

УДК: 311.2

JEL Classification: C46

doi: 10.31767/nasoa.3-4-2021.02

Г. В. ГОЛУБОВА,

кандидат економічних наук, доцент
доцент кафедри статистики та
математичних методів у економіці

Національна академія статистики, обліку та аудиту,
e-mail: g_kondrya@ukr.net,
Researcher ID: I-6414-2018

Криві виживаності Каплана – Мейєра: техніка моделювання

Обґрунтовано актуальність моделювання кривих виживаності Каплана – Мейєра, показано його використання в біомедичних дослідженнях. Розглянуто правостороннє цензурування даних про час виживання. Розкрито сутність методів, використовуваних для порівняння двох кривих виживаності. Продемонстровано алгоритм розрахунку ймовірностей виживаності на прикладі двадцяти пацієнтів протягом шести місяців та візуалізовано техніку моделювання кривих Каплана – Мейєра за категорійними ознаками (метод лікування та стать) за допомогою програмного продукту GraphPad Prism. Вказано на основний недолік непараметричного методу Каплана – Мейєра, обґрунтовано основні переваги регресії пропорційних ризиків Кокса.

Ключові слова: виживаність, криві виживаності, ймовірність виживання, час виживання, подія.

H. HOLUBOVA,

PhD (Economics),

Associate Professor, Associate Professor of Statistics and
Mathematical Methods in Economics Department,
National Academy of Statistics, Accounting and Audit

Kaplan-Meier Survival Curves: Simulation Technique

The importance of simulating Kaplan – Meyer survival curves in many biomedical fields and, to a lesser extent, in financing, banking and insurance is highlighted.

The right censoring of survival data, being the most conventional method of research, is analyzed. The patient survival is explored in a time span that is shorter in fact than the actual survival time. However, when the actual survival time is unknown, the proxy of the observable survival time will be used for estimating the actual survival time.

The algorithm for estimation of survival probabilities is demonstrated by data on 20 patients during six months, with visualizing the technique of simulating Kaplan – Meyer curves by categorical variables (method of treatment and gender) using GraphPad Prism software for statistical data processing.

It is argued that Kaplan – Meyer curves could provide an effective tool in simulating the patient survival in case of COVID-19 by various criteria of grouping: gender (male and female); treatment method; associated diseases (diabetes and others); age group; vaccinated or not vaccinated patients etc.

The significance of differences between survival curves of patients in various groups can be found using Log-Rank test, Gehan – Wilcoxon test, Mantel – Cox test and others. The results of tests produced on the basis of data on 42 patients ill with leukemia show significant differences in the survival between two groups of patients. This confirms the assumption that the new method of treatment is more effective than the conventional one. The main deficiency of the nonparametric method of Kaplan – Meyer is that it is incapable to build curves by several categorical variables. The main advantages of Cox regression based on the Cox proportional hazards model are demonstrated.

Keywords: survival, survival curves, probability of survival, survival time, event.

Постановка проблеми. Аналіз виживаності – це процес визначення кількості часу, який передре моменту настання певної “критичної” події. У багатьох експериментах (особливо в сферах медицини та біології) “критичною” подією зазвичай вважається смерть суб’єкта дослідження або рецидив, захворюваність чи інший негативний досвід (невдача).

Аналіз виживаності застосовується і в інших видах експериментів, де розглядаються дані про час настання певної події, наприклад дані про кількість часу, протягом якого механічна деталь використовувалася до її поломки або виходу з ладу, або кількість часу, необхідного для погашення кредиту.

В медичній практиці найбільш актуальним є вивчення виживаності пацієнтів за методом Каплана – Мейєра. Цей непараметричний метод оцінювання функції виживаності дозволяє визначити частку пацієнтів, які не пережили “критичної” події, та оцінити ймовірність їх виживання до конкретного моменту часу. Основним недоліком методу Каплана – Мейєра є те, що він не здатний врахувати вплив численної кількості змінних (коваріат), а також тих змінних, які, можливо, залежать від часу. В такому випадку корисним буде використання регресії пропорційних ризиків Кокса.

Аналіз останніх досліджень і публікацій. Вивченням виживаності зазвичай займаються фахівці в сфері медицини, біомедичних досліджень, у тому числі біостатистики, меншою мірою – в галузі фінансових і страхових ризиків, банкрутства та ін. Окремі аспекти вивчення кривих виживаності за методом Каплана – Мейєра та регресії пропорційних ризиків Кокса висвітлені у працях Девіда Мачина [1], Авіві Петрі та Каролайн Сабін [2], Девіда Клейнбаума та Мітчела Кляйна [3], П. Рум’янцевої та В. Саєнка [5], інших зарубіжних авторів. З-поміж вітчизняних дослідників слід згадати роботи Н. Ковтун [4] та З. Федоренко зі співавторами [6, 7].

Але потребують подальших досліджень проблеми, пов’язані з часткою цензурованих даних, неповними наборами реальних вихідних даних про пацієнтів (наприклад, через зміну пацієнтами місця проживання і втрати контактів з ними, їх відмову від експерименту тощо), обсягом вибірки експерименту та ін. Ці проблеми свідчать про необхідність обережності при моделюванні кривих виживаності Каплана – Мейєра.

Метою статті є висвітлення результатів дослідження виживаності пацієнтів методом моделювання кривих Каплана – Мейєра та їх графічна візуалізація.

Результати дослідження. Одним з основних результатів аналізу виживаності є розуміння того, як ймовірність виживання змінюється з часом. Це можна представити графічно у вигляді кривої виживаності (рис. 1).

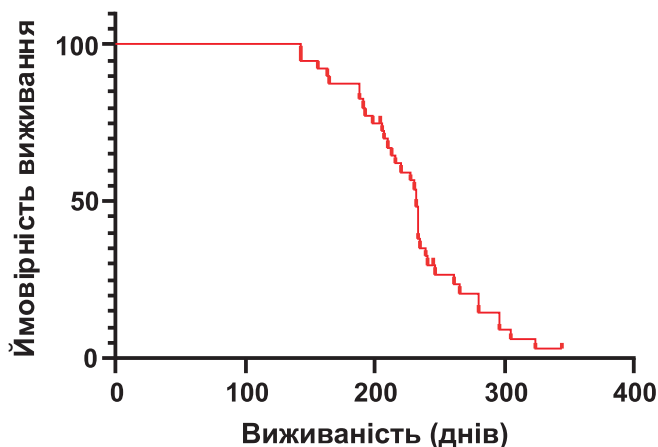


Рис. 1. Крива виживаності

Джерело: Побудовано автором на симульованих даних

Аналіз виживаності може використовуватись для вивчення наслідків нового методу лікування раку чи запобігання його рецидиву, наприклад шляхом вимірювання часу виживання осіб, які отримують нове лікування, порівняно з тими, що перебувають у контрольній групі, яка отримує стандартне лікування. Порівнюючи час виживання

пацієнтів у кожній групі, можна отримати інформацію і проаналізувати ефективність нового методу лікування (рис. 2).

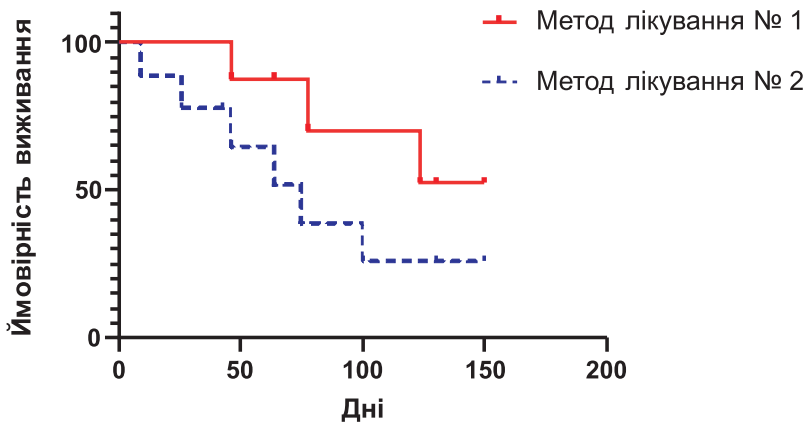


Рис. 2. Криві виживаності в порівнянні методів лікування

Джерело: Побудовано автором за даними [1]

Також можна змоделювати виживаність пацієнтів після COVID-19 за різними групувальними ознаками: стать (чоловіки та жінки); метод лікування; наявність супутніх захворювань (діабет, серцева недостатність і т. д.); вікова складова (діти, дорослі, особи похилого віку); вакциновані чи не вакциновані пацієнти.

Зазвичай такі криві будуються за допомогою методу Каплана – Мейєра. Цей непараметричний метод, названий на честь двох учених – Едварда Каплана та Поля Мейєра, які самостійно винайшли цю техніку побудови кривих виживаності. Обидва вчених окремо подали свою концепцію до “Journal of the American Statistical Association”. Згодом, після об’єднання їхніх робіт, цей аналіз отримав широко відому нині назву.

Техніку цього методу розглянемо на прикладі 20 пацієнтів (табл. 1). Настання події (смерті) кодується як 1, а цензура – як 0. Насправді невідомо, вижила людина чи ні, адже вона могла долучитися до експерименту в процесі дослідження, а могла також залишити експеримент у будь-який час. Однак у конкретний момент часу людина була жива, тому таким пацієнтам присвоюється код 0 і вони вважаються цензурованими.

Таблиця 1

Вихідна інформація про виживаність пацієнтів для побудови кривих Каплана – Мейєра

№	Пацієнт (ID номер)	Час виживання (місяці)	Подія (смерть)
1	2	3	4
1	3	1	1
2	8	1	0
3	2	2	1
4	5	2	0
5	6	2	1
6	13	2	1
7	16	2	1
8	19	2	1
9	9	3	1
10	12	3	1
11	14	3	1
12	15	3	1
13	17	3	1

1	2	3	4
14	20	3	1
15	1	4	1
16	18	4	0
17	10	5	0
18	11	5	0
19	4	6	0
20	7	6	1

Джерело: побудовано автором за даними [1]

На рис. 3 візуально представлено метод правостороннього цензурування даних про час виживання. Оскільки фактичний інтервал часу виживання нам невідомий, більшість даних піддано правосторонній цензурі (рис. 3), тобто відрізано (або цензуровано) праворуч від спостережуваного інтервалу часу, що дає нам спостережувану виживаність, час якої менший за фактичний час виживання. Отже, за відсутності показника фактичного часу виживання використовується його заміник – спостережуваний час виживання, щоб зробити висновки про фактичний час виживання [1].

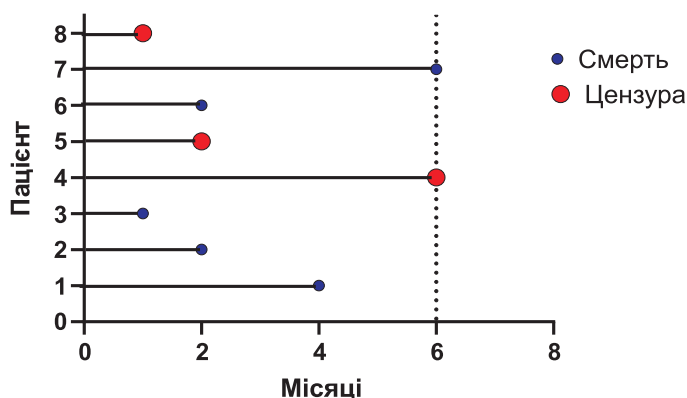


Рис. 3. Правостороннє цензурування даних про час виживання

Джерело: Побудовано автором за симульованими даними

Рис. 3 показує, що всі вісім учасників експерименту розпочали випробування одночасно. Пацієнт під номером 3 помер одразу через місяць випробування, пацієнти 2 і 6 – через два місяці, пацієнт номер 1 прожив чотири місяці і також помер, пацієнт номер 7 помер у час закінчення дослідження. Пацієнти під номерами 8 та 5 брали участь у експерименті лише місяць і два місяці, відповідно, і відмовилися від подальшої участі. Лише пацієнт під номером 4 прожив усі шість місяців експерименту і на час його закінчення залишався живим.

Для пацієнтів під номерами 4, 5 і 8 ми не можемо визначити, скільки ще часу вони проживуть, а знаємо тільки те, що ця “критична” подія відбудеться після закінчення експерименту за їх участю. Отже, ми можемо лише констатувати, що з восьми учасників п’ятеро померли, а трьох піддано цензурі.

Ймовірність виживання розраховується за формулою:

$$S_t = S_{t-1} * \frac{N_t - E_t}{N_t}, \tag{1}$$

де S_t – ймовірність виживання в момент t ; S_{t-1} – ймовірність виживання в момент $t-1$; N_t – кількість груп ризику на момент часу t ; E_t – кількість подій (смертей) на момент часу t ; C_t – кількість цензурованих подій на момент часу t .

В нульовий момент часу немає ані настання події, ані цензури, отже всі 20 пацієнтів знаходяться в групі ризику, тому ймовірність виживання становить 100%,

тобто 1. За формулою (1) обчислимо ймовірність виживання пацієнта в момент часу $t=1,2$ і т. д. (табл. 2):

$$S_{t=1} = \frac{1 \cdot 20 - 1}{20} = 0,95$$

$$S_{t=2} = \frac{0,95 \cdot 18 - 5}{18} = 0,686$$

$$S_{t=3} = \frac{0,686 \cdot 12 - 6}{12} = 0,343$$

$$S_{t=4} = \frac{0,343 \cdot 6 - 1}{6} = 0,286$$

$$S_{t=5} = \frac{0,286 \cdot 4 - 0}{4} = 0,286$$

$$S_{t=6} = \frac{0,286 \cdot 2 - 1}{2} = 0,143$$

Таблиця 2

Розрахункова таблиця рівня ймовірності виживання

Час виживання (місяці)	Група ризику (N_t)	Кількість подій (смерть) (E_t)	Кількість цензури (C_t)	Ймовірність виживання (S_t)
0	20	0	0	1
1	20	1	1	0,950
2	18	5	1	0,686
3	12	6	0	0,343
4	6	1	1	0,286
5	4	0	2	0,286
6	2	1	1	0,143

Джерело: розраховано автором за даними [1]

Отримані результати візуалізовано на рис. 4.

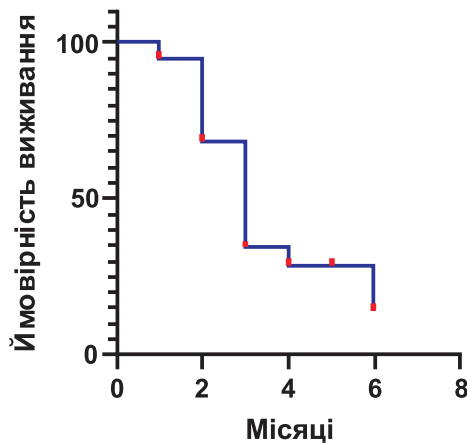


Рис. 4. Крива виживаності 20 пацієнтів протягом шести місяців

Джерело: Побудовано автором за даними [1]

За результатами аналізу можна припустити, що ймовірність виживання пацієнтів протягом щонайменше одного місяця становить 95%, протягом двох місяців – 68,6%, протягом півроку – менше 15% (0,143).

Для порівняння двох кривих виживаності застосовують різні способи: тест Логранка (Log-Rank test), тест Гехана – Вілкоксона (Gehan – Wilcoxon test), тест Мантеля – Кокса (Mantel – Cox test) та інші. Перевіряється нульова гіпотеза, що криві виживаності в групах є однаковими. Результати цих тестів можуть дещо відрізнятись, що пояснюється як математичними властивостями формул їх розрахунку, так і наявністю “зв’язків”, коли на один і той самий час припадає дві і більше подій.

Тест Логранка є більш застосовним, ніж інші тести, якщо припущення про пропорційність ризиків зберігається. Пропорційність ризиків означає, що співвідношення між функціями небезпеки (тобто між кількістю смертей у певний момент часу) є однаковим у всі моменти часу.

Якщо дві криві виживання перетинаються, тоді одна група має вищий ризик у ранні моменти часу, а інша – у пізні моменти. Це може бути лише збіг випадкової вибірки, і припущення про пропорційні ризики все ще буде дійсним. Але якщо вибірка занадто велика за обсягом, ні логарифмічний тест, ні тест Гехана – Вілкоксона до неї не застосовні, якщо криві виживання перетинаються в точці, що знаходиться поблизу середини часового проміжку (рис. 5).

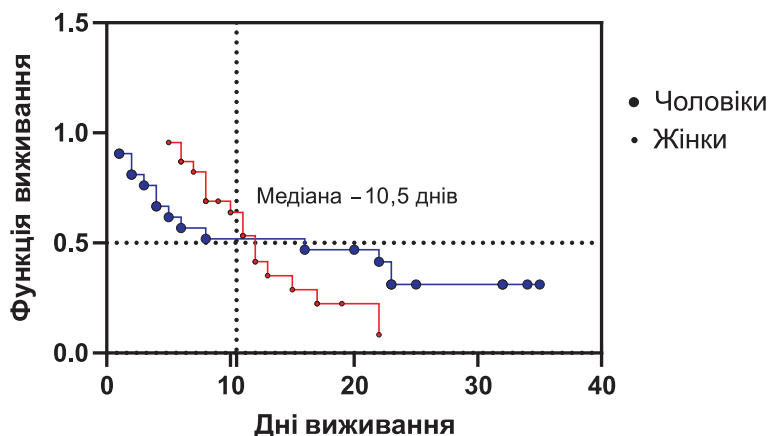


Рис. 5. Криві виживаності для чоловіків і жінок

Джерело: Побудовано автором за даними [8]

Для прикладу розглянемо масив знеособлених даних щодо 42 пацієнтів [8], які проходили курс лікування від гострої лейкемії. Автором на його основі побудовано криві виживання Каплана – Мейера за категорійною змінною “метод лікування”: лікування і плацебо (рис. 6).

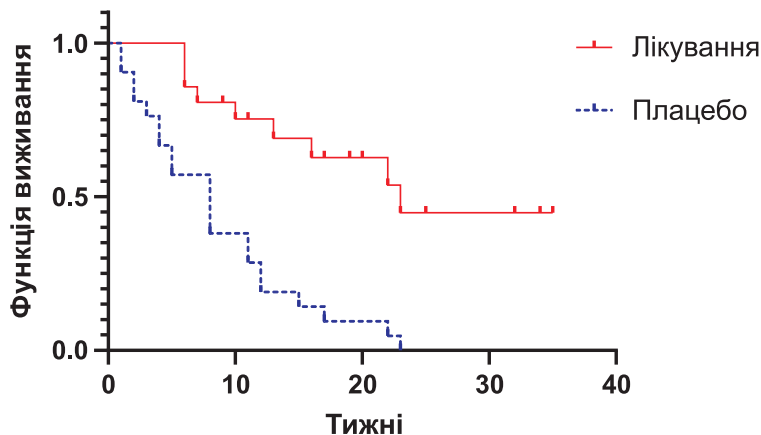


Рис. 6. Криві виживаності 42 пацієнтів протягом 35 тижнів за двома методами лікування

Джерело: Побудовано автором за даними [8]

Як бачимо з рис. 6, на графіку яскраво відображається істотна відмінність у виживаності пацієнтів із двох спостережуваних груп. За результатами аналізу тестів (табл. 3) нульова гіпотеза щодо однакової виживаності контрольної групи та групи, що приймає новий метод лікування, відхиляється. Це свідчить, що обраний метод лікування лейкемії є ефективним і перспективним.

Таблиця 3

Результати тестів

Назва тесту	Значення <i>F-test statistic</i>	Значення <i>p</i>
тест Логранка	3,90	0,00009
тест Гехана – Вілкоксона	3,60	0,00032
тест Манталя – Кокса	4,09	0,00004
тест Кокса	5,19	0,00001
тест Пето – Вілкоксона	3,72	0,00019

Джерело: розраховано автором у пакеті Statistica

Як зазначалося вище, метод Каплана – Мейєра є непараметричним методом аналізу, який не дозволяє побудувати криві з декількома категорійними змінними або з неперервними предикторами. На відміну від непараметричного методу напівпараметричний метод, який ґрунтується на принципі пропорційності небезпек, є більш ефективним у вивченні виживаності пацієнтів з урахуванням низки факторів. Так, за допомогою регресії пропорційних ризиків Кокса можна будувати базову кумулятивну функцію виживання та функцію виживання із включенням усіх незалежних змінних, а також оцінити параметри та коефіцієнти ризику для кожного фактора. Ще однією перевагою регресії Кокса є те, що ця модель дозволяє включати в дослідження всіх пацієнтів, які нас цікавлять, незважаючи на цензурування чи частково неповні дані, оскільки використовується базове припущення про пропорційність розподілу. Тобто пацієнти, з якими станеться чи не станеться критична подія (наприклад смерть), вибувають із дослідження з однаковою ймовірністю [5].

Висновки. Метод Каплана – Мейєра є актуальним інструментом для побудови кривих виживаності та їх порівняння за єдиною категорійною ознакою, однак він не здатен враховувати декілька факторів. Цю проблему можливо вирішити за допомогою регресії, побудованої на принципі пропорційних ризиків Кокса, що є об'єктом подальших наукових досліджень автора. Модель пропорційності ризиків Кокса останнім часом набуває все більшого визнання та популярності в біомедичних дослідженнях. З погляду інформативності вихідних статистичних характеристик вона дає можливість провести більш точний і зважений аналіз виживання, включаючи до розрахунків цілий набір змінних (коваріат), які з різною ймовірністю впливають на виживаність пацієнтів.

Список використаних джерел

1. Machin D., Cheung Y., Parmar M. *Survival Analysis: A Practical Approach*. 2nd ed. New York, 2006.
2. Petrie A., Sabin C. *Medical Statistics at a Glance*. Oxford, 2005.
3. Kleinbaum David G., Klein M. *Survival Analysis: A Self-Learning Text*. Third Edition. URL: uop.edu.pk/ocontents/survival-analysis-self-learning-book.pdf
4. Ковтун Н. В., Мотузюк І. М., Ганжа Р. О. Використання регресії Кокса для прогнозування виживаності жінок з множинними злоякісними новоутвореннями // *Статистика України*. 2018. № 4. С. 65–71. [https://doi.org/10.31767/su.4\(83\)2018.04.08](https://doi.org/10.31767/su.4(83)2018.04.08)
5. Румянцев П. О., Саенко В. А., Румянцева У. В., Чекин С. Ю. Статистические методы анализа в клинической практике. Часть 2. Анализ Выживаемости и многомерная статистика // *Проблемы эндокринологии*. 2009. № 55(6). С. 48–56. <https://doi.org/10.14341/probl200955648-56>
6. Федоренко З. П., Гулак Л. О., Михайлович Ю. Й., Горох Є. Л., Рижов А. Ю., Сумкіна О. В., Куценко Л. Б. Рак в Україні, 2018–2019. Захворюваність, смертність, показники онкологічної служби // *Національний інститут раку. Бюлетень*

- Національного канцер-реєстру України № 21. Київ, 2020. URL: http://www.ncru.inf.ua/publications/BULL_21/index.htm
7. Федоренко З. П., Гулак Л. О., Горох Е. Л., Рижов А. Ю., Сумкіна О. В., Куценко Л. Б. Застосування показника популяційної виживаності хворих на злоякісні новоутворення як критерію оцінки якості надання онкологічної допомоги населенню України: методич. посіб. Київ: “Дірект Лайн”, 2015. 47 с.
 8. Leukemia Dataset. URL: <https://statweb.stanford.edu/~olshen/hrp262spring01/spring01Assignments/anderson.txt> (Data extracted from: Freireich et al. The effect of 6-mercaptopurine on the duration of steroid-induced remissions in acute leukemia: A Model for Evaluation of Other Potentially Useful Therapy // Blood. 1963. Vol. 21. No 6. P. 699–716. <https://doi.org/10.1182/BLOOD.V21.6.699.699>).

References

1. Machin D., & Cheung Y. (2006). *Palmar M. Survival Analysis: A Practical Approach*. 2nd ed. New York.
2. Petrie A., & Sabin C. (2005). *Medical Statistics at a Glance*. Oxford.
3. Kleinbaum David G., & Klein M. *Survival Analysis: A Self-Learning Text*. Third Edition. Retrieved from uop.edu.pk/ocontents/survival-analysis-self-learning-book.pdf
4. N. V. Kovtun, I. M. Motuziuk, & R. O. Ganzha (2018). Vykorystannia rehresii Koksa dlia prohnozuvannia vyzhyvanosti zhinok z mnozhynnymy zloiakisnymy novoutvorenniamy [Using Cox Regression to Forecast the Survival of Women with Multiple Malignant Neoplasms]. *Statystyka Ukrainy – Statistics of Ukraine*, 4, 65–71. [https://doi.org/10.31767/su.4\(83\)2018.04.08](https://doi.org/10.31767/su.4(83)2018.04.08) [in Ukrainian].
5. Rumyantsev P. O., Sayenko V. A., Rumyantseva U. V., & Chekin S. Yu. (2009). Statisticheskie metody analiza v klinicheskoy praktike. Chast. 2. Analiz vyizhivaemosti i mnogomernaya statistika [Statistical methods for the analyses in clinical practice. Part 2. Survival analysis and multivariate statistics]. *Problemy Endokrinologii – Problems of Endocrinology*, 55(6), 48–56. <https://doi.org/10.14341/probl200955648-56> [In Russian].
6. Fedorenko Z. P., Hulak L. O., Mykhailovych Yu. Y., Horokh Ye. L., Ryzhov A. Yu., Sumkina O. V. et al. (2020). Rak v Ukraini, 2018–2019. Zakhvoriuvanist, smertnist, pokaznyky onkologichnoi sluzhby [Cancer in Ukraine, 2018–2019. Morbidity, mortality, indicators of the oncological service]. *Natsionalnyi instytut raku. Biuletyn Natsionalnoho kantser-reiestru Ukrainy No 21 – National Institute of Cancer. Bulletin of the National Cancer Register of Ukraine No 21*. Kyiv [in Ukrainian].
7. Fedorenko Z. P., Hulak L. O., Horokh E. L., Ryzhov A. Yu., Sumkina O. V., & Kutsenko L. B. (2015). Zastosuvannia pokaznyka populiatsiinoi vyzhyvanosti khvorykh na zloiakisni novoutvorennia yak kryteriiu otsinky yakosti nadannia onkologichnoi dopomohy naselenniu Ukrainy: medodychnyi posibnyk [Using the index of the population survival of the persons ill with malignant neoplasms as the criterion for quality evaluation of the oncological aid provided to the Ukrainian population: a guidebook]. Kyiv: “Direct Line” [in Ukrainian].
8. Leukemia Dataset. Retrieved from <https://statweb.stanford.edu/~olshen/hrp262spring01/spring01Assignments/anderson.txt> (Data extracted from: Freireich et al. (1963). The effect of 6-mercaptopurine on the duration of steroid-induced remissions in acute leukemia: A Model for Evaluation of Other Potentially Useful Therapy. *Blood*, vol. 21, issue 6, 699–716. <https://doi.org/10.1182/BLOOD.V21.6.699.699>).

Посилання на статтю:

Голубова Г. В. Криві виживаності Каплана – Мейера: техніка моделювання. *Науковий вісник Національної академії статистики, обліку та аудиту: зб. наук. пр.* 2021. №3-4. С. 15-22. doi: 10.31767/nasoa.3-4-2021.02.