



Chi square - test

χ^2 - test

Ζιντζαράς Ηλίας, M.Sc., Ph.D.

*Καθηγητής Βιομαθηματικών-Βιομετρίας
Εργαστήριο Βιομαθηματικών
Τμήμα Ιατρικής
Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας*

*Institute for Clinical Research and Health Policy Studies
Tufts University School of Medicine
Boston, MA, USA*

*Θεόδωρος Μπρότσης, MSc, PhD Candidate
Ακαδημαϊκός Υπότροφος
(<http://biomath.med.uth.gr>)
Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας
Email: tprotsis@uth.gr*



Πότε;

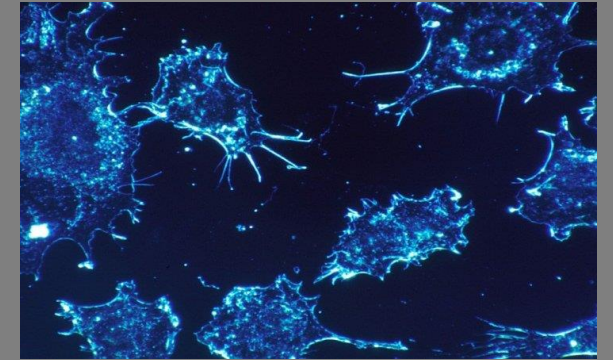
- Για να ελέγξουμε τη σχέση μεταξύ **δύο ποιοτικών δυαδικών μεταβλητών** που μπορούν να διαταχθούν σε έναν 2x2 πίνακα συχνοτήτων (συνάφειας) χρησιμοποιούμε το χ^2 – test
- Ο έλεγχος αυτός είναι ισοδύναμος με τον έλεγχο της διαφοράς δύο ποσοστών



Προϋποθέσεις εφαρμογής

- Τυχαίο δείγμα και ανεξαρτησία των παρατηρήσεων
- Κανένα κελί με μηδενική τιμή
- Όλες οι αναμενόμενες τιμές των κελιών 2×2 πινάκων συνάφειας > 5 (διαφορετικά fisher's exact test)
- Το 80% των κελιών πινάκων $r \times c$ να έχουν αναμενόμενες τιμές > 5

Αποτελεσματικότητα νέας αντικαρκινικής μεθόδου





Πρόβλημα

Παράδειγμα

Σε μία κλινική μελέτη για να αξιολογήσουμε την αποτελεσματικότητα μίας νέας αντικαρκινικής μεθόδου (A) σε σχέση με μία παλιά (B), 501 ασθενείς χωρίσθηκαν τυχαία σε δύο ομάδες που αντιστοιχούν στις δύο μεθόδους. Από τους 257 ασθενείς που εφαρμόσθηκε η A, οι 41 απεβίωσαν και από τους 244 ασθενείς που εφαρμόσθηκε η μέθοδος B, οι 64 απεβίωσαν.

Ερωτήσεις:

Υπάρχει διαφορά στους δείκτες θνητότητας για τις δύο μεθόδους ή υπάρχει σχέση μεταξύ της μεθόδου και του αποτελέσματος;



Πίνακας συνάφειας

	Αποτέλεσμα		
Μέθοδος	Θάνατος (1)	Επιβίωση (2)	Σύνολο
A (1)	41	216	257
B (2)	64	180	244
Σύνολο	105	396	501



Chi square - test

Μέθοδος	Αποτέλεσμα		Σύνολο
	Θάνατος (1)	Επιβίωση (2)	
A (1)	41	216	257
B (2)	64	180	244
Σύνολο	105	396	501

Μπορούμε να εξετάσουμε αν η διαφορά μεταξύ των ποσοστών θνητότητας είναι σημαντική ή, ισοδύναμα, αν υπάρχει σχέση μεταξύ μεθόδου θεραπείας και αποτελέσματος χρησιμοποιώντας το

chi-square test (χ^2 -test)



Chi square - test

Μέθοδος	Αποτέλεσμα		Σύνολο
	Θάνατος (1)	Επιβίωση (2)	
A (1)	41	216	257
B (2)	64	180	244
Σύνολο	105	396	501

Το χ^2 -test συγκρίνει τις διαφορές μεταξύ των 4 παρατηρούμενων αριθμών στο παραπάνω πίνακα με τις αντίστοιχες αναμενόμενες **αν υποθέσουμε ότι η αποτελεσματικότητα των δύο μεθόδων θεραπείας είναι ακριβώς ίδια** (δηλ. έχουν το ίδιο ποσοστό θνητότητας).



Κοινή θνητότητα

	Αποτέλεσμα		
Μέθοδος	Θάνατος (1)	Επιβίωση (2)	Σύνολο
A (1)	41	216	257
B (2)	64	180	244
Σύνολο	105	396	501

Αν υποθέσουμε ότι οι δύο μέθοδοι ήταν ίδιες, τότε οι δείκτες θνητότητας για την A και B θα ήταν ίδιοι.

Ποια είναι η κοινή θνητότητα της A και B;



Συνολικός δείκτης θνητότητας

Μέθοδος	Αποτέλεσμα		Σύνολο
	Θάνατος (1)	Επιβίωση (2)	
A (1)	41	216	257
B (2)	64	180	244
Σύνολο	105	396	501

Η κοινή θνητότητα μπορεί να εκτιμηθεί από το συνολικό δείκτη θνητότητας (**105/501**).



Αναμενόμενες τιμές

Μέθοδος	Αποτέλεσμα		Σύνολο
	Θάνατος (1)	Επιβίωση (2)	
A (1)	41	216	257
B (2)	64	180	244
Σύνολο	105	396	501

- Αφού στην A έχουμε συνολικά 257 ασθενείς, ο αναμενόμενος αριθμός θανάτων για την A (όταν οι θνητότητες των A και B είναι ίδιες) είναι:
 $E_1 \text{ (expected)} = 257 \times (105 / 501) = 53.86$
- Όμοια ο αναμενόμενος αριθμός θανάτων για την B (όταν οι θνητότητες των A και B είναι ίδιες) είναι:
 $E_2 \text{ (expected)} = 244 \times (105 / 501) = 51.14$



Αναμενόμενες τιμές

Μέθοδος	Αποτέλεσμα		Σύνολο
	Θάνατος (1)	Επιβίωση (2)	
A (1)	41	216	257
B (2)	64	180	244
Σύνολο	105	396	501

- Αντίστοιχα για το ποσοστό επιβίωσης, αν υποθέσουμε ότι οι δύο μέθοδοι ήταν ίδιες, τότε τα ποσοστά επιβίωσης των A και B θα ήταν ίδια
- Συνεπώς, το κοινό ποσοστό επιβίωσης των A και B θα εκτιμούνταν από το συνολικό ποσοστό επιβίωσης (**396/501**)



Chi square - test

Μέθοδος	Αποτέλεσμα		Σύνολο
	Θάνατος (1)	Επιβίωση (2)	
A (1)	41	216	257
B (2)	64	180	244
Σύνολο	105	396	501

- Αφού στην A έχουμε συνολικά 257 ασθενείς, ο αναμενόμενος αριθμός επιβιωσάντων για την A (αν τα ποσοστά επιβίωσης των A και B ήταν ίδια) είναι:

$$E_3 (\text{expected}) = 257 \times (396 / 501) = 203.14$$

- Όμοια:

$$E_4 (\text{expected}) = 244 \times (396 / 501) = 192.86$$



Chi square - test

Μέθοδος	Αποτέλεσμα		Σύνολο
	Θάνατος (1)	Επιβίωση (2)	
A (1)	$O_1=41$ ($E_1=54$)	$O_3=216$ ($E_3=203$)	257
B (2)	$O_2=64$ ($E_2=51$)	$O_4=180$ ($E_4=193$)	244
Σύνολο	105	396	501

- Αν οι παρατηρούμενοι αριθμοί (observations) δεν διέφεραν από τους αντίστοιχους αναμενόμενους (expectations) τότε οι δύο μέθοδοι θα είχαν την ίδια αποτελεσματικότητα
- Σε αυτή την περίπτωση, όλες οι διαφορές O (observations) – E (expectations) θα ήταν μηδέν
- Όσο μεγαλύτερη η διαφορά μεταξύ των παρατηρούμενων αριθμών από τα αντίστοιχα αναμενόμενα τόσοι οι δύο μέθοδοι A και B διαφέρουν



Chi square - test

Μέθοδος	Αποτέλεσμα		Σύνολο
	Θάνατος (1)	Επιβίωση (2)	
A (1)	$O_1=41$ ($E_1=54$)	$O_3=216$ ($E_3=203$)	257
B (2)	$O_2=64$ ($E_2=51$)	$O_4=180$ ($E_4=193$)	244
Σύνολο	105	396	501

- Τότε η σύγκριση των παρατηρούμενων και των αναμενόμενων δίνεται από τη σχέση:
 $(O_1-E_1)+(O_2-E_2)+(O_3-E_3)+(O_4-E_4)=(41-54)+(64-51)+(216-203)+(180-193)$
- Και για να εξαλείψουμε τα αρνητικά πρόσημα, υψώνουμε στο τετράγωνο
 $(O_1-E_1)^2+(O_2-E_2)^2+(O_3-E_3)^2+(O_4-E_4)^2=(41-54)^2+(64-51)^2+(216-203)^2+(180-193)^2$
- Και υπολογίζουμε τις σχετικές διαφορές



Chi square - test

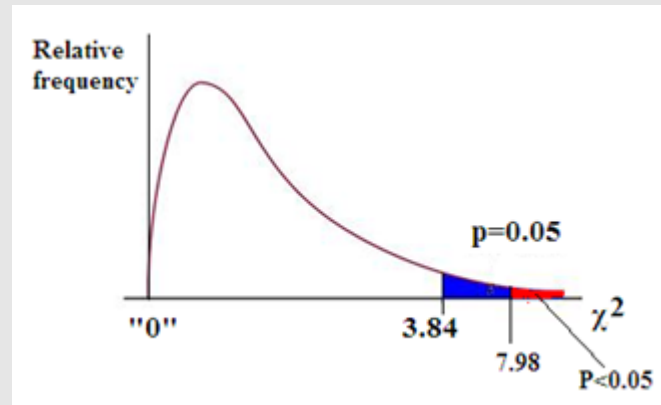
Μέθοδος	Αποτέλεσμα		Σύνολο
	Θάνατος (1)	Επιβίωση (2)	
A (1)	O ₁ =41 (E ₁ =54)	O ₃ =216 (E ₃ =203)	257
B (2)	O ₂ =64 (E ₂ =51)	O ₄ =180 (E ₄ =193)	244
Σύνολο	105	396	501

$$\begin{aligned} \chi^2 - test &= \frac{(O_1 - E_1)^2}{E_1} + \frac{(O_2 - E_2)^2}{E_2} + \frac{(O_3 - E_3)^2}{E_3} + \frac{(O_4 - E_4)^2}{E_4} = \\ &= \frac{(41 - 54)^2}{54} + \frac{(64 - 51)^2}{51} + \frac{(216 - 203)^2}{203} + \frac{(180 - 193)^2}{193} = 7.98 \end{aligned}$$



Chi square - Κατανομή

Αν επαναλάβουμε (προσομοιώσουμε) την μελέτη πάρα πολλές φορές (υποθέτοντας ότι δεν σχετίζονται οι μεταβλητές), υπολογίσουμε κάθε φορά την ποσότητα χ^2 και κατασκευάσουμε την κατανομή χ^2 τότε η κατανομή έχει την ακόλουθη μορφή:



Το σχήμα καθορίζεται από τους β. ε. = $(2-1) \times (2-1) = 1$

Το 5% σημείο της χ^2 κατανομής με 1 β. ε. είναι 3.84.



Σημεία κατανομής της χ^2 κατανομής

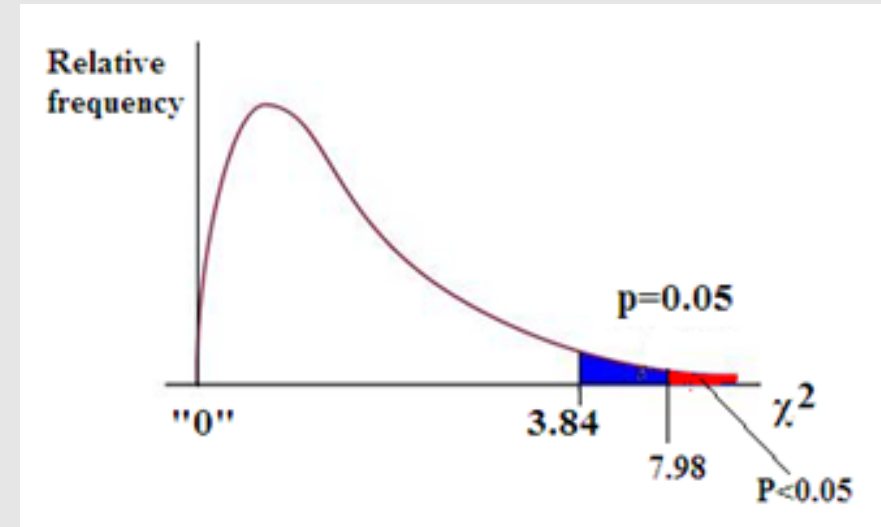
df	Percentage points of the chi-square distribution			
	p-value			
	0.1	0.05	0.025	0.01
1	2.71	3.84	5.02	6.63
2	4.61	5.99	7.38	9.21
3	6.25	7.81	9.35	11.34
4	7.78	9.49	11.14	13.28
5	9.24	11.07	12.83	15.09
6	10.64	12.59	14.45	16.81
7	12.02	14.07	16.01	18.48
8	13.36	15.51	17.53	20.09
9	14.68	16.92	19.02	21.67
10	15.99	18.31	20.48	23.21
11	17.28	19.68	21.92	24.72
12	18.55	21.03	23.34	26.22
13	19.81	22.36	24.74	27.69
14	21.06	23.68	26.12	29.14
15	22.31	25	27.49	30.58

16	23.54	26.3	28.85	32
17	24.77	27.59	30.19	33.41
18	25.99	28.87	31.53	34.81
19	27.2	30.14	32.85	36.19
20	28.41	31.41	34.17	37.57
21	29.62	32.67	35.48	38.93
22	30.81	33.92	36.78	40.29
23	32.01	35.17	38.08	41.64
24	33.2	36.42	39.36	42.98
25	34.38	37.65	40.65	44.31
26	35.56	38.89	41.92	45.64
27	36.74	40.11	43.19	46.96
28	37.92	41.34	44.46	48.28
29	39.09	42.56	45.72	49.59
30	40.26	43.77	46.98	50.89



Chi square - test

- Επειδή το 7.98 είναι μεγαλύτερο από το 5% σημείο της χ^2 κατανομής με 1 β.ε. (3.84) συμπεραίνουμε ότι η τιμή 7.98 δεν είναι τυπική τιμή της κατανομής (δηλ. δεν είναι μία τυχαία τιμή, είναι μία πραγματική τιμή)
- Τότε αναμένουμε ένα ποσοστό $p < 0.05$ ($p = 0.03$) από τα χ^2 - test που προσομοιώσαμε να είναι μεγαλύτερο από το 7.98



Εύρεση του 5% σημείου της χ^2 κατανομής για 1 df στο Excel

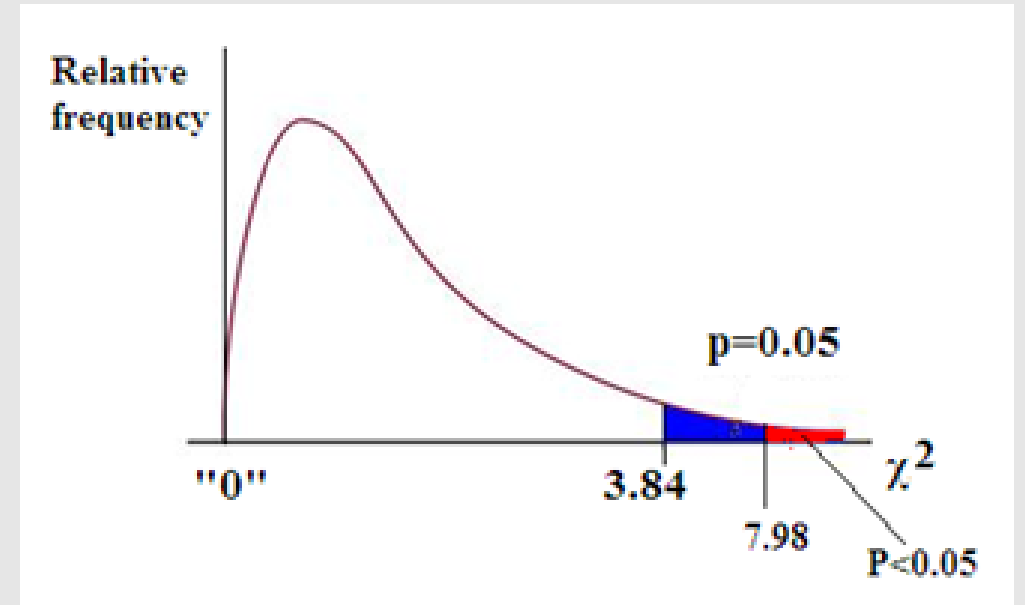
3.841459		
=CHISQ.INV.RT(0.05, 1)		



Συμπέρασμα

Συνεπώς, με σφάλμα $p < 0.05$ (ή $p = 0.03$) συμπεραίνουμε ότι

- Οι μέθοδοι A και B διαφέρουν ή
- Το αποτέλεσμα σχετίζεται με τη μέθοδο ή
- Ότι οι θνητότητες των δύο μεθόδων διαφέρουν





Odds ratio (λόγος αναλογιών)

Μέθοδος	Αποτέλεσμα		Σύνολο
	Θάνατος (1)	Επιβίωση (2)	
A (1)	41	216	257
B (2)	64	180	244
Σύνολο	105	396	501

- Έχουμε ήδη δείξει ότι υπάρχει σχέση μεταξύ θεραπείας και αποτελέσματος όμως μας ενδιαφέρει να βρούμε και το μέγεθος αυτής της σχέσης
- Το μέγεθος της σχέσης δίνεται από το **Odds Ratio (OR)**



Odds ratio (λόγος αναλογιών)

Μέθοδος	Αποτέλεσμα		Σύνολο
	Θάνατος (1)	Επιβίωση (2)	
A (1)	41	216	257
B (2)	64	180	244
Σύνολο	105	396	501

$$OR = \frac{\text{«πιθανότητα-αναλογία» θανάτου με την μέθοδο A}}{\text{«πιθανότητα-αναλογία» θανάτου με την μέθοδο B}}$$

$$OR = \frac{\frac{41}{216}}{\frac{64}{180}} = 0.53$$

Συνεπώς, υπάρχει σχεδόν $1/0.53=1.88$ φορές μεγαλύτερη πιθανότητα θανάτου με την μέθοδο B σε σχέση με την μέθοδο A



95% διάστημα εμπιστοσύνης του λόγου αναλογιών

Μέθοδος	Αποτέλεσμα		Σύνολο
	Θάνατος (1)	Επιβίωση (2)	
A (1)	41	216	257
B (2)	64	180	244
Σύνολο	105	396	501

Η σημαντικότητα του OR προσδιορίζεται από το 95% CI

Επειδή το SE¹ του OR δεν είναι γνωστό, βρίσκουμε πρώτα το 95% CI του $\ln(\text{OR})$:

$$(\ln(\text{OR}) - 1.96 * \text{SE}, \ln(\text{OR}) + 1.96 * \text{SE})$$

¹ Το OR έχει περιορισμένο κάτω όριο καθώς δεν μπορεί να είναι αρνητικό, αλλά απεριόριστο πάνω όριο, οπότε δεν παρουσιάζει συμμετρική κατανομή. Αντίθετα το \ln odds ratio μπορεί να πάρει οποιαδήποτε τιμή και έτσι έχει περίπου κανονική κατανομή.



95% διάστημα εμπιστοσύνης του λόγου αναλογιών

95% CI του $\ln(\text{OR})$

$(\ln(\text{OR}) - 1.96 * \text{SE}, \ln(\text{OR}) + 1.96 * \text{SE})$

Μέθοδος	Αποτέλεσμα		Σύνολο
	Θάνατος (1)	Επιβίωση (2)	
A (1)	41	216	257
B (2)	64	180	244
Σύνολο	105	396	501

Είναι $\ln(\text{OR}) = \ln(0.53) = -0.63$

και $\text{SE}(\ln(\text{OR})) = \sqrt{\frac{1}{216} + \frac{1}{41} + \frac{1}{180} + \frac{1}{64}} = 0.224$

Επομένως έχουμε: $(-0.63 - 1.96 * 0.224, -0.63 + 1.96 * 0.224) = (-1.07, -0.19)$

Οπότε, για να βρούμε το 95% CI του OR, αντι-λογαριθμίζουμε τα όρια του 95% CI του $\ln(\text{OR})$.



95% διάστημα εμπιστοσύνης του λόγου αναλογιών

- Συνεπώς, το 95% CI του OR είναι $(e^{-1.07}, e^{-0.19}) = (0.34, 0.83)$
- Επειδή το 1 δεν συμπεριλαμβάνεται στο 95% CI, συμπεραίνουμε ότι το OR είναι σημαντικό (δηλ. διαφορετικό από την μονάδα).
- Επομένως, υπάρχει αυξανόμενος κίνδυνος (διπλάσιος) θανάτου με την μέθοδο Β.

Μέθοδος	Αποτέλεσμα		Σύνολο
	Θάνατος (1)	Επιβίωση (2)	
A (1)	41	216	257
B (2)	64	180	244
Σύνολο	105	396	501

Παρατήρηση: Αν κάνω χρήση του $1/OR$, δηλ. $1/0.53=1.886$ θα πρέπει να προσαρμόσω κατάλληλα και το 95% CI. Στην περίπτωση αυτή το Lower limit γίνεται Upper limit με τιμή $1/0.34=2.906$ και το Upper Limit γίνεται Lower Limit με τιμή $1/0.83=1.207$, οπότε το 95% CI είναι (1.207, 2.906)