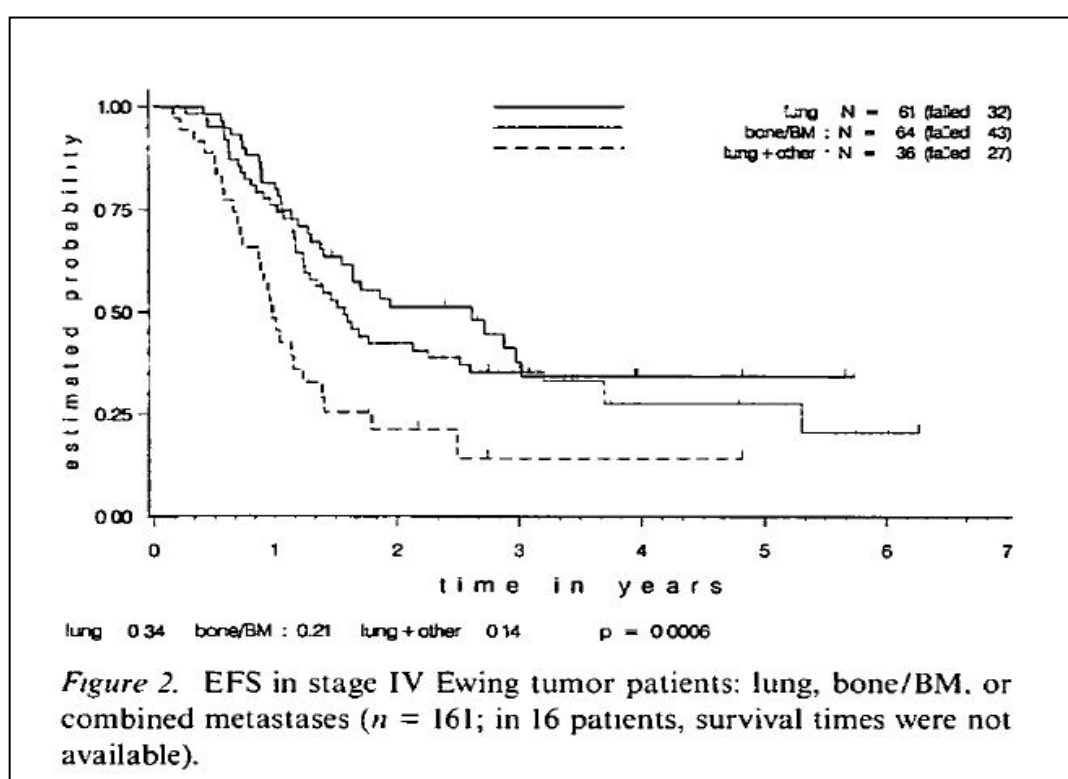
Η συνολική επιβίωση τέσσερα χρόνια μετά τη διάγνωση ασθενών σταδίου IV ήταν 0,32. Η EFS-πιθανότητα ήταν 0,27, σε σύγκριση με 0,60 για τους ασθενείς χωρίς πρωτογενή μεταστάσεις ( $p = 0,0001$ , log-rank test).



## Περιοχή και αριθμός μεταστάσεων

### Μονοπαραγοντική ανάλυση

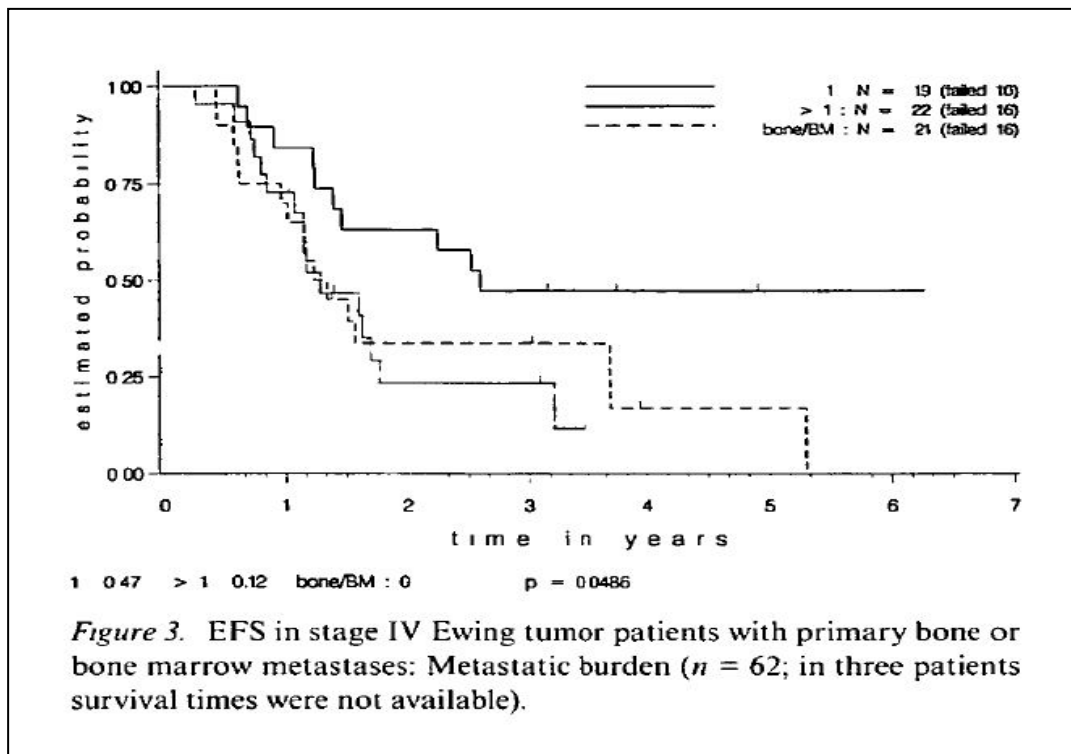
Η πρόγνωση των ασθενών με πρωτογενείς μεταστάσεις περιορίζονται στους πνεύμονες ή/και στον υπεζωκότα χώρο (0,34) δεν διαφέρει σημαντικά από την έκβαση των ασθενών με σκελετική εμπλοκή (0,28). Ωστόσο, η EFS-πιθανότητα ήταν σημαντικά χειρότερη (0,14), για ασθενείς με πνευμονική και σκελετική εμπλοκή ( $P < 0,005$ , log-rank), όπως φαίνεται στο σχήμα. Σε μια προσπάθεια να καθορίσουν το ρόλο της μεταστατικής επιβάρυνσης, το αποτέλεσμα αναλύθηκε σε σχέση με τον αριθμό μεταστάσεων.



Σε ασθενείς με μεταστάσεις περιορίζονται στο πνευμονικό / υπεζωκότα χώρο, ο αριθμός των κακώσεων που βρέθηκε στην αξονική τομογραφία δεν επηρεάζουν τα αποτελέσματα ( $P = 0,905$ , logrank).

Η EFS-πιθανότητα μετά από 3 χρόνια σε ασθενείς με μία μόνο μακρινή μετάσταση οστού ήταν καλύτερη (0,47) από ότι η EFS-πιθανότητα των ασθενών με περισσότερη από μία μετάσταση στα οστά (0,34), ή με διάχυτη προσβολή του μυελού των οστών (0,23), ( $p < 0,05$ , log-Cox. τα αποτελέσματα φαίνονται στο σχήμα

3.



#### Πολυπαραγοντική ανάλυση

Το φύλο, ηλικία κατά τη διάγνωση ( $< ή \geq 15$  ετών), το μέγεθος του πρωτοπαθούς όγκου ( $< 100$  ml ή  $\geq 100$  ml), η θέση του πρωτογενούς όγκου (κορμό ή στα άκρα), η θέση των μεταστάσεων (πνεύμονα/υπεζωκότας μόνο, ή εξωπνευμονικές μεταστάσεις) και ο αριθμός των μεταστάσεων (απλή ή πολλαπλή) εισήχθησαν σε πολυπαραγοντικά μοντέλα (Cox ανάλυση και ανάλυση παλινδρόμησης).

Το φύλο, το μέγεθος του πρωτογενούς όγκου, καθώς και ο αριθμός των μεταστάσεων δεν έχουν αποδειχθεί σημαντικά στο πλαίσιο αυτών των μοντέλων. Σε ένα μοντέλο Cox συμπεριλήφθηκαν μόνο ασθενείς με οστεϊκές μεταστάσεις ή/και μεταστάσεις στο μυελό, και παρόλα αυτά ο αριθμός των μεταστάσεων στα οστά δεν είχε αρκετή επιρροή στην πρόγνωση με αναλογία κινδύνου 1,975 (0,86 - 4,51),  $p = 0,1065$ .

Η ηλικία των ασθενών, και, πιο εντυπωσιακά, η θέση των μεταστάσεων αποδείχθηκαν να είναι συναφής προς τους δύο χρόνους επιβίωσης (Cox ανάλυση) και στην πιθανότητα ενός θανατηφόρου αποτελέσματος (ανάλυση παλινδρόμησης). Η τοποθεσία του πρωτογενούς όγκου βρέθηκε να επηρεάζει τους χρόνους επιβίωσης (Cox), ενώ δεν ήταν προγνωστική για την τελική έκβαση των ασθενών (ανάλυση παλινδρόμησης). Όλα τα παραπάνω φαίνονται στον ακόλουθο πίνακα.

Μεταβλητή	Cox Ανάλυση				Ανάλυση Παλινδρόμησης			
	Εκτίμηση	p (chi-sq)	Αναλογία κινδύνου	95% ΔΕ	Εκτίμηση	p (chi-sq)	Αναλογία κινδύνου	95% ΔΕ
<b>Ηλικία (≥15 χρ.)</b>	0.611	0.0061	1.84	1.2-2.9	0.775	0.0400	2.17	1.0-4.5
<b>Φύλο (Άρρεν)</b>	-0.017	0.9407	0.98	0.6-1.5	-0.082	0.8317	0.92	0.4-2.0
<b>Μέγεθος όγκου(κεντρικό)</b>	0.582	0.0208	1.79	1.1-2.9	0.224	0.5808	1.25	0.6-2.8
<b>Μέγεθος όγκου (≥100ml)</b>	0.166	0.5839	1.18	0.7-2.1	0.273	0.5555	1.31	0.5-3.3
<b>Περιοχή Μετάστασης</b>	0.632	0.0087	1.88	1.2-3.0	0.756	0.0436	2.13	1.0-4.4
<b># Μεταστάσεων (&gt;1)</b>	0.311	0.2467	1.37	0.8-2.3	0.196	0.6471	1.22	0.5-2.8

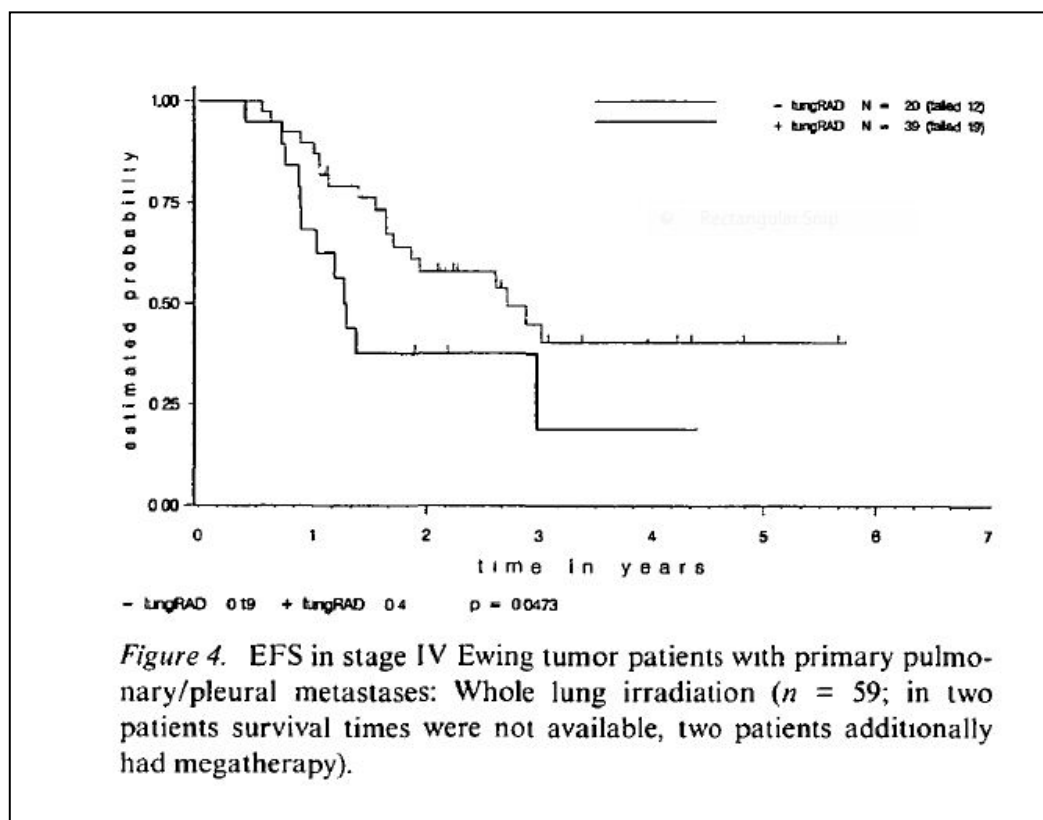
*Εντατική Θεραπεία: Μεγαθεραπεία, ακτινοθεραπεία όλου του πνεύμονα*

*Μονοπαραγοντική ανάλυση*

Εφαρμογή μεγαθεραπείας πραγματοποιήθηκε σε 36 ασθενείς. Η μεγαθεραπεία δεν επηρέασε σημαντικά την τετραετή EFS της συνολικής ομάδας ασθενών του σταδίου IV (0,23 έναντι 0,28, p = 0,982, log-rank), όπως ούτε η ολική ακτινοβολία σώματος (*Total Body Irradiation – TBI*) την ομάδα των ασθενών μεγαθεραπείας (0.29 έναντι 0.00, p = 0,606). Παρομοίως, δεν υπήρξε επίδραση της εφαρμοζόμενης αγωγής προετοιμασίας.

Όλοι οι ασθενείς ανέφεραν ότι έλαβαν μεγαθεραπεία μόνο όταν ήταν σε μερική (Partial Remission) ή πλήρη ύφεση (Complete Remission). Καμιά διαφορά μεταξύ μεγαθεραπείας στο CR με PR βρέθηκε (Τριετής EFS: 0,44 αντίστοιχα 0,17, log-rank P = 0.120). Η μεγαθεραπεία δεν μετέβαλε σημαντικά την πρόγνωση των ασθενών με μεμονωμένη οστεϊκή μετάσταση ή μετάσταση στο μυελό (0,17 έναντι 0,33, log-rank p = 0,636).

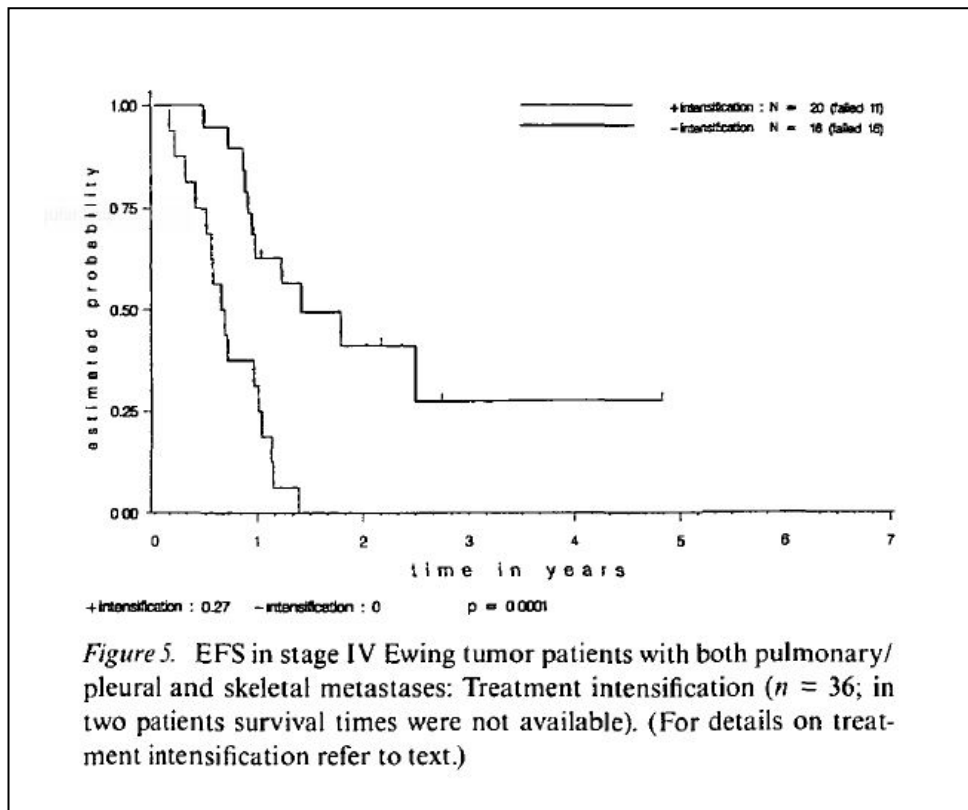
Σαράντα ένα ασθενείς με μεταστατικό, υποβλήθηκαν σε ακτινοβολία πνεύμονα για μεταστάσεις που περιορίζονται σε πνεύμονα/υπεζωκώτα. Επιπλέον σε δύο από τους 41, εφαρμόστηκε μεγαθεραπεία, με τον ένα ασθενή να επιζεί ενώ άλλος όχι, αφού παρουσίασε υποτροπή. Στους υπόλοιπους 39 ασθενείς η επιπρόσθετη ακτινοβόληση ολόκληρου του πνεύμονα σε σύγκριση με 20 ασθενείς συμβατικής αγωγής μόνο, βελτίωσε σημαντικά την τετραετή EFS (0,19 - 0,40, log-rank  $p < 0,05$ )



*Figure 4.* EFS in stage IV Ewing tumor patients with primary pulmonary/pleural metastases: Whole lung irradiation ( $n = 59$ ; in two patients survival times were not available, two patients additionally had megatherapy).

Έξι από τους 36 ασθενείς με πνευμονικές και οστεϊκές μεταστάσεις είχαν εντατικοποίηση της θεραπείας με ακτινοβολία ολόκληρου του πνεύμονα, τέσσερις από τους 36 είχαν εντατικοποίηση με μεγαθεραπεία, και σε 10 από 36 η εντατικοποίηση έγινε και με μεγαθεραπεία και με ακτινοβόληση πνεύμονα. Τόσο η ακτινοβόληση του πνεύμονα όσο και η μεγαθεραπεία οδήγησαν σε σημαντική βελτίωση την έκβαση της μονοπαραγοντικής logrank ανάλυσης Kaplan-Meier (μεγαθεραπεία: EFS 0,30 έναντι 0,06,  $p < 0,02$ , ακτινοβόληση πνευμόνων: EFS 0,30 έναντι 0,05,  $p < 0,001$ ). Δεδομένου ότι οι περισσότεροι ασθενείς έλαβαν και τους 2 τρόπους θεραπείας, ελέγχθηκε κατά πόσον ή όχι η προσθήκη οποιασδήποτε εντατικοποίησης βελτίωσε σημαντικά την EFS σε αυτή την ομάδα των ασθενών:

(Η EFS ήταν 0,27 έναντι 0,00, log-rank  $p = 0,0001$ ).



#### Πολυπαραγοντική ανάλυση

Για τους ασθενείς με μεταστάσεις στον πνεύμονα ή στον υπεζωκότα, αλλά χωρίς μεταστάσεις σε εξωπνευμονικούς χώρους, χρησιμοποιήθηκε ως εντατικοποίηση της θεραπείας η σχεδόν ομοιόμορφα ακτινοβόληση πνεύμονα, ως εκ τούτου, η πολυπαραγοντική ανάλυση αποφέρει αποτελέσματα ίδια με εκείνα των μονοπαραγοντικών log-rank διαδικασιών που περιγράφονται πιο πάνω.

Σε ασθενείς με οστεϊκές μεταστάσεις ή μεταστάσεις στον μυελό των οστών, η προσθήκη μεγαθεραπείας, TBI, ή πνευμονικής ακτινοβόλησης δεν μετέβαλε αποτέλεσμα σύμφωνα με την Cox ανάλυση και την ανάλυση παλινδρόμησης (τα δεδομένα δεν παρουσιάζονται).

Σε ασθενείς με μεταστάσεις τόσο στο αναπνευστικό και στο σκελετικό σύστημα, η μονοπαραγοντική ανάλυση (βλ. ανωτέρω, και Σχήμα 5), είχε δείξει ένα όφελος από την εντατικοποίηση της θεραπείας. Στην πολυπαραγοντική ανάλυση, η ακτινοβόληση ολόκληρου του πνεύμονα, επίσης φάνηκε να βελτιώνει και το χρόνο επιβίωσης και την πιθανότητα επιβίωσης:

- Cox: αναλογία κινδύνου 3.900 (01.05 έως 10.01), χωρίς πνευμονική ακτινοβόληση, P = 0,0051.
- Ανάλυση παλινδρόμησης: Λόγος Πιθανοτήτων 6.116 (1,5 - 169,8) χωρίς ακτινοβολία του πνεύμονα, P = 0,021).

Δέκα από τους 16 ασθενείς με ακτινοβόληση του πνεύμονα, επιπρόσθετα έλαβαν μεγαθεραπεία, και έτσι ένα μοντέλο Cox ορίστηκε για τον καθορισμό του ρόλου της καθεμίας από τις δύο μεθόδους θεραπείας. Έγινε σύγκριση του εκάστοτε τρόπου θεραπείας με ένα συνδυασμό και των δύο, και του συνδυασμού των δύο με το «καμία εντατικοποίηση». Δεν υπήρξε καμία διαφορά μεταξύ «ενός τρόπου» και του συνδυασμού των δύο (P = 0,82). Ασθενείς χωρίς εντατικοποίηση, ωστόσο, είχαν σημαντικά μειωμένη πρόγνωση σε σύγκριση με ασθενείς που υποβλήθηκαν και στις δύο αγωγές (αναλογία κινδύνου 5,36 (1,8 - 15,8), P = 0.0023).

#### *Δευτεροπαθείς κακοήθειες, Θάνατοι εξαιτίας της θεραπείας*

Τρεις από τους 171 ασθενείς (1,75%) παρουσίασαν μυελοδυσπλαστικό Σύνδρομο (MDS) ή οξεία μυελογενή λευχαιμία (AML) εντός δύο ετών μετά τη θεραπεία, ενώ καμιά άλλη δευτεροπαθή κακοήθεια έχει αναφερθεί.

Ένας από αυτούς τους τρεις ασθενείς είχε λάβει και ακτινοβόληση των πνευμόνων και μεγαθεραπεία. Ανέπτυξε MDS / AML ένα χρόνο αργότερα, και πέθανε από σηψαιμία λόγω θεραπείας υψηλής δόσεως για την οξεία μυελογενή λευχαιμία, ενώ η αυτοψία έδειξε ύφεση και των δύο κακοηθειών. Ο δεύτερος ασθενής επίσης είχε υποστεί και ακτινοβόληση πνεύμονα και μεγαθεραπεία και πέθανε από οξεία μυελογενή λευχαιμία δύο χρόνια αργότερα, σε πλήρη ύφεση του σαρκώματος Ewing. Ο τρίτος ασθενής υποβλήθηκε σε ακτινοβόληση του πνεύμονα, υποτροπίασε, είχε τότε εντατική θεραπεία υποτροπής συμπεριλαμβανομένου και μεγαθεραπεία. Πέθανε από MDS δύο χρόνια αργότερα, όντας στη δεύτερη πλήρη ύφεση του Ewing σαρκώματος της.

Για σύγκριση, μεταξύ των 384 ασθενών με τοπική νόσο (και χωρίς μεγαθεραπεία), μόνο ένας ασθενής είχε δευτεροπαθή MDS στην ίδια περίοδο παρακολούθησης.

Εκτός από τους δύο ασθενείς που πέθαναν από δευτεροπαθείς κακοήθειες, υπήρχαν άλλοι πέντε ασθενείς με πρωτογενείς μεταστάσεις (σε σύγκριση με μόνο



δύο ασθενείς χωρίς μεταστάσεις) είχαν σχετικό με τη θεραπεία, θάνατο. Τρεις μετά από μεγαθεραπεία και δύο εκ των τριών μετά από συμπληρωματική ακτινοβολήση του πνεύμονα.

Τρεις από αυτούς τους πέντε ασθενείς, αντιμετώπισαν θανατηφόρες επιπλοκές κατά τη διάρκεια της θεραπείας υποτροπής. Ο θάνατος οφειλόταν σε διαρροή τριχοειδών, εντερική αιμορραγία ή πνευμονική λοίμωξη. (Σε δύο ασθενείς η αιτία θανάτου (μετά από υποτροπή) δεν έχει καθοριστεί.)

### Συμπεράσματα

Οι πιθανότητες επιβίωσης στους πρωτογενείς μεταστατικούς όγκους Ewing, δηλαδή, Σάρκωμα Ewing και κακοήθης περιφερικός νευροεκτοδερμικός όγκος (pNET), είναι γενικά πολύ χαμηλές. Το αποτέλεσμα (EFS) στη σειρά των ασθενών που αναφέρεται εδώ κυμαίνεται γύρω στο 0,23 τέσσερα χρόνια μετά τη διάγνωση, σύμφωνα με πρόσφατες μελέτες.

Ασθενείς σταδίου IV υποβλήθηκαν στην ίδια υψηλού κινδύνου αγωγή όπως ασθενείς υψηλού κινδύνου χωρίς μεταστατικό (δηλ., ασθενείς με όγκους > 100 ml). Ασθενείς σταδίου IV επρόκειτο να λάβουν τουλάχιστον έξι προγράμματα του EICES αγωγής υψηλού κινδύνου, με τοπική θεραπεία στον πρωτοπαθή όγκο τους και σε όλες τις προσβάσιμες μεταστατικές περιοχές. Τότε συμβατική θεραπεία ήταν είτε να επεκταθεί για να ολοκληρώσει και τα 14 τακτικά προγράμματα, ή να ενταθεί με υψηλής δόσεως μυελοαφανιστική μεγαθεραπεία. Αυτή η επιλογή γινόταν με βάση την ατομική απόφαση του ασθενούς και του ερευνητή. Στην περίπτωση πνευμονικής συμμετοχής, συμπληρωματική ακτινοβολήση του πνεύμονα με 14-18 Gy συνίστατο έντονα.

Η παρούσα έρευνα διεξήχθη προκειμένου να διευκρινιστούν οι ενδείξεις για τους τρόπους εντατικοποίησης της θεραπείας, οι οποίοι θα μπορούσαν να εφαρμοστούν σε μελλοντικές δοκιμές. Προγνωστικοί παράγοντες γνωστοί από το μη μεταστατικό Ewing σάρκωμα αναλύθηκαν, όπως, περιοχή και μεγέθους του πρωτοπαθή όγκου, ή περιοχή μετάστασης και μεταστατικό φορτίο, καθώς και θεραπευτικές μέθοδοι (ακτινοβολήση του πνεύμονα και μεγαθεραπεία) και η σχέση τους με το αποτέλεσμα. Ανάλυση παράγοντα κινδύνου έδειξε ότι ασθενείς με

μεταστάσεις που έχουν εξαπλωθεί και στο αναπνευστικό (και υπεζωκότα χώρο) και στο σκελετικό σύστημα ήταν αυτοί που διατρέχουν και τον υψηλότερο κίνδυνο για εξέλιξη, υποτροπή ή θάνατο. Μεταστάσεις περιορίζονται στους πνεύμονες και / ή στον υπεζωκότα χώρο συνδέονται με θετική έκβαση, ενώ η συμμετοχή των οστών ή του μυελού των οστών συνεπάγεται μια ενδιάμεση πρόγνωση. Άλλοι παράγοντες κινδύνου που είναι γνωστοί από ασθενείς χωρίς μεταστάσεις, όπως η θέση ή το μέγεθος του πρωτοπαθούς όγκου, έχασαν μεγάλο μέρος του προγνωστικού αντίκτυπου τους, λόγω της επιρροής των μεταστατικών παραγόντων. Η πρόγνωση επιδεινώθηκε με την έκταση της συμμετοχής των οστών ή του μυελού των οστών, αλλά δεν υπήρχε επιρροή στον αριθμό των πνευμονικών μεταστάσεων σε εκείνους τους ασθενείς χωρίς οστεϊκή συμμετοχή. Αυτή η παρατήρηση, και η καλύτερη πρόγνωση των ασθενών με πνευμονικές μόνο μεταστάσεις ίσως να αντανακλά διαφορετικές βιολογικές ιδιότητες των μεταστατικών κυττάρων.

Η πολυπαραγοντική ανάλυση με την ηλικία ως συνεχής μεταβλητή επιβεβαίωσε ότι η πρόγνωση φαινόταν χειρότερη για ηλικία άνω των 15 ετών. (τα δεδομένα δεν παρουσιάζονται). Δεν είναι όμως ακόμα ξεκάθαρο εάν αυτό μπορεί να εξηγηθεί από τα διαφορετικά βιολογικά χαρακτηριστικά των όγκων των ηλικιωμένων ασθενών, ή από την χαμηλότερη ανοχή στην επιθετική θεραπεία των ασθενών αυτών.

Το όφελος της διμερούς ακτινοβολήσης όλου του πνεύμονα έχει προηγουμένως αναφερθεί σε ασθενείς με πρωτοπαθή πνευμονικές μεταστάσεις και επιβεβαιώθηκε και για αυτή την ομάδα ασθενών. Παρά την στατιστική διαφορά, οι καμπύλες επιβίωσης για ακτινοβολήση του πνεύμονα έναντι καμίας ακτινοβολήσης (Σχήμα 4) φάνηκε να είναι σχετικά κοντινές. Προκειμένου να ελεγχθεί αυτό το αποτέλεσμα σε μια μεγαλύτερη ομάδα ασθενών, θα επεκταθεί η ανάλυση σε όλους τους εγγεγραμμένους ασθενείς με απομονωμένες πνευμονικές μεταστάσεις από το 1981. Σε 94 ασθενείς, ένα όφελος της τάξης του 10% μετά από πέντε χρόνια επιβεβαιώθηκε για την ακτινοβολήση του πνεύμονα (log-rank  $p < 0,005$ , δεδομένα δεν παρουσιάζονται).

Είναι δυνατόν, ότι το όφελος της ακτινοβολήσης του πνεύμονα θα μπορούσε επεκταθεί σε ασθενείς που έχουν και σκελετικές μεταστάσεις πέραν πνευμονικών

μεταστάσεων: Όλοι 16 ασθενών χωρίς ακτινοβολία του πνεύμονα, και μόνο 11 από τους 22 ασθενείς με εντατικοποιημένη θεραπεία απέτυχαν. Ωστόσο, μόνο έξι από τους 22 είχαν ακτινοβόληση πνεύμονα ως το μόνο μέσο για την εντατικοποίηση, ενώ 12 από τους 22 υποβλήθηκαν και σε επιπλέον μεγαθεραπεία. Οι υπόλοιποι τέσσερις ασθενείς υποβλήθηκαν σε μεγαθεραπεία μόνο. Η συμβολή της κάθε ατομικής στρατηγικής για την επιτυχία της θεραπείας δεν έχει προσδιορισθεί. Παρόλα αυτά, η EFS-πιθανότητα τέσσερα χρόνια μετά την διάγνωση ήταν 0,27 με την εντατική θεραπεία σε σύγκριση με το 0,00, της χωρίς-στρατηγική αντιμετώπισης, κάτι που φαίνεται να δικαιολογεί περαιτέρω αξιολόγηση.

Με το EFS στα 0,28, τέσσερα χρόνια μετά τη διάγνωση, η έκβαση σε ασθενείς με πρωτοπαθή σκελετικές μεταστάσεις ή/και μεταστάσεις του μυελού δεν ήταν τόσο κακή όπως αναμενόταν, και αυτό ήταν το ζήτημα ανεξαρτήτως από την μεγαθεραπεία. Ακόμη και μια πιο συντηρητική προσέγγιση με κύκλους κυτταροστατικών φαρμάκων και τοπική θεραπεία όλων των προσβάσιμων περιοχών, είναι μία ενεργός θεραπεία για αρκετούς από αυτούς τους ασθενείς. Από τα μονοπαραγοντικά δεδομένα, φαίνεται ότι το μεταστατικό φορτίο μπορεί να παίζει έναν σημαντικό ρόλο, σε σχέση με την προγνωστική επίδραση του μεγέθους της εντοπισμένης νόσου .

Εντατικοποίηση της θεραπείας φέρει σημαντικούς κινδύνους. Το ποσοστό επτά περιπτώσεων από 177, θανάτου εξαιτίας της θεραπείας ήταν σημαντικά υψηλότερο σε αυτή την ομάδα των ασθενών με μεταστατικό από ότι σε ασθενείς με εντοπισμένη νόσο (4 από 384 σε αυτή τη σειρά ασθενών, δύο από αυτούς μετά τη θεραπεία υποτροπής). Κάτι τέτοιο ισχύει και για το ποσοστό των δευτερογενών κακοηθειών (τρεις από 177, σε εντοπισμένη νόσο, μία από τις 384). Αυτό το εύρημα αντανακλά την αύξηση της έντασης της θεραπείας: Σχεδόν όλες οι ανεπιθύμητες παρενέργειες εμφανίστηκαν σε ασθενείς που είχαν υποβληθεί σε μεγαθεραπεία, είτε ως πρώτη γραμμή εντατικοποίησης της θεραπείας είτε σε περίπτωση υποτροπής. Η παρατήρηση αυτή δείχνει ότι μια τέτοια εντατική θεραπεία πρέπει να εκτιμηθεί περαιτέρω σε ελεγχόμενες κλινικές μελέτες πριν από ευρύτερη χρήση της.

Εν κατακλείδι, πρωτοπαθείς πνευμονικές μεταστάσεις σχετίζονται με θετικές πιθανότητες επιβίωσης όταν εφαρμόστηκε διμερής ακτινοβόληση ολόκληρου

πνεύμονα και χορηγήθηκε επιπλέον η τυπική συστηματική χημειοθεραπεία και τοπική αγωγή του κύριου όγκου (EFS-p 0,40 τέσσερα χρόνια μετά τη διάγνωση). Σκελετικές μεταστάσεις προβλέπουν φτωχότερες EFS πιθανότητες (0,28). Ο συνδυασμός και των δύο τύπων μεταστάσεων ήταν θανατηφόρα μέσα τρία χρόνια σε όλους τους 16 ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με συμβατικό τρόπο, αλλά οδήγησαν σε ένα τετραετές EFS με πιθανότητα 0,28, όταν άκρως επιθετικές στρατηγικές θεραπείες εφαρμόστηκαν, όπως ακτινοβολήση του πνεύμονα και/ή μεγαθεραπεία.

## 2. Ανάλυση επιβίωσης μεταγγιζόμενων εμβρύων επηρεαζόμενων από Rhesus – αλλοανοσοποίηση

Σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν να εκτιμηθεί το ποσοστό επιβίωσης μιας ομάδας 86 εμβρύων που επηρεάζονται από Rhesus – αλλοανοσοποίηση και υποβάλλονται σε ενδομήτρια μετάγγιση ερυθρών αιμοσφαιρίων. Όλες οι γυναίκες είχαν τίτλο αντισωμάτων  $\geq 1$ : 32 κατά το χρόνο της εγγραφής τους στη μελέτη. Το ακαθάριστο ποσοστό επιβίωσης των εμβρύων είναι 89,5% (δηλαδή 77/86 περιπτώσεις).

Τα δεδομένα έχουν στρωματοποιηθεί βάσει τριών συγκεκριμένων σταδίων της μελέτης

1. Προθεραπείας μέσω εμβρυϊκής μετάγγισης αιμοσφαιρίνης που εκφράζεται ως ποσοστό μεταξύ της παρατηρούμενης και της εκτιμώμενης αξίας για κάθε ηλικία κύησης κατά το χρόνο της πρώτης μετάγγισης
2. Η διαφορά μεταξύ της αιμοσφαιρίνης κατά την έναρξη της δεύτερης μετάγγισης και λίγο μετά το τέλος της πρώτης μετάγγισης ( $\Delta$  – αιμοσφαιρίνη)
3. Η χρήση υπερήχων για ανίχνευση τυχόν ανωμαλιών

Στατιστικά σημαντική στρωματοποίηση του ποσοστού επιβίωσης παρατηρήθηκε στο επίπεδο 1, δηλαδή μέσω της εμβρυϊκής μετάγγισης αιμοσφαιρίνης, με 95% και 76,9%, αντίστοιχα, ( $p = 0.009$ ) χρησιμοποιώντας μία τιμή αποκοπής  $< 70\%$  και  $\geq 70\%$  της αναμενόμενης τιμής. Στο επίπεδο 2, παρατηρήθηκε ένα διαφορετικό ποσοστό επιβίωσης όταν η τιμή αποκοπής των  $6g/dl$  χρησιμοποιήθηκε για την δημιουργία υποκατηγοριών των εμβρύων, με 94,6% και 80%, αντίστοιχα ( $p = 0.0145$ ). Στη χρήση υπερήχων για ανίχνευση τυχόν ανωμαλιών, η παρουσία εμβρυϊκών υδρώπων συσχετίστηκε με τα ποσοστά επιβίωσης. Οι αναφερόμενες τιμές ήταν 97.83% (απουσία) και 80,0% (παρουσία), αντιστοίχως ( $p = 0,0058$ ).

Το μοντέλο αναλογικής διακινδύνευσης Cox έδειξε σημαντική σύνδεση των υπό μελέτη μεταβλητών με την επιβίωση. Η παρουσία των εμβρυϊκών υδρώπων ήταν ο καλύτερος προγνωστικός παράγοντας με λόγο πιθανοτήτων 8,7 ( $p =$

0.0073), και ακολουθείται από τη  $\Delta$  – αιμοσφαιρίνη με λόγο πιθανοτήτων 2,0 ( $p = 0.0422$ ). Το ποσοστό της προθεραπείας μέσω της εμβρυϊκής αιμοσφαιρίνης  $< 70\%$  της αναμενόμενης τιμής δεν επηρεάζει σημαντικά το ποσοστό επιβίωσης και έτσι απομακρύνεται από το μοντέλο. Το βάρος των εμβρύων κατά το τοκετό, το οποίο εκφράζεται σε γραμμάρια έδειξε άμεση συσχέτιση με το ποσοστό επιβίωσης με λόγο πιθανοτήτων 0.9 ( $p = 0.1529$ ) και προστέθηκε στο μοντέλο ως ποσοτική μεταβλητή προσαρμογής.

### Εισαγωγή

Παρά τη συνήθη χρήση της *αντί-D-γ-σφαιρίνης* για την προ τοκετού και μετά τοκετού ανοσοπροφύλαξη, η εμβρυϊκή Rh – αλλοανοσοποίηση συνεχίζει να είναι ένα σοβαρό ιατρικό πρόβλημα. Ωστόσο, η εμβρυϊκή θνησιμότητα και νοσηρότητα έχει μειωθεί τα τελευταία 40 χρόνια, λόγω της ενδομήτριας μετάγγισης. Η πρώιμη διάγνωση του εμβρύου για τη Rh-κατάσταση του αποτελεί την καλύτερη προσέγγιση για τη διαχείριση της νόσου. Ένα υποσχόμενο μη επεμβατικό μέσο ανίχνευσης της ασυμβατότητας είναι δυνατό με τη βοήθεια της *αλυσιδωτής αντίδρασης πολυμεράσης* (αγγλ.: PCR, εκ του polymerase chain reaction) αναλύοντας το εμβρυϊκό DNA που κυκλοφορεί στο αίμα της μητέρας (Lo et al., 1998).

Αν και αρκετές τεχνικές μετάγγισης απευθείας στο εμβρυακό κυκλοφορικό σύστημα έχουν δημοσιευθεί (Rodeck et al., 1984; Orsini et al., 1988), όπως ανέφερε ο Pilecas et al. το 1990, ορισμένα θέματα είναι ακόμη υπό συζήτηση. Τέτοια είναι το χρονοδιάγραμμα της πρώτης ενδαγγειακής μετάγγισης, η ποσότητα του αίματος μετάγγισης και ο ρυθμός της μείωσης του εμβρυϊκού αιματοκρίτη μετά τη μετάγγιση. Αφού η ποσότητα του αίματος για μετάγγιση είναι ένα κρίσιμο σημείο της κλινικής διαχείρισης, μαθηματικά μοντέλα έχουν προταθεί για να προβλεφθεί η βέλτιστη ποσότητα αίματος προς χρήση (Rodeck et al., 1984; Pattison and Roberts, 1989; Pilecas et al., 1990) καθώς και η επιβίωση των ενήλικων μεταγγιζόμενων ερυθροκυττάρων (Pattison and Roberts, 1989). Επιπλέον σημαντικές είναι και οι προβλέψεις της αιμολυτικής αναιμίας του εμβρύου, παρουσίας ύδρωπα και επιβίωσης του εμβρύου.

Σε αυτή την έκθεση παρουσιάζονται τα δεδομένα σχετικά με τη εμβρυϊκή μετάγγιση με σκοπό τον υπολογισμό της σχετικής στατιστικής αξίας ενός συνόλου κλινικών μεταβλητών στην εμβρυϊκή επιβίωση.

### Μέθοδος

Εκατό δύο έμβρυα που προσβλήθηκαν από Rh – αλλοανοσοποίηση υποβλήθηκαν σε 334 ενδαγγειακές μεταγγίσεις που έγιναν στο Τμήμα Μαιευτικής και Γυναικολογίας στο Πανεπιστήμιο της Μπολόνια κατά την περίοδο 1990 - 1998. Για την παρούσα μελέτη τα κριτήρια πληρούσαν μόνο οι 86/102 περιπτώσεις (84.3%), ενώ 16 έμβρυα που δεν είχε ολοκληρωθεί η παρακολούθηση δεν συμπεριλήφθηκαν.

Οι ενδαγγειακές μεταγγίσεις ξεκίνησαν μεταξύ της 18<sup>ης</sup> και 34<sup>ης</sup> εβδομάδας κυοφορίας και επανελήφθησαν αρκετές φορές ανά διαστήματα  $1\pm 3$  εβδομάδων. Μια αναδρομική παρακολούθηση από την αρχή της μελέτης έως το τοκετό διεξήχθη. Στην παρούσα έκθεση λήφθηκαν υπόψη οι τιμές των μεταβλητών που παρατηρήθηκαν κατά την πρώτη μετάγγιση (προθεραπείας μέσω εμβρυϊκής μετάγγισης αιμοσφαιρίνης) καθώς και η διαφορά στη αιμοσφαιρίνη μεταξύ του τέλους της πρώτης μετάγγισης με την έναρξη της δεύτερης μετάγγισης ( $\Delta$  – αιμοσφαιρίνης).

Η προθεραπείας μέσω εμβρυϊκής μετάγγισης αιμοσφαιρίνης εκφράζεται ως το ποσοστό της εκτιμώμενης εμβρυϊκής αιμοσφαιρίνης που υπολογίστηκε με τη βοήθεια μιας γραμμικής παλινδρόμησης έχοντας την ηλικία κύησης κατά την πρώτη μετάγγιση ως ανεξάρτητη μεταβλητή. Περαιτέρω, κατά το χρόνο της εγγραφής στη μελέτη, όλα τα έμβρυα ελέγχθηκαν για παρουσία αιμολυτικής αναιμίας με χρήση υπέρηχων (έλεγχος για καρδιομεγαλία, ηπατοσπληνομεγαλία, αυξημένο περιτοναϊκό υγρό, υποδόριο οίδημα, πολυδράμνιο και οίδημα πλακούντα).

Έμβρυα που έχουν λάβει τουλάχιστον δύο μεταγγίσεις περιελήφθησαν στην μελέτη και μόνο. Θάνατοι κατά την πρώτη και δεύτερη μετάγγιση δεν έχουν παρατηρηθεί. Ένας τίτλος μητρικών αντισωμάτων  $\geq 1: 32$  θεωρείτο η τιμή αποκοπής για τους ασθενείς βάσει της κλασικής μελέτης από τον Allen et. al. (1954). Η τεχνική

για την εκτέλεση εμβρυακής ενδαγγειακής μετάγγισης έχει αναφερθεί προηγουμένως από τον Orsini et. al. (1988). Η ποσότητα του μεταγγιζόμενου αίματος προσδιοριζόταν κάθε φορά με στόχο την επίτευξη ενός ικανοποιητικού επιπέδου αιμοσφαιρίνης ( $\geq 15 \text{ g/dl}$ ) σε πραγματικό χρόνο κατά τη διάρκεια της διαδικασίας. Η απόφαση σχετικά με το χρονοδιάγραμμα της επόμενης μετάγγισης ήταν καθαρά εμπειρική σύμφωνα με το αρχικά και τελικά επίπεδα αιμοσφαιρίνης. Το σημείο μετάγγισης στη συνέχεια παρατηρούταν για σημάδια παρατεταμένης αιμορραγίας ή το σχηματισμό αιματώματος, ενώ παράλληλα ο καρδιακός ρυθμός του εμβρύου παρακολουθείτο.

### Στατιστική Ανάλυση

#### *Μονοπαραγοντική Ανάλυση*

Η παρακολούθηση συνεχίστηκε από τη στιγμή της εγγραφής στην μελέτη μέχρι και την στιγμή του τοκετού. Οι καμπύλες επιβίωσης υπολογίστηκαν σύμφωνα με την μέθοδο γινομένου – ορίου Kaplan – Meier, ενώ χρόνος έναρξης ορίστηκε η ημερομηνία της πρώτης μετάγγισης. Όπως αναφέρθηκε στρωματοποίηση των καμπυλών επιβίωσης πραγματοποιήθηκε βάσει τριών συγκεκριμένων σταδίων της μελέτης της προθεραπείας μέσω εμβρυϊκής μετάγγισης αιμοσφαιρίνης, της  $\Delta$  – αιμοσφαιρίνης και η τυχόν παρουσία ύδρωπα. Οι μεταβλητές που δεν συσχετίζονται με την επιβίωση εξαιρέθηκαν από την ανάλυση.

Χρησιμοποιήθηκε το μοντέλο αναλογικής διακινδύνευσης του Cox, για τον προσδιορισμό της συμβολής των συμμεταβλητών στο ποσοστό επιβίωσης συγκρίνοντας τα δεδομένα επιβίωσης και παράλληλα λαμβάνοντας υπόψη τη στατιστική αξία των ανεξάρτητων μεταβλητών. Κατά αυτήν την διαδικασία υπολογίστηκαν ο λόγος πιθανοτήτων και τα 95% διαστήματα εμπιστοσύνης και εάν η σχετική πιθανότητα ήταν  $<5\%$  ( $p - \text{τιμή} < 0,05$ ), η διαφορά θεωρήθηκε στατιστικά σημαντική.

### Αποτελέσματα

Τα δημογραφικά χαρακτηριστικά των 86 περιπτώσεων φαίνονται στον πίνακα 1, ενώ το ακαθάριστο ποσοστό επιβίωσης είναι 89,5% έχοντας επιβιώσει τα 77 από τα 86 έμβρυα.



Πίνακας 1 - Δημογραφικά Χαρακτηριστικά

Μεταβλητή	Μέσος	Min. – Max.	Ποσοστό
Δ – αιμοσφαιρίνη	5.1	0.2 – 13.5	
Αρχικοί Τίτλοι αντί – D αντισωμάτων	1 : 512	1 : 32 – 1: 50000	
Ποσοστό Καισαρικών τομών			75.6
Εβδομάδα κύησης κατά τον τοκετό	34	22 – 36	
Εβδομάδα κύησης κατά την πρώτη μετάγγιση	24.5	18 – 34	
Προηγούμενες Εγκυμοσύνες	3	0 – 7	
Αιματοκρίτης μεταγγιζόμενου αίματος	75	71 – 78	
Αιμοσφαιρίνη κατά την πρώτη μετάγγιση (g/dl)	7.7	1.8 – 12.5	
Ύδρωπες			44.1
Διάστημα ανάμεσα σε πρώτη και δεύτερη μετάγγιση (Εβδομάδες)	2	1 – 3	
Ποσοστό μητρικού αίματος			80.3
Ποσοστό αίματος από αιμοδότη			19.7
Βάρος νεογνού (g)	2231	180 – 3120	
Αριθμός γεννήσεων	1	0 – 4	
Όγκος μεταγγιζόμενου αίματος	70	50 – 80	
Αριθμός μεταγγίσεων ανά ασθενή	3	1 – 6	

Η γραμμική ανάλυση παλινδρόμησης εκφράζοντας την προθεραπεία αιμοσφαιρίνης σαν συνάρτηση της ηλικίας κύησης στην έναρξη της θεραπείας απέδωσε το ακόλουθο αποτέλεσμα:

$$\text{Προθεραπεία αιμοσφαιρίνης} = 2 + 0.2 * (\text{ηλικία κύησης}), r = 0.3, p = 0.005.$$

Οι προβλεπόμενες τιμές κυμαίνονται στα  $5.8 \pm 9.1 \text{ g/dl}$  με μέση τιμή  $7.3 \pm 2.7 \text{ g/dl}$ .

Ο πίνακας 2, δείχνει το λόγο μεταξύ εμβρύων που επιβίωσαν και αυτά που όχι, στρωματοποιημένος για την ηλικία κύησης κατά την έναρξη της θεραπείας. Όπως φαίνεται, ο λόγος αυτός εκτιμήθηκε ανάμεσα σε 0.20 και 0.25 (δεν επιβίωσαν/επιβίωσαν), υποδηλώνοντας την παρουσία μιας ομοιογενούς τάσης των απωλειών στο σύνολο των εβδομάδων κύησης κατά τη παρακολούθηση. Επίσης, η

παρατηρούμενη τιμή της αιμοσφαιρίνης σαν ποσοστό της αναμενόμενης τιμής της παρουσιάζεται για κάθε μία από τις χαμένα έμβρυα. Το ποσοστό κυμαίνεται από 45% κατά 26<sup>η</sup> εβδομάδα κύησης σε 63% στη 19<sup>η</sup> εβδομάδα. Σε τρεις περιπτώσεις, ωστόσο, η παρατηρούμενη τιμή ήταν πολύ υψηλότερη από την αναμενόμενη (από 132% έως 145%).

Πίνακας 2

Εβδομάδα κύησης κατά την πρώτη μετάγγιση	Ζωντανά Έμβρυα	Έμβρυα που χάθηκαν	Λόγος Χαμένων/ Ζωντανών	Ποσοστό Παρατηρούμενης/Αναμενόμενης τιμής αιμοσφαιρίνης προθεραπείας για τα χαμένα έμβρυα (%)
18	1		-	
19	4	1	0.25	63
20	4	1	0.25	53
21	10	2	0.20	63, 143
22	5	1	0.20	135
23	4		-	
24	8	2	0.25	51, 54
25	6		-	
26	5	1	0.20	132
27	5	1	0.20	45
28	4		-	
29	5		-	
30	4		-	
31	5		-	
32	4		-	
33	2		-	
34	1		-	

Ο πίνακας 3 αναφέρει την εικαζόμενες αιτίες περιγεννητικής απώλειας για το κάθε έμβρυο, το χρονικό διάστημα από την τελευταία μετάγγιση μέχρι θανάτου, και εάν επήλθε ο θάνατος in utero ή όχι.

**Πίνακας 3**

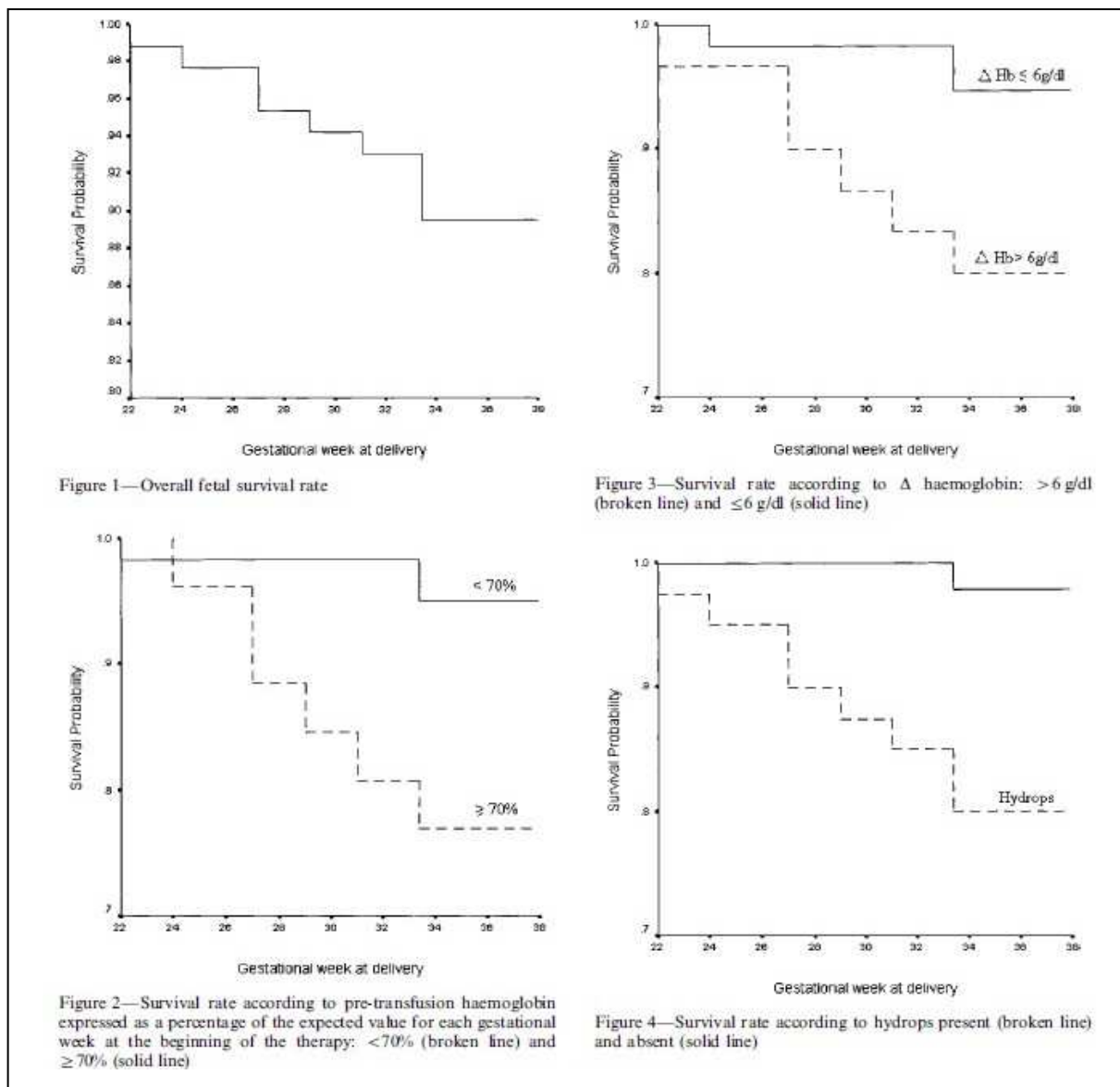
	Πιθανές αιτίες θανάτου	Χρόνος (Εβδομάδες) από την τελευταία μετάγγιση	Ενδομήτριος/ Εξωμήτριος θάνατος
1	Ύδρωπας	4	Ενδομήτριος
2	Αιμάτωμα του ομφάλιου λώρου, Ύδρωπας	3	Ενδομήτριος
3	Περιτύλιξη ομφάλιου λώρου στον αυχένα	1	Ενδομήτριος
4	Ύδρωπας	9	Ενδομήτριος
5	Άγνωστο	14	Ενδομήτριος
6	Πρόωρη ρήξη μεμβρανών, Σύνδρομο Αναπνευστικής Δυσχέρειας	6	Εξωμήτριος
7	Ύδρωπας	1	Ενδομήτριος
8	Ύδρωπας	7	Ενδομήτριος
9	Σύνδρομο Αναπνευστικής Δυσχέρειας	12	Εξωμήτριος

Τα δεδομένα επιβίωσης στρωματοποιήθηκαν ως προς το ποσοστό της εκτιμώμενης εμβρυϊκή αιμοσφαιρίνη <70% έναντι ≥70% στην έναρξη της θεραπείας, και δύο διαφορετικά επίπεδα Δ – αιμοσφαιρίνης (≤6 g/ dl έναντι >6 g/ dl). Αποκοπές βρέθηκαν με τη βοήθεια των ROC καμπυλών. Και πάλι, η παρουσία εμβρυικού ύδρωπα λήφθηκε υπόψη στην ανάλυση.

Οι πιθανότητες επιβίωσης ήταν ως ακολούθως:

- Υπολειμματική εμβρυϊκή αιμοσφαιρίνη κατά την έναρξη της πρώτης μετάγγισης - 95% για το ≥70% και 76,9% για <70%, αντίστοιχα ( $p = 0,0145$ , Log rank test)
- Δ – αιμοσφαιρίνη - 94,6% για ≤ 6 g/dl και 80% για > 6 g/dl, αντίστοιχα ( $p = 0,0145$ , Log rank test)
- Ύδρωπας - 97,83% (απουσία) και 80,0% (παρουσία) ( $p = 0,0058$ , Log rank test).

Η γραφικές παραστάσεις των καμπυλών επιβίωσης παρουσιάζονται στα Σχήματα 1 - 4.



Τα αποτελέσματα της πολυμεταβλητής ανάλυσης παρουσιάζονται στον Πίνακα 4.

Πίνακας 4

Μεταβλητή	95% Διαστήματα Εμπιστοσύνης			
	Λόγος Πιθανοτήτων	Ελάχιστη τιμή	Μέγιστη τιμή	<i>p</i> – τιμή
<b><math>\Delta</math> – αιμοσφαιρίνη <math>\geq 6</math> g/dl</b>	2.0	0.9	4.1	0.0422
<b>Παρουσία Υδρώπα</b>	8.7	1.1	70.7	0.0073
<b>Βάρος κατά τον τοκετό (g)</b>	0.9	9	0.9	0.1529

Η παρουσία υδρώπα συντέλεσε στην καλύτερη πρόγνωση περιγεννητικής απώλειας, ακολουθημένη από την  $\Delta$  – αιμοσφαιρίνης  $> 6$  g / dl. Η αιμοσφαιρίνη

κατά την έναρξη της θεραπείας <70% της αναμενόμενης τιμής δεν επηρεάζει το ποσοστό επιβίωσης στην παρουσία ύδρωπα και έτσι αποκλείστηκε από τη τελική ανάλυση. Το βάρος των νεογνών κατά τον τοκετό προστέθηκε στο μοντέλο Cox αφού σχετίζεται με την εμφάνιση του θανάτου. Ο αριθμός γεννήσεων, ο αριθμός εγκυμοσύνων, η ηλικία της μητέρας, καθώς και η πηγή μεταγγιζόμενου αίματος (μητρικό ή αιμοδότης) και ο τρόπος τοκετού, δεν συμβάλλουν σε στη επιβίωση επομένως αυτές οι παράμετροι αποκλείστηκαν από το τελικό μοντέλο.

### Συμπεράσματα

Η υγιής επιβίωση του εμβρύου είναι ένας σημαντικός στόχος της προγεννητικής ιατρικής. Δεδομένου ότι σε Rh-αλλοανοσοποιητικές εγκυμοσύνες η έμβρυο έχει μια μικρότερη πιθανότητα της επιβίωσης, είναι εύλογο να διερευνηθούν οι πιθανές μεταβλητές που σχετίζονται με το αποτέλεσμα, προκειμένου να αποφευχθούν πιθανές απώλειες. Η παρακολούθηση τέτοιων κύσεων περιλαμβάνει υπερηχογραφήματα και αλλαγές στο εμβρυϊκό αίμα για την ανίχνευση της αιμολυτικής ασθένειας που αποτελεί μια σημαντική αιτία της θνησιμότητας. Μια αξιολόγηση από τους Tannirandorn και Rodeck (1991) προτείνει ότι το 33% των εμβρυϊκών θανάτων συσχετίστηκαν με αλλοάνοση που προκαλείται από ύδρωπα. Το 1984, ο Rodeck et al. ανέφερε ένα ακάθαρτο ποσοστό επιβίωσης, 72% σε έναν πληθυσμό από 25 έμβρυα που έλαβαν ενδοφλέβια μετάγγιση. Σε μια έκθεση από το Ney et al. (1991) η συνολική επιβίωση σε 26 έμβρυα ήταν 85%.

Οι παράγοντες κινδύνου για χαμηλό ποσοστό επιβίωσης περιλαμβάνουν ύδρωπα, θρομβοπενία και την αρχική μετάγγιση μετά από 25 εβδομάδες κύησης. Σε μια έκθεση του Νικολαΐδη et al. (1988) ο ύδρωπας ήταν ο μόνος προγνωστικός παράγοντας μεταξύ των ευρημάτων κατά το υπερηχογράφημα μιας σοβαρής αναιμίας (δηλ. πάχος πλακούντα, διάμετρος εξωηπατικής και ενδοηπατικής ομφαλικής φλέβας, κοιλιακή περιφέρεια, περίμετρος του κρανίου, αναλογία αυτών των δύο περιφερειών και ενδοπεριτοναϊκό όγκο). Ένα παρόμοιο ποσοστό επιβίωσης έχει βρεθεί σε μια άλλη έκθεση ανεξάρτητα από τη παρουσία ή απουσία εμβρυϊκού ύδρωπα (Ney et al., 1991).

Ο Radunovic et al. ανέφερε το 1992 ότι η σχετική αύξηση του αιματοκρίτη εμβρύου (>4 φορές της τιμής αναφοράς) λόγω μετάγγισης αίματος, ήταν ένας πρόσθετος παράγοντας κινδύνου για την εμβρυϊκή θνησιμότητα. Το πολυπαραγοντικό στατιστικό μοντέλο που χρησιμοποίησε ο Radunovic εκτιμά ένα λόγο πιθανοτήτων 8,23 ανά μια πολλαπλάσια αύξηση του αιματοκρίτη. Επιπλέον, η μη φυσιολογική φλεβική πίεση λώρου κατά τη διάρκεια της ενδαγγειακής μετάγγισης συσχετίστηκε με χαμηλό ποσοστό επιβίωσης. Μια αποκοπή της τάξης των 10 mm/Hg απέδωσε μια ευαισθησία 80% και μια ακρίβεια 90% στην μελέτη του Hallak et al. (1992).

Σε αυτή τη μελέτη χρησιμοποιήθηκε μια ελαφρώς διαφορετική προσέγγιση από εκείνη του Radunovic, δηλαδή έγινε των Kaplan-Meier και Cox μεθόδων. Αυτό έδωσε τη δυνατότητα να αξιολογηθεί το ποσοστό επιβίωσης σύμφωνα με αρκετές μεταβλητές που παρατηρήθηκαν κατά τη στιγμή ης εισόδου στην παρακολούθηση. Κατά το χρόνο της δεύτερης μετάγγισης υπολογίστηκε η Δ – αιμοσφαιρίνη που αναφέρθηκε παραπάνω. Παρά το γεγονός ότι οι ασθενείς έλαβαν αρκετές μεταγγίσεις σε όλη την διάρκεια της εγκυμοσύνη τους, που είναι μια κατάσταση δυνητικά σε θέση να προκαλέσει κάποιο πρόβλημα στην παρακολούθηση, τελικά η κλινική διαχείριση ήταν ομοιογενές για όλα τα έμβρυα μέχρι τον τοκετό. Πράγματι, ο λόγος του αριθμού των μεταγγίσεων κατά τη διάρκεια των εβδομάδων παρακολούθησης ήταν πολύ παρόμοια σε επιζώντες και μη-επιζώντες (0,17 και 0,18, αντιστοίχως). Λαμβάνοντας αυτό υπόψη, τότε μειώνεται και η μεροληψία κατά των συμμεταβλητών αναλύονται στη μελέτη.

Τα αποτελέσματά μας έδειξαν επίσης την πιθανότητα ότι σε μεταγενέστερες εβδομάδες κύησης κατά την έναρξη της θεραπείας, ένα χαμηλότερο ποσοστό της αναμενόμενης αιμοσφαιρίνης πριν από την μετάγγιση είναι απαιτούμενο για την πρόκληση ενός εμβρυϊκού θανάτου (63% έναντι 45% στις 19 και 27 εβδομάδες, αντιστοίχως), ωστόσο τα διαθέσιμα στοιχεία στην παρούσα μελέτη είναι ανεπαρκή για να γίνει ορθή αξιολόγηση της τάσης αυτής.

Δύο από τις τρεις μεταβλητές που εξετάστηκαν, έφτασε μια σημαντική p – τιμή κατά τη χρήση του πολυμεταβλητού μοντέλου. Ο ύδρωπας απέδωσε τον υψηλότερο λόγο πιθανοτήτων (8,7) ενώ η Δ – αιμοσφαιρίνη απέδωσε λόγο

πιθανοτήτων 3,2. Η προσαρμογή διεξήχθη με τη χρήση της πηγής αίματος (μητρική και αιμοδότες), του φύλου του εμβρύου, τον αριθμό γεννήσεων και εγκυμοσύνων, την ηλικία της μητέρας, τον τρόπο τοκετού και το βάρος του νεογνού κατά τον τοκετό. Αυτή μόνο η τελευταία μεταβλητή, που εισήχθη ως ποσοτική, εμφανίστηκε ως ένα προστατευτικό αποτέλεσμα από την πιθανότητα θανάτου. Εν ολίγοις, παρουσιάστηκε μια μονοπαραγοντική και πολυπαραγοντική ανάλυση των ποσοστών επιβίωσης ενός πληθυσμού εμβρύων και η σχετική ικανότητα των μεταβλητών να συσχετίζονται με το αποτέλεσμα.

## BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. S. Barber & C. Jennison – *A review of inferential for the Kaplan – Meier estimator.*
2. D. Collett (2004) - *Modelling survival data in medical research*
3. D.R. Cox and D. Oakes. (1984). - *Analysis of Survival Data.*
4. A. Farina, P. Calderoni, G. Simonazzi, P. Carinci & N. Rizzo - *Survival analysis of transfused fetuses affected by Rh-alloimmunization.*
5. David G. Kleinbaum, Mitchel Klein - *Survival Analysis: A Self-Learning Text*
6. J. F. Lawless. (2003). *Statistical Models and Methods for Lifetime Data.*
7. E. T. Lee. (2003). *Statistical Methods for Survival Data Analysis.*
8. E. Marubini and M. Grazia Valsecchi. (1995). *Analysing Survival Data from Clinical Trials and Observational Studies.*
9. R. G. Miller Jr. (1981) - *Survival Analysis.*
10. Mahesh K. B. Parmar and David Machin. (1995). *Survival Analysis, A Practical Approach.*
11. M. Paulussen, S. Ahrens, S. Burdach, A. Craft, B. Dockhorn-Dworniczak, J. Dunst, B. Frohlich, W. Winkelmann, A. Zoubek & H. Jiirgens - *Primary metastatic (stage IV) Ewing tumor: Survival analysis of 171 patients from the EICESS studies.*
12. T. M Therneau, Grambsch, Patricia M. (2000). *Modelling Survival Data: Extending the Cox Model.*
13. Ανδρουλάκης Ε. (2008) – Μέθοδοι επιλογής μεταβλητών στο μοντέλο αναλογικής διακινδύνευσης του Cox και εφαρμογές σε πραγματικά ιατρικά δεδομένα με αποκομμένες παρατηρήσεις.

14. Χ. Καρώνη, (2005). Μοντέλα Αξιοπιστίας και Επιβίωσης. Ε.Μ.Π.

### Ιστότοποι

1. [http://reliawiki.org/index.php/Life\\_Data\\_Classification](http://reliawiki.org/index.php/Life_Data_Classification)
2. <http://www.statsoft.com/textbook/stsurvan.html>
3. <http://courses.washington.edu/b515/l17.pdf>
4. [http://www.biostat.sdu.dk/courses/e02/basalebegreber/bb\\_sur\\_e01sm.pdf](http://www.biostat.sdu.dk/courses/e02/basalebegreber/bb_sur_e01sm.pdf)
5. [http://cancerguide.org/scurve\\_km.html](http://cancerguide.org/scurve_km.html)
6. [http://en.wikipedia.org/wiki/Survival\\_analysis](http://en.wikipedia.org/wiki/Survival_analysis)
7. [http://en.wikipedia.org/wiki/Proportional\\_hazards\\_models](http://en.wikipedia.org/wiki/Proportional_hazards_models)