

Biostatistika II

(Co se do základní statistiky nevešlo)

Kontingenční tabulky

Síla testu

Analýza přežívání

Kontingenční tabulky

Užitečný statistický test, který nebývá prezentován v základních kurzech statistiky a který se nám bude hodit, je Chí-kvadrát test nezávislosti a jeho provedení na kontingenčních tabulkách. Kontingenční tabulka je tabulka, která rozděluje studované subjekty na základě jedné binární nebo kategorické proměnné do sloupců a na základě druhé binární nebo kategorické proměnné do řádků. Například výsledky klinické studie nového antibiotika mohou být rozděleny do sloupců podle toho, jestli pacienti dostávali antibiotikum nebo placebo. Do sloupců mohou být rozřazeni podle toho, jestli došlo v předepsané době od prvního podání antibiotika k eradikaci infekce nebo ne. Tabulka obsahuje sloupce a řádky s mezisoučty.

Kontingenční tabulky

Příkladem kontingenční tabulky může být tato:

	Placebo	Léčivo	součet
Eradikace ano	10	20	30
Eradikace ne	25	50	75
Součet	35	70	105

Zde je evidentní, že dané léčivo nefunguje, protože podíl uzdravených a neuzdravených pacientů je stejný pro pacienty, co dostávali placebo i léčivo. Co kdybychom změnili hodnotu uzdravených pacientů, co dostali léčivo, z 20 na 21 a neuzdravených z 50 na 49. Tím se zlepšší poměr ve prospěch léčiva, ale otázkou je, jestli tato skutečnost představuje signifikantní rozdíl mezi léčivem a placebem. To může otestovat Chí-kvadrát test nezávislosti. Jeho nulovou hypotézou je, že obě veličiny jsou nezávislé. Alternativní hypotézou je, že jsou závislé.

Kontingenční tabulky

Provedení ručně:

Zvolíme hladinu pravděpodobnosti α , například 0,01

Vypočteme počet stupňů volnosti, jako $(N-1)(M-1)$, kde N a M jsou počty kategorií, v našem případě jsou obě 2, tedy počet stupňů volnosti je 1

Vypočteme předpokládané výsledky za podmínek platnosti nulové hypotézy. Jedná se o součet pro řádek krát součet pro sloupek lomeno celkový počet, tedy:

	Placebo	Léčivo	součet
Eradikace ano	10,3333	20,6666	31
Eradikace ne	24,6666	49,3333	74
Součet	35	70	105

Kontingenční tabulky

	Provedení ručně:		
	Placebo	Léčivo	součet
Eradikace ano	10,3333	20,6666	31
Eradikace ne	24,6666	49,3333	74
Součet	35	70	105

Dále sečteme čtverce odchylek skutečné a očekávané hodnoty vydělené celkovým počtem ($4 \times 0,3333^2 / 105 = 0,004232804$). Tuto hodnotu porovnáme s hodnotou kvantilu Chí-kvadrát rozdělení v tabulkách pro danou pravděpodobnost a počet stupňů volnosti (3,84). Pokud je hodnota vyšší než kvantil, zamítáme nulovou hypotézu. V našem případě nulovou hypotézu nezamítáme, nemáme důkaz, že léčivo funguje.

Kontingenční tabulky

Provedení v R:

```
> placebo <-c(10,25)
> drug<-c(21,49)
> ct<-data.frame(placebo,drug)
> row.names(ct)<-c("yes","no")
> ct
  placebo drug
yes     10  21
no      25  49
> chisq.test(ct)
```

Pearson's Chi-squared test with Yates' continuity correction

```
data:  ct
X-squared = 5.6121e-31, df = 1, p-value = 1
```

Analýza přežívání

Další důležitou statistickou metodou je analýza přežívání (*survival analysis*). Hlavní součástí analýzy přežívání je záznam Kaplanův–Meierův výnos. Na ose x je čas od začátku léčby, prvotní diagnózy a podobně a na ose y je počet přeživších pacientů. S časem postupně ubývá přeživších pacientů, takže křivka má klesající charakter. Pokud do stejného grafu vyneseme křivku pro kontrolní a experimentální skupinu, dostaneme dvě odlišné křivky. Pokud křivka pro experimentální skupinu klesá pomaleji než pro kontrolní, naznačuje to, že léčivo skutečně prodlužuje život. Otázkou ale je, zda je tento rozdíl signifikantní. Nulovou hypotézou tedy je, že se křivky neliší, alternativní, že se liší.

Analýza přežívání

Pojmy:

Cenzurovaná (*censored*) data jsou nekompletní data, nejčastěji z důvodů omezeného trvání klinické studie. Pokud například víme, že u pacienta nedošlo k sledované události během doby trvání studie, ale pacient dále nebyl sledován nebo byl sledován po omezenou dobu, během které k sledované události nedošlo.

Sledovaná událost může být smrt pacienta, ale rovněž relaps onemocnění, rozvoj akutního stavu, nutnost hospitalizace nebo návštěvy lékaře a další.

Analýza přežívání

Kaplanova–Meierova metoda a log-rank test:

V čase nula je pravděpodobnost přežití pacienta rovna jedné. V čase nekonečno je tato pravděpodobnost rovná nule. Pravděpodobnost přežití po uplynutí určitého času (proběhnutí určité události) se sníží v poměru p_1 (menší než 1). Po uplynutí dalšího času (proběhnutí další události) se sníží v poměru p_2 atd. Pravděpodobnost přežití v určitém čase je tak součinem $p_1, p_2, p_3 \dots$. V jednotlivých časech 1, 2, 3 ... se vypočte počet pacientů a počet pacientů, u kterých nastala sledovaná událost, a to pro pacienty z experimentální skupiny, kontrolní skupiny a všechny pacienty. Pro tyto veličiny jsou známá rozdělení a rozptyly, díky čemuž je možné vypočítat p-hodnotu.

Dalším statistickým testem, který se používá v analýze přežívání, je **Coxův model proporcionálních rizik**.

Analýza přežívání

V prostředí programu R je pro tento účel vyvinut balíček survival (případně survminer). V tomto balíčku je několik ukázkových sad dat, například sada ovarian s výsledky studie léčby rakoviny vaječníku (*Cancer Treatment Reports* **63**:241-47, 1979). V tabulce je uvedeno číslo pacientky, doba přežití, jestli jsou data cenzurovaná (to odpovídá pacientkám, pro které nejsou k dispozici údaje po uplynutí doby přežití), věk, typ léčby (rx) a údaje vypovídající o prognóze (resid.ds a ecog.ps).

```
> library(survival)
```

```
> head(ovarian)
```

	futime	fustat	age	resid.ds	rx	ecog.ps
1	59	1	72.3315	2	1	1
2	115	1	74.4932	2	1	1
3	156	1	66.4658	2	1	2
4	421	0	53.3644	2	2	1
5	431	1	50.3397	2	1	1
6	448	0	56.4301	1	1	2

Analýza přežívání

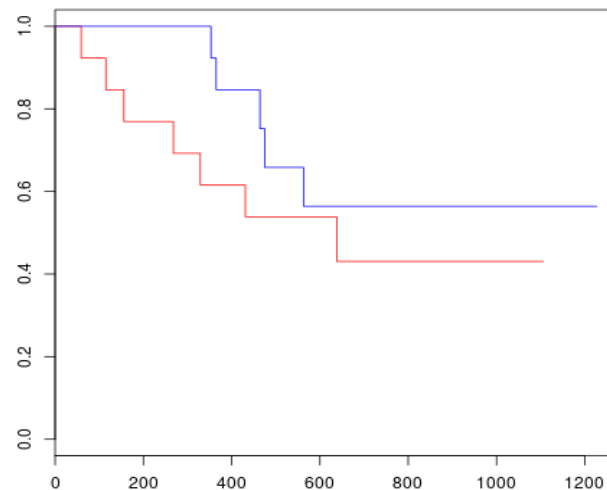
V případě, že jsou data cenzurována, je nutné tuto skutečnost zohlednit. Balíček survival má pro tento účel funkci Surv.

```
> Surv(ovarian$futime, ovarian$fustat)
 [1] 59 115 156 421+ 431 448+ 464 475 477+ 563 638 744+
[13] 769+ 770+ 803+ 855+ 1040+ 1106+ 1129+ 1206+ 1227+ 268 329 353
[25] 365 377+
```

Analýza přežívání

Pro vytvoření křivek pro oba druhy léčby (rx) použijeme funkci `survfit`:

```
> library(survival)
> head(ovarian)
  futime fustat   age resid.ds rx ecog.ps
1     59      1 72.3315        2  1       1
2    115      1 74.4932        2  1       1
3    156      1 66.4658        2  1       2
4    421      0 53.3644        2  2       1
5    431      1 50.3397        2  1       1
6    448      0 56.4301        1  1       2
> km_rx <- survfit(Surv(futime, fustat) ~ rx, data=ovarian)
> plot(km_rx, col=c("red","blue"))
```



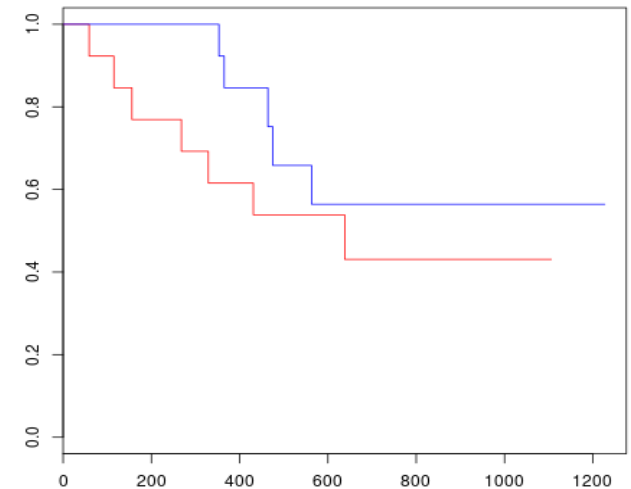
Analýza přežívání

```
> summary(km_rx)
```

```
Call: survfit(formula = Surv(futime, fustat) ~ rx, data = ovarian)
```

rx=1							
time	n.risk	n.event	survival	std.err	lower 95% CI	upper 95% CI	
59	13	1	0.923	0.0739	0.789	1.000	
115	12	1	0.846	0.1001	0.671	1.000	
156	11	1	0.769	0.1169	0.571	1.000	
268	10	1	0.692	0.1280	0.482	0.995	
329	9	1	0.615	0.1349	0.400	0.946	
431	8	1	0.538	0.1383	0.326	0.891	
638	5	1	0.431	0.1467	0.221	0.840	

...



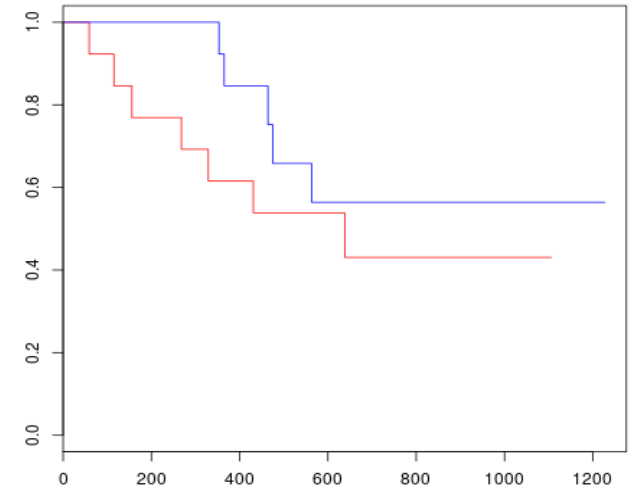
Analýza přežívání

```
> summary(km_rx)
```

```
Call: survfit(formula = Surv(futime, fustat) ~ rx, data = ovarian)
```

```
...
```

	rx=2						
time	n.risk	n.event	survival	std.err	lower 95% CI	upper 95% CI	
353	13	1	0.923	0.0739	0.789	1.000	
365	12	1	0.846	0.1001	0.671	1.000	
464	9	1	0.752	0.1256	0.542	1.000	
475	8	1	0.658	0.1407	0.433	1.000	
563	7	1	0.564	0.1488	0.336	0.946	



Analýza přežívání

Pro výpočet p-hodnoty použijeme test podle Harringtona a Fleming (*Biometrika*, **69**, 553-566, 1982). Podle výsledné p-hodnoty (0,3) nezamítáme nulovou hypotézu.

```
> survdiff(Surv(futime, fustat) ~ rx, data=ovarian)
```

Call:

```
survdiff(formula = Surv(futime, fustat) ~ rx, data = ovarian)
```

	N	Observed	Expected	(O-E) ² /E	(O-E) ² /V
rx=1	13	7	5.23	0.596	1.06
rx=2	13	5	6.77	0.461	1.06

Chisq= 1.1 on 1 degrees of freedom, p= 0.3

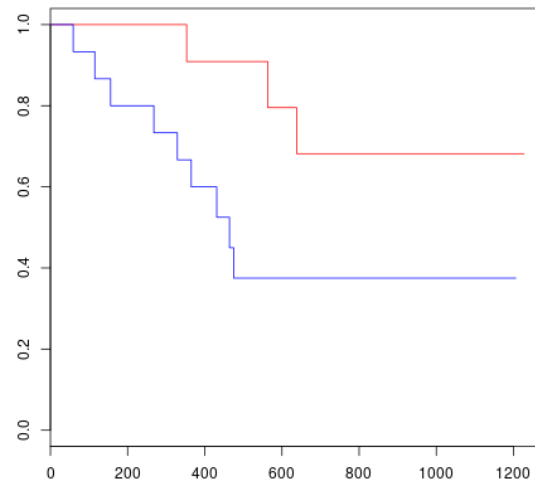
Analýza přežívání

Stejnou analýzy je možné provést pro veličinu resid.ds. Zde je p-hodnota lepší, ale pořád příliš vysoká

```
> km_rds <- survfit(Surv(futime, fustat) ~ resid.ds, data=ovarian)
> plot(km_rds, col=c("red","blue"))
> survdiff(Surv(futime, fustat) ~ resid.ds, data=ovarian)
Call:
survdiff(formula = Surv(futime, fustat) ~ resid.ds, data = ovarian)
```

	N	Observed	Expected	(O-E) ² /E	(O-E) ² /V
resid.ds=1	11	3	6.26	1.70	3.62
resid.ds=2	15	9	5.74	1.85	3.62

Chisq= 3.6 on 1 degrees of freedom, p= 0.06



Analýza přežívání

Alternativním testem je Coxův model proporcionálních rizik

```
> coxph(Surv(futime, fustat) ~ rx, data=ovarian)
```

Call:

```
coxph(formula = Surv(futime, fustat) ~ rx, data = ovarian)
```

	coef	exp(coef)	se(coef)	z	p
rx	-0.596	0.551	0.587	-1.02	0.31

Likelihood ratio test=1.05 on 1 df, p=0.3

n= 26, number of events= 12

```
> coxph(Surv(futime, fustat) ~ resid.ds, data=ovarian)
```

Call:

```
coxph(formula = Surv(futime, fustat) ~ resid.ds, data = ovarian)
```

	coef	exp(coef)	se(coef)	z	p
resid.ds	1.209	3.351	0.672	1.8	0.072

Likelihood ratio test=3.76 on 1 df, p=0.05

n= 26, number of events= 12

Síla testu

Klíčovým aspektem designu experimentu je výběr nutného počtu vzorků. S určitou nadsázkou je možné říci, že pokud provedeme „experiment“, ve kterém nebude žádný vzorek, můžeme z tohoto „experimentu“ vyvodit závěr, že nemůžeme zamítnout nulovou hypotézu. Z experimentu s jedním vzorkem bychom došli ke stejnému závěru. Ke stejnému výsledku bychom došli i v případě, že bude platit alternativní hypotéza, ale počet vzorků bude příliš malý. Proto je z ekonomického i etického hlediska nutné správně určit počet vzorků nutný k tomu, aby bylo možné zodpovědět vědeckou hypotézu.

Síla testu

Pro předpověď velikosti vzorku je možné použít analýzu síly testu (*power analysis*). Tato analýza pracuje s následujícími veličinami:

Počet vzorků

Efekt – v případě například t-testu se jedná o rozdíl průměrů vydělený směrodatnou odchylkou

Hladina spolehlivosti – je rovná pravděpodobnosti chyby I typu (nesprávného zamítnutí nulové hypotézy)

Síla (*power*) – je rovná $1 -$ pravděpodobnost chyby II typu (nesprávného přijetí alternativní hypotézy)

Síla testu

V prostředí R je možné použít balíček `pwr`. Tento balíček obsahuje analýzy pro t-test, ANOVu, Chi-kvadrát a další testy. Příslušné funkci je potřeba zadat 3 ze 4 veličin představených na minulém slidu. Například, chceme zjistit kolik je potřeba měření, když směrodatná odchylka je rovná rozdílu průměrů (efekt = 1), požadujeme hladinu spolehlivosti 0,01 a sílu 0,95, můžeme provést výpočet:

```
> library(pwr)
> pwr.t.test(d=1,power=0.95,sig.level=0.01)
```

```
Two-sample t test power calculation
```

```
      n = 37.32845
      d = 1
sig.level = 0.01
  power = 0.95
alternative = two.sided
```

NOTE: n is number in *each* group