

Analiza preživetja

Farmakometrika 2011/2012, Spec.

Doc. dr. Igor Locatelli, mag. farm.

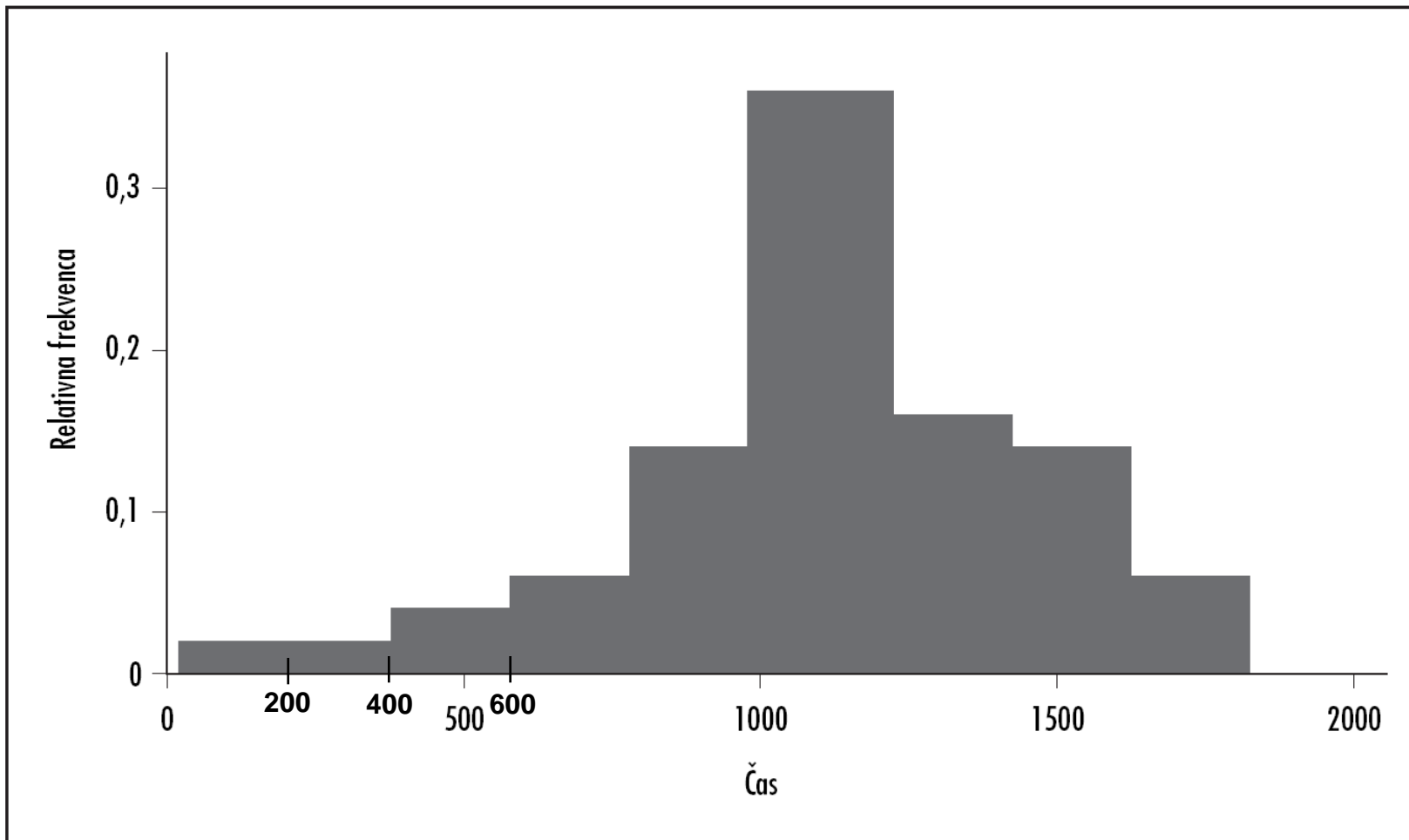
Ljubljana, 6. 3. 2012

Analiza preživetja

Survival analysis

- Proučevanje (modeliranje) časa do nekega dogodka (time to event data)
- Začetek?
 - Postavitev diagnoze, začetek zdravljenja z določenim zdravilom
- Dogodek?
 - Pojav smrti zaradi bolezni
 - Progresija bolezni (npr. večanje tumorja) - time to progression (TTP)
 - Trajanje remisije bolezni (delna in popolna remisija) - čas do relapsa
 - Pojav infekcij pri opečenih bolnikih
 - ...

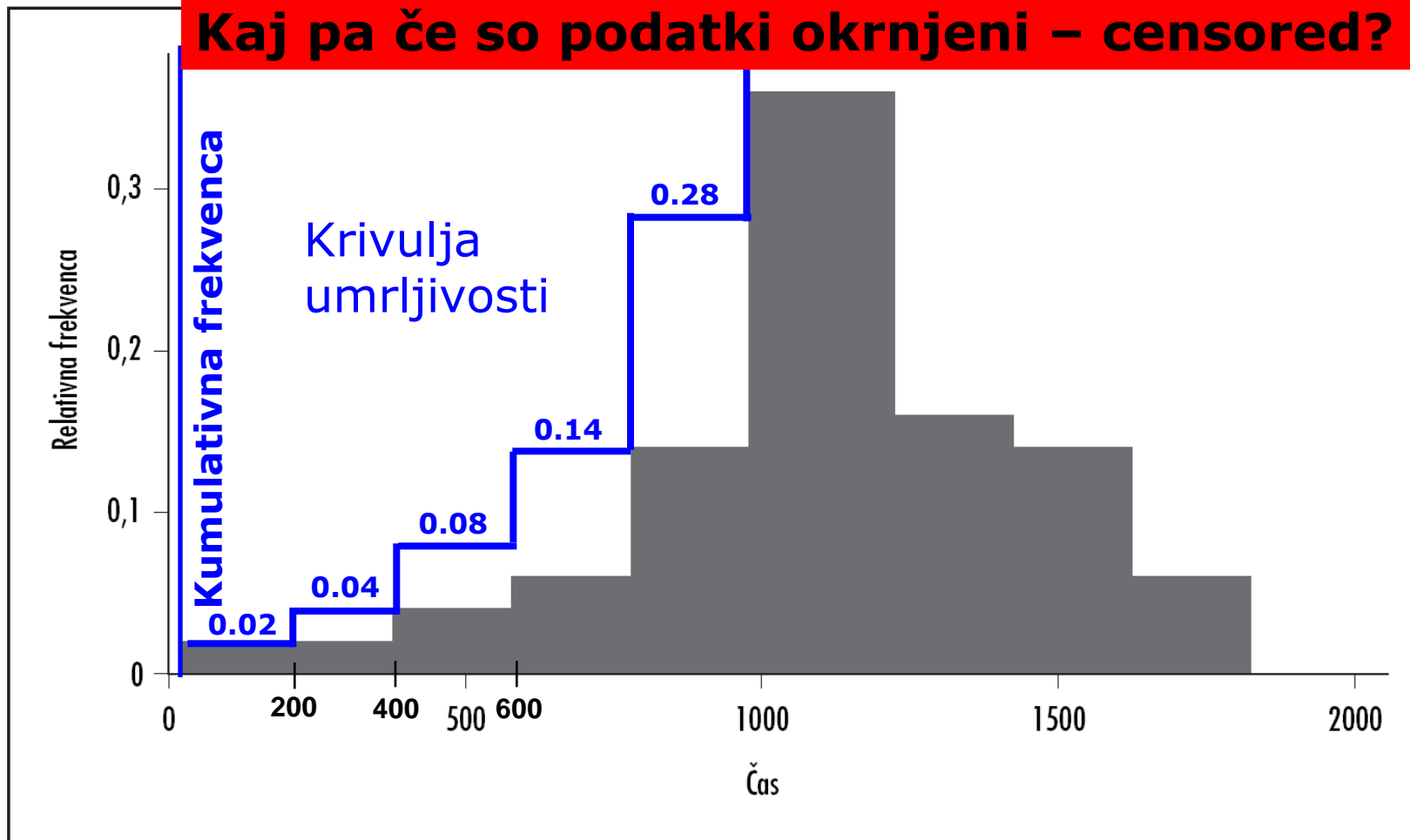
Čas preživetja



Slika 1. Histogram časov preživetja iz primera 1. $n=50$

Čas preživetja

Kaj pa če so podatki okrnjeni – censored?



Slika 1. Histogram časov preživetja iz primera 1. $n=50$

Krnjenje podatkov

Desno krnjenje:

- prekinitev študije in dogodek se še ni zgodil
- smrt zaradi drugih razlogov
- izgubljeno spremljanje bolnikov – lost to follow up
- prekinitev terapije zaradi neželenih učinkov - withdraws

Desno krnjenje tipa I

- Raziskava se zaključi po poprej določenem času

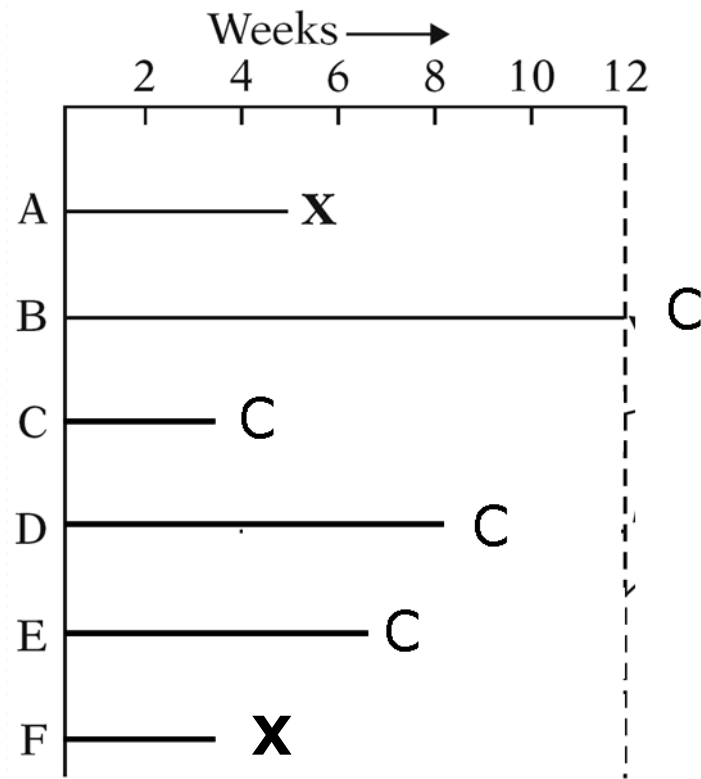
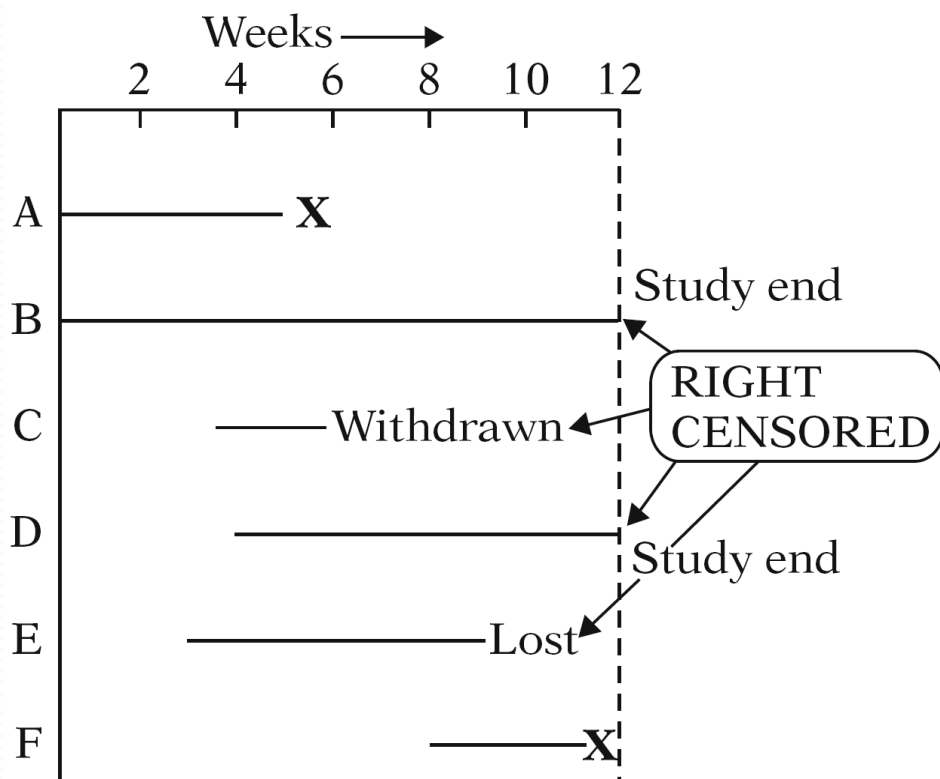
Desno krnjenje tipa II

- Raziskava se zaključi, ko poprej določen delež bolnikov doživi dogodek

Intervalno krnjenje (periodično spremljanje bolnika)

Krnjenje naj bo slučajno!

Desno krnjenje tipa I



A, B, C, D, E, F → 5, 12+, 3.5+, 8+, 6+, 3.5

Kaj pa grafični/tabelarični prikaz preživetja v odvisnosti od časa?

Izračun preživetja po Kaplan-Meierju $S_{KM}(t)$

$$S_{KM}(t) = \begin{cases} 1 & \text{if } t \leq t_1 \\ \prod_{t_i \leq t} \left[1 - \frac{d_i}{Y_i} \right] & \text{if } t_1 \leq t \end{cases}$$

123,144+, 238+, 310, 346+, 357+, 532+, 550+, 554+, 681, 753, 766, 828+, 852, 873+, 882, 920, 921, 940, 951+, 957, 964+, 973, 993+, 1021, 1028+ 1037, 1039+ 1053, 1065, 1077, 1107, 1147, 1148, 1167, 1172, 1192, 1196, 1198, 1254, 1301+ 1348, 1494, 1495, 1537, 1541, 1563, 1603, 1646, 1667.

Čas v dnevih	Izpostavljeni h tveganju	Y_i	S_{KM} Preživetje
123	50		0,9800
310	47		0,9591
681	41		0,9358
753	40		0,9124
766	39		0,8890
852	37		0,8649
882	35		0,8402
920	34		0,8155
921	33		0,7908
940	32		0,7661
957	30		0,7406

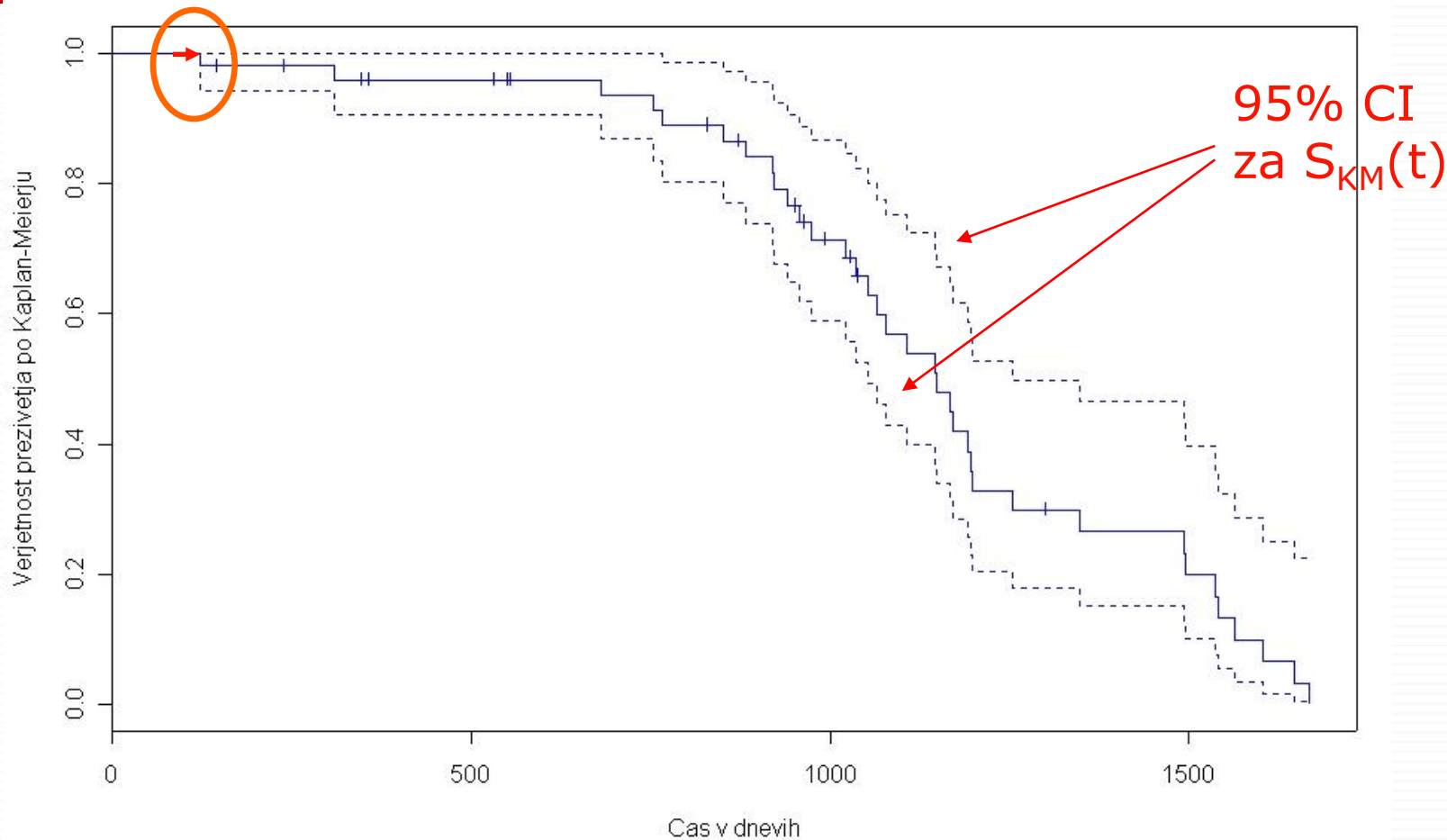
$$S_{KM}(123) = 1 - \frac{1}{50} = 0.9800$$

$$S_{KM}(310) = \left(1 - \frac{1}{50} \right) \cdot \left(1 - \frac{1}{47} \right)$$

$$S_{KM}(310) = 0.98 \cdot 0.9787 = 0.9591$$

$$S_{KM}(681) = 0.9591 \cdot \left(1 - \frac{1}{41} \right) = 0.9358$$

Izračun preživetja po Kaplan-Meierju $S_{KM}(t)$



Opredelitev časa preživetja s parametri

- Povprečni čas preživetja (*mean life*)

$$\mu = \int_0^{\infty} S(t) dt$$

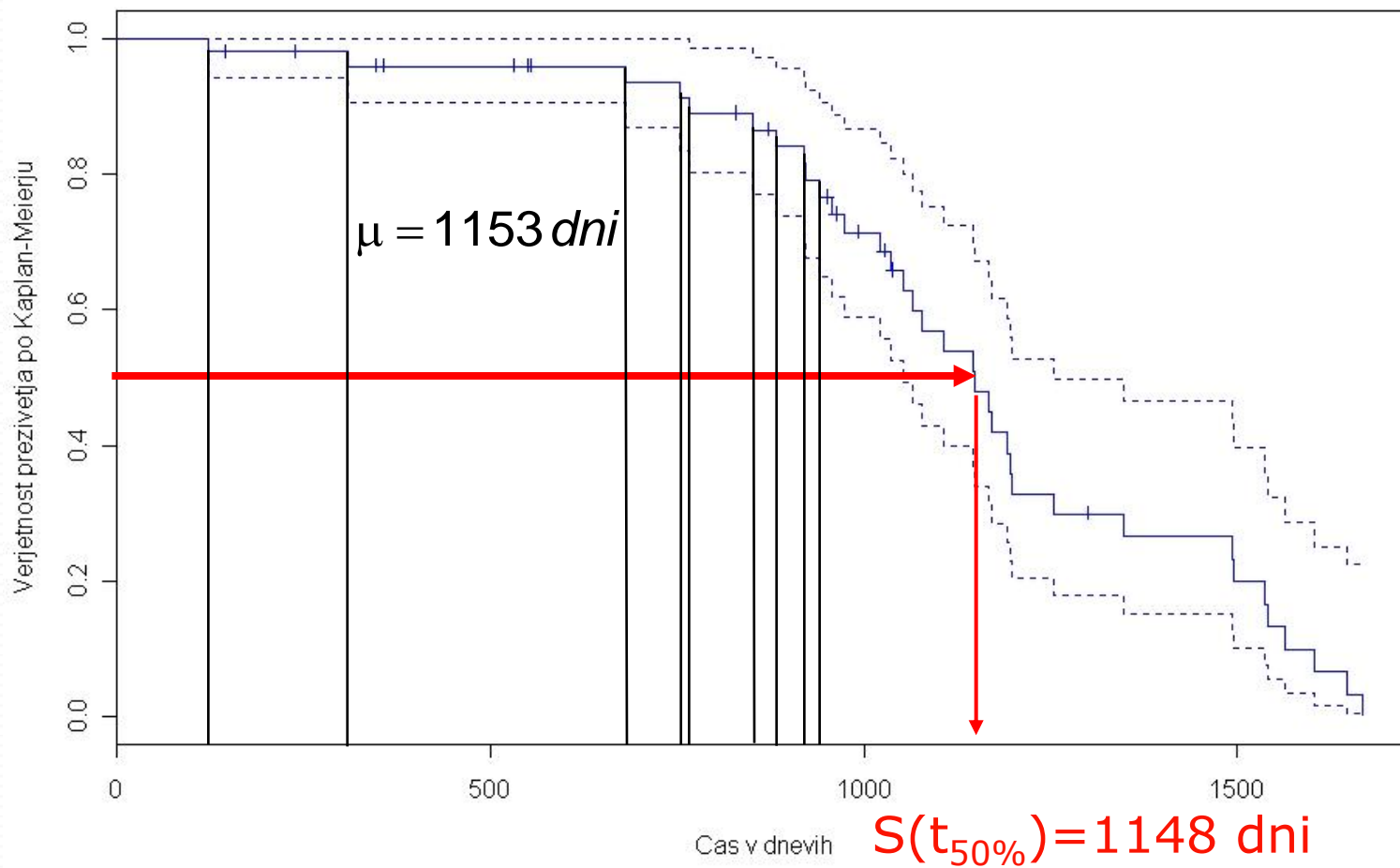
- *Mean residual lifetime at time t*
pričakovani srednji čas preživetja po določenem že preživetem času

$$mrl(t) = \frac{\int_t^{\infty} S(t) dt}{S(t)}$$

- Mediana časa preživetja (*median lifetime*)

$$S(t_{50\%}) = 0.5$$

Opredelitev časa preživetja s parametri



Primerjava krivulj preživetja za dve skupini

Log-rank test ali tudi Mantel-Cox test

Izračunamo Chi^2 statistiko (d.f.=1)

Primerjava skupnega (za obe skupini) opazovanega in skupnega pričakovanega števila dogodkov.

Parameter za primerjavo dveh krivulj preživetja: razmerje ogroženosti – HR (Hazard ratio)

Definicija. Relativna sprememba tveganja za pojav dogodka (smrt, progresija, relaps) v eni skupini v primerjavi z drugo (npr. zdravilo napram kontroli, moški napram ženski spol) ne glede na čas. Razmerje ogroženosti enako tekom celotne krivulje.

Log-rank test: Primer 1

Analiza preživetja za čas do ponovnega pojava ledvičnih kamnov.

1. Skupina bolnikov: Dieta z nizko vsebnostjo kalcija

2. Skupina bolnikov: Dieta z normalno vsebnostjo kalcija a majhno vsebnostjo soli in proteinov.

Naredimo časovne intervale (npr. na 10 mesecev)

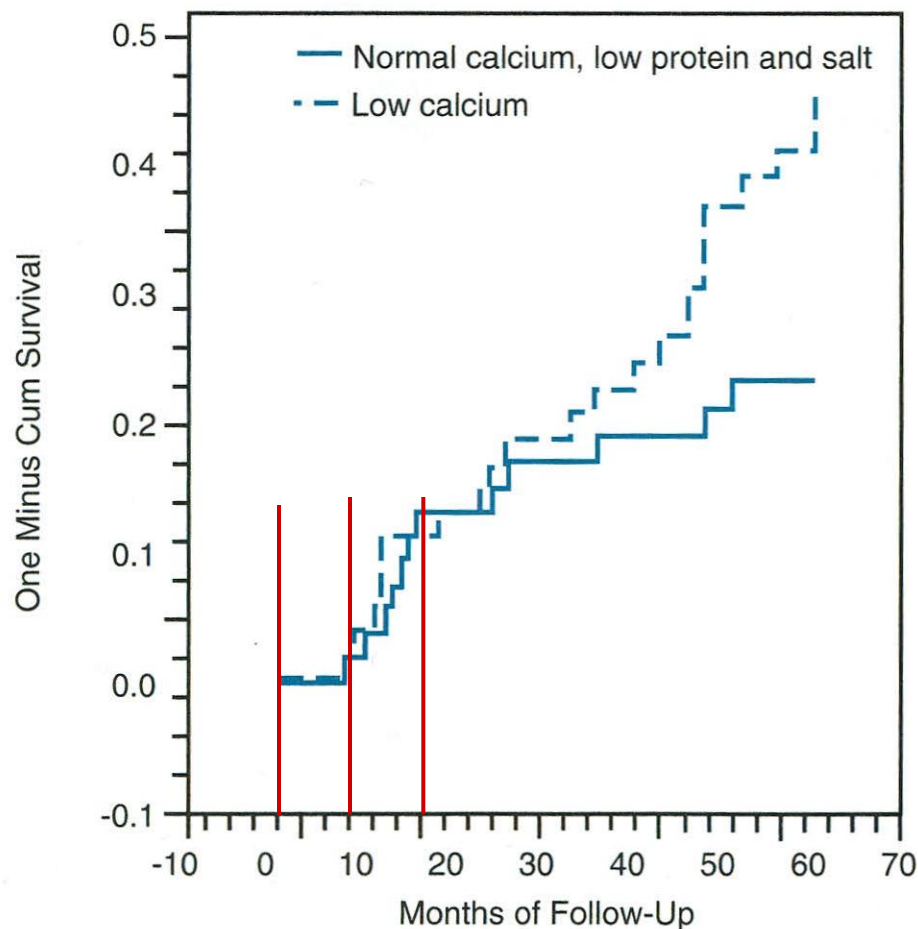


Figure 9-6. Kaplan-Meier survival curve for recurrence of stones. (Data, used with permission, from

Log-rank test: Primer 1

Table 9–8. Logrank statistic for survival.

Število opazovanih dogodkov (OO)

Time Period	Number of Patients at Risk			Number of Observed Occurrences		
	Group 1	Group 2	Total	Group 1	Group 2	Total
0–10	60	60	120	2	2	4
11–20	55	54	109	5	5	10
21–30	49	47	96	3	2	5
31–40	44	46	90	3	1	4
41–50	39	43	82	6	1	7
51–60	32	41	73	4	1	5
Totals				23	12	35

Število pričakovanih dogodkov (EO Expected occurrences)

Time:	Patients at Risk	Observed occurrences	Expected occurrences
0-10m			
Group 1	60	2	$4 \cdot (60/120) = 2$
Group 2	60	2	$4 \cdot (60/120) = 2$
Total	120	4	4

Log-rank test: Primer 1

Table 9–8. Logrank statistic for survival.

Število opazovanih dogodkov (OO)

Time Period	Number of Patients at Risk			Number of Observed Occurrences		
	Group 1	Group 2	Total	Group 1	Group 2	Total
0–10	60	60	120	2	2	4
11–20	55	54	109	5	5	10
21–30	49	47	96	3	2	5
31–40	44	46	90	3	1	4
41–50	39	43	82	6	1	7
51–60	32	41	73	4	1	5
Totals				23	12	35

Število pričakovanih dogodkov (EO Expected occurrences)

Time:	Patients at Risk	Observed occurrences	Expected occurrences
11-20m			
Group 1	55	5	$10 \cdot (55/109) = 5.046$
Group 2	54	5	$10 \cdot (54/109) = 4.954$
Total	109	10	10

Log-rank test: Primer 1

Table 9–8. Logrank statistic for survival.

Time Period	Number of Patients at Risk			Number of Observed Occurrences			Number of Expected Occurrences		
	Group 1	Group 2	Total	Group 1	Group 2	Total	Group 1	Group 2	Total
0–10	60	60	120	2	2	4	2	2	4
11–20	55	54	109	5	5	10	5.045872	4.954128	10
21–30	49	47	96	3	2	5	2.552083	2.447917	5
31–40	44	46	90	3	1	4	1.955556	2.044444	4
41–50	39	43	82	6	1	7	3.329268	3.670732	7
51–60	32	41	73	4	1	5	2.191781	2.808219	5
Totals				23	12	35	17.07456	17.92544	35

Calculations of the logrank statistic (Totals)

O-E	(O-E) ²	(O-E) ² /E	Sum
5.925440437	35.11084	2.056325	4.015041
-5.925440437	35.11084	1.958716	

← Experimentalni Chi²

Group 1: Low-calcium diet
Group 2: Normal-calcium, low-protein & salt diet

Tabelarični Chi² (d.f. = 1, α = 0.05) = 3.84

p < 0.05, krivulji sta različni

Log-rank test: Primer 1

□ Izračun razmerja ogroženosti:

Time Period	Number of Patients at Risk			Number of Observed Occurrences			Number of Expected Occurrences		
	Group 1	Group 2	Total	Group 1	Group 2	Total	Group 1	Group 2	Total
0-10	60	60	120	2	2	4	2	2	4
11-20	55	54	109	5	5	10	5.045872	4.954128	10
21-30	49	47	96	3	2	5	2.552083	2.447917	5
31-40	44	46	90	3	1	4	1.955556	2.044444	4
41-50	39	43	82	6	1	7	3.329268	3.670732	7
51-60	32	41	73	4	1	5	2.191781	2.808219	5
Totals				23	12	35	17.07456	17.92544	35

$$\text{HR (Skupina 1 proti Skupina 2)} = \frac{23/17.07}{12/17.92} = \frac{1.35}{0.67} = 2.01$$

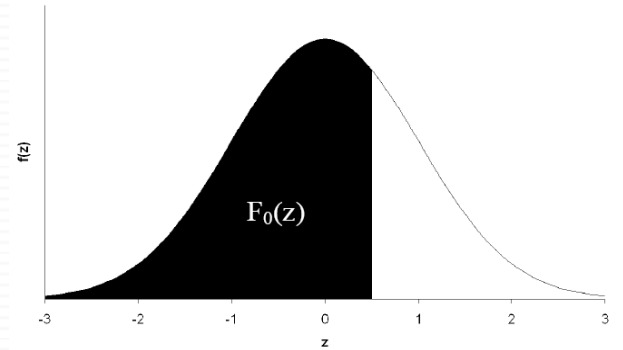
Tveganje za ponoven pojav ledvičnih kamnov je 2.01-krat večje pri bolnikih, ki so uživali hrano z nizko vsebnostjo kalcija, v primerjavi z bolniki, ki so uživali hrano z normalno vsebnostjo kalcija in nizko vsebnostjo soli ter proteinov.

Funkcija preživetja - $S(t)$ in funkcija ogroženosti ali hazard rate – $h(t)$

Funkcija preživetja:

$$S(t) = P(T > t) = 1 - F(t)$$

$$F(t) = \int_0^t f(t) dt \rightarrow S(t) = \int_t^{\infty} f(t) dt$$



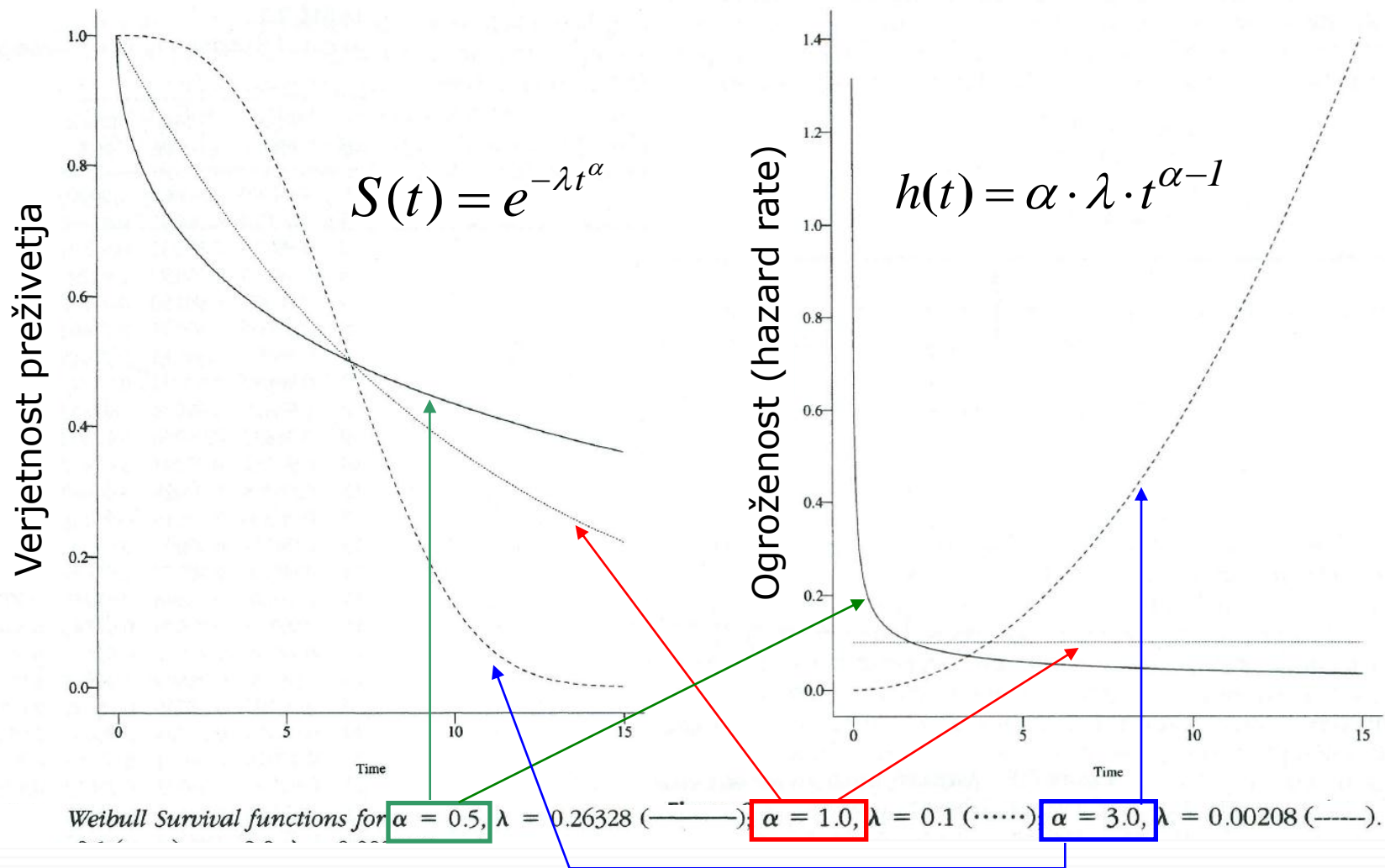
Funkcija ogroženosti – $h(t)$:

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

$$h(t) = \frac{f(t)}{S(t)}$$

$h(t)$ opisuje verjetnost, da bo smrt nastopila v naslednjem trenutku, če je oseba že preživela nek čas t .

Weibulove krivulje preživetja in ogroženost



Coxov regresijski model

Model sorazmernega tveganja

Cox proportional hazards model

Testiranje vpliva dejavnikov:

Spol: ženski spol ($Sp=1$), moški spol ($Sp=0$)

Starost: zvezna spremenljivka

$$h(t | Sp = \check{z}, St = 70) = h_0(t) \cdot e^{\beta_1 \times Sp + \beta_2 \times St}$$

$$\frac{h(t | spol = \check{z}; 1)}{h(t | spol = m; 0)} = \frac{h_0(t) \cdot e^{\beta_1 \times Sp=1} \cdot e^{\beta_2 \times Star=70}}{h_0(t) \cdot e^{\beta_1 \times Sp=0} \cdot e^{\beta_2 \times Star=70}} = e^{\beta_1} = HR$$

Although the hazard may vary with time, the assumption in proportional hazard models for survival analysis is that the hazard in one group is a constant proportion of the hazard in the other group. This proportion is the hazard ratio.

Primer: gefitinib vs. docetaksel

- Zdravljenje pljučnega raka (NSCLC)
- 3. faza kliničnih raziskav
- Vključeni raziskavi:
 - V-15-32 (n=489, napredujoča stopnja NSCLC z eno ali dvema neuspešima kemoterapijama)
 - INTEREST (n=1466, že zdravljena napredujoča stopnja NSCLC)
- Namen: potrditi neinferiornost gefitiniba

Kim ES, Hirsh V, Mok T, et. al.
Gefitinib versus docetaxel in previously treated non-small-cell lung cancer (INTEREST): a randomised phase III trial.
Lancet 372 (9652): 1809-18 (2008)

Maruyama R, Nishiwaki Y, Tamura T, et. al.
Phase III study, V-15-32, of gefitinib versus docetaxel in previously treated Japanese patients with non-small-cell lung cancer.
J Clin Oncol 26 (26): 4244-52 (2008)

NSCLC = non-small-cell lung cancer, nedrobnocelični rak pljuč

Različni načini opredeljevanja preživetja v onkologiji

Overall Survival (OS)

Overall survival is an indication of the proportion of people within a group who are expected to be alive after a specified time. It takes into account death due to any cause - both related and unrelated to the cancer.

Progression-Free Survival (PFS)

verjetnost, da se progresija bolezni ne zgodi

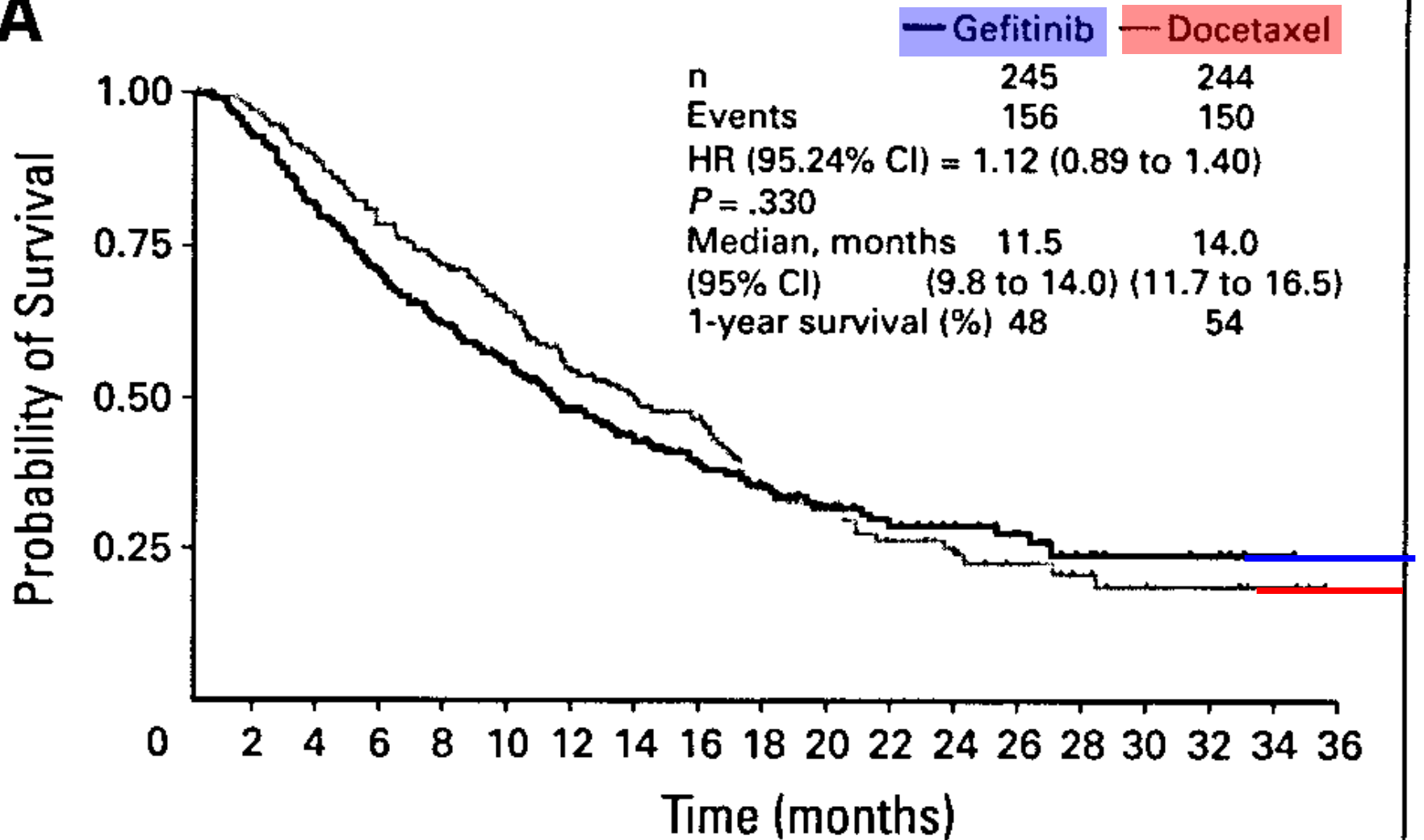
Progression-free survival measures the proportion of people among those treated for a cancer whose disease will remain stable (without signs of progression) at a specified time after treatment.

Raziskava V-15-32

- Intention to treat population (vključimo vse bolnike, ki so vstopili v raziskavo)
- Interim analysis
- Primarni cilj: celotno preživetje
 - Neinferiornost: zgornja meja interval zaupanja za $HR \leq 1.25$ za gefitinib vs. docetaksel (superiornost?)
- Sekundarni cilj: progression-free survival, time to treatment failure

Raziskava V-15-32

A



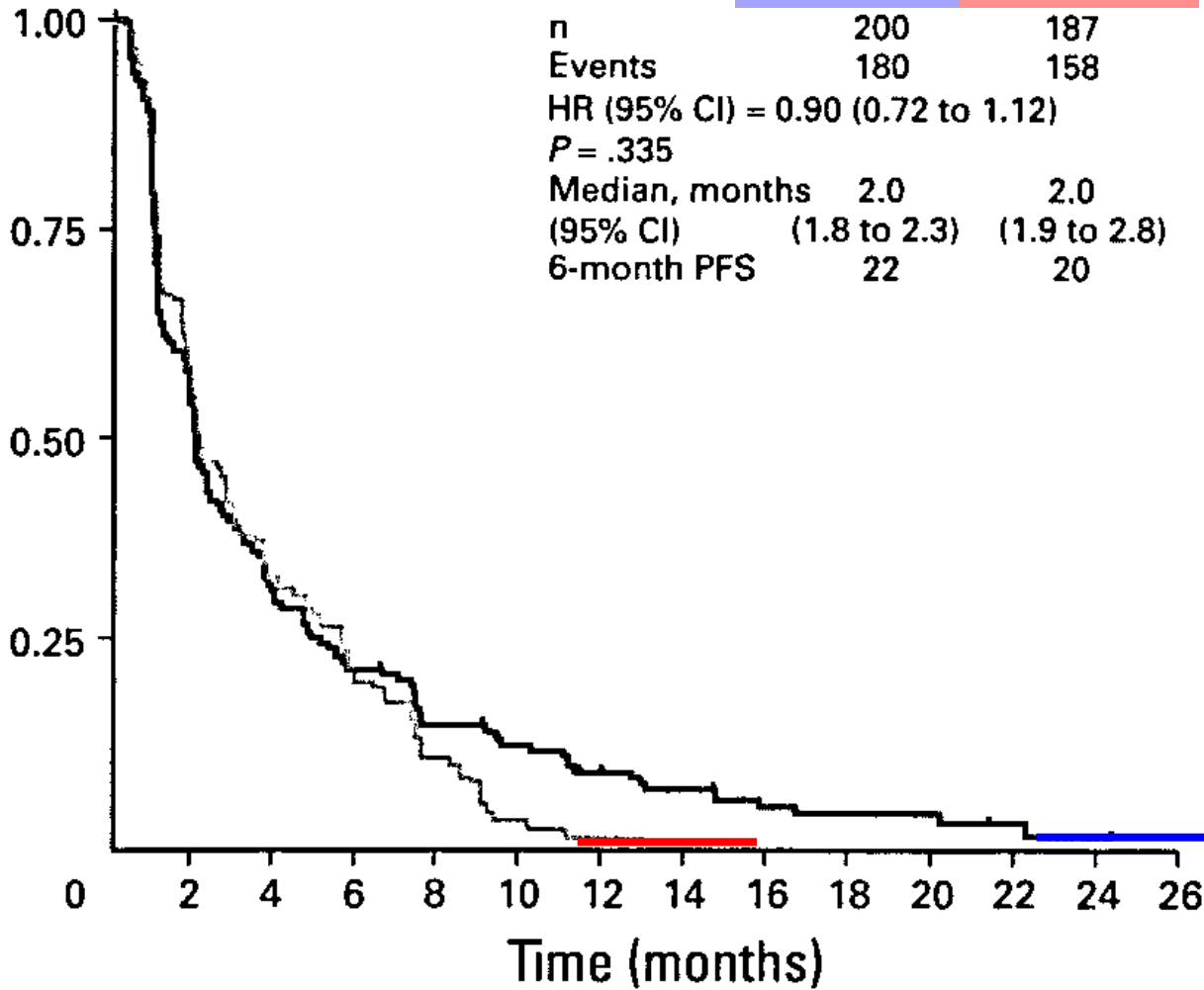
Patients at risk

Gefitinib	245	226	197	169	148	127	98	77	63	47	35	29	25	18	9	5	4	1	0
Docetaxel	244	233	214	189	173	140	105	87	69	44	35	25	18	14	10	7	6	3	0

Raziskava V-15-32

B

Probability of Progression-Free Survival

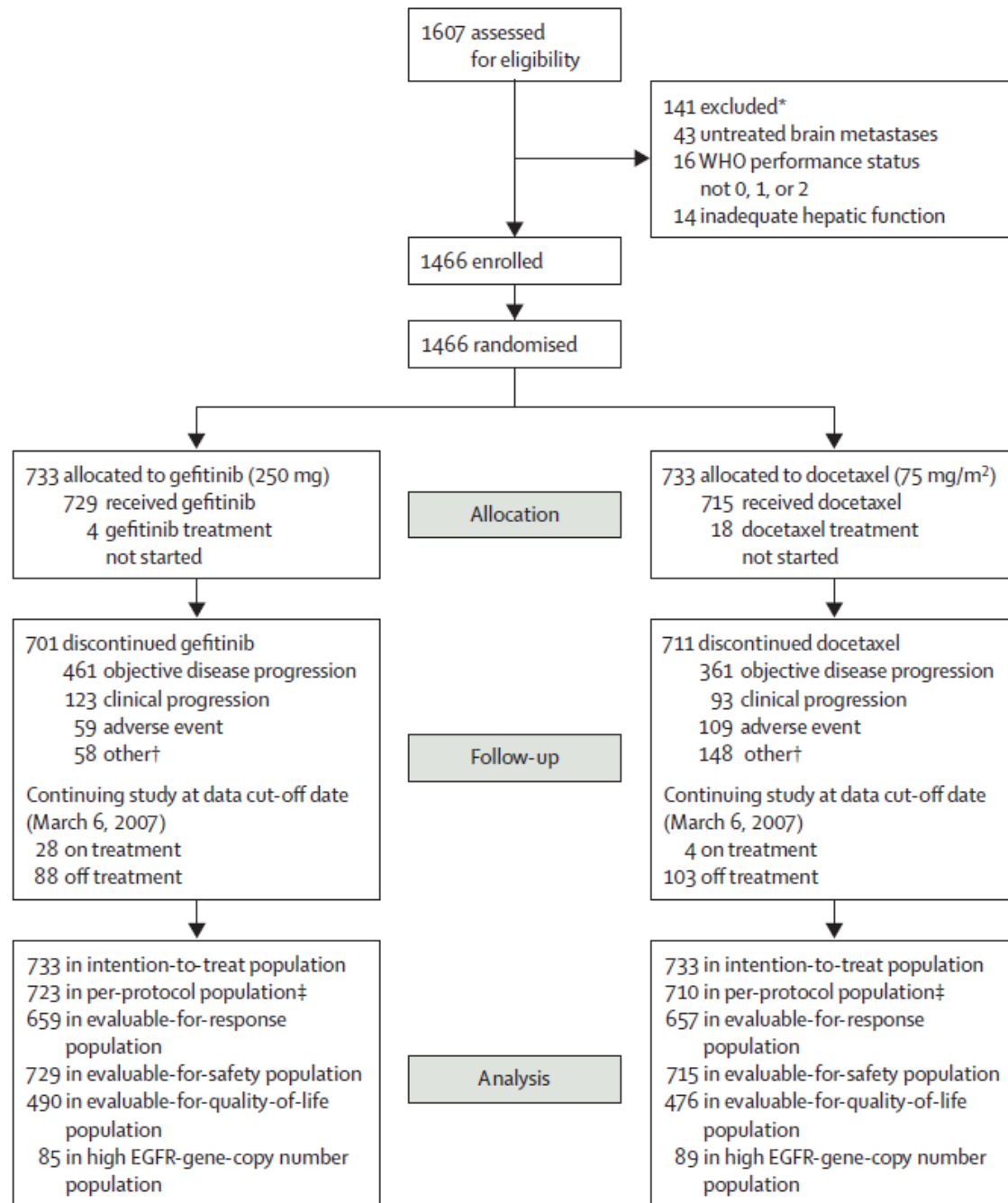


Patients at risk

Gefitinib	200	95	55	39	26	20	13	9	5	4	4	2	1	0
Docetaxel	187	86	45	25	13	3	1	0	0	0	0	0	0	0

Profil raziskave

Raziskava INTEREST

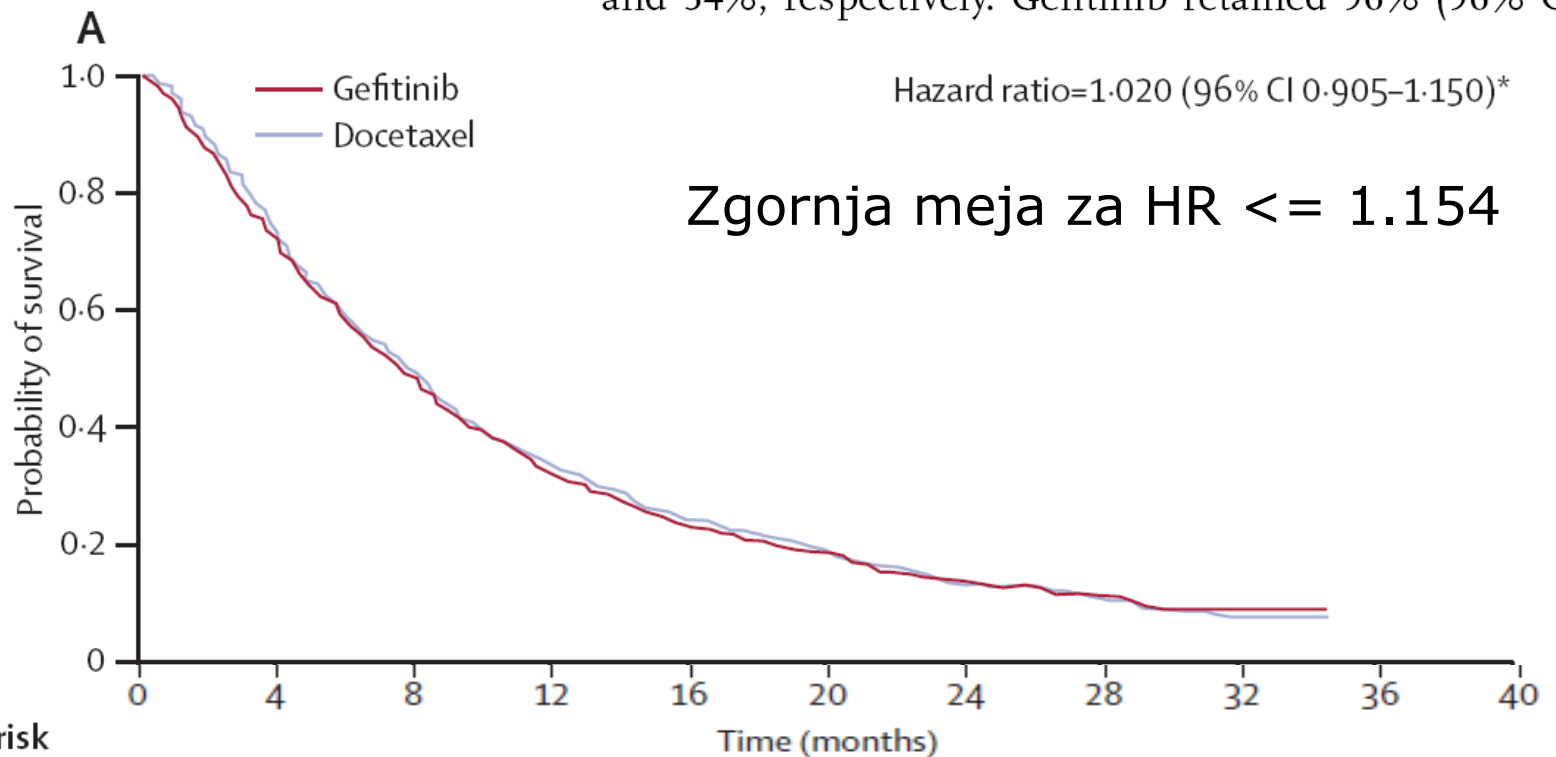


Raziskava INTEREST

- Per-protocol vs. Intention-to-treat population
 - Primarni cilj: celotno preživetje
 - Neinferiornost za celotno populacijo ($\alpha=0.04$)
 - Zgornja meja za HR ≤ 1.154
 - Superiornost pri bolnikih z veliko kopijami gena EGFR ($\alpha = 0.05$)
 - Sekundarni cilj: progression-free survival, time to treatment failure
-

Raziskava INTEREST

Figure 2 shows the non-inferiority of gefitinib in terms of overall survival in the per-protocol population. The overall survival HR (gefitinib vs docetaxel) was 1.020 (96% CI 0.905–1.150), with the upper confidence limit less than the non-inferiority limit of 1.154 (593 [82.0%] vs 576 [81.1%] death events). Median overall survival was 7.6 months in the gefitinib group and 8.0 months in the docetaxel group, and 1-year survival was 32% and 34%, respectively. Gefitinib retained 96% (96% CI



Number at risk

	0	4	8	12	16	20	24	28	32	36	40
Gefitinib	723	518	336	225	131	83	50	31	14	0	0
Docetaxel	710	503	339	228	139	89	46	24	7	0	0

Praktični del Analiza preživetja



Primer 1

Krivulja preživetja po Kaplan-Meierju

Podatki: *Krivulje prezivetja 2005.sav*

123,144+, 238+, 310, 346+, 357+, 532+, 550+, 554+, 681,
753, 766, 828+, 852, 873+, 882, 920, 921, 940, 951+, 957,
964+, 973, 993+, 1021, 1028+ 1037, 1039+ 1053, 1065,
1077, 1107, 1147, 1148, 1167, 1172, 1192, 1196, 1198,
1254, 1301+ 1348, 1494, 1495, 1537, 1541, 1563, 1603,
1646, 1667.

V SPSS programu izračunajte preživetje po Kaplan-Meierju ter narišite krivuljo preživetja. Izračunajte tudi srednji čas preživetja. Kakšen bi bil ta čas, če bi krnjene podatke upoštevali kot manjkajoče podatke oz. kot podatke z dogodkom?

Primer 2

Log-rank test

Podatki: *log-rank test.sav*

V SPSS programu uporabite log-rank test za testiranje enakosti učinkovitosti dveh terapij (treatment A in treatment B). Izračunajte tudi srednji čas preživetja za obe terapiji.

Primer 3

Coxov regresijski model

Podatki: *Cox regression.sav*

Podatki zajemajo raziskavo narejeno na 33 bolnikih z AML (akutna mieloična levkemija). Bolnikom so določili število levkocitov (WBC, white blood cells) in eventuelno morfološko spremembo levkocitov (ag). Slednji test je bil označen kot pozitiven, če so zaznali značilno granulacijo levkocitov. Izid katerega testa je bolj povezan s smrtnostjo bolnikov z AML?

Primer 4

Coxov regresijski model – WBC

Podatki: *Cox regression.sav*

Podatki zajemajo raziskavo narejeno na 33 bolnikih z AML (akutna mieloična levkemija). Bolnikom so določili število levkocitov (WBC, white blood cells) in eventuelno morfološko spremembo levkocitov (ag).

Normalno število levkocitov v 1 μL je 4 – 11000. To spremenljivko ustrezno pretvorite v kategorično spremenljivko s 3 kategorijami.