

Н. О. Парфенцева,

д. е. н., професор, заслужений діяч науки і техніки України

ORCID ID: 0000-0003-2768-8100

Г. В. Голубова,

к. е. н., доцент, доцент кафедри статистики та математичних методів в економіці,

Національна академія статистики, обліку та аудиту

ORCID ID: 0000-0003-4847-5235

DOI: 10.32702/2306-6806.2022.3.15

## МОДЕЛЮВАННЯ ВИЖИВАНOSTІ ОНКОХВОРИХ ПАЦІЄНТІВ НА ОСНОВІ РЕГРЕСІЇ КОКСА: ПРИКЛАДНІ АСПЕКТИ

N. Parfentseva,

DSc (Economics), Professor, Honored Worker of Science and Technology of Ukraine

H. Holubova,

PhD (Economics), Associate Professor, Associate Professor of Statistics Department,

National Academy of Statistics, Accounting and Audit

### SURVIVAL MODELING OF CANCER PATIENTS BASED ON COX REGRESSION: APPLIED ASPECTS

У статті описано прикладні аспекти побудови кривих виживаності за допомогою непараметричної техніки Каплана-Мейєра та напівпараметричної техніки регресії пропорційних небезпек Кокса. Обґрунтовано чотири методи реалізації регресії Кокса в статистичних пакетах обробки даних, їх переваги та недоліки. Описані статистичні критерії, що характеризують придатність моделі.

Розглянуто питання цензурованості даних та поняття "критична" подія, під якою зазвичай розуміють смерть пацієнта. Доведено наявність тренду за умови, що у досліджуваній вибірковій сукупності більше 25% спостережень піддано цензурі.

Зазначено, що залишки відхилень, залишки Мартингейла, залишки Шенфельда не є залишками в класичному розумінні, як в лінійній регресії. За залишками відхилень виявляють нетипові спостереження (викиди).

Авторами застосовано регресію Кокса для побудови виживаності онкохворих пацієнтів. Аналіз здійснено на реальних безособових даних 50-ти пацієнтів регіонального онкологічного центру. Доведено, що застосування комбінованих методів лікування (операція та хіміотерапія; хіміотерапія та опромінення; операція, хіміотерапія та опромінення) суттєво впливають на виживаність пацієнтів. Доведено, що наявність рецидиву у пацієнтів збільшує ризик настання "критичної події" в 44 рази.

The article describes the applied aspects of constructing survival curves using the non-parametric Kaplan-Meier technique and the semi-parametric Cox proportional hazard regression technique. The Kaplan-Meier method allows to estimate the probability of risk occurrence and its level in different periods of time, but its disadvantage is the inability to take into account a number of indicators simultaneously. Therefore, a more objective method of risk assessment is Cox's proportional risk regression, which allows many risk factors to be considered. It is concluded that the Kaplan-Meier method should be used with caution, because depending on the internal nature of the data and their individual variances, the survival function may overestimate the probability of a "critical" event. Therefore, an alternative approach to the study of survival is the use of semi-parametric technique of proportional hazards of Cox.

The issue of data censorship and the concept of "critical" event, which is usually understood as the death of a patient, were considered. The presence of a trend was proved, provided that more than 25% of the surveyed sample is censored. The authors visualized the existing trend on the example of different sets of experimental data.

*Four methods of Cox regression implementation in statistical data processing packages, their advantages and disadvantages were substantiated. Statistical criteria characterizing the suitability of the model and their interpretation were described.*

*It is noted that residues (Deviance residuals, Martingale residuals or Schoenfeld residuals) are not residues in the classical sense, as in linear regression. Deviance residuals reveal atypical observations (outliers) because researchers are interested in which patients died earlier than expected and which patients lived longer than expected.*

*The authors used Cox regression to build the survival of cancer patients. The analysis was performed on the real impersonal data of 50 patients of the regional oncology center. It has been proven that the use of combined therapies (surgery and chemotherapy; chemotherapy and radiation; surgery, chemotherapy and radiation) significantly affects patient survival. The most important factor in predicting survival is the presence of relapses. Patients who experienced a relapse are 44 times more likely to have a "critical" event than those who did not.*

*Ключові слова: виживаність, подія, цензура, криві Каплана-Мейєра, регресія пропорційних небезпек Кокса.*  
*Key words: survival, event, censored, Kaplan-Meier curves, Cox proportional hazards regression.*

## ПОСТАНОВКА ПРОБЛЕМИ

В експериментальних дослідженнях для вивчення виживаності пацієнтів (або піддослідних) часто використовують статистичні методи аналізу. У медичній практиці кожен пацієнт може зазнати різних подій протягом періоду спостереження (наприклад рецидив), таким чином, час його виживання піддається конкуруючим ризикам.

Аналіз виживаності — це процес визначення часу, який передуює моменту настання певної "критичної" події. Зазвичай, "критичною" подією вважається смерть суб'єкта дослідження або рецидив, захворюваність чи інший негативний досвід (наприклад, банкрутство, якщо вивчаються фінансові ризики). 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 [1].

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 виживаності пацієнтів у кожній групі, можна отримати інформацію і проаналізувати ефективність нового методу лікування (рис. 1).

Існує низка невирішених питань, пов'язаних з цензурованими даними та їх часткою в експерименті, а також з обсягом вибірки експерименту та наявністю значної кількості "зв'язків". Зв'язками називається ситуація,

коли на один і той самий момент часу припадає дві і більше подій.

При моделюванні виживаності слід з обережністю застосовувати непараметричну техніку Каплана — Мейєра, оскільки в залежності від природи даних та індивідуальних чинників, функція виживаності здатна переоцінити ймовірність настання "критичної" події. Тому альтернативним підходом вивчення виживаності є застосування напівпараметричної функції пропорційних небезпек Кокса.

## АНАЛІЗ ОСТАННІХ ДОСЛІДЖЕНЬ І ПУБЛІКАЦІЙ

Дослідженнями виживаності найбільше займаються науковці у сферах медицини, біомедичних випробуваннях нових ліків, також є низка досліджень в галузі фінансових і страхових ризиків тощо. Прикладні статистичні аспекти вивчення виживаності висвітлені у працях Девіда Мачина [2], Авіві Петрі та Каролайн Сабін [3], Девіда Клейнбаума та Мітчела Кляйна [4], Н. Ковтун [5], П. Рум'янцевої та В. Саєнка [6], З. Федоренко зі співавторами [7; 8] та інших.

## МЕТА СТАТТІ

Моделювання виживаності онкохворих пацієнтів на реальних даних з використанням непараметричної техніки Каплана — Мейєра та напівпараметричної регресії Кокса.

## ВИКЛАД ОСНОВАНОВОГО МАТЕРІАЛУ ТА ОТРИМАНИХ НАУКОВИХ РЕЗУЛЬТАТІВ

Метод Каплана-Мейєра не дозволяє вивчати виживаність, з урахуванням кількох змінних предикторів (включаючи категорійні та/чи безперервні

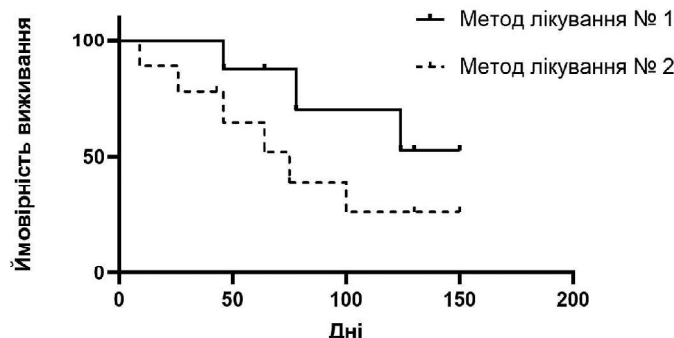


Рис. 1. Криві виживаності Каплана-Мейєра

Джерело: побудовано автором в пакеті GraphPad Prism за даними [2].

змінні). Альтернативою є використання регресії пропорційних небезпек Кокса, напівпараметричної техніки. Девід Кокс висунув припущення, що ризик є пропорційною функцією. В її основі лежить метод множинної регресії, тому коротка назва цього методу — регресія Кокса.

Ключова причина популярності моделі Кокса полягає в тому, що ця модель дозволяє визначити досить надійні оцінки коефіцієнтів регресії, коефіцієнтів небезпек (функцією небезпек) з використанням даних спостереження часу до події. На основі цієї інформації можна визначити функцію виживання, даючи оцінену виживаність для кожного спостереження (пацієнта), як функцію часу. Однак, заради математичної простоти, насправді моделюється рівень небезпек. Загальна модель регресії пропорційної небезпек Кокса:

$$h(t) = h_0(t) * \exp(\sum x_i \beta_i) \quad (1),$$

де  $t$  — час, що минув до критичної події

$h(t)$  — коефіцієнт небезпек (в залежності від часу  $t$ )

$h_0(t)$  — базовий рівень небезпек

$x_i$  — значення кожної змінної предиктора

$\beta_i$  — коефіцієнти для кожної змінної предиктора

Відношення ризиків (hazard ratio) — це оцінка відношення інтенсивностей ризику в експериментальній та контрольній групах, розрахована на будь-який час спостереження. Модель передбачає, що HR у членів експериментальної та контрольної груп залишається незмінною протягом усього періоду спостереження (припущення про пропорційність).

Час, що минув до критичної події для кожного спостереження, не вважається змінною предиктора в регресії Кокса. Змінні предиктора представляють будь-які інші виміряні змінні, які можуть вплинути на цей час, що минув (виживаність).

Таким чином, базовою небезпекою є функція небезпек, коли значення всіх змінних прогнозу дорівнює нулю. І небезпеку для будь-якої особи в популяції можна визначити, помноживши цю базову небезпеку на деяку величину, що визначається їх конкретними значеннями змінних прогнозу. Іншими словами, що рівень небезпек для будь-якої людини пропорційний загальному базовому рівню небезпек.

Функція ймовірності моделі Кокса насправді називається "частковою" функцією ймовірності, а не (повною) функцією ймовірності. Термін "часткова" ймовірність використовується тому, що враховується лише ймовірність для тих суб'єктів, які зазнають невдачі, і не враховує явної ймовірності тих суб'єктів, які піддаються цензурі.

Що таке цензура в регресії Кокса? Настання критичної події (смерті), зазвичай, 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.

Оскільки використовується базисне припущення про те, що пацієнти вибувають випадковим чином і з однаковою ймовірністю як в досліджуваній, так і в контрольній групі, модель дозволяє включати в дослідження всіх пацієнтів, які нас цікавлять, незважаючи на цензурування (часткову неповноту даних). Крім того, передбачається, що пацієнти, у яких відбудеться чи не відбудеться "критична" подія, вибувають із дослідження з однаковою ймовірністю (відповідно до правила пропорційності моделі).

Для реалізації регресії Кокса статистичні пакети використовують чотири методи обрахунку:

— Точний метод — є найбільш надійним, оскільки перебирає всі можливі впорядкування одночасних подій, однак є ресурсозатратним при великому обсязі вибірки і наявності значної кількості зв'язків. Оскільки цей метод вимагає значних обчислювальних ресурсів, його немає в багатьох статистичних пакетах обробки даних. Відомо, що точний метод імплементовано в пакеті R, SAS, GraphPad Prism.

— Метод Ефрона та метод Бреслоу — апроксимують точний метод, однак найбільш придатним й вживаним при великих масивах даних вважається метод Ефрона. Ці методи використовуються в багатьох статистичних пакетах, зокрема: R, SAS, GraphPad Prism, Satatistica, SPSS, NCSS та інші.

— Дискретний метод — припускає, що події відбулися в один і той же самий час і замінює регресію Кокса на логістичну регресію. Метод є дуже ресурсозатратним та імплементований лише в окремих статистичних пакетах, наприклад: R, SAS, Satatistica.

Для регресії пропорційних небезпек Кокса використовується одна глобальна нульова гіпотеза ( $H_0: \beta = 0$ ), яка полягає в тому, що коефіцієнти параметрів для всіх змінних предикторів дорівнюють нулю (або, що еквівалентно, всі коефіцієнти небезпек дорівнюють 1,0) тобто, відповідно нульовій гіпотезі найкраще підходить модель, коли змінні (коваріати) прогнозу не впливають на рівень небезпек. Перевіряється ця гіпотеза за допомогою критеріїв: Wald test, Score test, Likelihood ratio test.

Окрім трьох статистичних тестів, які генерують хі-квадрат, для підтвердження придатності моделі обчислюється також коефіцієнт конкордантності (Concordance statistic/C-index). Основна ідея полягає в тому, щоб підсумувати, наскільки добре зазначена модель дає змогу прогнозувати виживаність для будь-якого спостереження у вихідних даних. Для цього розглядаються всі можливі пари спостережень, оцінюючи коефіцієнти небезпек для кожного із спостереження. C-index коливається в межах від нуля до одиниці і вказує на те що модель правильно передбачила більш тривалий час виживання (тобто менший коефіцієнт небезпек) для кожної пари спостереження. Якщо  $C=0,5$ , це означає, що модель правильно прогнозує лише 50% спостережень.

Придатність моделі оцінюється за низкою коефіцієнтів: інформаційним критерієм Акайке (AIC), ймовірністю часткової правдоподібності (Partial log-likelihood), псевдо R квадратом тощо.

Окрім вищезазначених показників, що характеризують придатність моделі, слід акцентувати увагу на графіках залишків. Наголошуємо, що залишки (Deviance residuals, Martingale residuals чи Schoenfeld residuals) не є залишками в класичному розумінні, як в лінійній регресії, їх інтерпретація є особливою. За залишками відхилень (deviance residual) виявляють викиди, оскільки дослідників цікавить, хто з пацієнтів помер раніше, ніж очікувалося, а хто з пацієнтів прожив довше, ніж очікувалося. Залишки відхилення більш симетрично розподілені і дуже близькі до нормального розподілу, оскільки вони є перетвореннями залишків Мартингейла, що розподілені несиметрично.

В ході аналізу було проаналізовано чимало наборів даних (datasets), що є у відкритому інтернет-доступі. Для окремих прикладів побудовані графіки на залишках відхилень (deviance residual).

Meuloma dataset [9] налічує 65 спостережень за хворими, що мають новоутворення (мієлома), із них 26,1% цензурованих (рис. 2). Leukemia dataset [10] — 42 пацієнти, що боролися з лейкемією, 28,6% від загальної кількості цензурованих (рис. 3). Heart failure dataset [11] в експерименті прийняли участь 299 пацієнтів, що страждали на серцеву недостатність, із них 203 спостереження піддані цензурі (рис. 4). Rossi dataset [12] 432

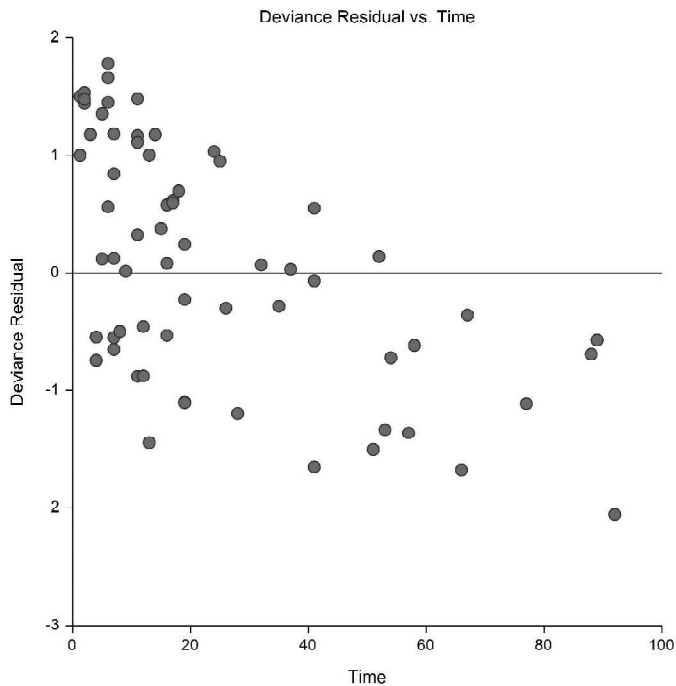


Рис. 2

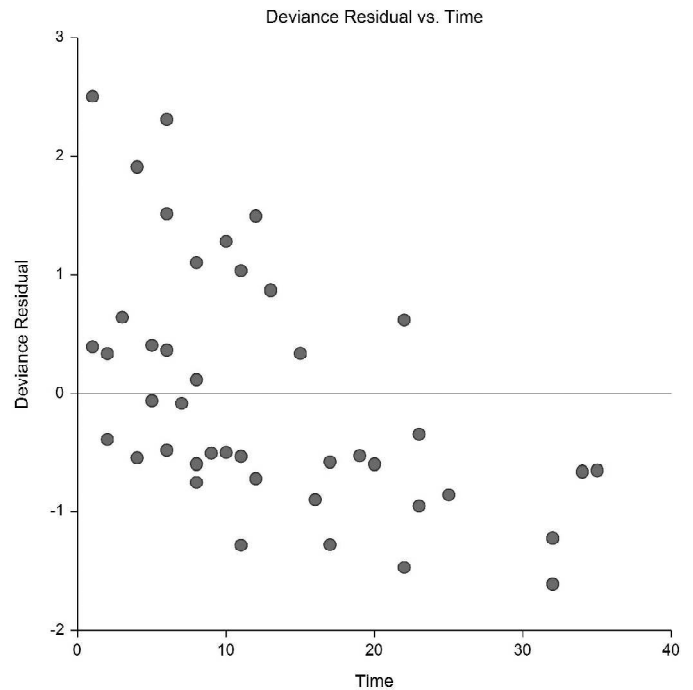


Рис. 3

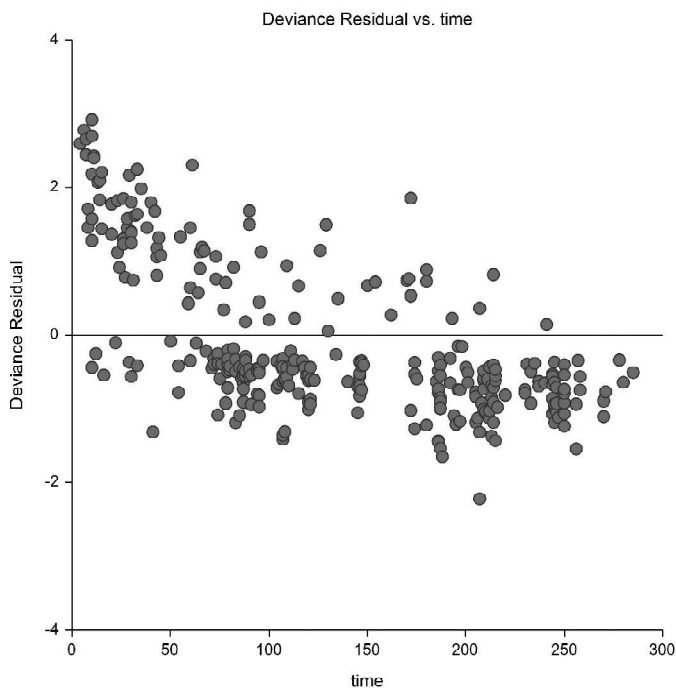


Рис. 4

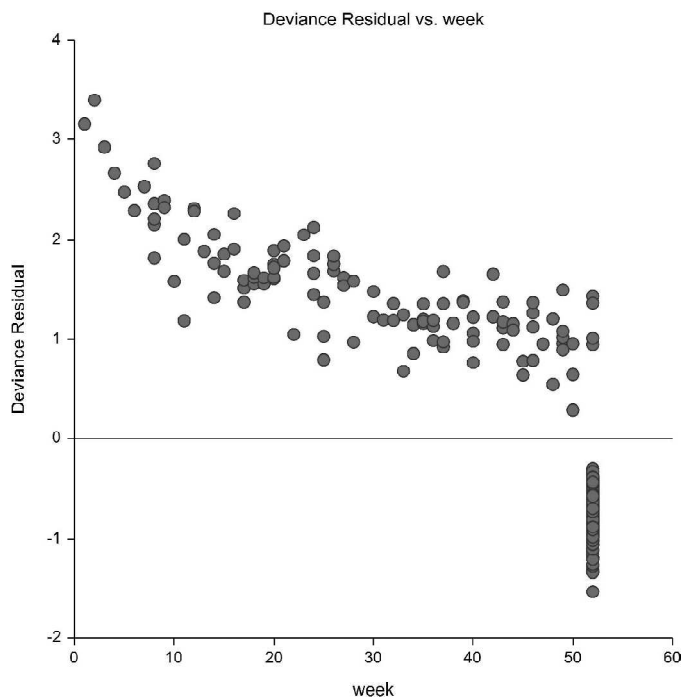


Рис. 5

## Залишки відхилень (deviance residual)

Джерело: побудовано автором в пакеті NCSS за даними [9–12]

спостереження — це особи-арештанти, вивчався ризик повторного ув'язнення під дією низки чинників. 318 осіб, тобто 73,6% від загальної чисельності спостережень, було цензурованими (рис. 5).

Очевидно, що на графіках візуалізується певна тенденція, найбільш чітко це демонструють рис. 4–5, тому виникає запитання, що впливає на наявність тренду. В науковій літературі існує твердження: якщо цензура даних менша за 25%, залишки відхилень дуже близькі до нормального розподілу, але коли цензура перевищує 40%, то спостворюється нормальний розподіл і візуалізується тренд. Так, найбільша частка цензурованих значень була в таких наборах даних, як Heart failure (67,9%) та Rossi (73,6%), що скоріше за все і пояснює візуалізацію тренду.

Окрім дослідження й побудови кривих виживаності та вивчення особливостей їх внутрішньої природи на симульованих даних, автором проведено аналіз виживаності онкохворих на реальних даних. Наразі Україна посідає друге місце в Європі за темпами поширення раку.

Інформація медичної статистики щодо онкохворих (в першу чергу персоналізація даних) є конфіденційною. Державна служба статистики України володіє лише узагальненими даними: рівень захворюваності, види захворювання, чисельність онкохворих за статтю, віком, поселенням тощо.

В липні 2021 року Національна академія статистики, обліку та аудиту надіслала офіційний лист-запит до інформаційно-аналітичного відділу медичної статистики Національного інституту раку (м. Київ). На жаль,

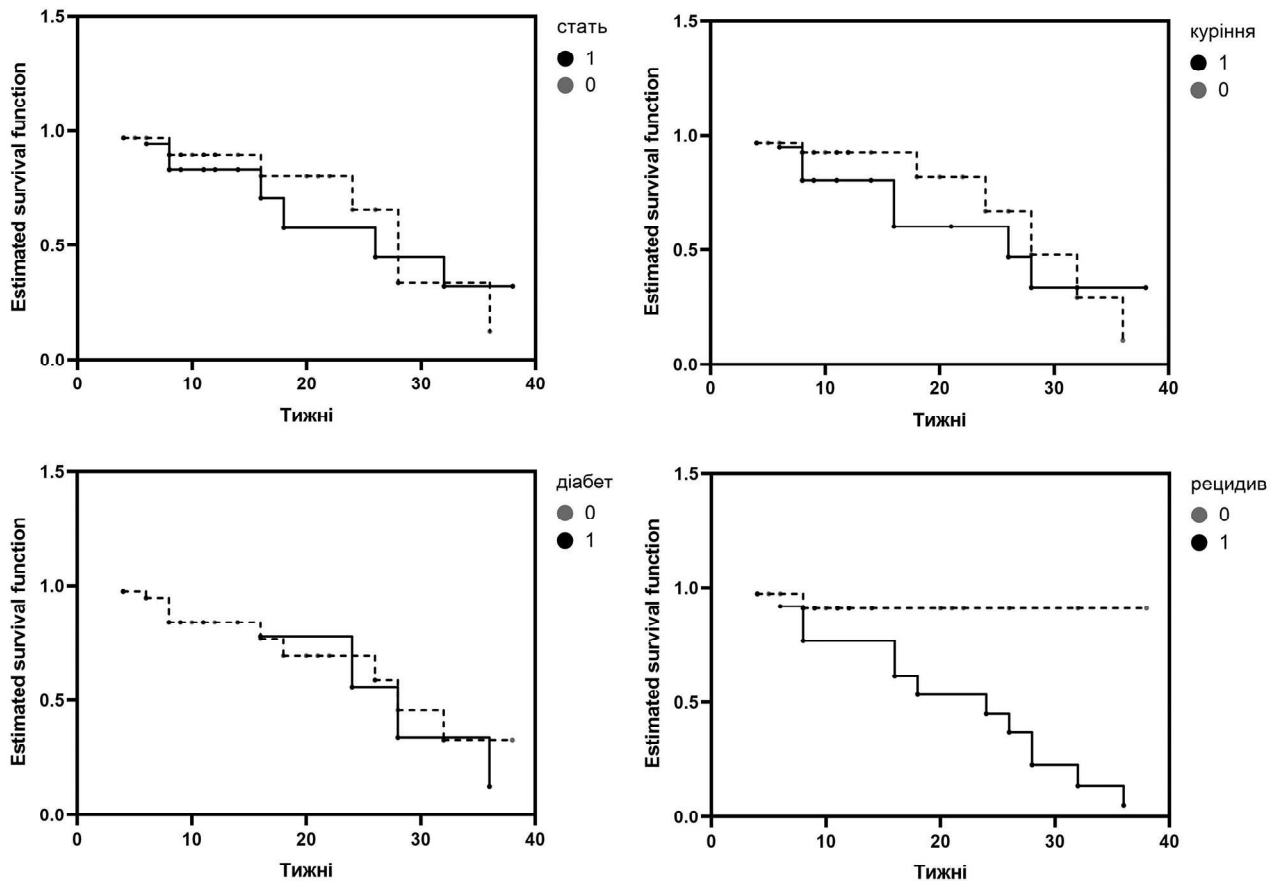


Рис. 6. Криві Каплана-Мейєра за чотирма категорійними ознаками

через перенавантаженість працівників відділу медичної статистики ми не отримали бажаної інформації для аналізу. Відсутність кооперативної співпраці між різними ланками статистики (офіційної, відомчої статистики, науково-дослідницькими проектами тощо) породжує інформаційний голод, викривлення реальних даних, а також гальмує науково-дослідницьку роботу.

Для побудови функції виживаності методом пропорційних небезпек Кокса автором використані безособові реальні дані 50-ти онкохворих пацієнтів регіонального онкоцентру, з яких 70% — цензурованих. Вихідні дані — це виписки з карток історії хвороби кожного пацієнта. Їх можна узагальнити в дві групи:

— Неперервні показники (вік пацієнта, лейкоцити в крові та кров'яний тиск);

— Категорійні показники (стать, куріння, діабет, стадія, на якій виявлено пухлину, стадія захворювання, операбельність, метод лікування та наявність рецидиву).

Категорійні змінні було закодовано:

- стать (1-чоловіки/0-жінки);
- куріння (1-палить/0-не палить);
- діабет (1-має діабет/0-не має діабету);
- стадія, на якій виявлено пухлину (1-перша/2-друга/3-третя/4-четверта);
- стадія захворювання в даний час (1-перша/2-друга/3-третя/4-четверта);
- метод лікування (1-операція/2-хіміотерапія/3-опромінення).
- операбельність (1-операбельна пухлина/0-неоперабельна);
- наявність рецидивів (1-зафіксовано рецидив/0-не було рецидивів);

Середній вік пацієнтів становив 49 років, наймолодшому було 28 років, найстаршому — 74 роки. Із 50 хворих було 36% чоловіків (18 осіб) та 64% — жінки (32 особи). Серед пацієнтів було 20 осіб (40%), котрі палять та 9 осіб (18%), що страждають на цукровий діабет. У

12 пацієнтів (24%) стався рецидив, що в подальшому призвів до летального випадку.

В ході дослідження автором побудовано криві виживаності Каплана-Мейєра за статтю, курінням, діабетом та наявністю рецидиву, рис. 6.

Для порівняння істотності відмінностей між двома кривими виживаності перевіряється нульова гіпотеза, що криві виживаності в групах є однаковими. Застосовують різні способи: тест Логранка, тест Гехана — Вілкоксона, тест Мантеля — Кокса та інші. Тест Логранка вважається найбільш придатним та є найбільш виживаним, табл. 1.

Як свідчать результати тесту Логранка виживаність пацієнтів не залежить від статі, куріння пацієнтів чи такого супутнього захворювання, як діабет. Однак, Всесвітня організація охорони здоров'я переконує, що до 40% випадків захворювання на рак можна відвернути, уникаючи відомих канцерогенів, таких, як тютюновий дим.

Результати тесту за категорійною ознакою "рецидив" ( $p=0,0009$  що менше за критичне значення 0,05) підтверджують істотність відмінностей для двох груп пацієнтів: ті, що пережили рецидив та ті, які його не зазнали. Таким чином рецидив суттєво впливає на виживаність пацієнтів.

Прикрим фактом було те, що у 14 пацієнтів виявили пухлину лише на четвертій стадії захворювання, що призвело до летального наслідку для восьми із 14 осіб (можливо, пацієнти звернулися запізно, чи був швидкоплинний розвиток хвороби — наразі невідомо). У трьох пацієнтів із 50 виявили пухлину на першій стадії захворювання, у 23 хворих — на другій стадії захворювання та у 10 — на третій стадії захворювання. У трьох пацієнтів із 50 пухлина була неоперабельною: у двох осіб виявили пухлину на четвертій стадії захворювання та в одного пацієнта на другій стадії захворювання. Онкологи називають ефективний спосіб боротьби з поширенням раку — це вчасна діагностика. Однак, українці дуже часто нехтують цим найпростішим способом.

**Таблиця 1. Результати тесту Логранка**

| Категорійна ознака  | Значення<br><i>F-test statistic</i> | Значення<br><i>p</i> |
|---------------------|-------------------------------------|----------------------|
| Стать               | 0.17                                | 0,859                |
| Куріння             | 0.62                                | 0,516                |
| Діабет              | 0.06                                | 0,948                |
| Наявність рецидивів | 3.29                                | 0,0009               |

Джерело: розраховано автором у пакеті GraphPad Prism.

**Таблиця 2. Порівняння критеріїв придатності моделі за трьома методами**

| Метод            | AIC   | Partial log likelihood (LL) | Pseudo R squared |
|------------------|-------|-----------------------------|------------------|
| Exact method     | 56.20 | -25.10                      | 0.3398           |
| Efron's method   | 65.71 | -29.86                      | 0.3347           |
| Breslow's method | 68.04 | -31.02                      | 0.3141           |

**Таблиця 3. Результати глобального тесту**

| Статистичний тест    | Statistic | P value | P value summary |
|----------------------|-----------|---------|-----------------|
| Log-likelihood ratio | 20,76     | 0,0001  | ***             |
| Wald test            | 13,85     | 0,0031  | **              |
| Score test           | 17,61     | 0,0005  | ***             |

**Таблиця 4. Результати Type 3 Test**

| Ефект                   | Z      | P value | P value summary |
|-------------------------|--------|---------|-----------------|
| вік                     | 2,401  | 0,0163  | *               |
| рецидив [1]             | 3,330  | 0,0009  | ***             |
| лейкоцити               | 2,061  | 0,0393  | *               |
| Метод лікування [1,2]   | 2,110  | 0,0349  | *               |
| Метод лікування [2,3]   | 2,213  | 0,0269  | *               |
| Метод лікування [1,3]   | 1,351  | 0,1767  | ns              |
| Метод лікування [3]     | 0,8409 | 0,4004  | ns              |
| Метод лікування [1,2,3] | 2,415  | 0,0157  | *               |

В ході дослідження автором побудовано регресію Кокса в статистичному пакеті GraphPad Prism за трьома методами: точний метод та наближений методи: Ефрона й Бреслоу табл. 2.

Як бачимо, значення критеріїв придатності моделі найкращі для точного методу, це пояснюється невеликим обсягом вибірки та наявністю лише восьми зв'язків. Результати перевірки глобального тесту відхиляють нульову гіпотезу та доводять придатність обраної моделі, табл. 3. Значення коефіцієнта конкордантності достатньо високе (0,81) і також характеризує високу надійність моделі.

За результатами тесту перевірки статистичної значущості серед всіх змінних найбільш статистично значущими виявилися такі:

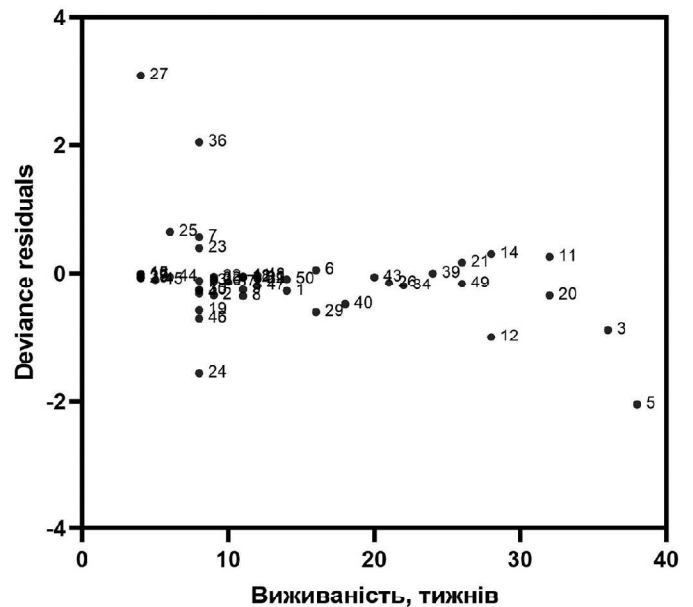
- наявність рецидиву;
- вік пацієнта;
- обсяг лейкоцитів в крові.

Показник "метод лікування" не потрапив до статистично значущих. Скоріше за все, це пояснюється тим, що метод лікування налічує 6 комбінацій (рівнів):

- 1 — операція — 9 осіб;
- 1,2 — операція та хіміотерапія — 22 особи;
- 1,3 — операція та опромінення — 11 осіб;
- 2,3 — хіміотерапія та опромінення — 2 особи;

**Таблиця 5. Результати аналізу регресії Кокса на основі точного методу**

| Коваріата | Коефіцієнт регресії (Parameter estimate) | Нижня межа 95% інтервалу (Lower 95% CI) | Верхня межа 95% інтервалу (Upper 95% CI) | Коефіцієнт ризику (Hazard ratio) | Нижня межа 95% інтервалу (Lower 95% CI) | Верхня межа 95% інтервалу (Upper 95% CI) | Статистична значущість (p value) |
|-----------|------------------------------------------|-----------------------------------------|------------------------------------------|----------------------------------|-----------------------------------------|------------------------------------------|----------------------------------|
| вік       | -0.068                                   | -0,135                                  | -0.006                                   | <b>0.934</b>                     | 0.874                                   | 0.995                                    | 0.0358                           |
| рецидив   | 3.790                                    | 1.936                                   | 6.162                                    | <b>44.27</b>                     | 6.93                                    | 474.4                                    | 0.0003                           |
| лейкоцити | -0.235                                   | -0.475                                  | -0.021                                   | <b>0.790</b>                     | 0.622                                   | 0.979                                    | 0.0393                           |



**Рис. 7. Залишки відхилень (deviance residual)**

3 — опромінення — 2 особи;  
1,2,3 — операція, хіміотерапія та опромінення — 4 особи.

В залежності від низки чинників (операбельна пухлина чи ні, наявність супутніх захворювань тощо) до пацієнтів було застосовано різні методи лікування, в тому числі комбіновані. Метод лікування "операція" задано, як референсний рівень. Результати тесту Type 3 Test для кожного ефекту наведено в табл. 4.

Результати тесту свідчать, що саме застосування комбінованих методів лікування (операція та хіміотерапія; хіміотерапія та опромінення; операція, хіміотерапія та опромінення) суттєво впливають на виживаність пацієнтів. Найбільш вагомим фактором для прогнозування виживаності є наявність рецидивів.

Розраховані коефіцієнти регресії, коефіцієнти небезпеки та їх 95-ти відсоткові інтервали на основі точного методу обрахунку представлені в табл. 5. Статистичний пакет обробки й аналізу даних GraphPad Prism обчислює profile likelihood CI, що вважаються більш надійним, ніж інтервали, обчислені методом Вальда.

Результати аналізу свідчать, що зі збільшенням лейкоцитів в крові онкохворого на одиницю вимірювання ймовірність настання "критичної" події для пацієнтів зростає у 0,8 рази, а з віком — збільшується, практично, еквівалентно (в 0,934 рази).

У тих, хто поборов онкозахворювання є високий ризик розвитку ще одного злоякісного новоутворення, серцево-судинних захворювань, діабету і остеопорозу. Рецидив, це свого роду, негативний індикатор. Так, у пацієнтів, що пережили рецидив, ймовірність настання "критичної" події у 44 рази вища, ніж у тих пацієнтів, котрі його не зазнали. Слід звернути увагу на ширину 95-% інтервалу, в залежності від низки індивідуальних та зовнішніх чинників ризик померти для осіб, що зазнали рецидиву хвороби, збільшується в 7—474 рази.

Візуалізовані залишки відхилень представлено на рис. 7. Великі абсолютні значення залишків (наприклад, як у пацієнта під номером 27 — 2,861) вказують на не-

типовий випадок, тобто ця особа померла раніше, ніж очікувалося. Це була жінка 37 років, яка не палила, не мала діабету, не зазнала рецидиву. Хворобу було виявлено на другій стадії захворювання, пухлина була операбельна — операцію проведено. Однак вона померла, проживши лише чотири тижня.

Також на графіку залишків спостерігається певна тенденція, що, можливо, пояснюється значною часткою цензурованості даних (70%).

## ВИСНОВКИ

Поєднання непараметричної техніки Каплана-Мейєра та напівпараметричної регресії Кокса має сенс у дослідженнях та прогнозуваннях виживаності онкохворих пацієнтів. Математична формалізація моделі регресії пропорційних ризиків Кокса найкраще реалізується на основі точного методу обрахунку, за умови невеликого обсягу вибірки та мінімальної кількості зав'язків. Частка цензурованих значень (більше 25%) має суттєвий вплив на візуалізацію тренду на графіках залишків.

В результаті проведеного аналізу на реальних даних встановлено, що найбільш істотним фактором, що впливав на виживаність серед 50 онкохворих пацієнтів був рецидив. Рівень ризику для онкохворих, що зазнали рецидиву, склав 44. Більшість пацієнтів, у котрих виявили захворювання на четвертій стадії, зазнали летального наслідку. Встановлено, що ймовірність виживаності зростає при використанні саме комбінованих методів лікування. Візуалізація залишків відхилень дозволила виявити нетипові викиди.

## Література:

1. Голубова Г.В. Криві виживаності Каплана — Мейєра: 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.
2. Machin D., Cheung Y., Palmer M. Survival Analysis: A Practical Approach. — 2nd Ed. — New York, 2006.
3. Petrie A., Sabin C. Medical Statistics at a Glance. — Oxford, 2005.
4. Kleinbaum David G., Klein M. Survival Analysis: A Self-Learning Text. Third Edition. URL: uop.edu.pk/ocontents/survival-analysis-self-learning-book.pdf
5. 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
6. 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
7. 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
8. Федоренко З.П., Гулак Л.О., Горох Є.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.
9. Meyloma Dataset. URL: https://v8doc.sas.com/sashtml/stat/chap49/sect39.htm
10. 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).

11. Ahmad T., Munir A., Bhatti S.H., Aftab M., Raza M.A. (2017) Survival analysis of heart failure patients: A case study. PLoS ONE 12(7): e0181001. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0181001

12. Rossi dataset. URL: https://github.com/CamDavidsonPilon/lifelines/blob/master/lifelines/datasets/rossi.csv

13. John Fox Cox Proportional-Hazards Regression for Survival Data, 2008 URL: https://socialsciences.mcmaster.ca/jfox/Books/Companion-1E/appendix-cox-regression.pdf

## References:

1. Holubova, H.V. (2021), "Kaplan — Meyer survival curves: simulation technique", Bulletin of the National Academy of Statistics, Accounting and Audit, vol. 3—4, pp. 15—22. https://doi.org/10.31767/nasoa.3-4-2021.02.
2. Machin, D. and Cheung, Y. (2006), Palmer M. Survival Analysis: A Practical Approach, 2nd ed., New York, USA.
3. Petrie, A. and Sabin, C. (2005), Medical Statistics at a Glance, Oxford, UK.
4. Kleinbaum, D. G. and Klein, M. (2012), "Survival Analysis: A Self-Learning Text", Third Edition, available at: uop.edu.pk/ocontents/survival-analysis-self-learning-book.pdf (Accessed 12 Feb 2022). Retrieved from
5. Kovtun, N. V., Motuziuk, I. M. and R. Ganzha, O. (2018), "Using Cox Regression to Forecast the Survival of Women with Multiple Malignant Neoplasms", Statystyka Ukrainy - Statistics of Ukraine, vol. 4, pp. 65—71. https://doi.org/10.31767/su.4(83)2018.04.08.
6. Rumyantsev, P. O., Sayenko, V. A., Rumyantseva, U. V. and Chekin, S.Yu. (2009), "Statistical methods for the analyses in clinical practice. Part 2. Survival analysis and multivariate statistics", Problemy Endokrinologii - Problems of Endocrinology, vol. 55 (6), pp. 48—56. https://doi.org/10.14341/probl200955648-56
7. Fedorenko, Z. P., Hulak, L. O., Mykhailovych, Yu. Y., Horokh, Ye. L., Ryzhov, A. Yu. and Sumkina, O. V. (2020), "Cancer in Ukraine, 2018-2019. Morbidity, mortality, indicators of the oncological service", National Institute of Cancer. Bulletin of the National Cancer Register of Ukraine, vol. 21.
8. Fedorenko, Z. P., Hulak, L. O., Horokh, E. L., Ryzhov, A. Yu., Sumkina, O. V., and Kutsenko, L. B. (2015), Zastosuvannya 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], Direct Line, Kyiv, Ukraine.
9. SAS Institute (1999), "Meyloma Dataset", available at: https://v8doc.sas.com/sashtml/stat/chap49/sect39.htm (Accessed 12 Feb 2022).
10. Blood (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, pp. 699—716. https://doi.org/10.1182/BLOOD.V21.6.699.699).
11. Ahmad, T, Munir, A, Bhatti, SH, Aftab, M and Raza, MA (2017), "Survival analysis of heart failure patients: A case study", PLoS ONE, vol. 12(7), e0181001. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0181001.
12. GitHub (2021), "Rossi dataset", available at: https://github.com/CamDavidsonPilon/lifelines/blob/master/lifelines/datasets/rossi.csv (Accessed 12 Feb 2022).
13. Fox, J. (2008), "Cox Proportional-Hazards Regression for Survival Data", available at: https://socialsciences.mcmaster.ca/jfox/Books/Companion-1E/appendix-cox-regression.pdf (Accessed 12 Feb 2022).

Стаття надійшла до редакції 22.02.2022 р.