

Analiza cenzuriranih podataka i krivulje preživljenja

Prof. dr. sc. Mladen Petrovečki



Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci Katedra za medicinsku informatiku

Analiza preživljenja

1. temeljni pojmovi
2. izračun vjerojatnosti preživljenja
 - a) tablice preživljenja
 - b) Kaplan-Meierov postupak
3. rizik umiranja
4. programska potpora
5. usporedba podataka o preživljenju
6. statističko zaključivanje
7. regresijska analiza cenzuriranih podataka



Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci Katedra za medicinsku informatiku

Obrada podataka o preživljenju bolesnika

- analiza preživljenja
- *survival analysis*
- ponekad
 - analiza tablica preživljenja
 - analiza osiguravateljskih (aktuarskih) podataka
 - *actuarial analysis*



Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci Katedra za medicinsku informatiku

Analiza preživljenja

- Edmund Halley, 17. st
- engleski astronom, geofizičar, matematičar, meteorolog i fizičar
- http://en.wikipedia.org/wiki/Edmond_Halley

kozmet, 1986.
(sljedeći: 2061.)



Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci Katedra za medicinsku informatiku

www.aktuari.hr

- aktuar – stručnjak koji se bavi problemima financijske neizvjesnosti i rizika koristeći matematičke metode teorije vjerojatnosti, statistike i financijske matematike
- posao – analiza podataka iz prošlosti, procjenu postojećih rizika i razvoj modela za projekciju budućih događaja
- zaposlenje – osiguranje i mirovinsko osiguranje
- znanja – matematika, ekonomija, praksa i zakoni države u kojoj radi, demografska i financijska kretanja, vještina komunikacije



Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci Katedra za medicinsku informatiku

Aktuarske tablice preživljenja (tablice smrtnosti)

8 National Vital Statistics Reports, Vol. 54, No. 14, April 19, 2006

Table 1. Life table for the total population: United States, 2003

[Click here for spreadsheet version.](#)

Age	Probability of dying between ages x to $x+1$ q_x	Number surviving to age x l_x	Number dying between ages x to $x+1$ d_x	Person-years lived between ages x to $x+1$ L_x	Total number of person-years lived above age x T_x	Expectation of life at age x e_x
0-1	0.006865	100,000	687	99,304	7,748,865	77.5
1-2	0.000465	99,313	46	99,260	7,649,471	77.0
2-3	0.000591	99,267	59	99,251	7,551,181	76.1
3-4	0.000559	99,234	56	99,222	7,450,920	75.1
4-5	0.000198	99,209	20	99,199	7,351,709	74.1
5-6	0.000169	99,189	17	99,181	7,252,510	73.1
6-7	0.000151	99,172	15	99,165	7,153,329	72.1
7-8	0.000142	99,158	14	99,150	7,054,164	71.1
8-9	0.000130	99,143	13	99,137	6,955,013	70.2
9-10	0.000124	99,130	13	99,123	6,855,877	69.2
10-11	0.000165	99,116	16	99,108	6,756,754	68.2
11-12	0.000147	99,100	15	99,093	6,657,646	67.2
12-13	0.000176	99,085	17	99,077	6,558,553	66.2



Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci Katedra za medicinsku informatiku

http://en.wikipedia.org/wiki/Actuarial_table

Životni vijek ☺

Životni vijek u odnosu na dob umirovljenja

Mirovinski fondovi mnogih velikih poduzeća (npr. Boeing, Lockheed Martin, AT&T, Lucent Technologies, itd.) razpolazu "visokom sredstvom" zbog velikog broja "kasno umirovljenih" koji nastavljaju raditi do duhoke starosti, dugo nakon što su prešli dobru granicu za odlazak u mirovnu, dakle 65 godina i zatim u pravu umiru u periodu od dvije godine od umirovljenja.

Danas rječnima, mnogi od ovih kasno umirovljenih zaposlenika ne pozive dovoljno dugo da iskoriste svoj dio mirovinskih sredstava te tako za njima ostaje puno dodatnog, neiskorištenog novca što rezultira njihovim pretjeranim gmišanjem u mirovinskim fondovima.

U tablici dr. Ephrem Cheng je prikazao važne rezultate aktuarskog istraživanja životnog vijeka u odnosu na dob umirovljenja.

Dob priklom umirovljenja	Prosječna dob priklom smrti
49.9	86
51.2	85.3
52.5	84.6
53.8	83.9
55.1	83.2
56.4	82.5
57.7	81.4
58.9	80
59.2	78.5
60.1	76.8
61	74.5
62.1	71.8
63.1	69.3
64.1	67.9
65.2	66.8

Aktuarsko istraživanje životnog vijeka u odnosu na dob umirovljenja



Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci Katedra za medicinsku informatiku

Analiza preživljenja

- psihijatrija – 1%
- patologija – 1%
- kirurgija – 12%
- onkologija – 14%
- izvorni znanstveni radovi u *The New England Journal of Medicine* – 32%

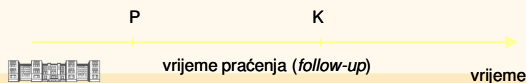
- podaci 1986.-2001., Dawson Saunders & Trapp, Basic and Clinical Biostatistics



Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci Katedra za medicinsku informatiku

Analiza preživljenja

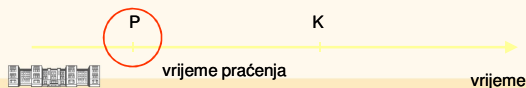
- analiza podataka vezanih uz vremensko praćenje događaja
- dvije točke praćenja:
 - početak (P) (*time origin*)
 - kraj (K) (*end point*)



Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci Katedra za medicinsku informatiku

Početak praćenja

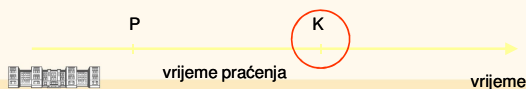
- rođenje
- pojava znaka bolesti
- postavljanje dijagnoze
- početak liječenja
- dan operativnog zahvata



Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci Katedra za medicinsku informatiku

Kraj praćenja

- smrt od osnovne bolesti
- smrt (svi ostali mogući uzroci)
- ponovno javljanje bolesti
- postizanje učinka liječenja
- gubitak iz uzorka (ispitne skupine)



Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci Katedra za medicinsku informatiku

Kraj praćenja

- smrt od osnovne bolesti
 - smrt (svi ostali mogući uzroci)
- usklađeno preživljenje
engl. *adjusted survival rate*

ukupno preživljenje
engl. *observed survival rate*

Manual for Staging of Cancer
3rd ed., AJCC



Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci Katedra za medicinsku informatiku

Vrijeme praćenja

- raspodjela u pravilu nije simetrična
- podaci su nepotpuni, praćenje je nepotpuno, "cenzurirano" (*censored data*)
- podaci za primjere:
 - istraživanje karcinoma usne šupljine
 - MFK KBD
 - dr. Ivica Lukšić
 - n = 52; 1. siječnja 2000. – 31. prosinca 2004.
 - reprezentativni probirani uzorak
 - dio populacije tog razdoblja
 - prva dg. karcinoma, bez regionalnih metastaza, itd.

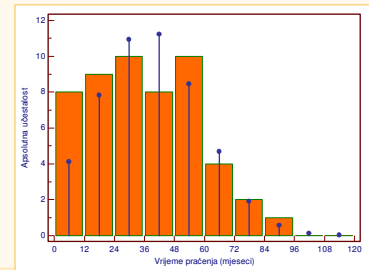


Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci Katedra za medicinsku informatiku



Vrijeme praćenja (1)

- raspodjela u pravilu nije simetrična

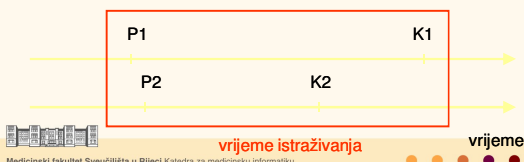


Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci Katedra za medicinsku informatiku



Vrijeme praćenja (2)

- potpuni podaci (potpuno praćenje)

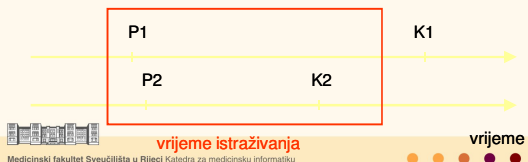


Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci Katedra za medicinsku informatiku



Vrijeme praćenja (2)

- podaci su nepotpuni, praćenje je nepotpuno, "cenzurirano"
 - cenzurirano vrijeme praćenja = jedinka tijekom praćenja ne dostiže očekivani događaj

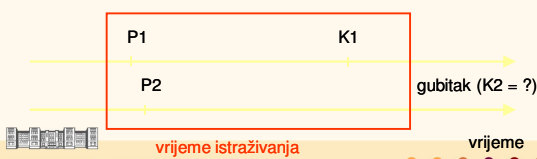


Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci Katedra za medicinsku informatiku



Vrijeme praćenja (3)

- podaci su nepotpuni, praćenje je nepotpuno, "cenzurirano"
 - cenzurirano vrijeme praćenja = jedinka tijekom praćenja ne dostiže očekivani događaj



Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci Katedra za medicinsku informatiku



Cenzuriranje

- događaj se ostvaruje = 1
- sve ostalo = 0 (cenzurirani podaci)
 - kraj istraživanja (*end of the study*)
 - gubitak iz praćenja (*lost to follow-up*)
 - ostali događaji



Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci Katedra za medicinsku informatiku



“Izgubljen iz praćenja”

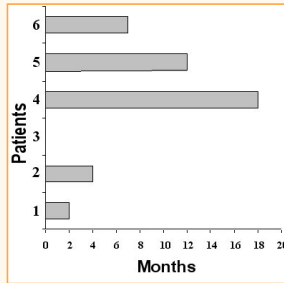


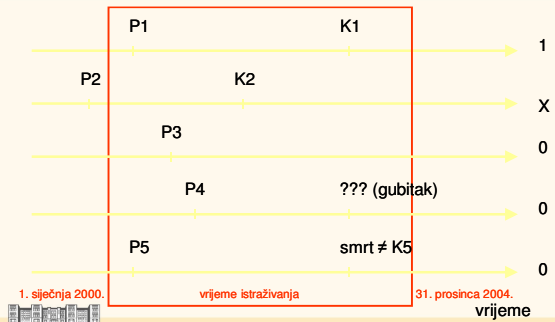
Figure 3. Outcome
The mean length of survival for our patients was 7 months.
Patient 3 was lost to follow up.



Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci Katedra za medicinsku informatiku



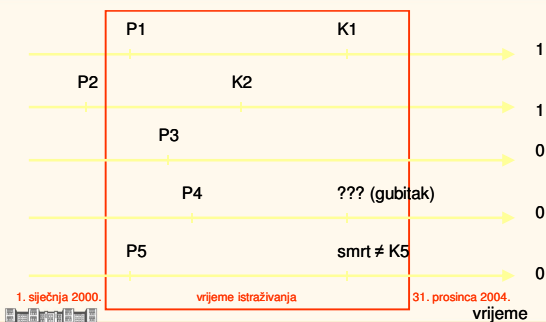
Cenzuriranje: bolesnici s postavljenom dijagnozom (P) u zadanih pet godina



Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci Katedra za medicinsku informatiku



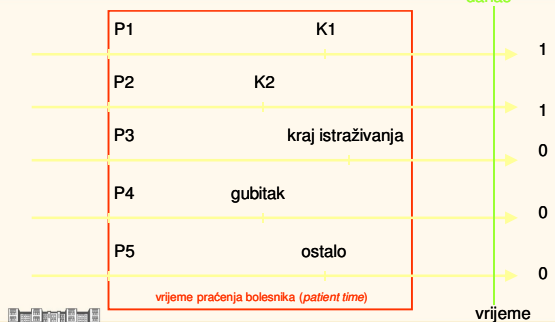
Cenzuriranje: bolesnici liječeni u zadanom petogodišnjem razdoblju



Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci Katedra za medicinsku informatiku



Cenzuriranje: bolesnici liječeni u zadanom petogodišnjem razdoblju



Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci Katedra za medicinsku informatiku



Cenzuriranje

- desno (*right censoring*)
 - nije lijevo
 - nije intervalno
- neinformativno (*non informative*)
 - nije “informativno”
 - vrijeme preživljenja neke jedinke neovisno je od svakog mogućeg mehanizma koji može uzrokovati da ista jedinka bude cenzurirana
 - npr. cenzuriranje bolesnika s pogoršanjem zdravstvenog stanja



Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci Katedra za medicinsku informatiku



A sada – veselje!

$$R(t) = P\{T > t\} = \int_t^{\infty} f(u) du = 1 - F(t).$$

- funkcija preživljenja
 - biomedicina
 - *survival function*
- funkcija pouzdanosti
 - inženjerstvo
 - *reliability function*

S(t) ili R(t):

- vjerojatnost da će jedinka preživjeti ili točno doživjeti vrijeme od t jedinica praćenja, ili
- vjerojatnost preživljenja jedinke u rasponu od početka praćenja do trenutka praćenja t



Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci Katedra za medicinsku informatiku



A sada – još veće veselje!

$$h(t) = \lim_{\Delta t \rightarrow 0} \frac{R(t) - R(t + \Delta t)}{\Delta t \cdot R(t)} \quad F(t) = \int_0^t f(x) dx$$

- funkcija rizika
 - hazard function
- kumulativna funkcija rizika umiranja
 - $H(t) = -\log S(t)$

- h(t):
- vjerojatnost da će jedinka umrijeti u trenutku t , uz uvjet da je preživjela do toga trenutka, i uz uvjet da je
 - F(t) funkcija gustoće



Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci Katedra za medicinsku informatiku



Zaključak: podaci o preživljenju

- vjerojatnost preživljenja
 - $S(t)$
- rizik umiranja
 - $H(t) = -\log S(t)$



Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci Katedra za medicinsku informatiku



Izračunavanje preživljenja

- neparametrijski postupci
 - Cutler-Edererov postupak (tablice preživljenja)
 - Kaplan-Meireov postupak
- parametrijski



Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci Katedra za medicinsku informatiku



I. Tablice preživljenja

- osiguravateljske tablice
- tablice smrtnosti

višnje praćenje	vjerojatnost smrti $q_x = d/(n-w/2)$	vjerojatnost preživljenja $p = 1 - q$	kumulativna vjerojatnost preživljenja $S(t) = \prod p$
0-12 mj.	0,11	0,89	0,89
13-24 mj.	0,27	0,73	0,65
25-36 mj.	0	1	0,65
37-48 mj.	0,4	0,6	0,39
49-60 mj.	0	1	0,39



Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci Katedra za medicinsku informatiku



Kako do preživljenja?

1. upis podataka
2. preuređenje podataka
3. izračun podataka



Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci Katedra za medicinsku informatiku



1. Upis podataka, Excel®

	B	C	D	E	
1	pacijent	datumop	datumkraj	cenzus	mjeseci
2	23456	23.6.2000	15.4.2007	0	81,8
3	24485	15.10.2003	8.11.2005	0	24,8
4	23080	25.7.2000	29.8.2004	0	49,2
5	23511	28.12.2001	15.2.2007	0	61,6
6	24188	20.2.2002	29.10.2004	0	32,3
7	22701	17.12.2003	8.6.2005	1	17,7
8	24241	17.7.2002	29.4.2007	0	57,4
9	23480	15.5.2003	20.8.2007	0	51,2
10	22823	5.10.2000	26.9.2002	1	23,7

Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci Katedra za medicinsku informatiku

2. Preuređenje podataka

	A	B	C	D	E
1	pacijent	datumop	datumkraj	cenzus	mjeseci
2	24486	15.10.2003	8.11.2005	0	24,8
3	23080	25.7.2000	29.8.2004	0	49,2
4	24188	20.2.2002	29.10.2004	0	32,3
5	22701	17.12.2003	8.6.2005	1	17,7
6	23998	27.4.2000	2.2.2004	1	45,2
7	24544	9.1.2002	29.9.2003	1	20,6
8	23859	10.10.2000	16.11.2003	0	37,2
9	22819	1.3.2001	6.2.2002	1	11,2
10	22921	26.4.2004	7.12.2004	0	7,4
11	23309	9.7.2004	18.7.2006	0	24,3

vrijeme praćenja	živi na početku intervala n	smrtni ishod u intervalu d	cenzurirani u intervalu w
0-12 mj.	10	1	1
13-24 mj.	8	2	1
25-36 mj.	5	0	2
37-48 mj.	3	1	1
49-60 mj.	1	0	1

3. Izračun podataka

vrijeme praćenja	vjerojatnost smrti $q=d/(n-w/2)$	vjerojatnost preživljenja $p=1-q$	kumulativna vjerojatnost preživljenja $S(t)=\prod p$
0-12 mj.	0,11	0,89	0,89
13-24 mj.	0,27	0,73	0,65
25-36 mj.	0	1	0,65
37-48 mj.	0,4	0,6	0,39
49-60 mj.	0	1	0,39

vrijeme praćenja	živi na početku intervala n	smrtni ishod u intervalu d	cenzurirani u intervalu w
0-12 mj.	10	1	1
13-24 mj.	8	2	1
25-36 mj.	5	0	2
37-48 mj.	3	1	1
49-60 mj.	1	0	1

3. Izračun podataka

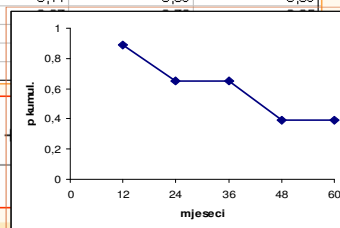
vrijeme praćenja	vjerojatnost smrti $q=d/(n-w/2)$	vjerojatnost preživljenja $p=1-q$	kumulativna vjerojatnost preživljenja $S(t)=\prod p$
0-12 mj.	0,11	0,89	0,89
13-24 mj.	0,27	0,73	0,65
25-36 mj.	0	1	0,65
37-48 mj.	0,4	0,6	0,39
49-60 mj.	0	1	0,39

$$q = \frac{d + \frac{1}{2}wq}{n}$$

d – smrtni ishod u intervalu
n – živi na početku intervala
w – izgubljeni u intervalu

3. Izračun podataka

vrijeme praćenja	vjerojatnost smrti $q=d/(n-w/2)$	vjerojatnost preživljenja $p=1-q$	kumulativna vjerojatnost preživljenja $S(t)=\prod p$
0-12 mj.	0,11	0,89	0,89
13-24 mj.			
25-36 mj.			
37-48 mj.			
49-60 mj.			



$$q = \frac{d}{n}$$

II. Kaplan-Meierov postupak

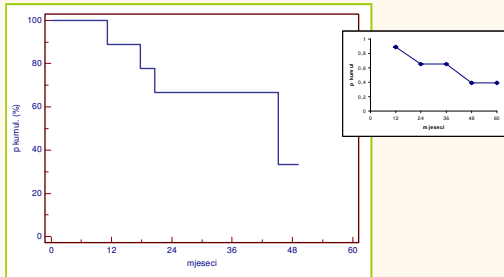
- nema zadane intervale praćenja
- vjerojatnost preživljenja se izračunava za svakog bolesnika koji umre
- cenzurirani ispitanici nisu dio izračunavanja vjerojatnosti
- dugotrajno izračunavanje kod velikih skupina ispitanika

KM podaci o preživljenju

	A	B	C	D	E
1	pacijent	datumop	datumkraj	cenzus	mjeseci
2	24486	15.10.2003	8.11.2005	0	24,8
3	23080	25.7.2000	29.8.2004	0	49,2
4	24188	20.2.2002	29.10.2004	0	32,3
5	22701	17.12.2003	8.6.2005	1	17,7
6	23998	27.4.2000	2.2.2004	1	45,2
7	24544	9.1.2002	29.9.2003	1	20,6
8	23859	10.10.2000	16.11.2003	0	37,2
9	22819	1.3.2001	6.2.2002	1	11,2
10	22921	26.4.2004	7.12.2004	0	7,4
11	23309	9.7.2004	18.7.2006	0	24,3

Survival time	mjeseci	Survival Proportion	Standard Error
Endpoint	cenzus		
Sample size	10		
Median survival	45,2		
Survival time	7,4	-	-
	11,2	0,889	0,105
	17,7	0,778	0,139
	20,6	0,667	0,157
	24,3	-	-
	24,8	-	-
	32,3	-	-
	37,2	-	-
	45,2	0,333	0,248
	49,2	-	-

KM krivulja preživljenja

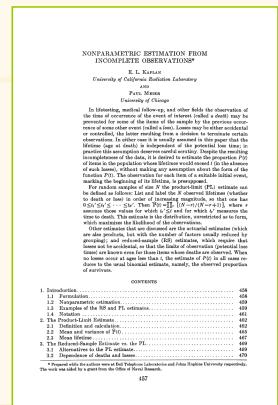


Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci Katedra za medicinsku informatiku



Kaplan, Meier

- Kaplan EL, Meier P. Nonparametric estimation from incomplete observations. J Am Stat Assoc 1958;53:457-81.



Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci Katedra za medicinsku informatiku



Kaplan, Meier

- među 5 najcitiranijih radova u znanosti od trenutka objavljivanja (M. Zhou, Kentucky University; <http://www.ms.uky.edu/~mai/>)
- prikaz krivulje u zavisnosti od N <http://www.ms.uky.edu/~mai/java/stat/KapMei.html>



Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci Katedra za medicinsku informatiku



Rizik umiranja

- $H(t) = -\log S(t)$
- snaga mortaliteta (epidemiologija)
- ...

http://www.bips.uni-bremen.de/handbook_of_epidemiology.php



Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci Katedra za medicinsku informatiku



Programska potpora

Primjer...

Preživljenje, MedCalc®

Survival time	mjeseci	
Endpoint	cenzus	
Sample size	43	
Median survival	44,3178	0,077
Survival time	45,2384	0,692
Survival time	46,3233	0,077
Survival time	49,1836	0,077
Survival time	49,4466	0,077
Survival time	51,2219	0,077
Survival time	56,3507	0,077
Survival time	56,9096	0,077
Survival time	57,3041	0,077
Survival time	57,4356	0,077
Survival time	58,0274	0,077
Survival time	58,126	0,077
Survival time	58,9479	0,077
Survival time	61,8438	0,077
Survival time	65,6219	0,077
Survival time	69,074	0,077
Survival time	73,2164	0,077
Survival time	81,7644	0,077
Survival time	88,0438	0,077

npr., prosječno petogodišnje preživljenje: 69,2±7,7%

Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci Katedra za medicinsku informatiku

Krivulja preživljenja, MedCalc®

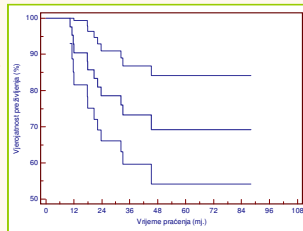
Survival time	mjeseci	
Endpoint	cenzus	
Sample size	43	
Median survival	44,3178	0,077
Survival time	45,2384	0,692
Survival time	46,3233	0,077
Survival time	49,1836	0,077
Survival time	49,4466	0,077
Survival time	51,2219	0,077
Survival time	56,3507	0,077
Survival time	56,9096	0,077
Survival time	57,3041	0,077
Survival time	57,4356	0,077
Survival time	58,0274	0,077
Survival time	58,126	0,077
Survival time	58,9479	0,077
Survival time	61,8438	0,077
Survival time	65,6219	0,077
Survival time	69,074	0,077
Survival time	73,2164	0,077
Survival time	81,7644	0,077
Survival time	88,0438	0,077

npr., prosječno petogodišnje preživljenje: 69,2±7,7%

Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci Katedra za medicinsku informatiku

Granice pouzdanosti

Survival time	mjeseci	
Endpoint	cenzus	
Sample size	43	
Median survival	44,3178	0,077
Survival time	45,2384	0,692
Survival time	46,3233	0,077
Survival time	49,1836	0,077
Survival time	49,4466	0,077
Survival time	51,2219	0,077
Survival time	56,3507	0,077
Survival time	56,9096	0,077
Survival time	57,3041	0,077
Survival time	57,4356	0,077
Survival time	58,0274	0,077
Survival time	58,126	0,077
Survival time	58,9479	0,077
Survival time	61,8438	0,077
Survival time	65,6219	0,077
Survival time	69,074	0,077
Survival time	73,2164	0,077
Survival time	81,7644	0,077
Survival time	88,0438	0,077



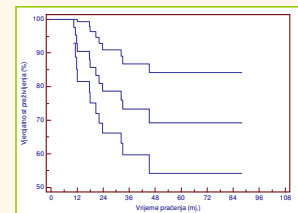
npr., prosječno petogodišnje preživljenje: 69,2±7,7%

Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci Katedra za medicinsku informatiku

Izračun granica pouzdanosti

- granice pouzdanosti (*Confidence Intervals*)
- $CI = x \pm z SE(x)$
 - 95%CI = $x \pm 1,96 SE(x)$
 - 99%CI = $x \pm 2,56 SE(x)$

$$P(Z \leq z) = \int_{-\infty}^z \frac{1}{\sqrt{2\pi}} e^{-\frac{t^2}{2}} dt$$

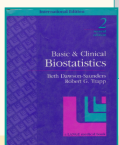


<http://www.fourmilab.ch/rpkp/experiments/analysis/zCalc.html> (pazi: p/2!)

Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci Katedra za medicinsku informatiku

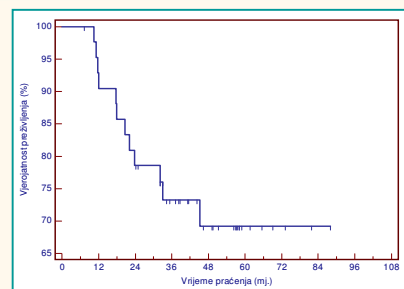
Granice pouzdanosti

Results from life table analysis are usually presented in a survival curve rather than in tables. The solid line in Fig 11-3 is a survival curve for the kidney transplant data. The dashed lines on either side of the survival curve represent 95% **confidence bands** for the curve. Although confidence bands are often not presented in journal articles, they should be included because they help readers interpret the amount of **variability in the results**. Typically, as the time interval from entry into the study becomes longer, the number of patients who have been in the study that long becomes increasingly smaller. The confidence



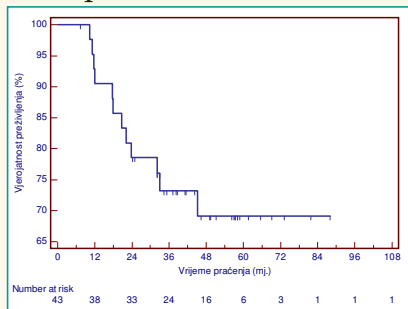
Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci Katedra za medicinsku informatiku

Cenzurirani podaci



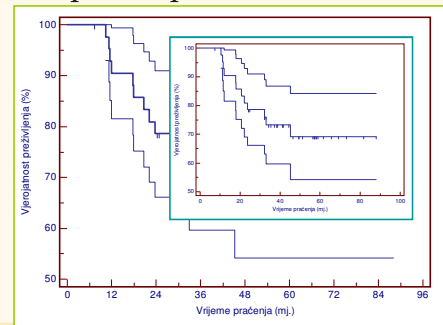
Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci Katedra za medicinsku informatiku

Broj bolesnika pod rizikom



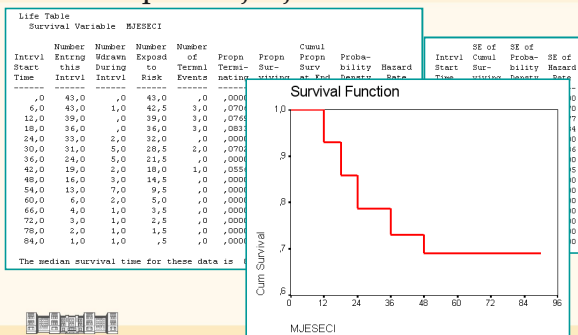
Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci Katedra za medicinsku informatiku

Standardni prikaz podataka



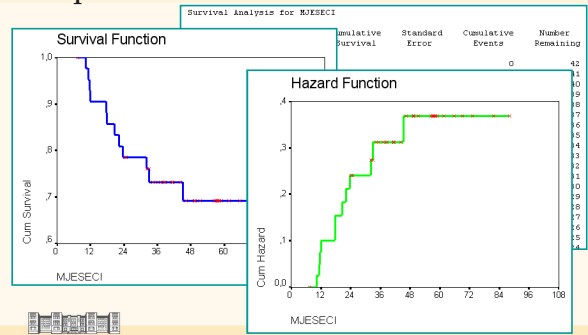
Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci Katedra za medicinsku informatiku

Tablice preživljenja, SPSS®



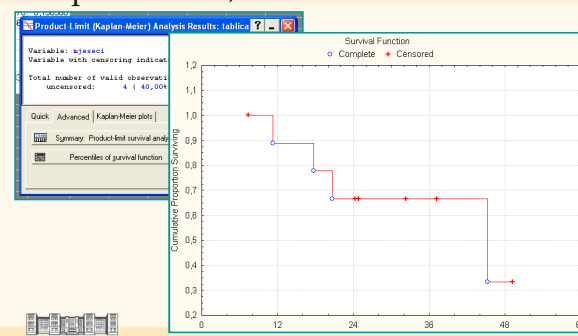
Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci Katedra za medicinsku informatiku

Kaplan-Meier, SPSS®



Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci Katedra za medicinsku informatiku

Kaplan-Meier, Statistica®



Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci Katedra za medicinsku informatiku

"Preživljenje"

- generalno: **preživljenje**
 - survival
 - praćenje
 - početak
 - smrt od osnovne bolesti
- posebno: **preživljenje bez znakova bolesti**
 - disease-free survival (DFS)
 - praćenje
 - početak
 - relaps bolesti ili smrt od osnovne bolesti

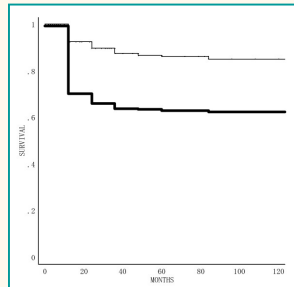
Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci Katedra za medicinsku informatiku

DFS, primjer

Survival curves for 277 patients with T₂ tongue carcinoma treated with an ¹⁹²Ir, ¹³⁷Cs or ²²⁶Ra needle;

thin – regional disease-free survival
thick – distant metastasis-free survival

<http://www.royal.socmed.com/content/1/1/21/figure/F5>



Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci Katedra za medicinsku informatiku

Usporedba podataka o preživljenju

- usporedba dvije skupine podataka
 - *log-rank (logrank)* test
 - Mentelov ili Mentel-Coxov test
 - Wilcoxonov test
 - generalizirani Wilcoxonov test
 - Gehanov test
 - Gehan-Breslowljev test
 - opći Kruskal-Wallisov test za cenzurirane podatke
 - Mantel-Haenszelov test
 - Tarone-Wareov test
- usporedba triju i više skupina



Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci Katedra za medicinsku informatiku

Usporediti dvije skupine...

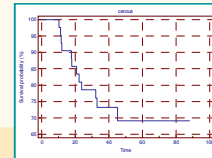
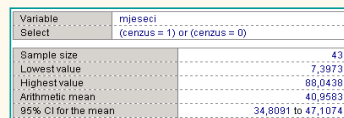
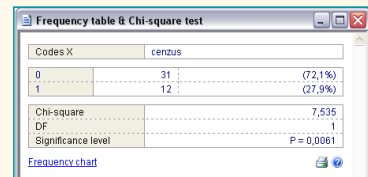
ceiving a kidney in 1984 is above the curve for patients receiving a kidney in 1978, indicating a higher proportion of patients retaining a functioning graft at any one point in time. However, variation in samples may be expected to occur simply by chance, and a reasonable question is whether the differences between the two patient cohorts is greater than expected by chance. To test this hypothesis, we need methods to compare survival distributions. If there are no censored observations, the **Wilcoxon rank-sum test** in-



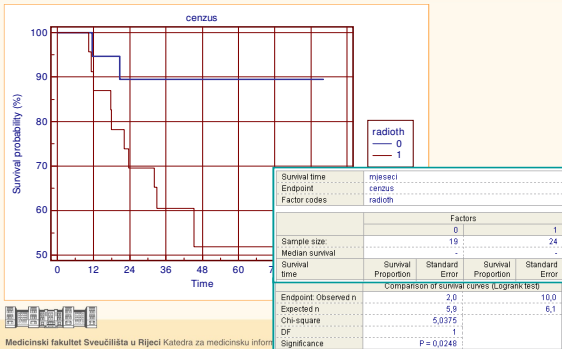
Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci Katedra za medicinsku informatiku

Primjer

- N = 43

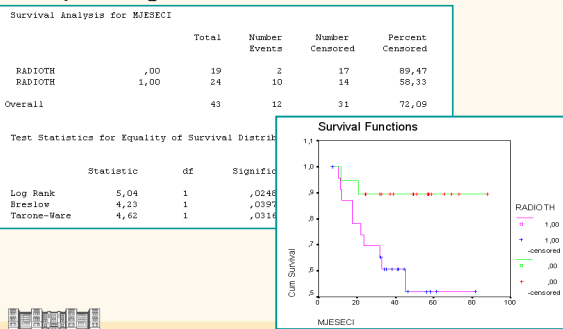


Dvije skupine, MedCalc®



Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci Katedra za medicinsku informatiku

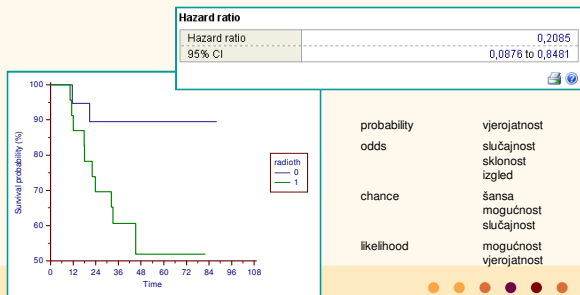
Dvije skupine, SPSS®



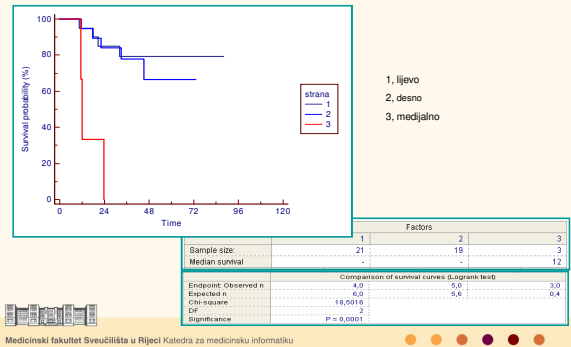
Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci Katedra za medicinsku informatiku

Omjer izgleda

- odds ratio, hazard ratio



Usporedba triju skupina



Zaključivanje

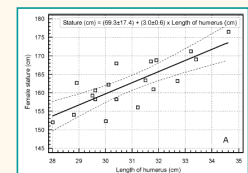
- granice pouzdanosti
- p-vrijednosti



Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci Katedra za medicinsku informatiku

Regresijska analiza podataka

- korelacija
- pravocrtna regresija
- višestruka regresija
- logistička regresija
- Coxova regresija
- Passing-Bablokova regresija



Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci Katedra za medicinsku informatiku

Coxov regresijski test

- multivarijantni postupak
- Cox regression
 - Cox, 1972.
 - proportional hazard model

10.5.3 Importance of the Cox Model

The Cox model is very useful in medicine, and it is easy to see why it is being used with increasing frequency. It provides the only valid method of predicting a time-dependent outcome, and many health-related outcomes are related to time. If the independent variables are divided into two categories (dichotomized), the exponential of the regression coefficient, $\exp(b)$, is the odds ratio, a useful way to interpret the risk associated with any specific factor. In addition, the Cox model provides a method for producing survival curves that are adjusted for confounding variables. The Cox model can be extended to the case of multiple events for a subject, but that



Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci Katedra za medicinsku info

Podatci

- zavisni pokazatelji
 - vrijeme praćenja
 - podatak o ishodu (cenzuriranje)
- nezavisni pokazatelji
 - prediktori ili kovarijate (covariates)
 - sve mjerene ljestvice dopuštene
- rezultat
 - regresijski koeficijenti
 - omjer rizika (hazard ratio (HR), ratio of the hazard function)
 - mjera rizika (relativni rizik; relative risk (RR))

$$h_i(t) = h_0(t) \exp(\beta_1 x_{i1} + \beta_2 x_{i2} + \dots + \beta_k x_{ik})$$



Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci Katedra za medicinsku informatiku

Primjer, MedCalc® Coxov regresijski test

- analiza preživljenja (smrt od osnovne bolesti)
- podaci – cenzurirani
- nezavisni pokazatelji
 - spol (M, Ž)
 - zahvaćena strana lica (L, D, M)
 - T-klasifikacija
 - resekcija donje čeljusti (1-5 kao nije, segmentalna, marginalna...)
 - liječenje zračenjem (da, ne)
 - najveći promjer tumora (cm)



Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci Katedra za medicinsku informatiku



Primjer, MedCalc® “svi pokazatelji”

Cox proportional-hazards regression					
Survival time	mjeseci				
Endpoint	cenzus				
Method	Enter				
Sample size	43				
Overall Model Fit					
Null model -2 Log Likelihood	84,67522				
Full model -2 Log Likelihood	73,62894				
Chi-square	11,04628				
DF	6				
Significance level	P = 0,0870				
Coefficients and Standard Errors					
Covariate	b	SE	P	Exp(b)	95% CI of Exp(b)
spol	0,6557	1,2109	0,5881	1,9268	0,1817 to 20,4295
strana	1,1298	0,5442	0,0379	3,0945	1,0708 to 8,9427
T	-0,1311	0,5040	0,7948	0,8771	0,3283 to 2,3438
rezimand	-0,2101	0,3444	0,5265	0,8040	0,4108 to 1,5736
radiom	1,6251	0,8379	0,0484	5,0789	1,9126 to 25,4766
Tmaxprom	0,0919	0,3077	0,7652	1,0982	0,6016 to 1,9974

$$RR = \text{Exp}(b) \text{ ili } \text{Exp}(\beta) = e^b = 2,72^b$$



Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci Katedra za medicinsku informatiku



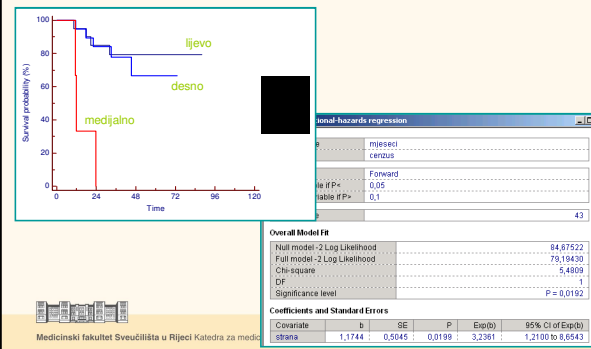
Primjer, MedCalc® “postupno biranje, unaprijed”

Cox proportional-hazards regression					
Survival time	mjeseci				
Endpoint	cenzus				
Method	Enter				
Sample size	43				
Overall Model Fit					
Null model -2 Log Likelihood	84,67522				
Full model -2 Log Likelihood	79,18430				
Chi-square	5,4899				
DF	1				
Significance level	P = 0,0192				
Coefficients and Standard Errors					
Covariate	b	SE	P	Exp(b)	95% CI of Exp(b)
strana	1,1744	0,5045	0,0199	3,2381	1,2100 to 8,6543



Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci Katedra za medicinsku informatiku

Primjer, MedCalc® “postupno biranje, unaprijed”



Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci Katedra za medicinsku informatiku

Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci Katedra za medicinsku informatiku