

ניתוח הישרדות

פרופ' דוד שטיינברג

סמסטר א', תשס"ט

©פרופ' דוד שטיינברג

ניתוח הישרדות

שיטות סטטיסטיות כאשר המשתנה המעניין הוא משך הזמן T עד להתרחשות של אירוע מסוים.

נהוג לכנות את משך הזמן כאורך חיים, או זמן הכשל.

נתונים כאלה אופייניים ברפואה כאשר מתעניינים בזמן עד לתמותה או בזמן עד להתלקחות של מחלה.

הם גם נפוצים ביישומים בהנדסה כאשר מודדים את הזמן עד לכשל של רכיב, מכלול או מערכת. בהנדסה, זמן אינו בהכרח ימים קלנדריים. יכול להיות שהדרך הנכונה למדוד זמן היא שעות מנוע או מספר מבצעים.

©פרופ' דוד שטיינברג

דוגמה 1: זמן "חופשי מאירועים" בלוקמיה

מעקב אחרי ילדים הלוקים בלוקמיה לימפטית חריפה.

"אורך החיים" של הילד הוא הזמן מאבחון המחלה עד לאירוע הראשון לאחר מכן. אירועים כוללים פטירה, התלקחות הלוקמיה, היארעות של מחלה ממארת חדשה, ותגובת הרעלה מחולשת הגוף עקב הטיפול.

הניתוח הסטטיסטי מתמקד בזיהו גורמים פרוגנוסטיים חשובים.

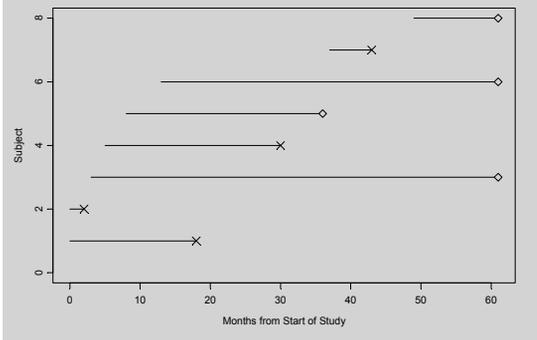
©פרופ' דוד שטיינברג

נתונים מן המעקב בחולי לוקמיה

מצב	משך הזמן	תאריך אירוע	תאריך אבחון
התלקחות	18	7.99	1.98
מוות מהרעלה	2	3.98	1.98
רמיסיה	59	2.03	3.98
התלקחות	25	6.00	5.98
נאבד למעקב	28	12.00	8.98
רמיסיה	48	2.03	2.99
התלקחות	6	9.01	3.01
רמיסיה	17	2.03	9.01

© פרופ' דוד שטיינברג

הצגת הנתונים על ציר זמן, מתחילת המחקר



© פרופ' דוד שטיינברג

סוגיות בניתוח הנתונים

- איך לקחת בחשבון את אורכי הזמן המצונזרים?
- איזה ילדים תורמים מידע על הישרדות לשנתיים? רק אלה שניתן היה לעקוב אחריהם שנתיים? גם אלה שעברו אירוע תוך שנתיים? מה לגבי ילדים במעקב כמעט שנתיים ועדיין ברמיסיה?
- האם יש התפלגות שמתאימה לאורכי החיים?

© פרופ' דוד שטיינברג

- איך ניתן להשוות הישרדות של ילדים עם T-cell מול הישרדות של ילדים עם B-cell?
- איך לבחון את ההשפעה על הישרדות של ספירת דם לבנה בעת האבחון?
- ניסויים קליניים בלוקמיה כוללים שני (או יותר) משטרי טיפול. בניסוי קליני, איך נקבע האם יש יתרון מובהק לטובת אחד הטיפולים? איך נאמוד את ההישרדות תחת משטרי הטיפול?

© פרופ' דוד שטיינברג

איך יודעים מתי מפסיק לתקתק השעון?

- כל אירוע שלילי: זמן חופשי מאירוע.
- פטירה: הישרדות.
- זמן עד להתלקחות: "זמן חופשי ממחלה".

© פרופ' דוד שטיינברג

**Blood, 15 May 2003, Vol. 101, No. 10, pp. 3809-3817
CLINICAL OBSERVATIONS, INTERVENTIONS, AND THERAPEUTIC TRIALS**

Dexamethasone versus prednisone and daily oral versus weekly intravenous mercaptopurine for patients with standard-risk acute lymphoblastic leukemia: a report from the Children's Cancer Group

Main outcome: The 6-year event-free survival (EFS) was $85\% \pm 2\%$ for dexamethasone and $77\% \pm 2\%$ for prednisone ($P = .002$).

© פרופ' דוד שטיינברג

דוגמה 2: משך השימוש בתחליפי חלב

סקר של אמהות במהלך השנה הראשונה לאחר לידה. חלק מן הראיונות נערכו חודשיים אחרי הלידה, חלק 4 חודשים, חלק 6 חודשים וחלק שנה. כל אמה נשאלה האם היא משתמשת בתחליפי חלב בדיאטה של התינוק. אם כן, היא נשאלה מתי התחיל השימוש, האם הוא נמשך, ואם לא, מתי הפסיק. המחקר מתעניין במשך זמן השימוש והאם משך הזמן תלוי בתכונות האם (למשל השכלה) או בסיבה לשימוש בתחליפי חלב.

©פרופ' דוד שטיינברג

דוגמה 3: זמן עד למעורבות עין שנייה ב- NAION

NAION הוא מחלת עיניים הגורמת לעיוורון. במקרים רבים, לאחר ש- NAION תוקף עין אחת, הוא תוקף גם את העין השנייה.

מטרת המחקר הייתה לאפיין את משך הזמן מן ההיארעות הראשונית של NAION עד למעורבות של העין השנייה ולזהות גורמי סיכון למעורבות זו.

©פרופ' דוד שטיינברג

סיכום הנתונים לפי הימצאות של מרקר גנטי והשכיחות של NAION בעין השנייה:

אחוז השכיחות	השכיחות של NAION בעין השנייה	
56.3%	9/16	חולים עם המרקר
23.6%	17/72	חולים בלי המרקר

©פרופ' דוד שטיינברג

האם ניתן להשוות בין שתי הקבוצות
באמצעות מבחן חי-בריבוע??



©פרופ' דוד שטיינברג

הניתוח הסטטיסטי חייב להתייחס לעובדה שאורך
המעקב אחרי החולים יכול להיות חודשים בודדים עד
יותר מ- 10 שנים.

מובן שהסיכוי למצוא מעורבות של העין השנייה הולך
וגדל ככל שיש יותר חודשי מעקב.

יתכן וההבדל בשכיחות נוצר רק בגלל שוני בתקופות
המעקב. אולי היה מעקב ארוך יותר אחרי החולים
שיש להם המרקם הגנטי.

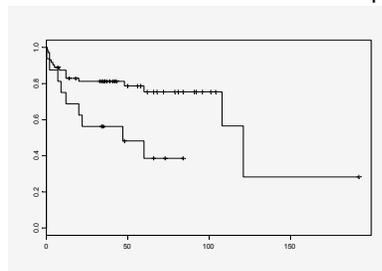
©פרופ' דוד שטיינברג

עקומת Kaplan-Meier היא הסיכום הנפוץ ביותר של
התפלגות ההישרדות.

במחקר על NAION, הפירוש של הישרדות הוא להישאר
חופשי מהתקף המחלה בעין השנייה. אומדן KM לוקח
בחשבון את משך הזמן עד להתקף, במקרה של מעורבות
העין השנייה, ואת משך זמן המעקב, במקרה שלא
הותקפה העין השנייה.

©פרופ' דוד שטיינברג

עקומות KM למחקר על NAION. העקומה העליונה מתאימה לחולים בלי המרקר, העקומה התחתונה לחולים עם המרקר.



©פרופ' דוד שטיינברג

דוגמה 4: זמן עד להיווצרות של גידול סרטני – ניסוי השוואתי בחולדות

נערך ניסוי כדי להשוות בין שתי שיטות של טיפול מעקבי סרטן בחולדות. לאחר הטיפול, כל חולדה נחשפה לחומר מסרטן (DMBA). לכל חולדה מדדו את משך הזמן עד להיווצרות של גידול סרטני.

©פרופ' דוד שטיינברג

דוגמה 5: ניסוי קליני – מה הטיפול העדיף כדי למנוע אירוע מוחי חוזר?

Aspirin and ticlopidine for prevention of recurrent stroke in Black patients: A randomized trial

JAMA; Chicago; Jun 11, 2003; Philip B Gorelick; DeJuran Richardson; Michael Kelly; Sean Ruland; et al.

The primary outcome of recurrent stroke, myocardial infarction, or vascular death was reached by 133 (14.7%) of 902 patients assigned to ticlopidine and 112 (12.3 %) of 907 patients assigned to aspirin (hazard ratio, 1.22; 95% confidence interval, 0.94-1.57). Kaplan-Meier curves for time to event for the primary outcome did not differ significantly ($P=.12$ by log-rank test).

©פרופ' דוד שטיינברג

דוגמה 6: האם טיפול בתחליפי הורמונים
מגביר את ההיארעות לסרטן השד?

**Influence of Estrogen Plus
Progestin on Breast Cancer and
Mammography in Healthy
Postmenopausal Women: The
Women's Health Initiative
Randomized Trial**

JAMA. 2003;289:3243-3253

© פרופ' דוד שיינברג

Objective

To determine the relationship among
estrogen plus progestin use, breast
cancer characteristics, and
mammography recommendations.

© פרופ' דוד שיינברג

Design, Setting, and Participants

Following a comprehensive breast cancer
risk assessment, 16 608 postmenopausal
women aged 50 to 79 years with an intact
uterus were randomly assigned to receive
combined conjugated equine estrogens
(0.625 mg/d) plus medroxyprogesterone
acetate (2.5 mg/d) or placebo from 1993
to 1998 at 40 clinical centers.

Screening mammography and clinical
breast examinations were performed at
baseline and yearly thereafter.

© פרופ' דוד שיינברג

Main Outcome Measures

Breast cancer number and characteristics, and frequency of abnormal mammograms by estrogen plus progestin exposure.

©פרויקט הוורטקס

Statistical Analysis

Primary results are assessed with time-to-event methods, based on the intent-to-treat principle. Hazard ratios (HRs) are reported from unweighted Cox proportional hazards regression analyses. *P* values are reported from weighted Cox proportional hazards regression analyses stratified by age and randomization status in the dietary modification trial of the WHI. This weighting was motivated by observational reports suggesting lag to full effect of hormone on breast cancer incidence. The weighting varied linearly from zero at time of randomization to a maximum of 1 beginning at follow-up year 10.

©פרויקט הוורטקס

Results

In intent-to-treat analyses, estrogen plus progestin increased total (245 vs 185 cases; hazard ratio [HR], 1.24; weighted *P* < .001) and invasive (199 vs 150 cases; HR, 1.24; weighted *P* = .003) breast cancers compared with placebo.

©פרויקט הוורטקס

WHI: עקומות קפלן-מאיר של היארעות (incidence) של סרטן שד בשתי הקבוצות.

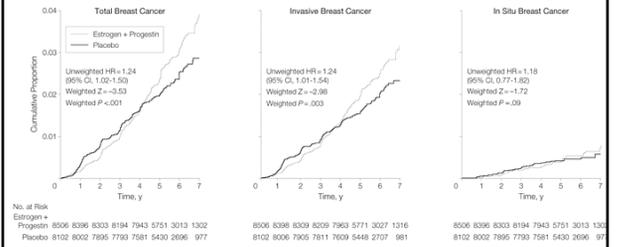


Figure 1. Breast Cancer by Category and Treatment Group (Estrogen Plus Progestin vs Placebo)

©פרופ' דוד שטיינברג

אורכי חיים מצונזרים – אפיון סיבות

Type I Censoring

כל הנבדקים מתחילים באותו זמן והמחקר נמשך עד זמן קלנדרי שנקבע מראש. נבדקים שלא עברו אירוע לפני זמן זה הם מצונזרים.

אופייני לניסוי מעבדה על חיות.

בנקודת הסיום, תתכן בדיקה של הנבדקים ללא אירוע כדי לאתר סימנים של אירוע שקרב.

©פרופ' דוד שטיינברג

אורכי חיים מצונזרים – אפיון סיבות

Type II Censoring

כל הנבדקים מתחילים באותו זמן והמחקר נמשך עד שאחוז מסוים של הנבדקים עוברים אירוע. בתוכנית מחקר כזו, מבטיחים היקף מדויק של אירועים, אך לא יודעים מראש כמה זמן נדרש.

אופייני לניסוי מעבדה על חיות.

בנקודת הסיום, תתכן בדיקה של הנבדקים ללא אירוע כדי לאתר סימנים של אירוע שקרב.

©פרופ' דוד שטיינברג

אורכי חיים מצונזרים – אפיון סיבות
Type III Censoring

הנבדקים מתחילים בזמנים שונים על פני "תקופת גיוס". אורך החיים לכל נבדק נמדד מיום הגיוס שלו. מדי פעם, עורכים ניתוחים סטטיסטיים ומעדכנים את מצב האירועים לתאריך הניתוח.

כל נבדק שלא עבר אירוע בעת ניתוח מסוים מוגדר באותו זמן כמצונזר. לפעמים נבדקים מסוימים נאבדים למעקב וגם הם מוגדרים כמצונזרים, בזמן האחרון של המעקב.

© פרופ' דוד שטיינברג

אורכי חיים מצונזרים – אפיון סיבות
Type III Censoring

אופייני לניסויים קליניים ולמעקב שותף אחרי חולים, במיוחד בסרטן וקרדיולוגיה.

בניסויים קליניים, נהוג לקבוע זמנים מראש בהם ייערך ניתוח סטטיסטי, עם כללים נוקשים על אפשרות לסיום מוקדם של הניסוי עם יש עדות ברורה ליתרון לאחד הטיפולים.

לפעמים מכונה Progressive Censoring או Random Censoring.

© פרופ' דוד שטיינברג

גישות לניתוח נתונים על אורכי חיים
ניתוח פרמטרי

מציאת התפלגות מתאימה ל-T.

הסקה לפי נראות מקסימלית.

בדיקת ההנחות על ההתפלגות.

ניתוח א-פרמטרי

אמידת Kaplan-Meier של פ' ההישרדות.

מבחנים שמתבססים על דרגות.

© פרופ' דוד שטיינברג

גישות לניתוח נתונים על אורכי חיים

ניתוח משולב

אין הנחות על ההתפלגות של T .

הקשר למשתנים מסבירים נבנה באופן פרמטרי – מודל הרגרסיה של Cox.

בדיקת ההנחות של המודל על ידי עקומות K-M.