

Η χρήση της Ανάλυσης Επιβίωσης στην Ιατρική: Μαθηματική Μοντελοποίηση Κλινικών Μελετών

NTENTAÏ MEÏΓKAN

April 23, 2025

1 Εισαγωγή

Η ανάλυση επιβίωσης (Survival Analysis) είναι ένα ισχυρό στατιστικό εργαλείο που χρησιμοποιείται ευρέως στις βιοϊατρικές επιστήμες για την κατανόηση της χρονικής εξέλιξης έως την εμφάνιση ενός γεγονότος (π.χ. θάνατος, υποτροπή ασθένειας, ίαση). Στην Ιατρική, η μέθοδος αυτή έχει κεντρικό ρόλο στην ανάλυση δεδομένων από κλινικές μελέτες.

Η εργασία αυτή παρουσιάζει την Ανάλυση Επιβίωσης και τη μαθηματική θεμελίωσή της, με έμφαση στο μοντέλο Cox Proportional Hazards, καθώς και παράδειγμα εφαρμογής σε θεωρητικό σενάριο καρκινικής μελέτης.

Η ιδιαιτερότητα της ανάλυσης επιβίωσης είναι η δυνατότητα αντιμετώπισης δεδομένων λογοκρισίας (censored data), όπου ο ακριβής χρόνος του γεγονότος δεν είναι γνωστός για όλους τους συμμετέχοντες. Αυτό είναι σύνηθες στις κλινικές μελέτες, καθώς ορισμένοι ασθενείς μπορεί να μην έχουν εμφανίσει το γεγονός ενδιαφέροντος μέχρι το τέλος της περιόδου παρακολούθησης.

2 Βιβλιογραφική Ανασκόπηση

Η Ανάλυση Επιβίωσης εμφανίστηκε αρχικά στον ασφαλιστικό και βιοστατιστικό τομέα, και σταδιακά εξελίχθηκε σε κύρια μέθοδο για την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας φαρμάκων. Η κλασική μέθοδος Kaplan-Meier (1958) παρείχε τη βάση για την περιγραφή της κατανομής επιβίωσης, ενώ το μοντέλο Cox (1972) εισήγαγε την έννοια της αναλογικής επικινδυνότητας.

Το Cox Proportional Hazards Model είναι ημιπαραμετρικό και επιτρέπει την εκτίμηση της επίδρασης μεταβλητών στον χρόνο επιβίωσης, χωρίς να απαιτεί την πλήρη κατανομή για το χρόνο γεγονότος.

Η μέθοδος εφαρμόζεται ευρέως σε μελέτες καρκίνου, καρδιολογίας, εμβολίων και πιο πρόσφατα στην COVID-19.

Σημαντικές εξελίξεις έχουν επίσης γίνει στην πολυπαραγοντική ανάλυση επιβίωσης με χρονικά εξαρτώμενες μεταβλητές (time-dependent covariates), που επιτρέπουν τη μελέτη παραγόντων οι οποίοι αλλάζουν κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης.

Τέτοια μοντέλα είναι πιο περίπλοκα, αλλά αντανακλούν καλύτερα την πραγματική πορεία της νόσου.

3 Μαθηματική Περιγραφή της Μεθόδου

Βασικοί Ορισμοί

Έστω T τυχαία μεταβλητή που εκφράζει τον χρόνο μέχρι ένα γεγονός. Η συνάρτηση επιβίωσης ορίζεται ως:

$$S(t) = P(T > t)$$

και η συνάρτηση επικινδυνότητας (*hazard*):

$$h(t) = \lim_{\Delta t \rightarrow 0} \frac{P(t \leq T < t + \Delta t \mid T \geq t)}{\Delta t} = \frac{f(t)}{S(t)}$$

Το Μοντέλο Cox

Το Cox Proportional Hazards Model ορίζει την σχέση:

$$h(t \mid X) = h_0(t)e^{\beta_1 X_1 + \dots + \beta_p X_p}$$

όπου:

- $h(t \mid X)$: επικινδυνότητα για άτομο με χαρακτηριστικά X
- $h_0(t)$: βασική επικινδυνότητα (baseline hazard)
- β_i : παράμετροι προς εκτίμηση

Το μοντέλο υποθέτει ότι ο λόγος των επικινδυνοτήτων μεταξύ δύο ατόμων είναι σταθερός στον χρόνο:

$$\frac{h(t \mid X_1)}{h(t \mid X_2)} = e^{\beta^T (X_1 - X_2)}$$

Εκτός του κλασικού Cox μοντέλου, μπορούν να εφαρμοστούν επεκτάσεις όπως το stratified Cox model ή frailty models για τη αντιμετώπιση ετερογένειας μεταξύ ομάδων ή για την ανάλυση συσχετισμένων δεδομένων, όπως στην περίπτωση πολυκεντρικών μελετών.

4 Θεωρητικό Παράδειγμα Εφαρμογής

Ας θεωρήσουμε μια κλινική μελέτη με 100 ασθενείς που λαμβάνουν δύο διαφορετικά φάρμακα (Α και Β). Το γεγονός ενδιαφέροντος είναι η υποτροπή καρκίνου.

Η μεταβλητή X είναι 0 για το φάρμακο Α και 1 για το φάρμακο Β. Το μοντέλο Cox εκτιμά $\beta = -0.7$, άρα:

$$h(t \mid X = 1) = h_0(t)e^{-0.7} \approx 0.50h_0(t)$$

Δηλαδή, το φάρμακο B σχετίζεται με 50% μικρότερη επικινδυνότητα υποτροπής σε σχέση με το A.

Η καμπύλη Kaplan-Meier δείχνει σημαντικά μεγαλύτερη μέση επιβίωση για το φάρμακο B. Το μοντέλο επαληθεύει στατιστικά σημαντική διαφορά με $p < 0.01$.

5 Περιορισμοί και Προοπτικές

Παρότι η Ανάλυση Επιβίωσης προσφέρει σημαντική πληροφορία, ενέχει και περιορισμούς. Οι υποθέσεις ανεξαρτησίας και ομοιογένειας μπορεί να μην ισχύουν σε πραγματικές συνθήκες, ενώ η παραβίαση της υπόθεσης αναλογικότητας μπορεί να οδηγήσει σε λανθασμένα συμπεράσματα.

Στο μέλλον, η ενσωμάτωση τεχνικών μηχανικής μάθησης (machine learning), όπως τα survival trees και τα random survival forests, αναμένεται να προσφέρει νέα εργαλεία για πιο ακριβή πρόβλεψη και ανακάλυψη προτύπων στα δεδομένα επιβίωσης.

6 Συμπεράσματα

Η Ανάλυση Επιβίωσης παρέχει ισχυρά εργαλεία για την αξιολόγηση ιατρικών θεραπειών, ιδίως μέσω του μοντέλου Cox. Η κατανόηση της επικινδυνότητας και της επίδρασης παραγόντων στον χρόνο επιβίωσης είναι κρίσιμη για τη λήψη θεραπευτικών αποφάσεων, και αποδεικνύει τη ζωτική συμβολή των Μαθηματικών στην Ιατρική έρευνα.

References

- [1] Kaplan, E.L., Meier, P. (1958). Nonparametric estimation from incomplete observations. *Journal of the American Statistical Association*.
- [2] Cox, D.R. (1972). Regression models and life-tables. *Journal of the Royal Statistical Society*.
- [3] Kleinbaum, D.G., Klein, M. (2012). *Survival Analysis: A Self-Learning Text*.
- [4] Collett, D. (2015). *Modelling Survival Data in Medical Research*.
- [5] Hosmer, D.W., Lemeshow, S., May, S. (2008). *Applied Survival Analysis*.
- [6] Therneau, T.M., Grambsch, P.M (2000). *Modeling Survival Data: Extending the Cox Model*.
- [7] Klein, J.P., Moeschberger, M.L. (2003). *Survival Analysis Techniques for Censored and Truncated Data*.
- [8] Altman, D.G., De Stavola, B.L. (1994). Practical statistics for medical research.

- [9] Bronner, M. et al. (2020). Survival analysis for COVID-19 patients. *BMJ Open*.
- [10] R Core Team (2023). *survival* package documentation. R Foundation.