

Analýza přežití



Základy analýzy klinických dat: Analýza přežití

Analýza přežití



- Studujeme čas předcházející události, která nás zajímá ... T
- Na rozdíl od mortality nechceme pouze počty událostí
- **Událost** - smrt, progrese nemoci, relaps, porucha součástky, ...
- **Počátek sledování**
 - Diagnóza, operace, začátek studie, narození, expozice faktoru
 - Musí být jasně časově definován, je většinou individuální
- **Konec sledování**
 - Konec studie, studia nebo grantu
 - Musí být opět jasně definován

Aplikace analýzy přežití



Analýza přežití je v současnosti nejvíce používána ve dvou oborech:

„Lifetime data“ v lékařském výzkumu

- „Overall Survival (OS)“
- „Time to Progression (TTP)“
- „Time to Treatment Failure (TTF)“
- „Duration of Response“
- „Relapse Free Survival“
- jiné

„Reliability studies“ v průmyslu

- zátěžové zkoušky

Možnosti vyjádření rozdílů v přežití mezi léčebnými skupinami



Absolute Risk Reduction:

$$\mathbf{ARR = F1(t) - F2(t)}$$

F1,2(t)....riziko úmrtí v čase t v ramenech studie

Number of Deaths Avoided:

$$\mathbf{NDA=ARR \times n}$$

n....počet pacientů v rameni studie

Number of Patients Needed to be Treated:

$$\mathbf{NNT=1/ARR}$$

Relative Risk:

$$\mathbf{RR = F1(t)/F2(t)}$$

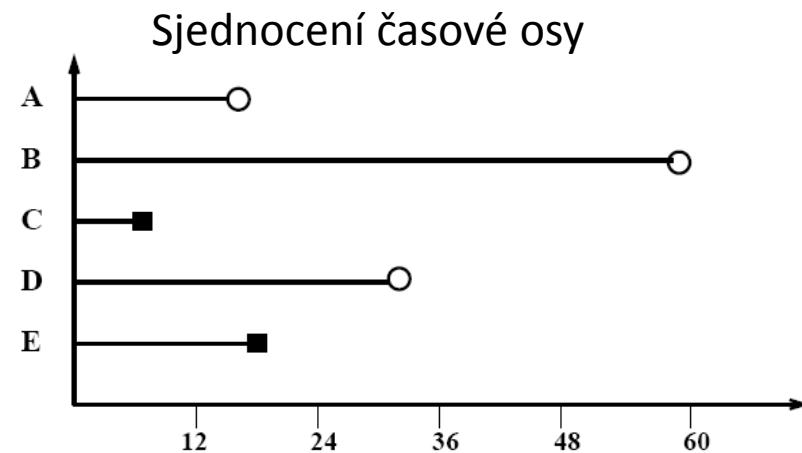
Cenzorování



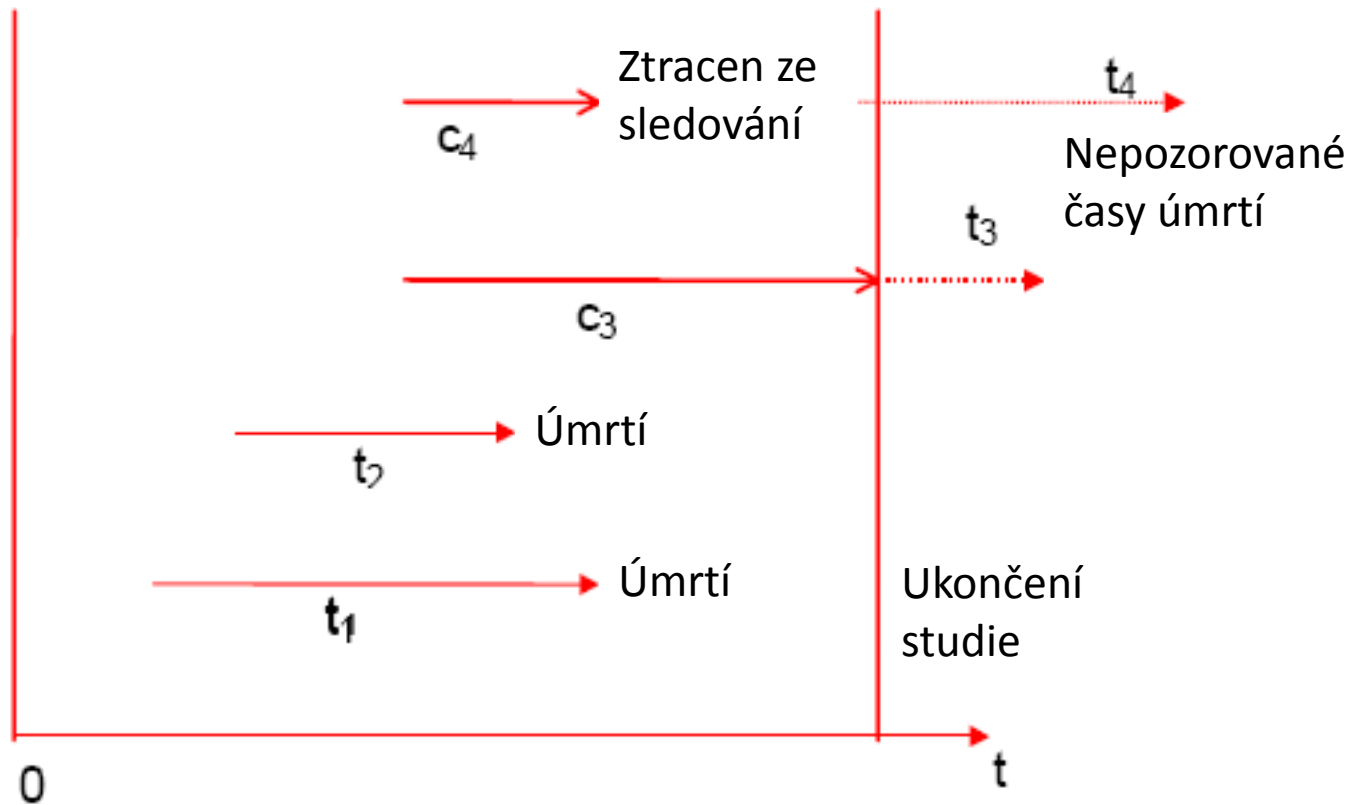
- **Cenzorování** je typické pro analýzu přežití
 - Kompletní čas přežití nemusí být pozorován u všech subjektů
 - Reprezentace dat jako dvojice – čas + identifikátor cenzorování

Y ... reálný čas přežití, C ... čas cenzorování

$\Rightarrow T = \min(Y, C)$ a $\delta = 1$ když $Y \leq C$ nebo $\delta = 0$ když $Y > C$



Cenzorování



Funkce přežití



- Zajímá nás pravděpodobnost přežití daného souboru pacientů v každém bodě

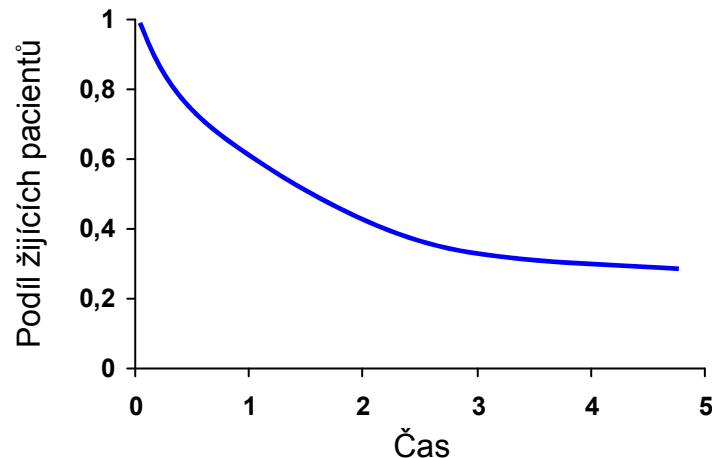
$$S(t) = \Pr(T > t)$$

- T ... pozorovaný čas přežití je náhodná proměnná (její chování je popsáno distribuční funkcí) + identifikátor cenzorování (binární 0,1)

=> reprezentace dat: $\{(t_i, \delta_i), i = 1, \dots, N\}$

- Distribuční funkce náhodné proměnné T : $F(t) = \Pr(T \leq t)$

- Nás tedy zajímá: $\Pr(T > t) = 1 - F(t) = S(t)$

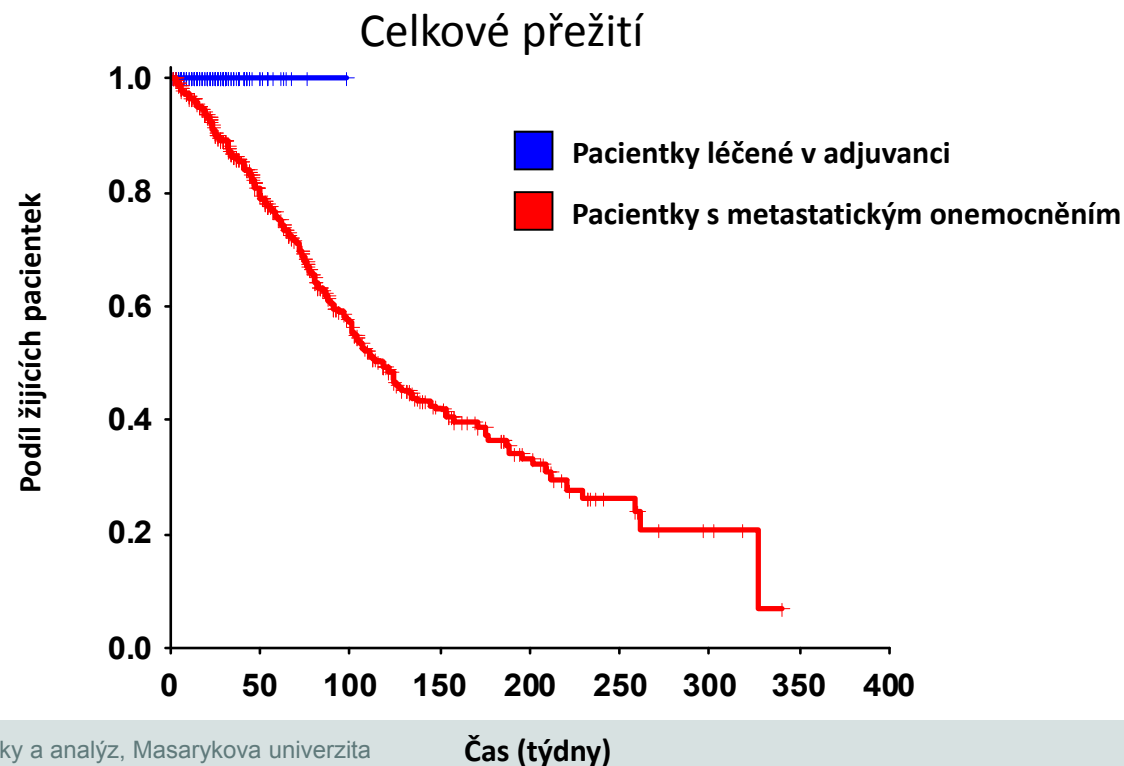


Funkce přežití

Cenzorování a délka sledování pacientů



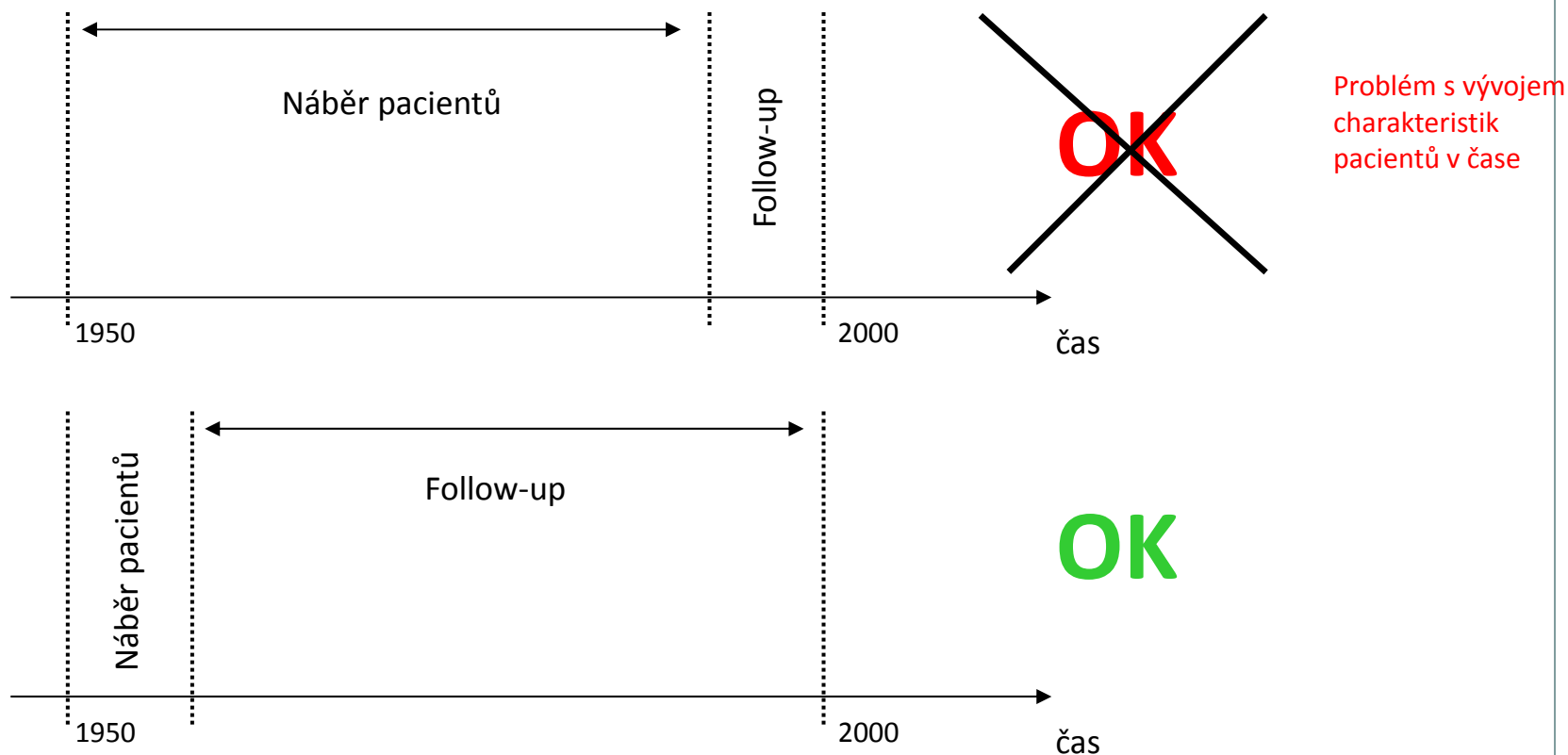
- Přítomnost cenzorování neumožňuje použít na data přežití klasické popisné a srovnávací metody (např. t test).
- Cenzorovaná pozorování nemůžeme vyhodit – obsahují informaci!
- Podíl cenzorovaných pozorování je měřítkem kvality studie a doby sledování pacientů



Analýza přežití musí probíhat na skupině pacientů z jednoho časového období



- Analýza přežití by měla být hodnocena vždy na kohortě pacientů, která je v čase sledována prospektivně od určitého časového okamžiku, i když samotná kohorta může být vybrána retrospektivně.



Neparametrické odhady křivky přežití



- V klinickém výzkumu i populačním modelování jsou pro popis přežití standardem neparametrické metody – Kaplan-Meierova metoda a metoda Life-tables.
1. **Kaplan-Meierova metoda** – založena na jednotlivých pozorovaných časech přežití, vhodná zejména pro hodnocení dat klinických studií – vyžaduje přesný záznam doby sledování.
 2. **Life-tables** – založena na agregaci pozorování do časových intervalů, vhodná zejména pro popis přežití na populační úrovni, kde není k dispozici tak kvalitní záznam doby sledování.

Neparametrické odhady křivky přežití II



Princip odhadu je společný pro obě metody:

- Křivka přežití je klesající, k poklesu pravděpodobnosti dochází pouze v některých časech – v pozorovaných časech přežití u Kaplan-Meierovy metody a v časových intervalech Life-tables metody.
- Odhadujeme pravděpodobnost přežití každého časového úseku, celková pravděpodobnost je pak dána součinem:

$$\hat{S}(t) = \prod_{j|t_{(j)} \leq t} \hat{s}_j$$

Life-Table

Kaplan-Meier

$$\hat{s}_j = 1 - \frac{d_j}{n_j - \frac{1}{2}c_j}, \quad j = 1, \dots, J$$

Počet událostí v čase j (pointing to d_j)

Počet pacientů v riziku (pointing to n_j)

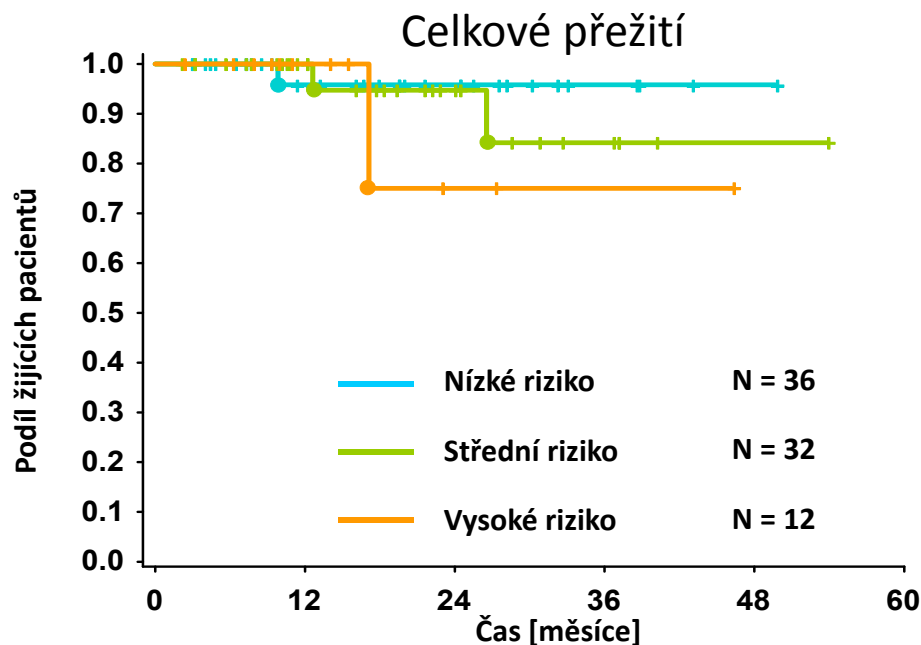
Počet cenzorovaných pozorování (pointing to c_j)

$$\hat{s}_{t_{(j)}} = 1 - \frac{d_j}{n_j}$$

Křivka kvality přežití



- Výška „skoků“ v přežití je závislá na počtu pacientů, kteří zůstávají v riziku, tedy počtu pacientů ve sledování → křivka je v každém čase podložena jiným počtem pacientů → různé části jsou jinak relevantní.
- Je vhodné zobrazovat cenzorované časy přežití, abychom měli přehled, jak rychle počet pacientů ve sledování klesá.



??? Proč, když jsou v kategorii středního rizika dvě události a v kategorii vysokého rizika pouze jedna, je oranžová křivka „pod“ zelenou???

Interval spolehlivosti pravděpodobnosti přežití



- Kvůli různé spolehlivosti různých částí křivky přežití by měl být bodový odhad pravděpodobnosti přežití **VŽDY** doplněn intervalem spolehlivosti (např. 95%).

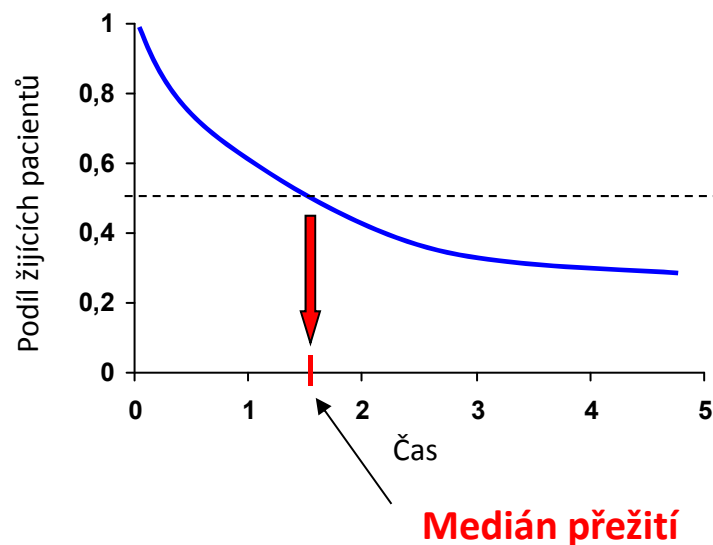
$$\begin{array}{ccccc} \text{Odhad} & & \text{Kvantil} & & \\ \text{pravděpodobnosti} & & \text{modelového} & \times & \text{SE (odhadu)} \\ \text{přežití v čase } t & \pm & \text{rozložení} & & \end{array}$$

- Pro odhad standardní chyby odhadu (SE) se nejčastěji používá tzv. Greenwoodův vzorec.

Medián přežití



- Čas od začátku sledování, kdy je pravděpodobnost přežití 50 %, tedy čas, kterého se podle očekávání dožije polovina sledované kohorty pacientů.

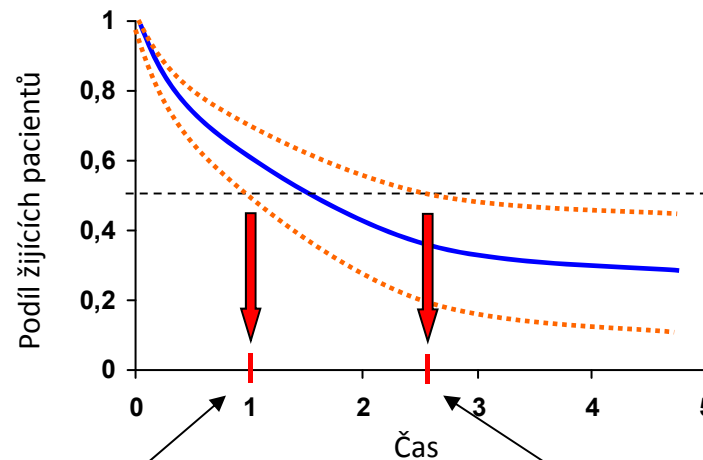


- Zásadní měřítko efektivity léčby v dnešních klinických studiích**

Interval spolehlivosti pro medián přežití



- Stejně jako pro standardní odhady je i pro medián přežití možné (a vhodné) identifikovat interval spolehlivosti – tedy měřítko jeho možné variability.
- Pro odhad jsou potřeba intervaly spolehlivosti křivky přežití.
- Důležité jsou časy, kdy intervaly spolehlivosti pro křivku přežití „překročí“ hranici 50 %.



Spodní hranice IS

Horní hranice IS

Reporting a interpretace křivek přežití



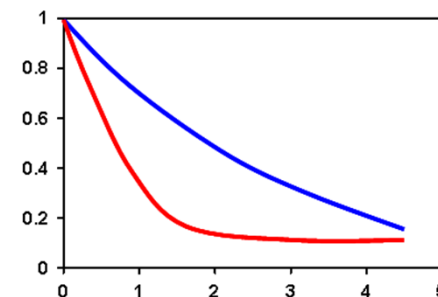
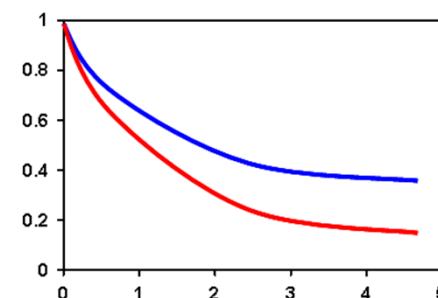
- Sestrojovat křivky přežití za každou cenu je mnohdy zavádějící – zvláště v případech použití stratifikačních kritérií vedoucích k nízkým N ve skupinách. → riziko zkreslení a dezinterpretace výsledků!!
- Podíl cenzorovaných pozorování je důležitou charakteristikou – zvyšuje variabilitu odhadu pravděpodobnosti přežití. Je vhodné uvádět:
 - Podíl pacientů ztracených ze sledování (lost to follow-up).
 - Podíl pacientů „bez události“ na konci studie.
- S křivkami přežití by měla být vždy reportována maximální a minimální doba sledování dosažitelná ve studii (dáno začátkem náboru a datem ukončení studie) – samozřejmě ve vztahu k události, která nás zajímá.
- Je nutné mít na paměti nízkou věrohodnost „konce“ křivky přežití – zůstává-li ve studii 10 pacientů nebo méně, „skoky“ v přežití s každou další událostí jsou dramatické.

Srovnání křivek přežití

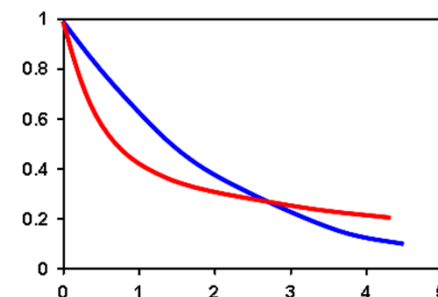


- Častým cílem klinického výzkumu je srovnání přežití dvou a více skupin pacientů
- Standardem v analýze klinických dat jsou opět neparametrické testy:
 - Log-rank test
 - Gehanův test
- Log-rank test je zaměřen na srovnání očekávaných a pozorovaných počtů událostí v jednotlivých skupinách
- Gehanův test umožňuje klást větší důraz na rozdíly v raných fázích sledování pacientů.

$S(t)$ v čase



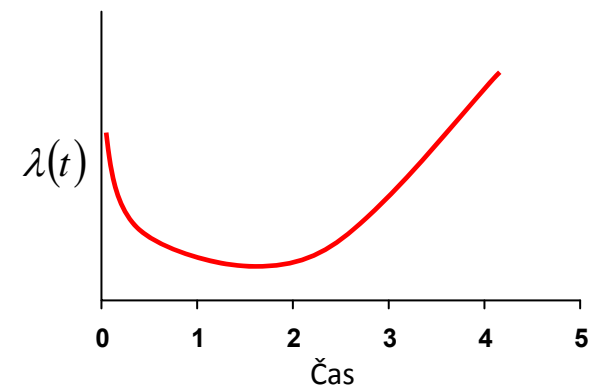
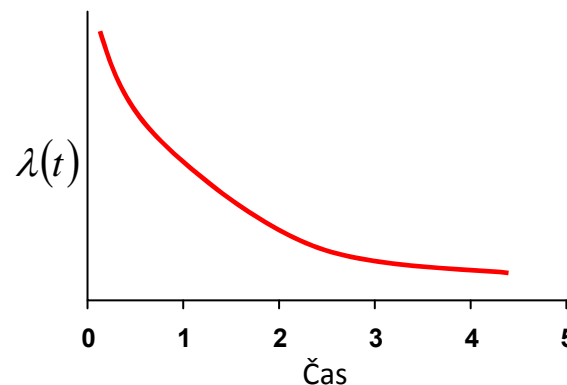
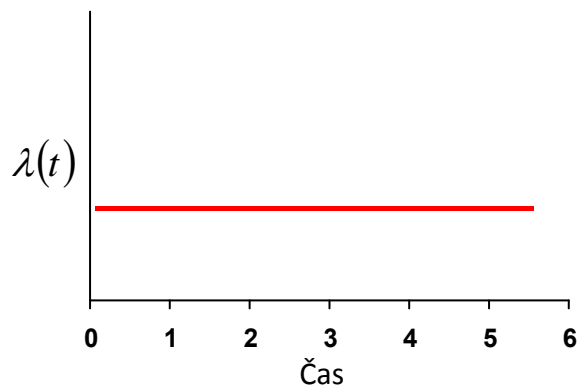
!



Riziková funkce v analýze přežití



- Další charakteristikou, která souvisí s přežitím je **riziková funkce** (hazard function), která vyjadřuje pravděpodobnost nastání události v čase t , když víme, že se pacient času t dožil.
- Míra rychlosti „výskytu“ událostí v čase
- Jednoznačný vztah mezi rizikovou funkcí a funkcí přežití
- Riziková funkce – značí se $\lambda(t)$ (nemusí být klesající)
- Každý pacient má „svoji“ rizikovou funkci, která závisí na jeho klinických parametrech



Cox proportional model: Úvodní poznámky



- Vícerozměrné regresní modely jsou v analýze přežití používány z důvodu nutnosti zpřesnění odhadu účinku léčby při současném spolupůsobení prognostických faktorů onemocnění.
- Zajištění rovnoměrné distribuce prognostických faktorů v ramenech studie je řešeno stratifikovanou randomizací, ale regresní modely vliv prognostických faktorů kvantifikují.
- Analýza prognostických faktorů je důležitá především proto, že např. biologické vlastnosti nádorů mohou mít na úspěšnost léčby větší vliv než léčba samotná, důležitá je rovněž identifikace rizikových skupin.
- V současnosti dochází k „nadužívání“ vícerozměrných modelů, což souvisí s jejich dostupností, pro výběr proměnných je nutné použít standardní metodiku (např. stepwise)

Interpretace aplikace regresních modelů



Testování vlivu binární proměnné na celkové přežití:

Sledovaná proměnná: předchozí užívání léčby B

Výsledek analýzy:

Variable	HR	95% conf. Int.	P-value
DRUG B	2.18	1.4 – 3.5	0.001

Interpretace:

U pacientů užívajících v období před vstupem do studie přípravek B, je více jak dvojnásobně vyšší riziko úmrtí ve sledovaném období než u pacientů neužívajících přípravek B.

Interpretace aplikace regresních modelů



Testování vlivu kategoriální proměnné na celkové přežití:

Sledovaná proměnná: věk při diagnóze

Výsledek analýzy:

Age group	HR	95% conf. Int.	P-value
1: [20-29]	1.0		
2: [30-34]	3.31	1.37-8.01	<0.001
3: [35-39]	3.72	1.51-9.14	<0.001
4: [40-54]	6.43	2.56-16.12	<0.001

Interpretace:

S rostoucím věkem při diagnóze roste riziko úmrtí ve sledovaném období.

Relativní nárůst rizika je vztažen k věkové skupině 20 - 29 let.

Interpretace aplikace regresních modelů



Testování vlivu spojité proměnné na celkové přežití:

Sledovaná proměnná: věk při diagnóze

Výsledek analýzy:

Variable	HR	95% conf. Int.	P-value
AGE _[5 years interval]	1.50	1.3 – 1.8	<0.001

Interpretace:

Nárůst věku při diagnóze o 5 let zvyšuje riziko úmrtí o 50%.

Analýza přežití



Analýza přežití – příklady

Praktický příklad dat typu přežití



Data pacientů s angina pectoris ve studii s 15letým follow-up (Mayo Clinic, Gehan 1969)

Survival time [years]	Number of patients known to survive at beginning of interval	Number of patients lost to follow up
0-1	2418	0
1-2	1962	39
2-3	1697	22
3-4	1523	23
4-5	1329	24
5-6	1170	107
6-7	938	133
7-8	722	102
8-9	546	68
9-10	427	64
10-11	321	45
11-12	233	53
12-13	146	33
13-14	95	27
14-15	59	23
15-16	30	

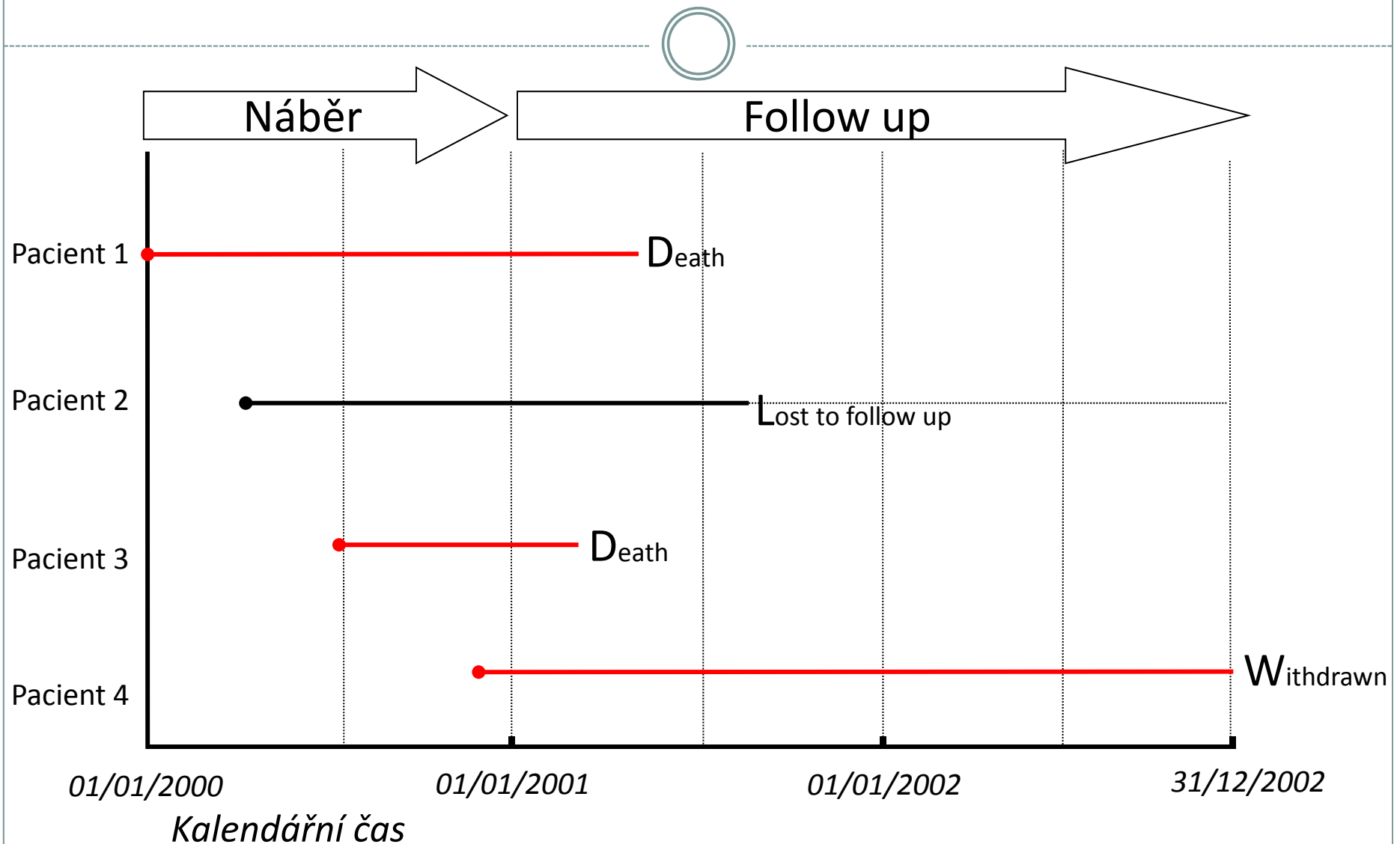
?

Příklad cenzorovaných dat v klinických studiích

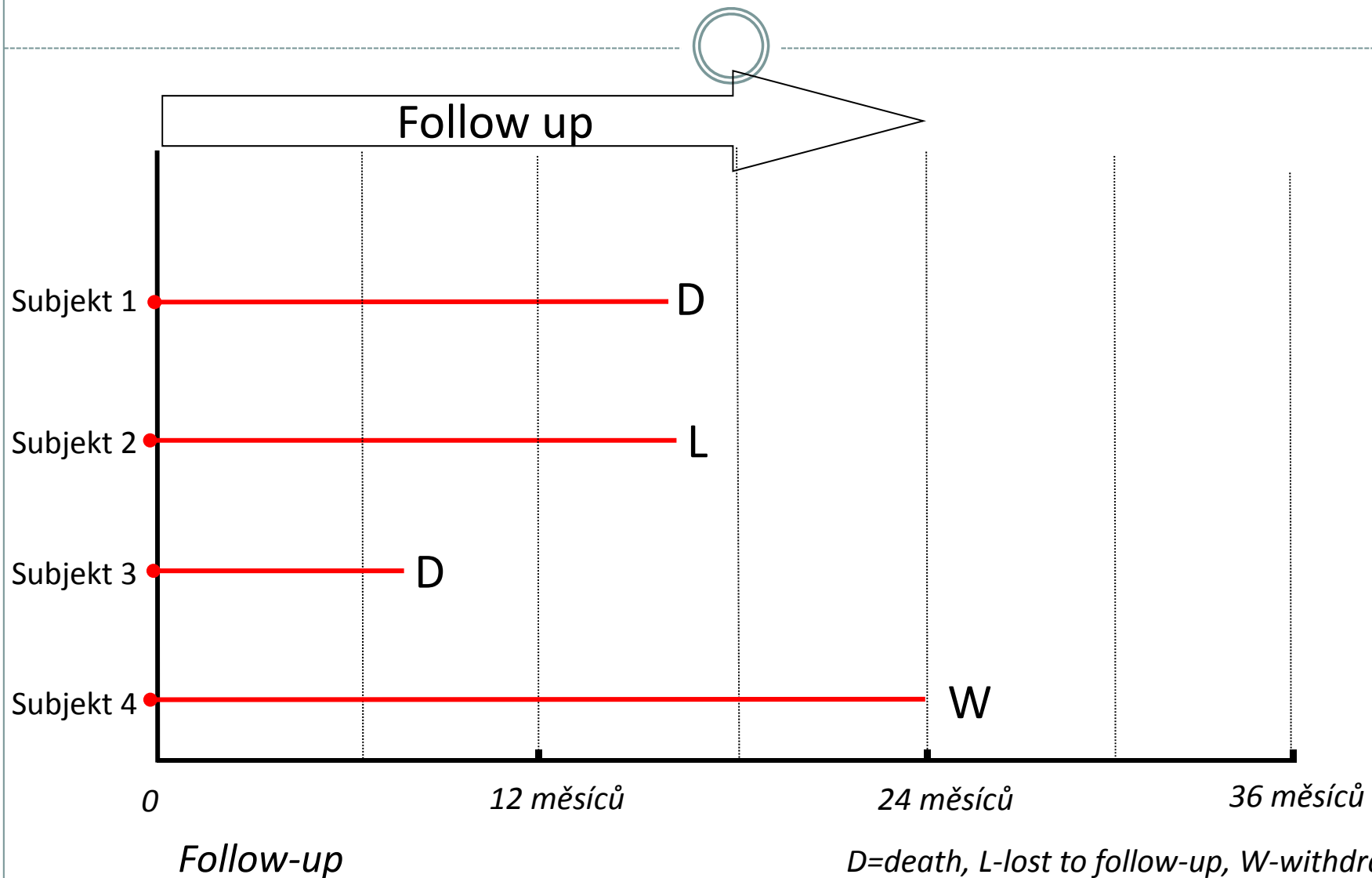


- **Modelová klinická studie:**
- Analyzovaný
počet pacientů:..... 4 pacienti
- Primární endpoint:..... Overall Survival (OS)
- Období náběru
(=Accrual Period):..... 12 měsíců
- Minimální follow up:..... 24 měsíců

Příklad censorovaných dat v klinických studiích



Příklad cenzorovaných dat v klinických studiích



Základní typy censování - shrnutí



Základní typy cenzorování:

„Right censoring“ (skutečný čas nastání jevu je delší než pozorování)

- Lost to follow-up
- Withdrawn alive

„Left censoring“ (skutečný čas nastání jevu je kratší než pozorování)

„Type I censoring“

- ukončení studie po určitém follow up (medicína)

„Type II censoring“

- ukončení experimentu po určitém počtu pozorovaných událostí (průmysl)

Kumulativní pravděpodobnosti přežití: Modelová studie



Cíl studie:

Zhodnocení přínosu udržovací léčby na prodloužení doby do relapsu u dětských pacientů s akutní lymfoblastickou leukémií

Design studie:

Po dosažení kompletní remise (CR) po primární léčbě, byli pacienti randomizováni do dvou ramen:

- Placebo
- 6-mercaptopurine (6-MP)

Primární endpoint:

Time to Progression (TTP)

Výsledek modelové situace



Celkem randomizováno 42 pacientů (1:1):

Placebo: 21 z 21 pacientů relabovalo

6-MP: 12 z 21 pacientů při ukončení studie stále v CR

Doba sledování pacientů v týdnech:

Placebo: 1, 1, 2, 2, 3, 4, 4, 5, 5, 8, 8, 8, 8, 11, 11, 12, 12, 15, 17, 22, 23

6-MP: 6, 6, 6, 6*, 7, 9*, 10, 10*, 11*, 13, 16, 17*, 19*, 20*, 22, 23,
25*, 32*, 32*, 34*, 35*
(*cenzorovaná pozorování)

Možnosti analýzy dat modelové studie



1/ Srovnání průměru nebo mediánu doby do relapsu

- není možné, neznáme u cenzorovaných pacientů

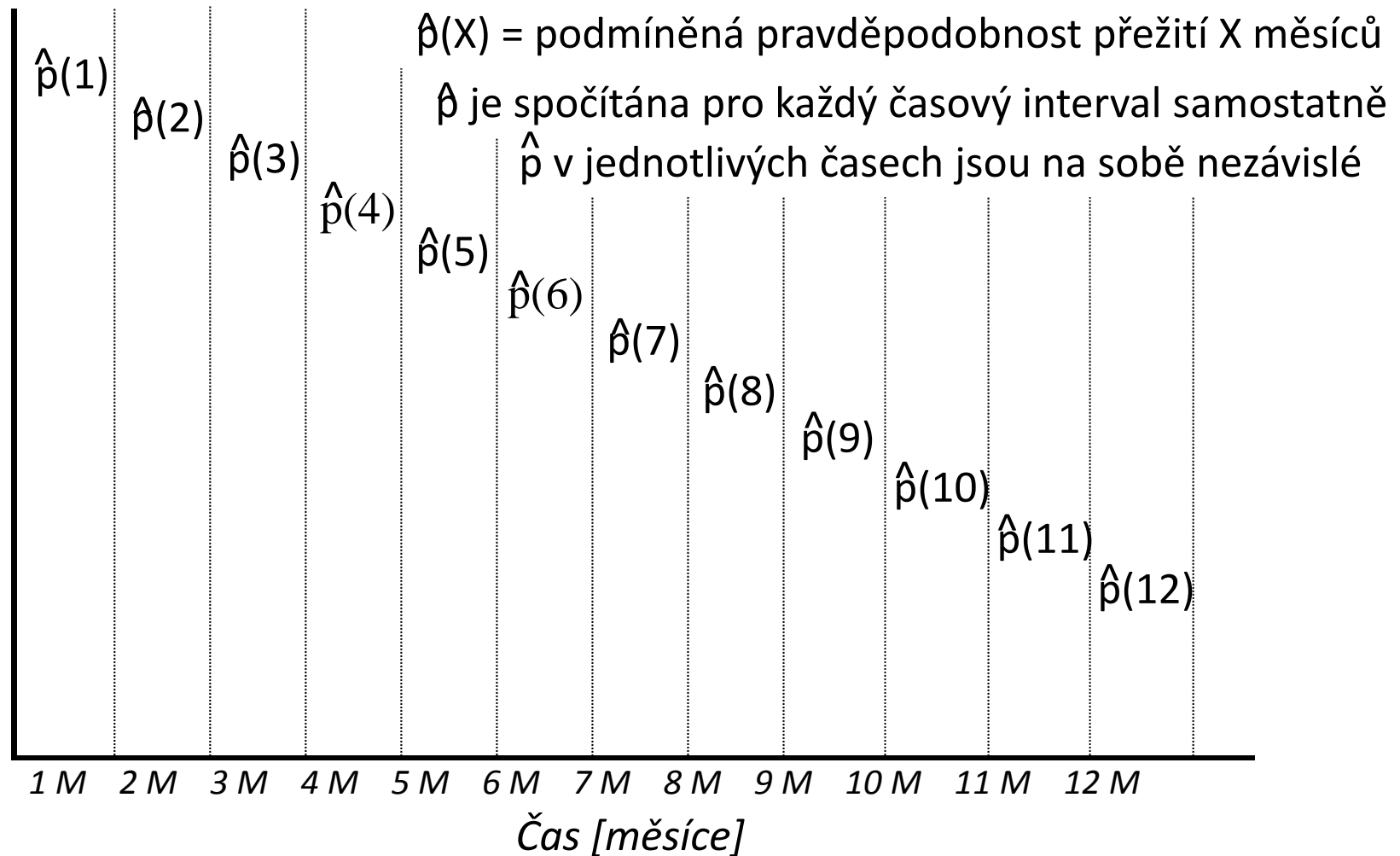
2/ Srovnání podílu relapsů v obou skupinách (100% pro placebo, 43% pro 6-MP)

- nepřináší nám informaci o prodloužení doby do relapsu
- u cenzorovaných pacientů je možné, že při delším follow-up by k relapsu došlo



**Nutnost použití jiné techniky odhadu přežití:
kumulativní pravděpodobnost přežití**

Základní princip odhadu kumulativní pravděpodobnosti přežití



Výpočet kumulativní pravděpodobnosti přežití



Podmíněná pravděpodobnost přežití 1. měsíc od data diagnózy:

$$\hat{p}(1) = \frac{\text{počet pacientů vstupujících do studie} - \text{počet pacientů zemřelých 1. měsíc}}{\text{počet pacientů vstupujících do studie}}$$

Podmíněná pravděpodobnost přežití 6. měsíc od data diagnózy:

$$\hat{p}(6) = \frac{\text{počet pacientů „at risk“ v 6. měsíci} - \text{počet pacientů zemřelých 6. měsíc}}{\text{počet pacientů „at risk“ v 6. měsíci}}$$

Kumulativní pravděpodobnost přežití 12 měsíců od data diagnózy:

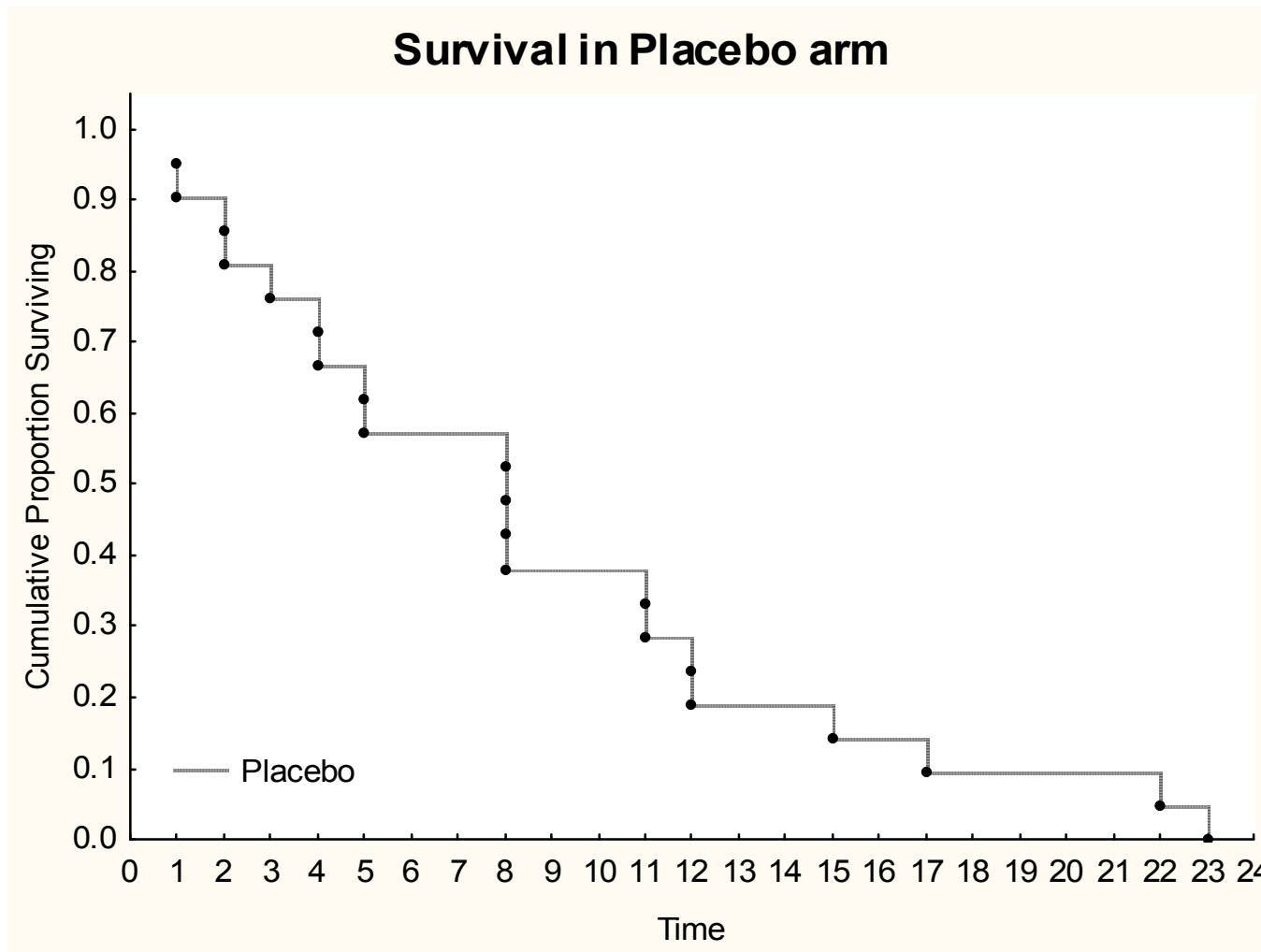
$$P(12) = \hat{p}(1) \times \hat{p}(2) \times \hat{p}(3) \dots \times \hat{p}(12)$$

Modelová situace: Výpočet kumulativní pravděpodobnosti přežití v rameni s placebem



Doba do progrese	Počet cenzorovaných	Počet relapsů	Počet pacientů „at risk“	Podmíněná pravděpodobnost přežití	Kumulativní pravděpodobnost přežití
$t_{(j)}$		d_j	n_j	$p_j = (n_j - d_j) / n_j$	$P(t)$
1	0	2	21	$19/21=0,905$	0,905
2	0	2	19	$17/19=0,895$	$0,905 \times 0,895 = \mathbf{0,810}$
3	0	1	17	$16/17=0,941$	$0,810 \times 0,941 = \mathbf{0,762}$
4	0	2	16	$14/16=0,875$	$0,762 \times 0,875 = \mathbf{0,667}$
5	0	2	14	$12/14=0,857$	$0,667 \times 0,857 = \mathbf{0,571}$
8	0	4	12	$8/12=0,667$	$0,571 \times 0,667 = \mathbf{0,381}$
11	0	2	8	$6/8=0,750$	$0,381 \times 0,750 = \mathbf{0,286}$
12	0	2	6	$4/6=0,667$	$0,286 \times 0,667 = \mathbf{0,191}$
15	0	1	4	$3/4=0,750$	$0,191 \times 0,750 = \mathbf{0,143}$
17	0	1	3	$2/3=0,667$	$0,143 \times 0,667 = \mathbf{0,095}$
22	0	1	2	$1/2=0,500$	$0,095 \times 0,500 = \mathbf{0,048}$
23	0	1	1	$0/1=0,000$	$0,048 \times 0,000 = \mathbf{0,000}$

Kaplan-Meier kumulativní křivka přežití

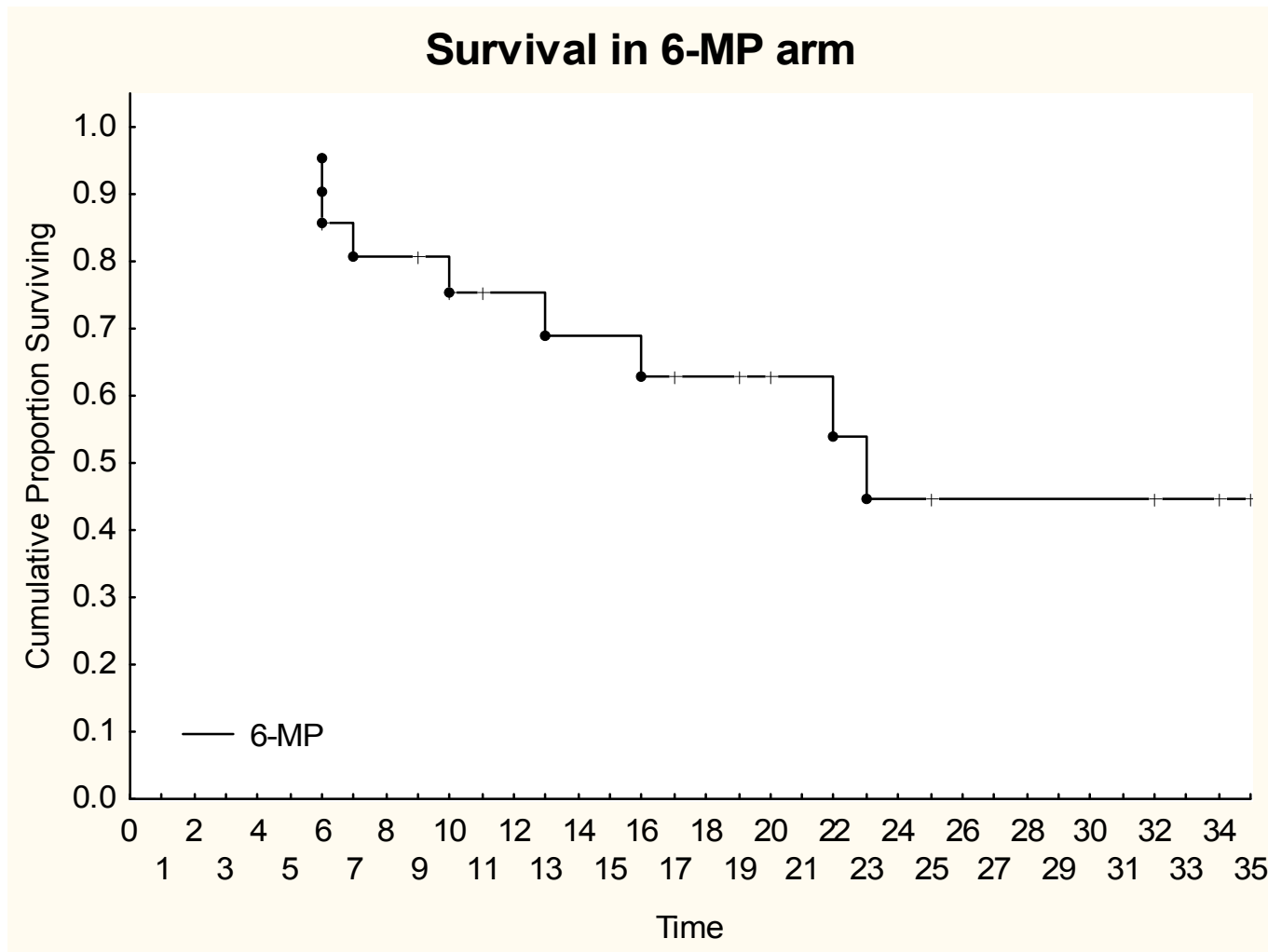


Výpočet kumulativní pravděpodobnosti přežití v rameni s 6-MP

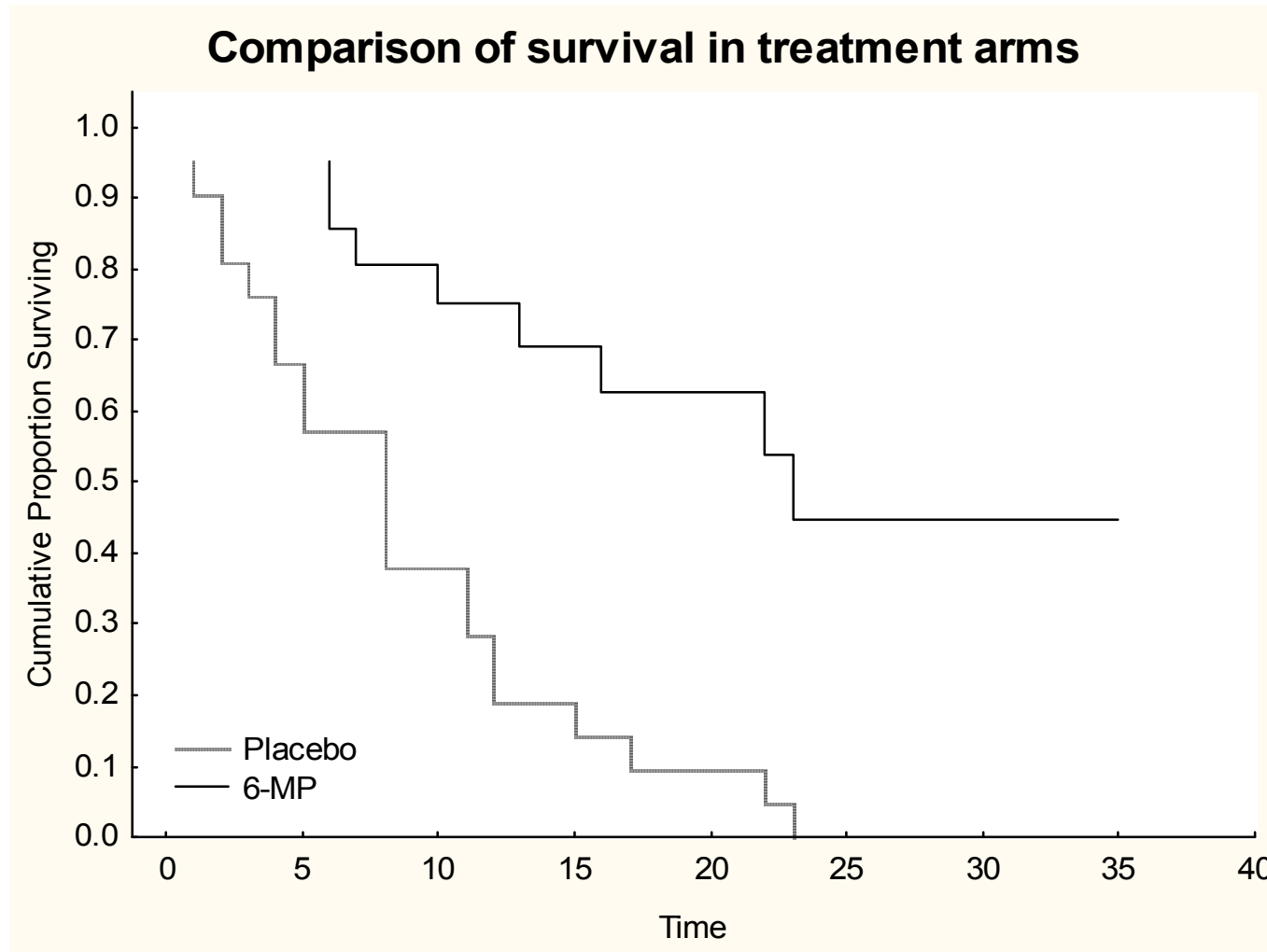


Doba do progrese	Počet cenzorovaných	Počet relapsů	Počet pacientů „at risk“	Podmíněná pravděpodobnost přežití	Kumulativní pravděpodobnost přežití
$t_{(j)}$		d_j	n_j	$p_j = (n_j - d_j) / n_j$	$P(t)$
6	1	3	21	$18/21=0,857$	0,857
7	0	1	17	$16/17=0,941$	$0,857 \times 0,941 = \mathbf{0,807}$
9	1	0	16		
10	1	1	15	$14/15=0,933$	$0,807 \times 0,933 = \mathbf{0,753}$
11	1	0	13		
13	0	1	12	$11/12=0,917$	$0,753 \times 0,917 = \mathbf{0,690}$
16	0	1	11	$10/11=0,909$	$0,690 \times 0,909 = \mathbf{0,628}$
17	1	0	10		
19	1	0	9		
20	1	0	8		
22	0	1	7	$6/7=0,857$	$0,628 \times 0,857 = \mathbf{0,538}$
23	0	1	6	$5/6=0,833$	$0,538 \times 0,833 = \mathbf{0,448}$

Kaplan-Meier kumulativní křivka přežití



Srovnání přežití v rameni s placem a s 6-MP



Interpretace křivek přežití



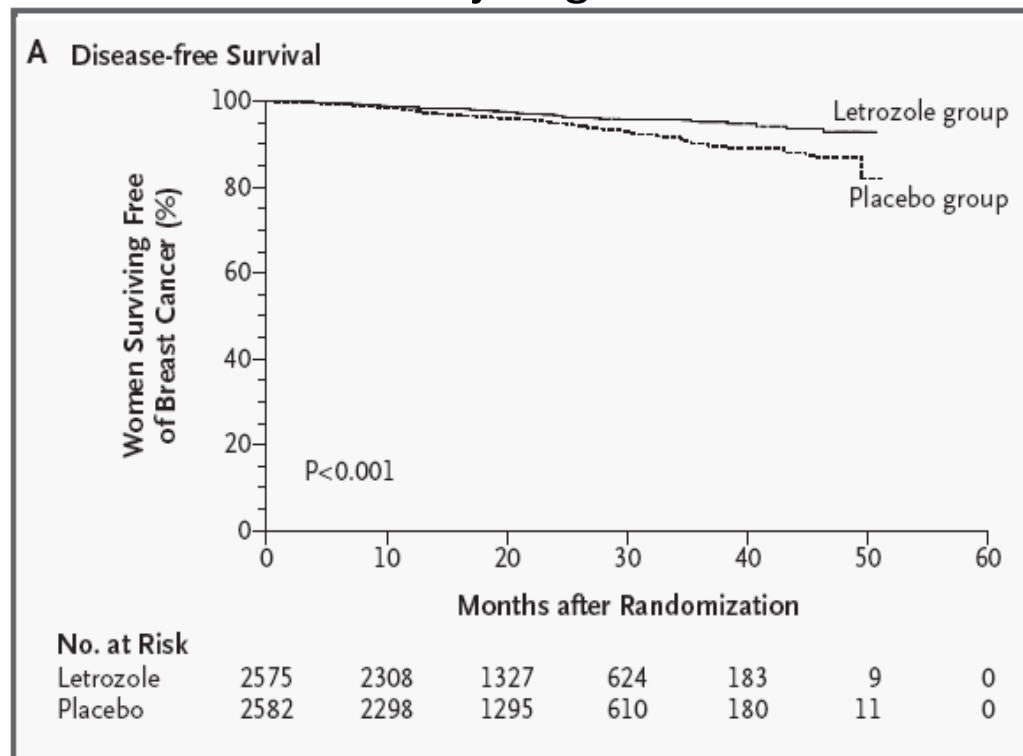
Pro správnou interpretaci kumulativních křivek přežití je nutné brát v úvahu:

- Použitou metodu (ne vždy musí být Kaplan-Meier)
- Populaci pacientů na které byla analýza provedena (ITT, PP apod.)
- Definici počátku sledování (datum dg., datum transplantace apod.)
- Follow up sledování (celkový i vyváženost mezi rameny)
- Podíl pacientů „Lost to follow up“ (měl by být do 5 %)
- Klesající výpovědní hodnotu křivky přežití s časem (klesá počet pacientů)
- Odhad mediánu přežití je spolehlivý pouze tehdy, pokud je křivka stabilní v rozmezí 30 – 70 %

Analýza přežití



- Hlavním cílem klinických studií Fáze III bývá často srovnání přežití mezi dvěmi nebo více léčebnými skupinami pacientů
- Srovnání kumulativní pravděpodobnosti přežití je možno několika způsoby, nejčastěji používanou metodikou je log rank test



Long rank test: Modelová studie



Cíl studie:

Srovnání přínosu CHT k prodloužení přežití pacientů s nádory mozku.

Design studie:

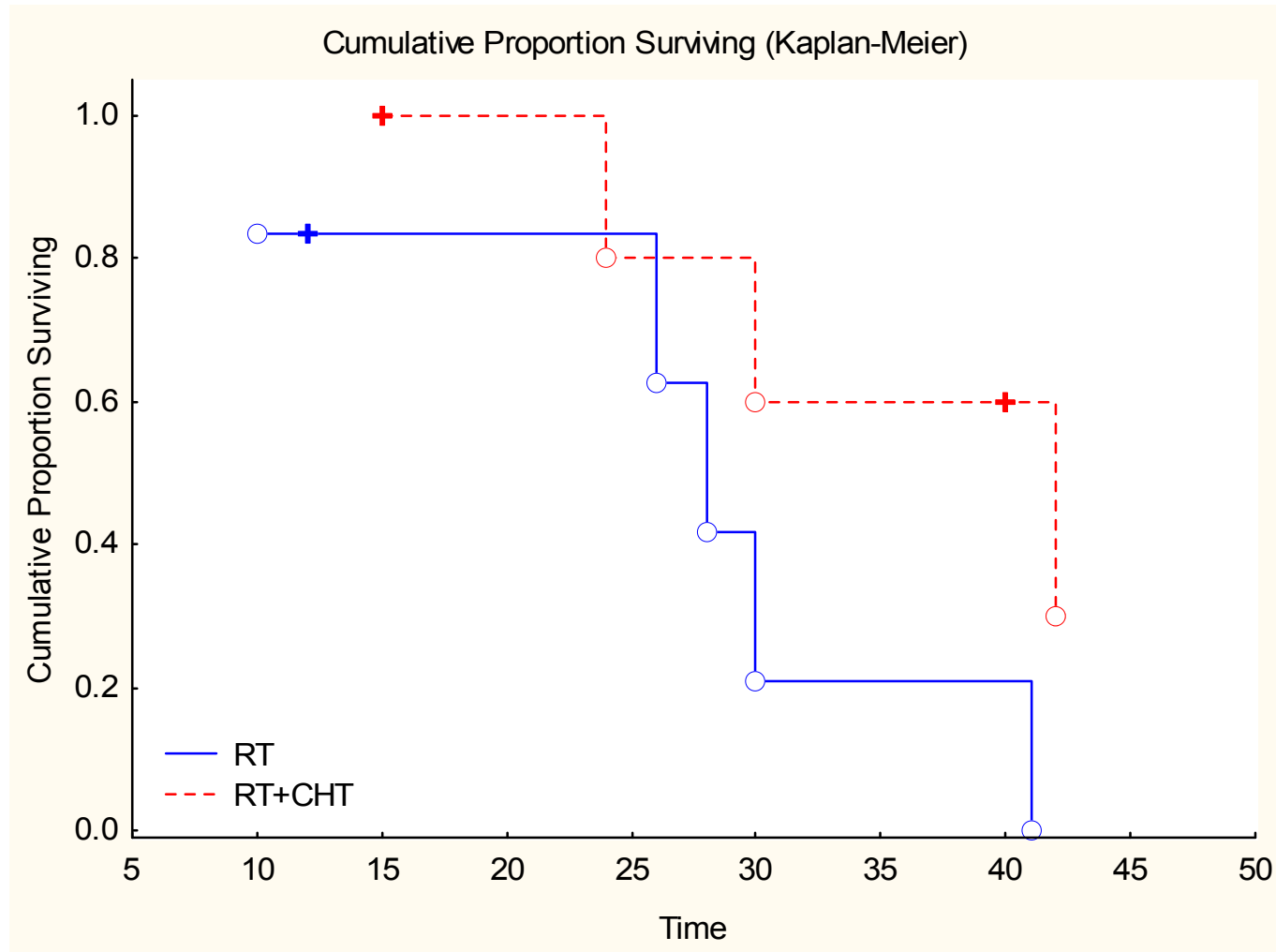
Celkem 12 pacientů randomizováno do dvou skupin:

- pouze RT
- RT + CHT

Výsledky studie:

Follow up:	12 měsíců
Rameno RT:	10, 26, 28, 30, 41, 12*
Rameno RT+CHT:	24, 30, 42, 15*, 40*, 42*
	(* cenzorovaní pacienti)

Modelová studie: Kumulativní pravděpodobnost přežití



Long rank test: Modelová situace



		Počet „at risk“			Skutečný počet zemřelých			Očekávaný počet zemřelých	
i	t _(i)	r _{1i}	r _{2i}	r _i	d _{1i}	d _{2i}	d _i	e _{1i}	e _{2i}
1	10	6	6	12	1	0	1	1/2	1/2
2	24	4	5	9	0	1	1	4/9	5/9
3	26	4	4	8	1	0	1	1/2	1/2
4	28	3	4	7	1	0	1	3/7	4/7
5	30	2	4	6	1	1	2	1/3	2/3
6	41	1	2	3	1	0	1	1/3	2/3
7	42	0	2	2	0	1	1	0	1
					O ₁ =5	O ₂ =3		E ₁ =2,54	E ₂ =4,46

i...časový interval

r_{1,2}...počet pacientů „at risk“ v ramenech studie

d_{1,2}...počet zemřelých v ramenech studie

e_{1,2}...očekávaný počet zemřelých v ramenech studie

$$\text{Výpočet log rank: } (O_1 - E_1)^2 / E_1 + (O_2 - E_2)^2 / E_2$$