



ศูนย์การศึกษาต่อเนื่องทางเภสัชศาสตร์
Center for Continuing Pharmaceutical Education

บทความวิชาการสำหรับการศึกษาต่อเนื่อง

รหัส 1015-1-000-001-05-2563

หน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่อง 3 หน่วยกิต

วันที่รับรองบทความ 14 พฤษภาคม พ.ศ.2563

วันที่หมดอายุ 13 พฤษภาคม พ.ศ.2564

เรื่อง

การวิเคราะห์ระยะปลอดเหตุการณ์สำหรับการศึกษาทางคลินิก

(Survival Analysis for Clinical Study)

ผู้เขียน

ภก.อ.ดร. ณัฐวุฒิ ลีลาภานก

วัตถุประสงค์

เพื่อให้เภสัชกรรู้จักสถิติที่ใช้วิเคราะห์ข้อมูลระยะปลอดเหตุการณ์สำหรับการศึกษาทางคลินิก และสามารถแปลผลการวิจัยที่ใช้สถิติดังกล่าวเพื่อวิเคราะห์ข้อมูลได้อย่างเหมาะสม

คำสำคัญ

ระยะปลอดเหตุการณ์, survival analysis, Kaplan-Meier estimator, cox proportional hazard

ชื่อเรื่อง การวิเคราะห์ระยะปลอดเหตุการณ์สำหรับการศึกษาทาง คลินิก (Survival Analysis for Clinical Study)

ชื่อผู้แต่ง ภก.อ.ดร. ณัฐวุฒิ สีลาภน

สาขา เกษษกรรมปฏิบัติและการบริหาร

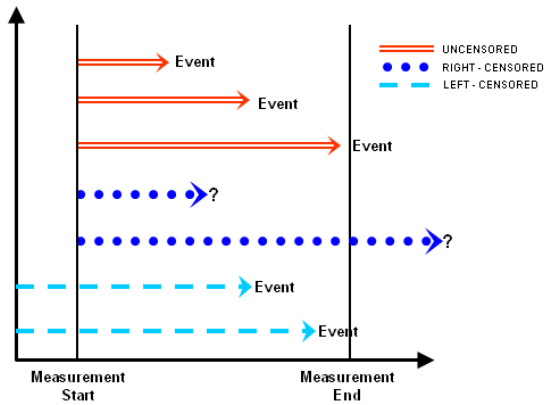
บทคัดย่อ

การวิเคราะห์ระยะปลอดเหตุการณ์ (Survival analysis) คือการวิเคราะห์ข้อมูลที่ประกอบด้วยข้อมูลประเภทของเหตุการณ์ (event) และระยะเวลาจากจุดเริ่มต้นจนถึงเหตุการณ์ (time to event) โดยนำข้อมูลที่ไม่ทราบว่าจะเกิดเหตุการณ์ขึ้นหรือไม่ (censored) มาวิเคราะห์ด้วย ซึ่งภาวะไม่ทราบข้อมูลดังกล่าวเกิดขึ้นได้ทั้งทางซ้ายมือ (left censoring) หรือขวามือ (right censoring) ของเส้นระยะเวลา วิธีการวิเคราะห์ข้อมูลประเภทนี้นิยมใช้ Kaplan-Meier estimator แสดงข้อมูลในรูปกราฟ โดยผู้อ่านงานวิจัยจะทราบระยะเวลาปลอดเหตุการณ์และอัตราปลอดเหตุการณ์จาก Kaplan-Meier estimator ได้ ในกรณีที่มี Kaplan-Meier estimator มากกว่า 2 เส้นและต้องการเปรียบเทียบความแตกต่างนิยมใช้ Cox-proportional hazard model วิเคราะห์ข้อมูล

เนื้อหา

การวิเคราะห์ระยะปลอดเหตุการณ์ (Survival analysis) คือการวิเคราะห์ข้อมูลทางสถิติ โดยข้อมูลดังกล่าวเป็นข้อมูลระยะเวลาของการเกิดหรือไม่เกิดเหตุการณ์ ซึ่งข้อมูลประเภทนี้บอกข้อมูล 2 อย่างคือ 1) ประเภทของเหตุการณ์ (event) ที่เกิด สามารถแบ่งได้เป็น 3 ประเภทหลัก คือ เกิดเหตุการณ์ (event) ไม่เกิดเหตุการณ์ (no event)

หรือไม่ทราบว่าจะเกิดเหตุการณ์หรือไม่ (censor) และ 2) ระยะเวลาจากจุดเริ่มต้นจนถึงเหตุการณ์ (time to event) (รูปที่ 1)



รูปที่ 1: ระยะเวลาจากจุดเริ่มต้นจนถึงเหตุการณ์ (time to event) และภาวะไม่ทราบข้อมูลเหตุการณ์ (censoring) (รูปภาพจาก <http://datameetsmedia.com>)

ยกตัวอย่างเช่น หากต้องการศึกษาผลของตำรับยาต้านมะเร็ง 5-fluorouracil (5-FU) ในหนู โดยผู้ทดลองนำเซลล์มะเร็งฉีดเข้าไปในตัวยุ และต้องการทราบว่า 5-FU ในรูปแบบสารละลายฉีดหรือในรูปแบบเม็ดฝังที่มะเร็ง สามารถลดปริมาณเซลล์มะเร็งได้ดีกว่ากัน เหตุการณ์ที่ผู้ทดลองสนใจสามารถเป็นได้หลายกรณี เช่น หนูตายจากมะเร็ง หนูไม่มีเซลล์มะเร็งเหลืออยู่ หรือ หนูมีปริมาณเซลล์มะเร็งน้อยกว่าเกณฑ์ที่กำหนด สมมติให้ผู้ทดลองเลือกสิ่งที่ต้องการศึกษา (outcome) เป็นการตายจากมะเร็ง ดังนั้นเหตุการณ์ (event) คือ การตายจากมะเร็ง และระยะเวลาจากจุดเริ่มต้นจนถึงเหตุการณ์ (time to event) คือ ระยะเวลาเริ่มการทดลองจนถึงเวลาที่หนูตายจากมะเร็ง ซึ่งหนูแต่ละตัวอาจตายจะมะเร็ง (event) หายจากมะเร็งเนื่องจากยามีประสิทธิภาพ (no event) หรืออาจไม่ทราบว่าหนูตายจากมะเร็งหรือไม่ (censor) เพราะหนูตายเพราะอาการข้างเคียงของยา ตายจากการวางยาสลบผิดวิธี หนูตายเพราะถูกการุณยฆาตเนื่องจากสิ้นสุดระยะเวลาการทดลองแล้ว เป็นต้น

จากตัวอย่างข้างต้น ภาวะไม่ทราบข้อมูลเหตุการณ์ (censoring) เกิดขึ้นทางด้านขวาของเส้นระยะเวลา เรียกว่า right censoring มีเหตุผลหลายประการที่ทำให้เกิดภาวะไม่ทราบข้อมูลเหตุการณ์ทางด้านขวา เช่น ในกรณีที่เหตุการณ์คือ หายจากโรค ภาวะไม่ทราบข้อมูลเหตุการณ์ทางด้านขวาอาจเกิดมาจากผู้ป่วยถอนตัว (withdrawal) หรือหายไปจากการศึกษา (lost to follow-up) ผู้ป่วยเสียชีวิตหรือระยะเวลาศึกษาสิ้นสุดลงด้วยสาเหตุใดก็ตาม (เหตุการณ์อาจเกิดขึ้นหลังจบการศึกษาไปแล้วเมื่อไหร่ก็ได้ ไม่มีใครทราบ) (รูปที่ 1) การวิเคราะห์ระยะปลอดเหตุการณ์ทำให้วิเคราะห์ข้อมูลที่เริ่มต้นไม่เท่ากันได้ในทางปฏิบัติ เช่น การศึกษามะเร็งในผู้ป่วย ผู้ป่วยทุกรายไม่ได้เริ่มเป็นมะเร็งพร้อมกัน เป็นไปได้ว่าผู้ป่วยบางรายอาจเป็นมะเร็งมานานก่อนจะตรวจพบ ในกรณีนี้ผู้ศึกษาไม่ทราบระยะเวลาที่แท้จริงว่าผู้ป่วยเป็นมะเร็งมานานเท่าไรก่อนจะตรวจพบ เรียกว่า left censoring เนื่องจากภาวะไม่ทราบข้อมูลเหตุการณ์เกิดขึ้นทางด้านซ้ายของเส้นระยะเวลา (รูปที่ 1)

ดังอธิบายเรื่องภาวะไม่ทราบข้อมูลเหตุการณ์ การวิเคราะห์ข้อมูลที่มีระยะปลอดเหตุการณ์ (survival data) จึงต้องใช้การวิเคราะห์ระยะปลอดเหตุการณ์ (survival analysis) เพื่อลดอคติ (bias) ที่เกิดขึ้นจากภาวะไม่ทราบข้อมูลเหตุการณ์ ยกตัวอย่างข้อมูลระยะเวลาจากเริ่มการทดลองในผู้ป่วยที่ได้รับยาเคมีบำบัด 2 ชนิด จนถึงเวลาที่ผู้ป่วยเสียชีวิต หากเปรียบเทียบค่าเฉลี่ย (mean) หรือมัธยฐาน (median) ของระยะเวลาตั้งแต่เริ่มรักษาจนผู้ป่วยเสียชีวิต ผู้วิจัยจะต้องตัดสินใจว่าจะนำข้อมูลผู้ป่วยที่ไม่ทราบว่าเสียชีวิตหรือไม่ (censor) มาวิเคราะห์ร่วมด้วยหรือตัดข้อมูลดังกล่าวออกจากการ

วิเคราะห์ เช่น หากการศึกษาติดตามผู้ป่วยทุก 6 เดือน และผู้ป่วยหายไปจากการทดลองเมื่อเดือนที่ 12 ของการรักษา การตัดข้อมูลผู้ป่วยที่หายไปจากการศึกษาคือไม่ได้ใช้ประโยชน์จากข้อมูลเนื่องจากเราทราบว่าผู้ป่วยรายนี้มีชีวิตอยู่อย่างน้อย 6 เดือน หลังการรักษา ในขณะที่เดียวกันหากรวมข้อมูลผู้ป่วยที่หายไปจากการศึกษาเข้าไปด้วยเท่ากับว่าผู้วิจัยสมมติ (assume) ว่าผู้ป่วยที่หายไปจากการทดลองเสียชีวิตเมื่อรับยาไปแล้ว 1 ปี (ซึ่งในความเป็นจริงผู้ป่วยอาจหายจากมะเร็งจึงไม่ได้กลับมาได้รับการรักษาต่อ) ดังนั้นการเปรียบเทียบค่าเฉลี่ยหรือมัธยฐานของระยะเวลาตั้งแต่เริ่มรักษาจนผู้ป่วยเสียชีวิตจึงไม่เหมาะสม โดยเฉพาะอย่างยิ่งถ้ามีภาวะไม่ทราบข้อมูลเหตุการณ์

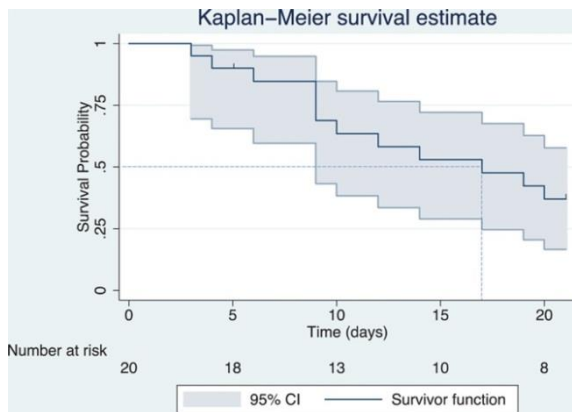
ลักษณะหนึ่งที่พบได้ในข้อมูลระยะปลอดเหตุการณ์คือ ข้อมูลขาดตอน (truncation) ซึ่งสามารถเกิดได้ทั้งทางซ้ายมือ (เกิดขึ้นก่อนเริ่มต้นสังเกตการณ์หรือเริ่มการศึกษา) และขวามือ (เกิดขึ้นหลังสิ้นสุดการสังเกตการณ์หรือการศึกษา) ของเส้นเวลา ตัวอย่างของข้อมูลขาดตอนด้านซ้าย เช่น การศึกษาโรคทางพันธุกรรมในไมโตคอนเดรีย ในผู้ป่วยผู้ใหญ่ แต่ทางระบาดวิทยาแล้วผู้ป่วยโดยมากจะเสียชีวิตตั้งแต่ยังเป็นเด็ก ทำให้ผู้ป่วยที่เกิดเหตุการณ์ (เสียชีวิต) ไปแล้วขาดตอนเข้าร่วมการทดลองไม่ได้ กล่าวได้ว่าข้อมูลขาดตอนทางด้านซ้ายเกิดจากผู้ป่วยเข้าร่วมการศึกษาเข้าไป (delayed entry) ในกรณีนี้จะทราบแต่ระยะเวลาตั้งแต่เข้าร่วมการศึกษาจนถึงระยะเวลาเกิดเหตุการณ์ (time to event) เฉพาะในผู้ป่วยที่รอดชีวิตมาเข้าร่วมการศึกษาเท่านั้น ในทางตรงข้ามข้อมูลขาดตอนทางด้านขวาเกิดจากการเลือกกลุ่มตัวอย่างที่เกิดเหตุการณ์แล้วทั้งหมด จึงพลาดโอกาส

ที่จะพิจารณาระยะเวลาเกิดเหตุการณ์ในกลุ่มตัวอย่างที่ยังเกิดเหตุการณ์ เช่น หากกลุ่มตัวอย่างคือผู้ป่วยมะเร็ง ผู้วิจัยเลือกเหตุการณ์เป็นการตาย และเลือกวิจัยโดยใช้ฐานข้อมูลผู้เสียชีวิต ผู้วิจัยจะไม่ทราบระยะเวลาตั้งแต่เข้าร่วมการศึกษาจนถึงระยะเวลาเกิดเหตุการณ์ (time to event) ในผู้ป่วยมะเร็งที่ยังรอดชีวิตอยู่ จะเห็นได้ว่าข้อมูลขาดตอนทำให้เกิดอคติขึ้นในงานวิจัยได้ ผู้วิจัยจึงต้องออกแบบอย่างระมัดระวัง และผู้อ่านงานวิจัยต้องประเมินภาวะข้อมูลขาดตอนได้

การวิเคราะห์ข้อมูลระยะปลอดเหตุการณ์ ใช้สถิติได้ 3 ประเภทใหญ่คือ 1) สถิติที่ไม่มีค่าพารามิเตอร์ (nonparametric statistics) เป็นสถิติที่ไม่มีการสมมติ (assumption) รูปแบบการกระจายตัวของข้อมูล กล่าวคือ ไม่สมมติว่าฟังก์ชันของระยะเวลาปลอดเหตุการณ์มีรูปแบบเฉพาะ เช่น เป็นเส้นตรง เส้นโค้ง และไม่สมมติว่าปัจจัยต่าง ๆ ที่ศึกษา (covariates) สัมพันธ์กับระยะเวลาปลอดเหตุการณ์ ตัวอย่างของการวิเคราะห์ เช่น Kaplan-Meier estimator และ log-rank test 2) สถิติกึ่งมีค่าพารามิเตอร์ (semiparametric statistics) ไม่สมมติว่าฟังก์ชันของระยะเวลาปลอดเหตุการณ์มีรูปแบบเฉพาะ แต่สมมติว่าปัจจัยต่าง ๆ ที่ศึกษา สัมพันธ์กับระยะเวลาปลอดเหตุการณ์ (หรือฟังก์ชันของระยะเวลาดังกล่าว) เช่น Cox proportional hazard model 3) สถิติมีค่าพารามิเตอร์ (parametric statistics) สมมติว่าฟังก์ชันของระยะเวลาปลอดเหตุการณ์มีรูปแบบเฉพาะ (เช่น เป็นเส้นโค้ง) และสมมติว่าปัจจัยต่าง ๆ ที่ศึกษา สัมพันธ์กับระยะเวลาปลอดเหตุการณ์

สถิติที่ไม่มีค่าพารามิเตอร์ที่ใช้บ่อย คือ Kaplan-Meier estimator ใช้ประมาณฟังก์ชันของข้อมูล

ระยะปลอดเหตุการณ์และแสดงในรูปแบบกราฟฟังก์ชันดังกล่าวเป็นค่าประมาณ (estimate) ความน่าจะเป็นที่เหตุการณ์ที่สนใจจะไม่เกิดขึ้นภายในระยะเวลาหนึ่ง ๆ (รูปที่ 2)

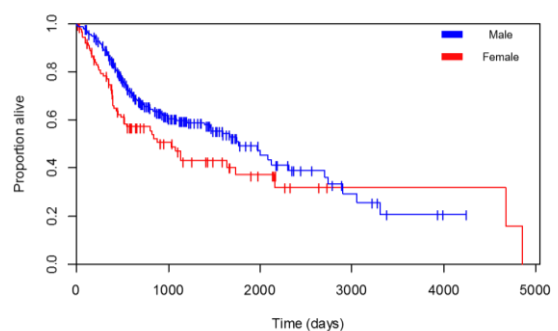


รูปที่ 2: เส้นสีเข้มแสดงฟังก์ชันของข้อมูลระยะปลอดเหตุการณ์ซึ่งประมาณฟังก์ชันด้วยวิธี Kaplan-Meier แถบสีอ่อนคือช่วงความเชื่อมั่นที่ร้อยละ (95% confidence interval) ข้อมูลในวันที่ 5 และ 21 มีขีดแสดงภาวะไม่ทราบข้อมูลเหตุการณ์ (censoring) แกน y แสดงความน่าจะเป็นของภาวะปลอดเหตุการณ์ (ความน่าจะเป็นที่ไม่เกิดเหตุการณ์) และแกน x คือระยะเวลาจากการศึกษาจนสิ้นสุดการศึกษา (Schober and Vetter 2018)

รายละเอียดของฟังก์ชันของข้อมูลระยะปลอดเหตุการณ์ดังบรรยายได้ภาพ ข้อมูลที่ได้จาก Kaplan-Meier survival estimate มีอยู่ 2 ค่า คือ ระยะเวลาปลอดเหตุการณ์ (แกน y) และอัตราปลอดเหตุการณ์ (รอดชีวิต) (แกน x) ในรูปที่ 2 จะเห็นเส้นประเริ่มที่แกน y ที่ความน่าจะเป็น 0.5 หากมาชนกับเส้นแสดงฟังก์ชันแล้วลากลงมาชนกับแกน x จะเป็นวันที่ 17 แสดงให้เห็นว่าค่ามัธยฐานการปลอดเหตุการณ์ (median survival time) คือ 17 วัน และหากลากเส้นที่แกน y จากวันที่ 10 ขึ้นไป

ชนกับเส้นแสดงฟังก์ชันแล้วลากเส้นไปชนกับแกน x จะเป็นค่าความน่าจะเป็นที่ 0.6 แสดงว่าอัตราปลอดเหตุการณ์ ภายใน 10 วัน (10-day survival rate) เป็นร้อยละ 60

การเปรียบเทียบ Kaplan-Meier estimator จำนวนมากกว่า 1 ฟังก์ชัน อาจทำได้อย่างหายา ๆ ด้วยการเปรียบเทียบระยะเวลาปลอดเหตุการณ์หรืออัตราการรอดชีวิต ซึ่งทั้ง 2 วิธีใช้ข้อมูลที่ระยะเวลาหนึ่งของฟังก์ชันเท่านั้น ในทางปฏิบัตินิยมใช้วิธีการทางสถิติไม่มีพารามิเตอร์ที่เรียกว่า log-rank test ซึ่งเปรียบเทียบความน่าจะเป็นที่จะเกิดเหตุการณ์ที่เวลาใด ๆ ซึ่งจะใช้ข้อมูลระยะเวลาจากทั้งฟังก์ชันสถิติดังกล่าว นิยมกำหนดค่าร้อยละความคลาดเคลื่อนประเภทที่ 1 ที่ร้อยละ 5 ($\alpha = 0.05$; แปลผลว่ามีนัยสำคัญที่ p-value < 0.05) สถิติ log-rank test มีข้อจำกัดคือมีกำลังต่ำหากฟังก์ชันของข้อมูลระยะปลอดเหตุการณ์มีส่วนที่ทับกันหรือมีจุดตัด (รูปที่ 3) นอกจากนี้ยังเป็นสถิติที่กำจัดผลรบกวนจากปัจจัยที่มีผลต่อระยะเวลาปลอดเหตุการณ์ (เช่น อายุ เพศ) ไม่ได้



รูปที่ 3: ฟังก์ชันของข้อมูลระยะปลอดเหตุการณ์ ตัดกันที่วัน 2,900 (รูปภาพจาก <https://stats.stackexchange.com>)

จากข้อจำกัดข้างต้น สถิติที่มีค่าพารามิเตอร์จึงถูกพัฒนาขึ้น โดยวิเคราะห์ข้อมูลอื่นที่คำนวณได้จาก

ฟังก์ชันของข้อมูลระยะปลอดเหตุการณ์ ซึ่งคือ อัตราการเกิดเหตุการณ์ในระยะเวลาหนึ่ง ๆ (hazard rate, failure rate, HR) ซึ่งสามารถมองได้คล้ายกับอัตราการเกิดเหตุการณ์ (relative risk, RR) ข้อแตกต่างคือ อัตราการเกิดเหตุการณ์พิจารณาในช่วงระยะเวลาตลอดทั้งการศึกษา (total time) แต่อัตราการเกิดเหตุการณ์ในระยะเวลาหนึ่ง ๆ พิจารณาระยะเวลาตั้งแต่เริ่มการศึกษาจนถึงระยะเวลาเกิดเหตุการณ์ (time to event) หรือสิ้นสุดการศึกษาขึ้นกับว่าระยะเวลาใดเกิดก่อน ฟังก์ชันของข้อมูลระยะปลอดเหตุการณ์ (survival function) และฟังก์ชันการเกิดเหตุการณ์ในระยะเวลาหนึ่ง (hazard function) สามารถแปลงกลับไปมาได้

สัดส่วนของอัตราการเกิดเหตุการณ์ในระยะเวลาหนึ่ง ๆ (HR) เรียกว่า hazard ratio ซึ่งเป็นสัดส่วนของ HR_2 ต่อ HR_1

- หากค่า hazard ratio มากกว่า 1 แปลว่าอัตราการเกิดเหตุการณ์ในระยะเวลาหนึ่ง ๆ ของกลุ่ม 2 มากกว่ากลุ่ม 1 หากค่า
- หากค่า hazard ratio เท่ากับ 1 แปลว่าอัตราการเกิดเหตุการณ์ในระยะเวลาหนึ่ง ๆ ของกลุ่ม 2 และกลุ่ม 1 เท่ากัน
- หากค่า hazard ratio น้อยกว่า 1 แปลว่าอัตราการเกิดเหตุการณ์ในระยะเวลาหนึ่ง ๆ ของกลุ่ม 2 น้อยกว่ากลุ่ม 1

ค่า hazard ratio มักรายงานคู่กับค่าความเชื่อมั่นที่ร้อยละ 95 (95% confidence interval) และ p-value โดยหาก p-value น้อยกว่า 0.05 และค่าความเชื่อมั่นที่ร้อยละ 95 ไม่ครอบคลุม 1 จะถือว่ามีนัยสำคัญทางสถิติ ยกตัวอย่างเช่น หาก $HR =$

0.32, $p = 0.001$ แปลว่าอัตราการเกิดเหตุการณ์ในระยะเวลาหนึ่ง ๆ ของกลุ่ม 2 น้อยกว่ากลุ่ม 1 อยู่ร้อยละ 68 ($1 - 0.32 = 0.68$)

Cox proportional hazard model สมมติว่าในเหตุการณ์หนึ่ง ๆ เช่น การตาย จะมีฟังก์ชันของอัตราการเกิดเหตุการณ์ในระยะเวลาหนึ่ง ๆ อยู่หนึ่งฟังก์ชันเป็นฟังก์ชันพื้นฐาน (baseline) และผู้ป่วยทุกรายมีฟังก์ชันของอัตราการเกิดเหตุการณ์ในระยะเวลาหนึ่ง ๆ เป็นจำนวนเท่าของฟังก์ชันพื้นฐาน (เช่น 1 เท่า หรือ 2 เท่า) ซึ่งเท่ากับการวิเคราะห์นี้สมมติว่าอัตราการเกิดเหตุการณ์ในระยะเวลาหนึ่ง ๆ (hazard rate) เป็นสัดส่วนกัน และมีค่าคงที่ตลอดระยะเวลา ดังนั้นผลของปัจจัยที่ศึกษา (เช่น เพศ อายุ) ก็จะถูกสมมติให้เท่าเดิมตลอดระยะเวลาเช่นกัน ข้อสมมติอื่น ๆ ที่กำหนด (ซึ่งสถิติที่ใช้วิเคราะห์ระยะปลอดเหตุการณ์ทุกชนิดมีข้อสมมตินี้หมด) เช่น ภาวะไม่ทราบข้อมูลเหตุการณ์สมมติว่าผู้ป่วยหายไปแบบสุ่ม และปัจจัยต่าง ๆ ที่ศึกษาสัมพันธ์กับค่า log ของอัตราการเกิดเหตุการณ์ในระยะเวลาหนึ่ง ๆ (log hazard) อย่างเป็นเส้นตรง สถิตินี้วิเคราะห์ฟังก์ชันของข้อมูลระยะปลอดเหตุการณ์มีส่วนที่ทับกันหรือมีจุดตัดได้และยังกำจัดผลรบกวนจากปัจจัยที่มีผลต่อระยะเวลาปลอดเหตุการณ์ (เช่น อายุ เพศ) ได้ จึงเป็นสถิติที่นิยมใช้วิเคราะห์ข้อมูลและพบอย่างแพร่หลายในเอกสารวิชาการ

สถิติมีค่าพารามิเตอร์สมมติว่าฟังก์ชันของระยะเวลาปลอดเหตุการณ์มีรูปแบบเฉพาะ ซึ่งการสมมติรูปแบบของฟังก์ชันต้องใช้สถิติประเมินว่ารูปแบบเหมาะสมหรือไม่ อย่างไรก็ตามสถิติมีค่าพารามิเตอร์มีข้อดีคือ กำลังการวิเคราะห์ทางสถิติสูงกว่าสถิติไม่มีค่าพารามิเตอร์ และสามารถ

ทำนายอัตราเกิดเหตุการณ์หลังจกระยะเวลา
การศึกษาไปแล้วได้

บทสรุป

เภสัชกรควรเข้าใจความสำคัญของการเลือกใช้การ
วิเคราะห์ระยะปลอดเหตุการณ์เพื่อวิเคราะห์ข้อมูล
ระยะปลอดเหตุการณ์ และสามารถอธิบายวิธีการ
แปลผล Kaplan-Meier estimator และ hazard
ratio ได้

เอกสารอ้างอิง

1. Hazra, A., and Gogtay, N. 2017.
Biostatistics Series Module 9: Survival
Analysis. Indian Journal of Dermatology.
62(3): 251–257.
2. Kartsonaki, C. 2016. Survival Analysis.
Diagnostic Histopathology. 22(7): 263-270.
3. Schober, P., and Vetter, T.R. 2018.
Survival Analysis and Interpretation of Time-
to-Event Data: The Tortoise and the Hare.
Anesthesia & Analgesia. 127(3): 792–798.
4. Singh, R. and Mukhopadhyay, K. 2011.
Survival Analysis in Clinical Trials: Basics
and Must Know Areas. Perspective in
Clinical Research. 2(4): 145–148.
5. Zwiener, I., Blettner, M., and Hommel, G.
2011. Survival Analysis. Deutsches Ärzteblatt
International. 108(10): 163–169.

