

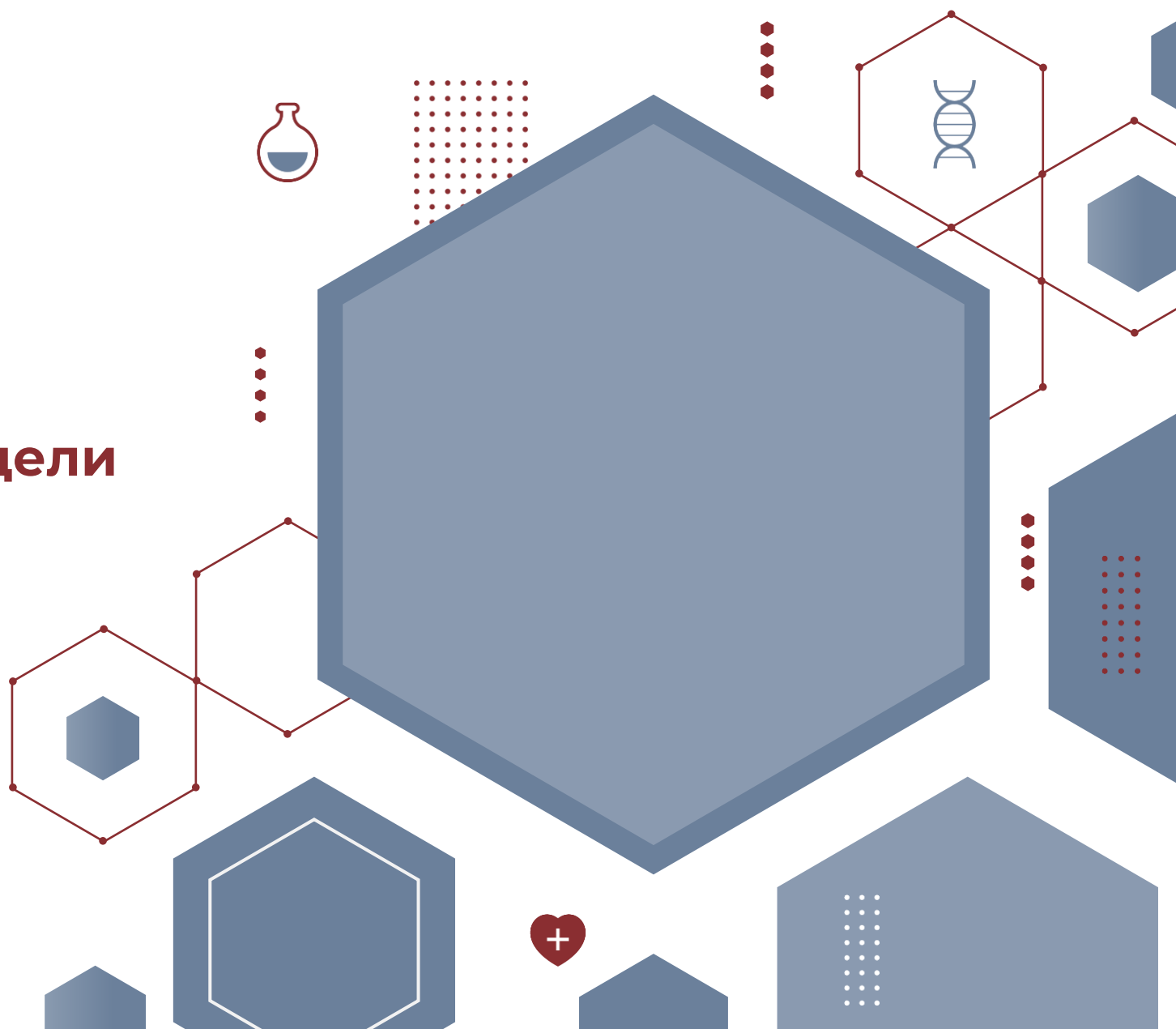


Казанский
Государственный
Медицинский
Университет

Анализ выживаемости, модели Кокса

Лакман Ирина Александровна

Казань, 2025

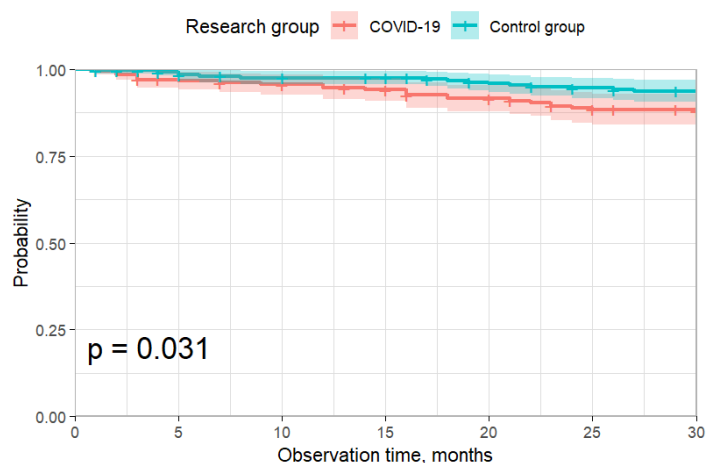
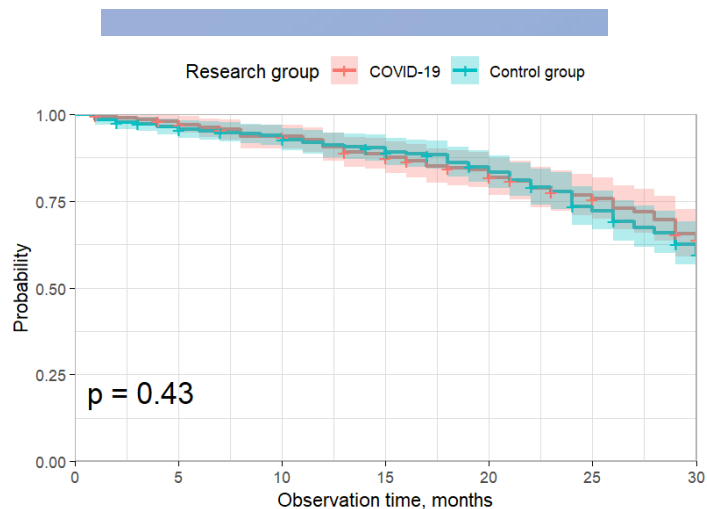


План лекции

-  Таблицы времен жизни.
-  Определения анализа выживаемости
-  Функция выживаемости, функция риска
-  Оценки Каплана-Майера.
-  Сравнение выживаемости в группах
-  Доверительные интервалы для кривых выживаемости
-  Модели анализа выживаемости
-  Проверка адекватности моделей выживаемости



Таблицы времен жизни



Техника **таблиц времен жизни** - один из старейших методов анализа данных о выживаемости (времен отказов).

Таблица времен жизни является уточненной таблицей частот событий. Принцип построения:

1. область возможных времен наступления критических событий (смертей, отказов и др.) разбивается на некоторое число интервалов,
2. для каждого интервала вычисляется число объектов, которые в начале рассматриваемого интервала были "живы" и число объектов, которые "умерли" в данном интервале.
3. Рассчитываются относительные доли этих объектов.
4. Также вычисляется число объектов, которые были изъяты или цензурированы на каждом интервале.

Определения анализа выживаемости

- Определение: **Функция интенсивности** определяется как вероятность того, что объект, выживший к началу соответствующего интервала, откажет или умрет в течение этого интервала. Оценка функции интенсивности вычисляется как число отказов, приходящихся на единицу времени соответствующего интервала, деленное на среднее число объектов, доживших до момента времени, находящегося в середине интервала.
- Определение: **Медиана ожидаемого времени жизни.** Это точка на временной оси, в которой кумулятивная функция выживания равна 0.5. Другие процентиля (например, 25- и 75-процентиль или квартили) кумулятивной функции выживания вычисляются по такому же принципу. Отметим, что 50-процентиль (медиана) кумулятивной функции выживаемости обычно не совпадает с точкой выживания 50% выборочных наблюдений.
- Определение: Кумулятивная доля выживших (функция выживания). Это кумулятивная доля выживших к началу соответствующего временного интервала. Поскольку вероятности выживания считаются независимыми на разных интервалах, эта доля равна произведению долей выживших объектов по всем предыдущим интервалам. Полученная доля как функция от времени называется также **выживаемостью** или **функцией выживания**

Функция выживаемости

Предположим, что T - непрерывная случайная величина с функцией плотности распределения (ФПР) $f(t)$ и кумулятивной функцией распределения (КФР) **$F(t)=P\{T<t\}$** , дающей вероятность того, что событие наступило к моменту времени t .

Часто удобно работать с дополнением КФР, называемым **функцией ВЫЖИВАНИЯ**:

$$S(t) = P\{T > t\} = 1 - F(t) = \int_t^{\infty} f(x)dx$$

вероятность того, что исследуемое событие не наступило к моменту времени t .

Функция риска

Альтернативным способом охарактеризовать распределение величины T является **функция риска**, или мгновенная интенсивность осуществления события, определяемая как:

$$\lambda(t) = \lim_{dt \rightarrow 0} \frac{P\{t < T < t + dt | T > t\}}{dt}$$

Числитель этого выражения – условная вероятность того, что событие произойдет в интервале $(t, t+dt)$, если оно не произошло ранее, а знаменатель – ширина интервала. Разделив одно, получаем интенсивность осуществления события в единицу времени. Устремляя ширину интервала к нулю и переходя к пределу, получаем мгновенную интенсивность осуществления события.

Оценки Каплана—Мейера

Одна из задач в анализе выживаемости состоит в том, чтобы оценить функцию выживания, то есть вероятность того, что пациент проживет определенное время. Данные можно записать в хронологическом порядке по отдельным наблюдениям. Упорядочив наблюдения по количеству проведенных месяцев под наблюдением, получим: для полных данных – это число месяцев до смерти больного, для цензурированных – это число месяцев, проведенных под наблюдением. Каплан и Мейер предложили следующую оценку функции выживаемости:

$$S(t) = \prod_{j=1}^t \left[\frac{n - j}{n - j + 1} \right]^{\delta_j}$$

$S(t)$ - оценка функции выживаемости,

n - общее число наблюдений,

$\prod$ означает произведение (геометрическую сумму) по всем наблюдениям, завершившимся к моменту t ;

δ_j равно 1, если j -ое наблюдение полное, и равно 0, если это наблюдение потеряно – цензурированное

Данную оценку функции выживаемости, называют также **множительной оценкой**.

Преимущество **метода Каплана-Мейера** (по сравнению с методом таблиц времен жизни) состоит в том, что оценки не зависят от разбиения времени наблюдения на интервалы, т.е. от проведенной группировки.

Сравнение выживаемости в группах

Для сравнения выживаемости в группах имеется несколько критериев:

1. Модификация непараметрического критерия Вилкоксона для неполных наблюдений - **тест Гехана-Вилкоксона**,

2. F-критерий Кокса

3. логарифмический ранговый критерий.

Большинство этих критериев приводят соответствующие z-значения (нормального приближения), которые могут быть использованы для статистической проверки различий между группами.

H_0 – различия в выживаемости в группах отсутствуют

Однако критерии дают надежные результаты лишь при достаточно больших объемах выборок. При малых объемах выборок эти критерии не столь надежны.

В этом случае всегда полезны визуальные методы.

Известно, что F-критерий Кокса обычно мощнее, чем критерий Вилкоксона—Гехана, если:

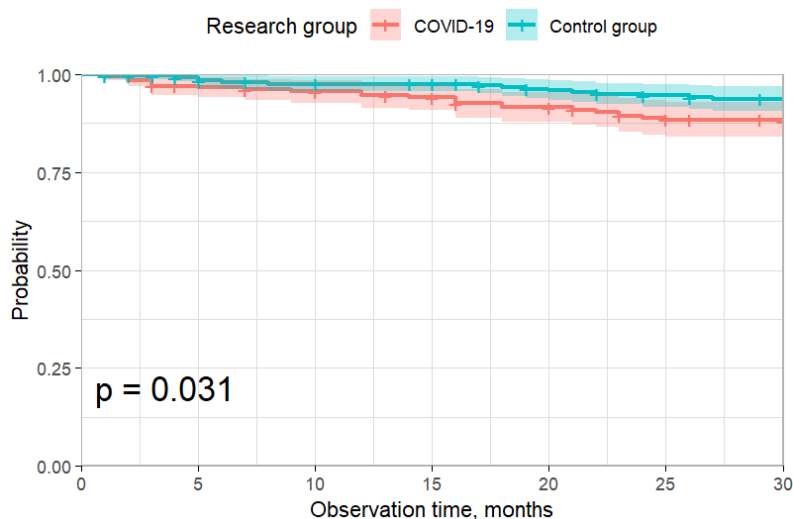
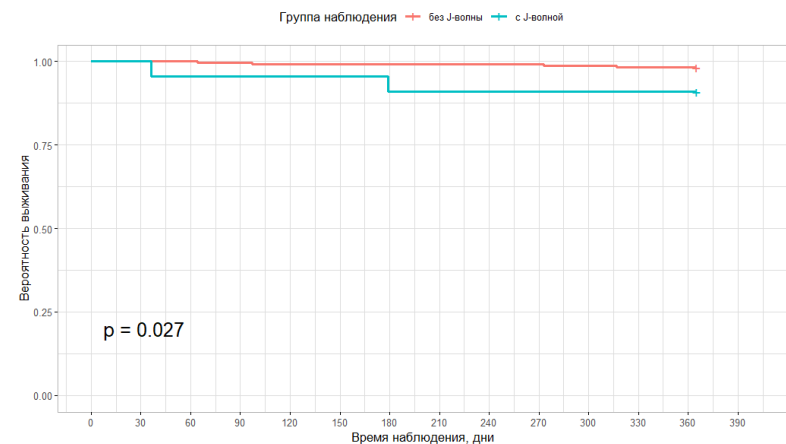
- данных мало (объем группы $n < 50$);

- выборки извлекаются из экспоненциального распределения или распределения Вейбулла;

- нет цензурированных наблюдений.



Доверительные интервалы для функции выживаемости



Удобно проводить визуальное сравнение кривых выживаемости (например, **найденных согласно оценкам Каплана-Майера**) для двух групп пациентов/объектов наблюдения.

При этом желательно строить кривые выживаемости с доверительным интервалом.

Для оценок Каплана-Майера **доверительный интервал** (ДИ, CI) находится по формуле Гринвуда:

$$D(\hat{S}(t)) \sim (\hat{S}(t))^2 \sum_{j: t_j \leq t} \frac{d_j}{n_j(n_j - d_j)}$$

Обычно доверительный интервал находится при уровне надежности 95% и 90% (реже – 99%).

Чем ниже надежность, тем уже доверительный интервал



Модели анализа выживаемости

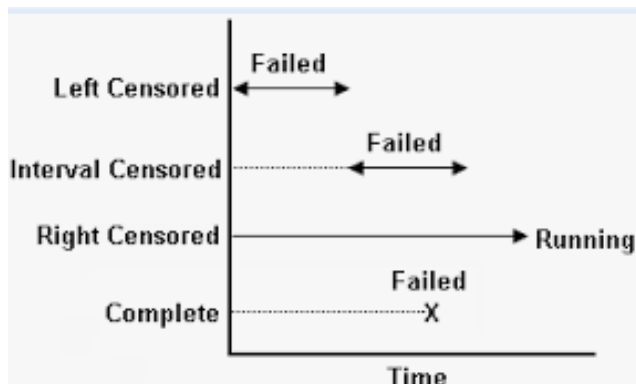
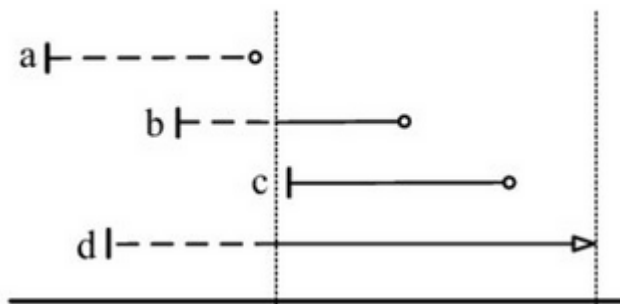


Модели выживаемости обладают следующими **тремя** основными характеристиками:

- 1) зависимая переменная, или отклик, – это время ожидания до наступления определенного события,
- 2) наблюдения являются цензурированными в том смысле, что для некоторых объектов наблюдения исследуемое событие не наступило на момент анализа данных,
- 3) имеются предикторы, или объясняющие переменные, чье воздействие на время ожидания мы желаем оценить или учесть.



Виды цензурирования



В анализе выживаемости могут быть использованы как цензурированные, так и нецензурированные данные.

Существует несколько направлений цензурирования:

Цензурирование слева (left truncation): отсутствуют данные о начале исследования.

Цензурирование справа (right censoring): событие (дефолт, смерть) для объекта не наблюдается в течение периода исследования. Например: заемщик полностью выплатил кредит или еще выплачивает к концу исследуемого периода.

Интервальное цензурирование (interval censoring): нет возможности установить точную дату наступления события.

Модель пропорциональных рисков Кокса

В основе данного метода имеются три предположения:

- Все объясняющие переменные независимые
- Все объясняющие переменные линейно влияют на риск наступления события
- Риски наступления события для любых объектов в любой отрезок времени пропорциональны.

Исходя из этого, выводится формула, по которой риск наступления события для i -того объекта имеет вид:

$$\lambda_i(t) = \lambda_0(t) \cdot \exp(\beta_1 x_{1i} + \dots + \beta_k x_{ki} + \beta_0).$$

$\lambda_0(t)$ – базовый риск, одинаковый для всех объектов;

$\beta_1, \dots, \beta_k, \beta_0$ – коэффициенты регрессии предикторной переменной (показывает, на сколько, в среднем, измениться натуральный логарифм функции риска при изменении фактора на единицу своего измерения).

Таким образом, модель Кокса показывает: **во сколько возрастет риск смерти в рассматриваемой динамике при наличии определенных факторов по сравнению с базовым риском.**

Расчет отношения рисков

Модель пропорциональных рисков Кокса включает влияние объясняющих переменных в качестве множителя общей базовой функции риска $\lambda_0(t)$. Функция риска в этой модели является непараметрической частью функции регрессии пропорционального риска Кокса, в то время как влияние компонентов предиктора является логлинейной регрессией.

Модель Кокса связывает уровень риска для отдельных объектов со значением предиктора x_i с базовым уровнем риска. Таким образом, мы получаем оценку для отношения рисков:

$$HR(x_i) = \frac{\lambda(t|x_i)}{\lambda_0(t)} = \exp(x_i\beta).$$

Модель основана на предположении, что базовая функция риска зависит от времени t , но предикторы от времени не зависят.

Это предположение также называется предположением о пропорциональных рисках, которое говорит о том, что отношение рисков не изменяется с течением времени для каждого объекта

Проверка адекватности моделей выживаемости

Статистическая значимость коэффициентов модели: проверяется при нулевой гипотезе о том что коэффициенты $=0$ с помощью теста Вальда: рассчитывается статистика Вальда по формуле:

$$Z_w = \hat{\beta} / SE(\hat{\beta})$$

где $SE(\hat{\beta})$ – стандартная ошибка оценки $\hat{\beta}$. Принятие решение о выборе в пользу нулевой или альтернативной гипотезы проводится на основе F -критерия или χ^2 -критерия. Считается, что нулевая гипотеза подтверждается, если соответствующие -уровни статистик не меньше 0,05.

Для оценки качества построенных моделей пропорциональных рисков Кокса рассчитывали два показателя R^2_{mer} (**мера объясненной случайности,**) и R^2_{mev} (**мера объясненного отклонения**):

$$R^2_{mer} = 1 - \exp\left(\frac{2}{n}(\bar{l} - l)\right);$$

$$R^2_{mev} = \frac{R^2_{mer}}{(R^2_{mer} + \pi/6 \cdot (1 - R^2_{mer}))};$$

Где n – общее число наблюдений, $\bar{l}$ и l – соответственно ограниченная (без учета независимых предикторов) и полная прологарифмированные частичные функции максимального правдоподобия.

CI- индекс Харрелла

Одной из метрик качества оценки моделей выживаемости является **индекс соответствия Харрелла** (CI). Это коэффициент ранговой корреляции Кендалла, найденный между прогнозируемыми оценками риска $\hat{f}$ и наблюдаемыми событиями y в определенный промежуток времени.

Метод расчёта CI- индекса Харрелла

- 1) Два объекта i и j сопоставимы, если для объекта с меньшим наблюдаемым временем произошло событие (например, смерть), т. е. если $y_j > y_i$ и $\delta_i = 1$, где δ_i - бинарный индикатор события (произошло или не произошло). Сопоставимая пара (i, j) является согласованной, если оценка риска по модели выживания выше для субъектов с меньшим временем выживания, т. е. $\hat{f}_i > \hat{f}_j$ и $y_j > y_i$
- 2) CI рассчитывается как отношение правильно упорядоченных (согласованных) пар к сопоставимым парам
- 3) Чем ближе индекс к 1, тем выше согласованность. В R коэффициент конкордации приводится под таблицей с расчётами результатов модели выживаемости



**Спасибо за
внимание!**