

# 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, progresse 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:

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

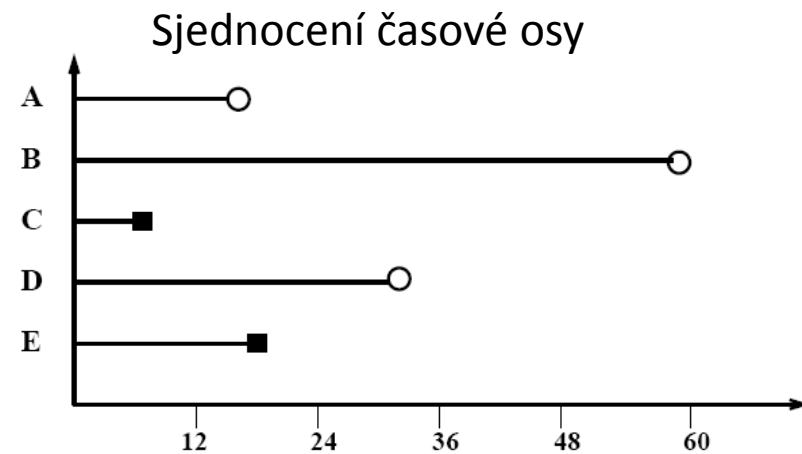
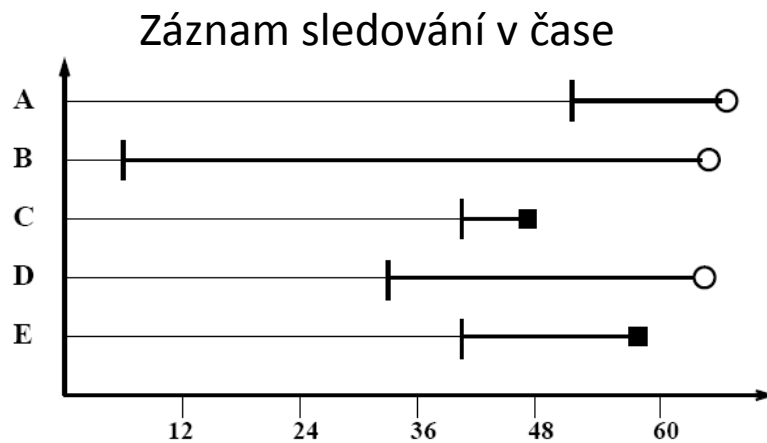
# Cenzorování



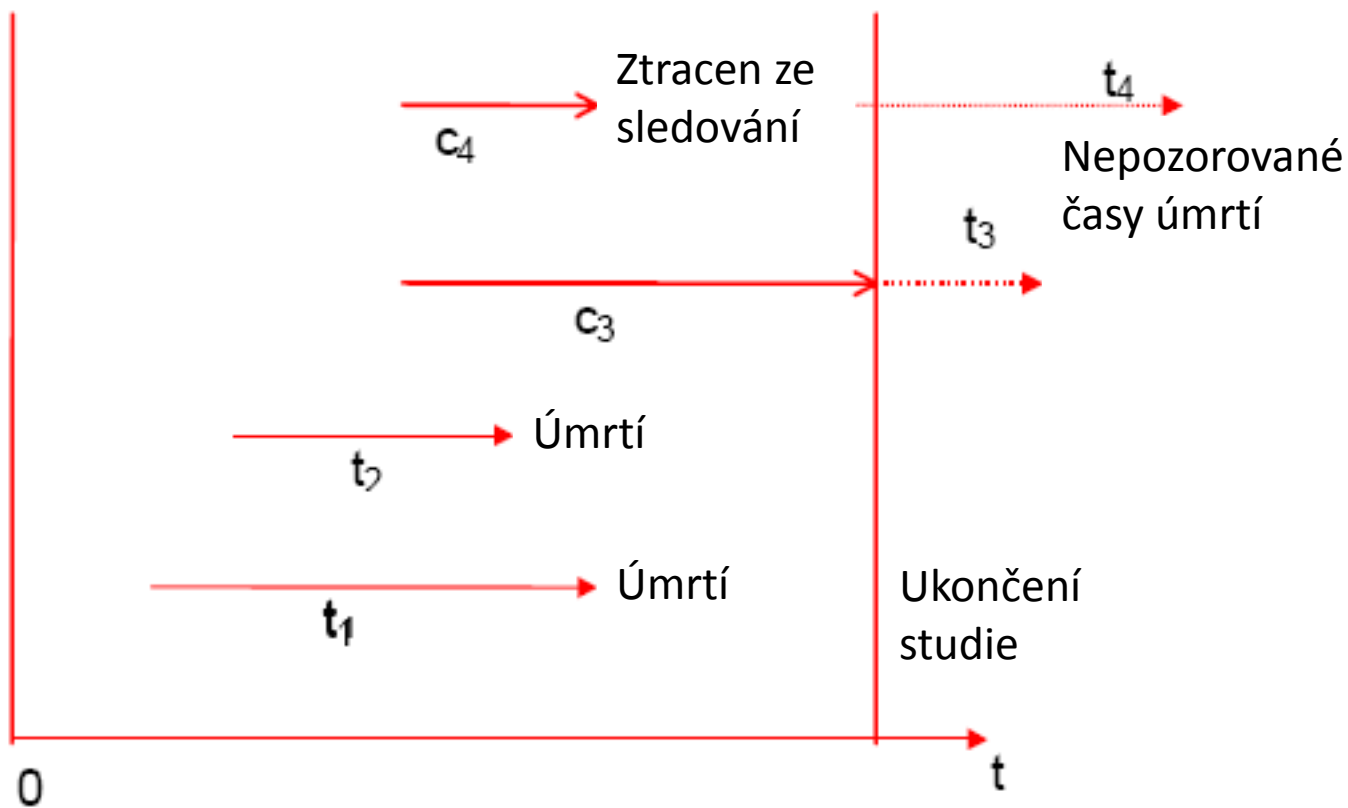
- **Cenzorování** je typické pro analýzu přežití
  - Kompletní čas přežití nemusí být pozorován u všech subjektů
  - Reprezentace dat jako dvojice – čas + identifikátor cenzorování

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

⇒  $T = \min(Y, C)$  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

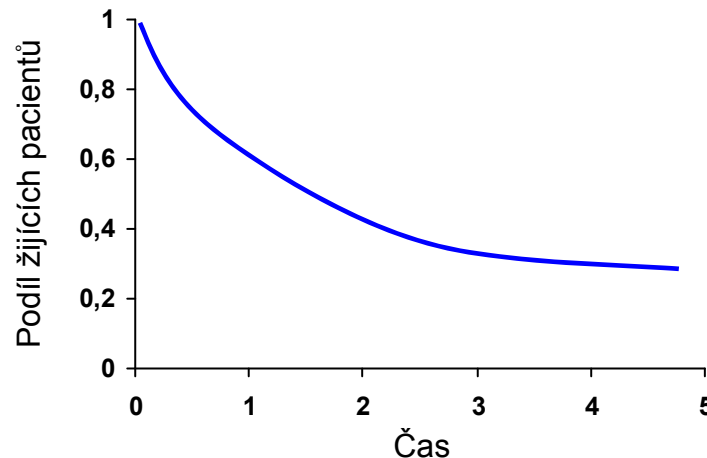
$$S(t) = \Pr(T > t)$$

- $T$  ... 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:  $\Pr(T > t) = 1 - F(t) = S(t)$

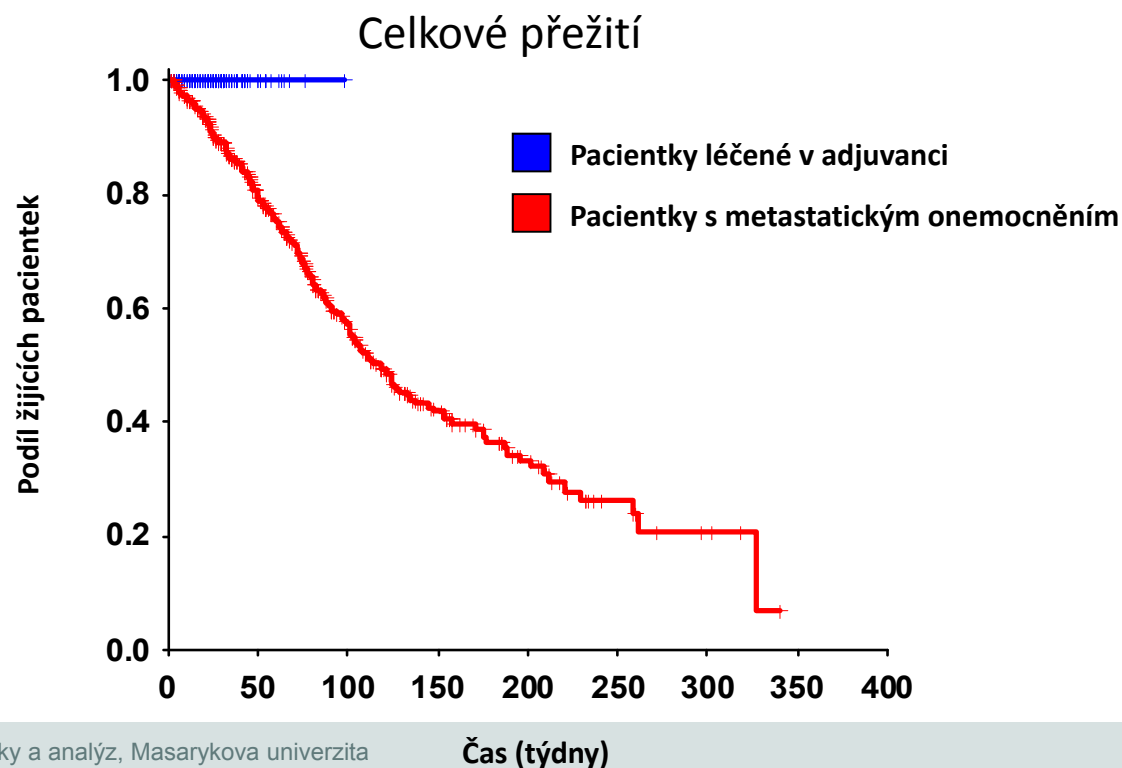


**Funkce přežití**

# 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

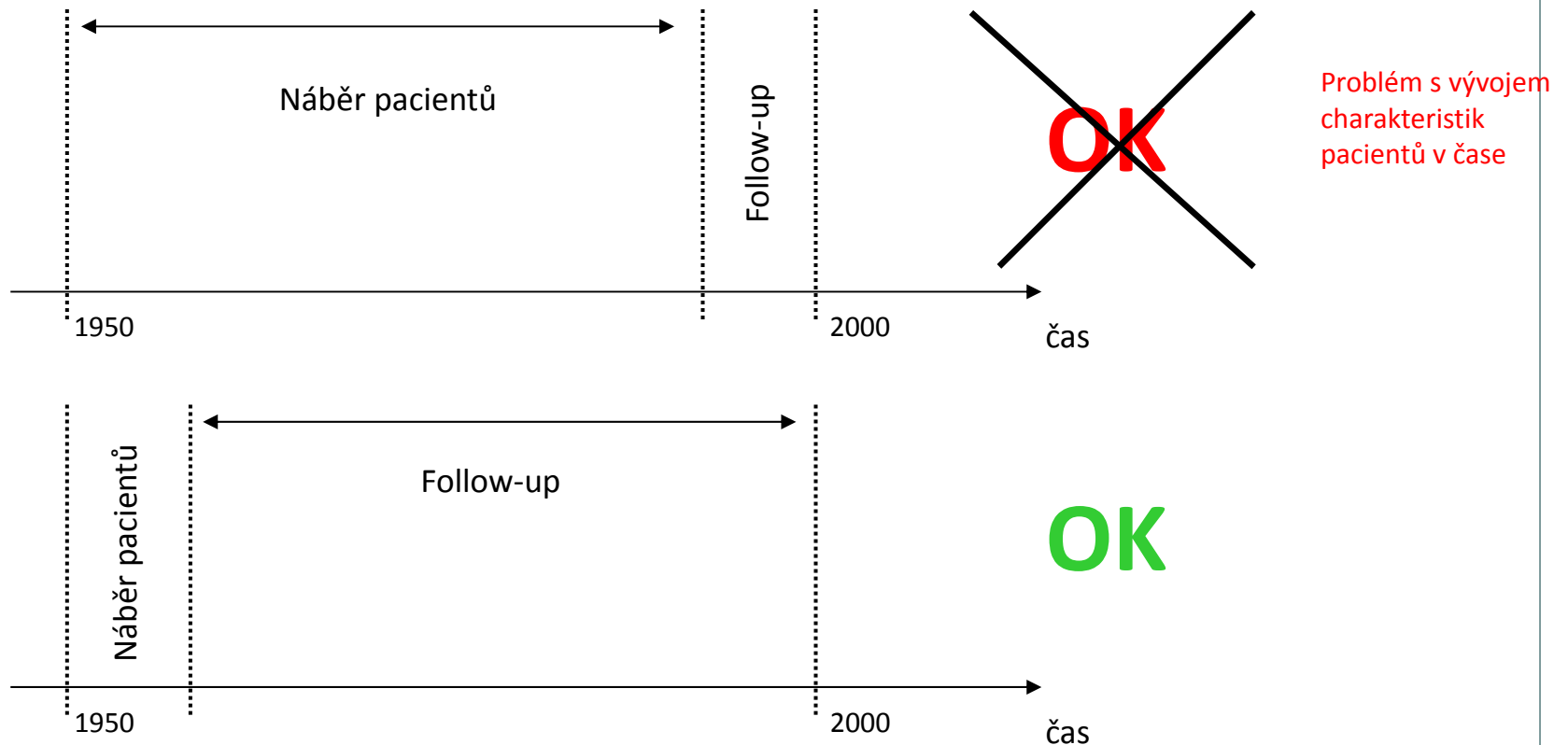




# Analýza přežití musí probíhat na skupině pacientů z jednoho časového období



- 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  $j$  →  $d_j$

Počet pacientů v riziku →  $n_j - \frac{1}{2}c_j$

Počet cenzorovaných pozorování →  $c_j$

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

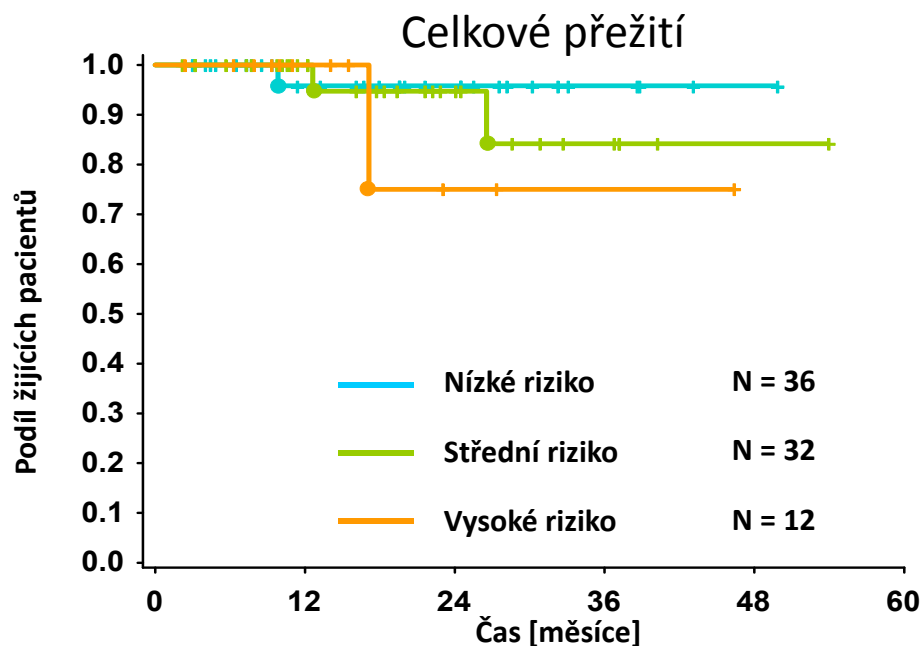
→  $d_j$

→  $n_j$

# 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%).

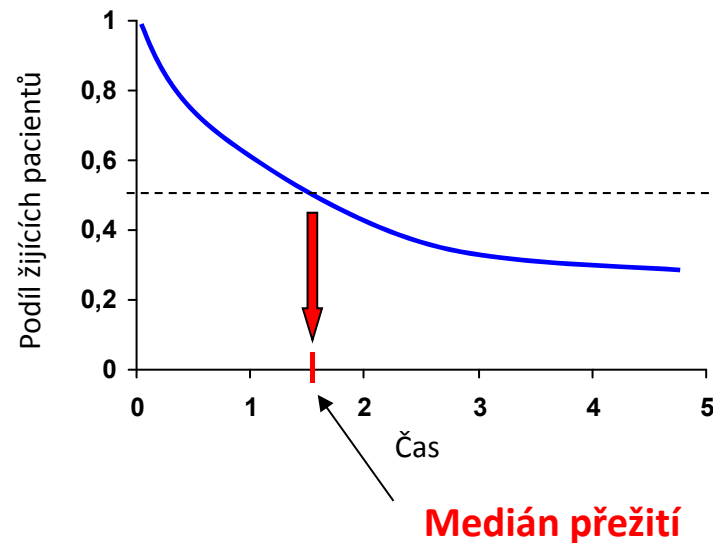
<b>Odhad pravděpodobnosti přežití v čase t</b>	$\pm$	Kvantil modelového rozložení	$\times$	SE (odhadu)
--	-------	------------------------------------	----------	-------------

- 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.

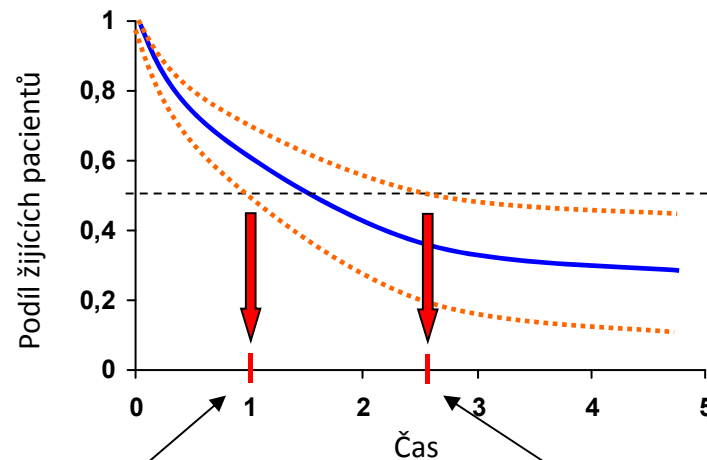


- **Zásadní měřítko efektivity léčby v dnešních klinických studiích**

# 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 případě 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.

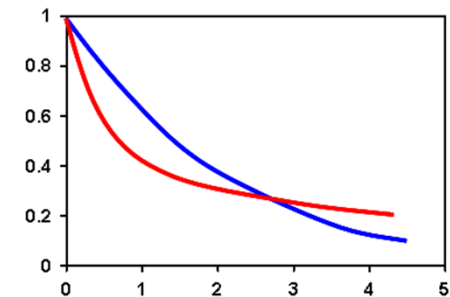
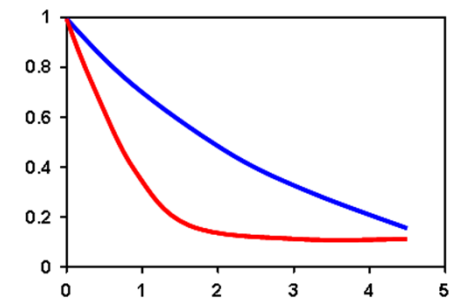
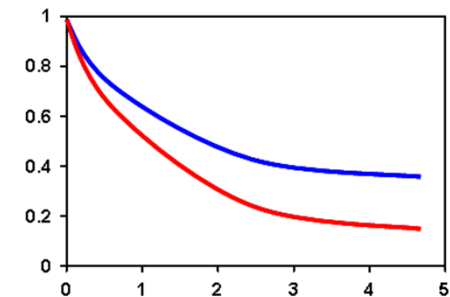


# Srovnání křivek přežití



- 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.

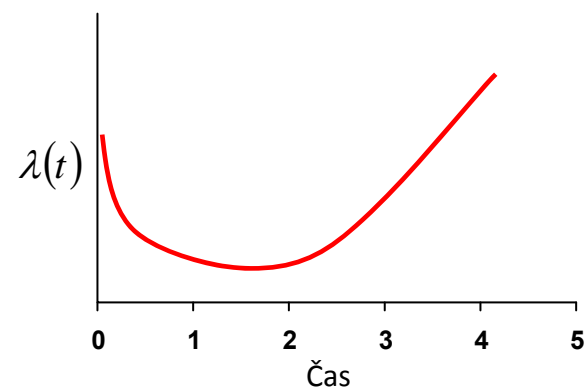
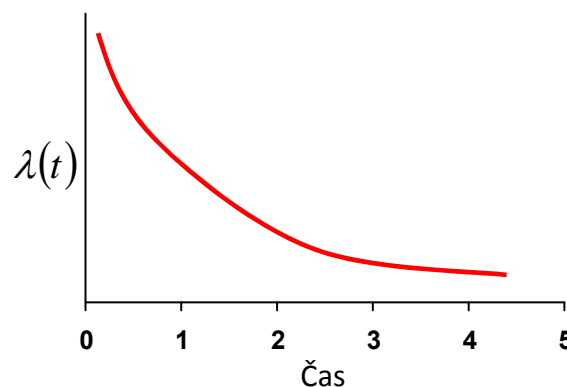
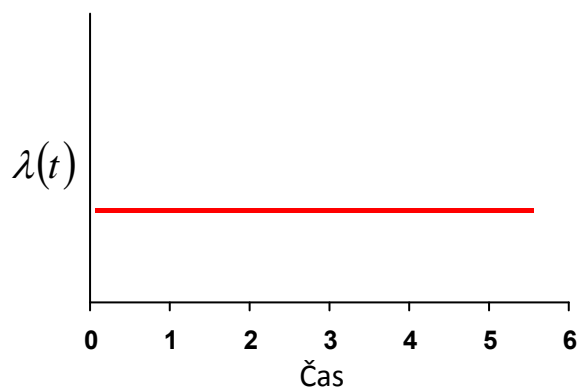
$S(t)$  v čase



# 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 <sub>[5 years interval]</sub>	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	



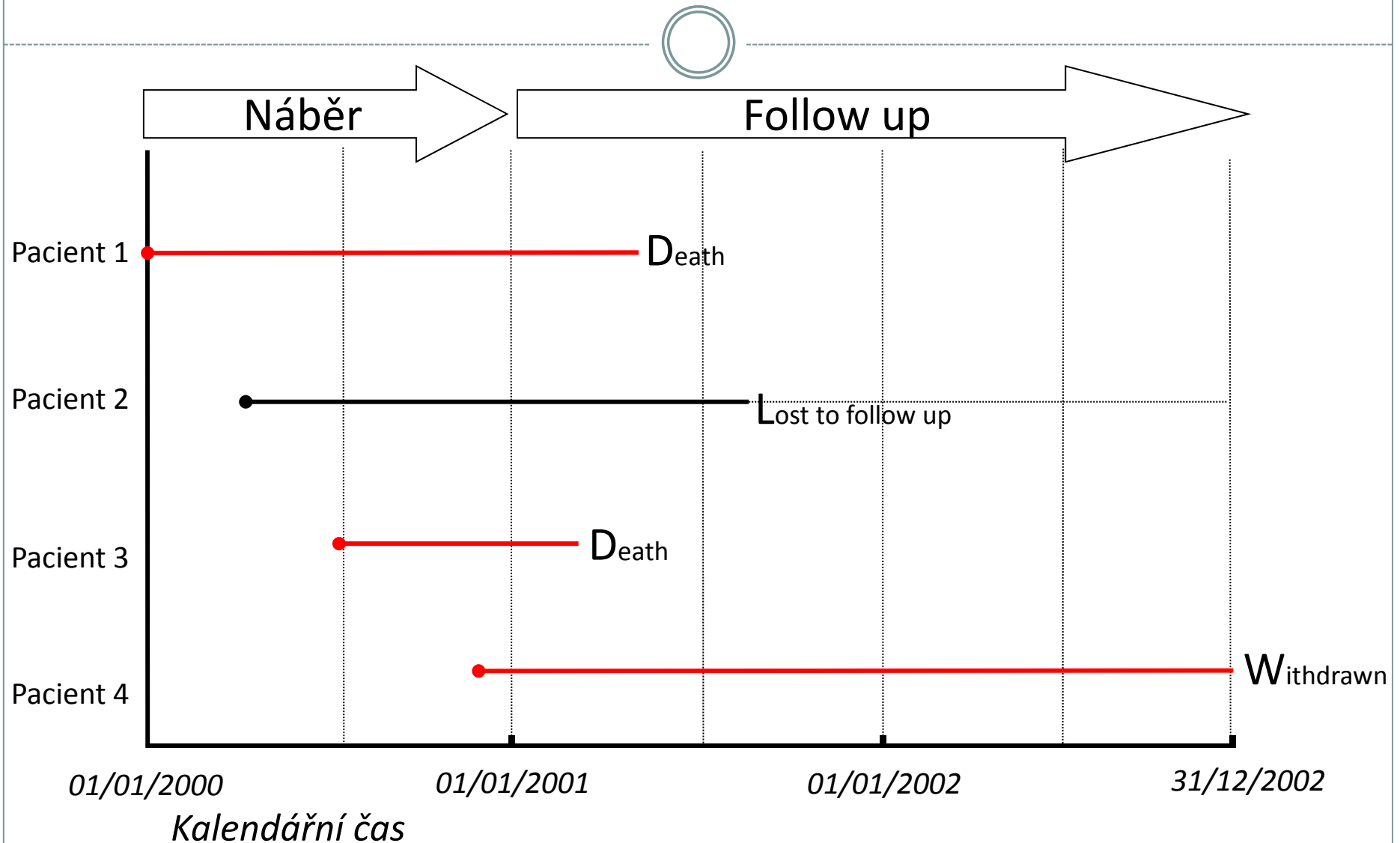


# Příklad cenzorovaných dat v klinických studiích

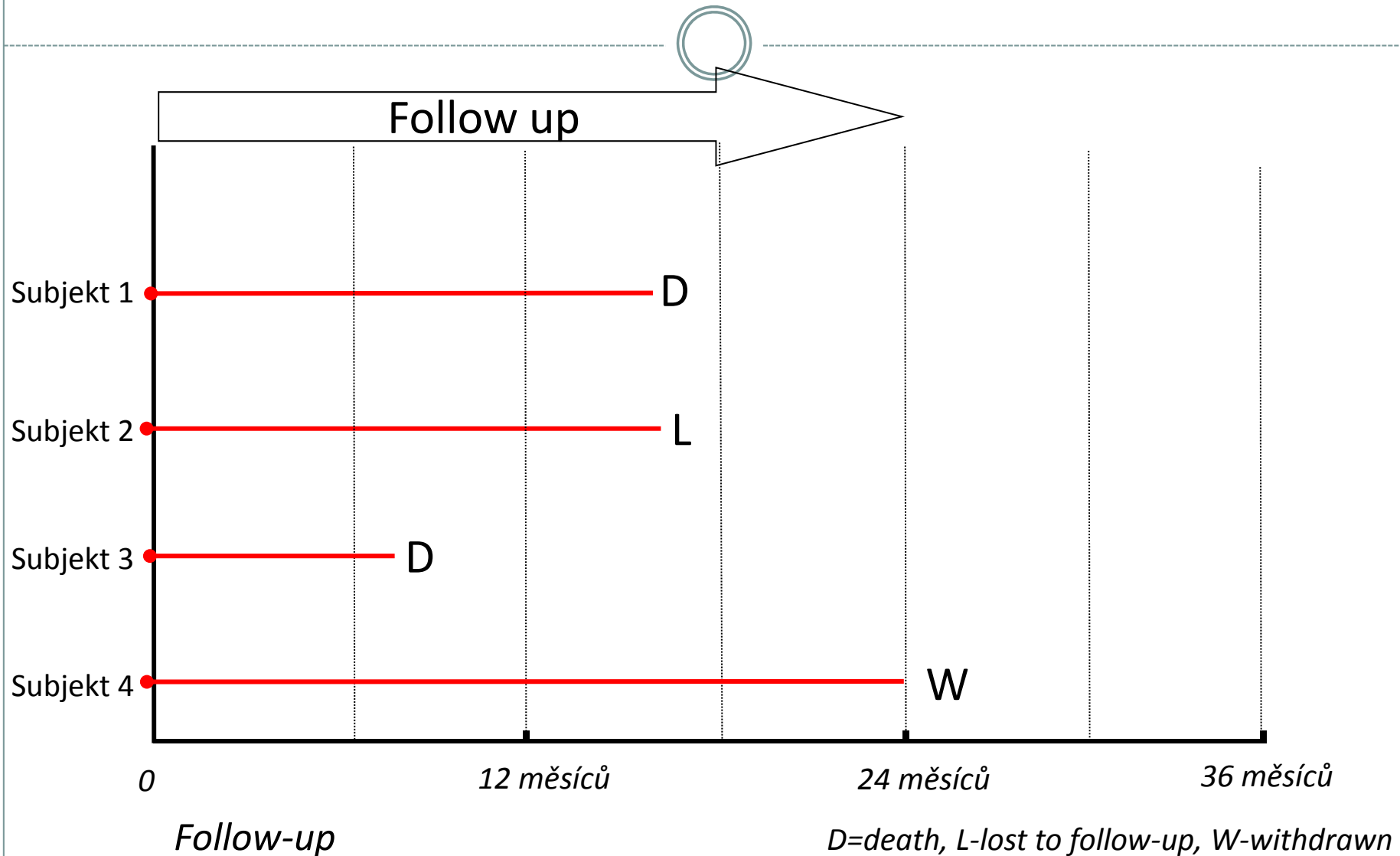


- **Modelová klinická studie:**
- Analyzovaný počet pacientů:..... 4 pacienti
- Primární endpoint:..... Overall Survival (OS)
- Období náběru (=Accrual Period):..... 12 měsíců
- Minimální follow up:..... 24 měsíců

# Příklad cenzorovaných 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

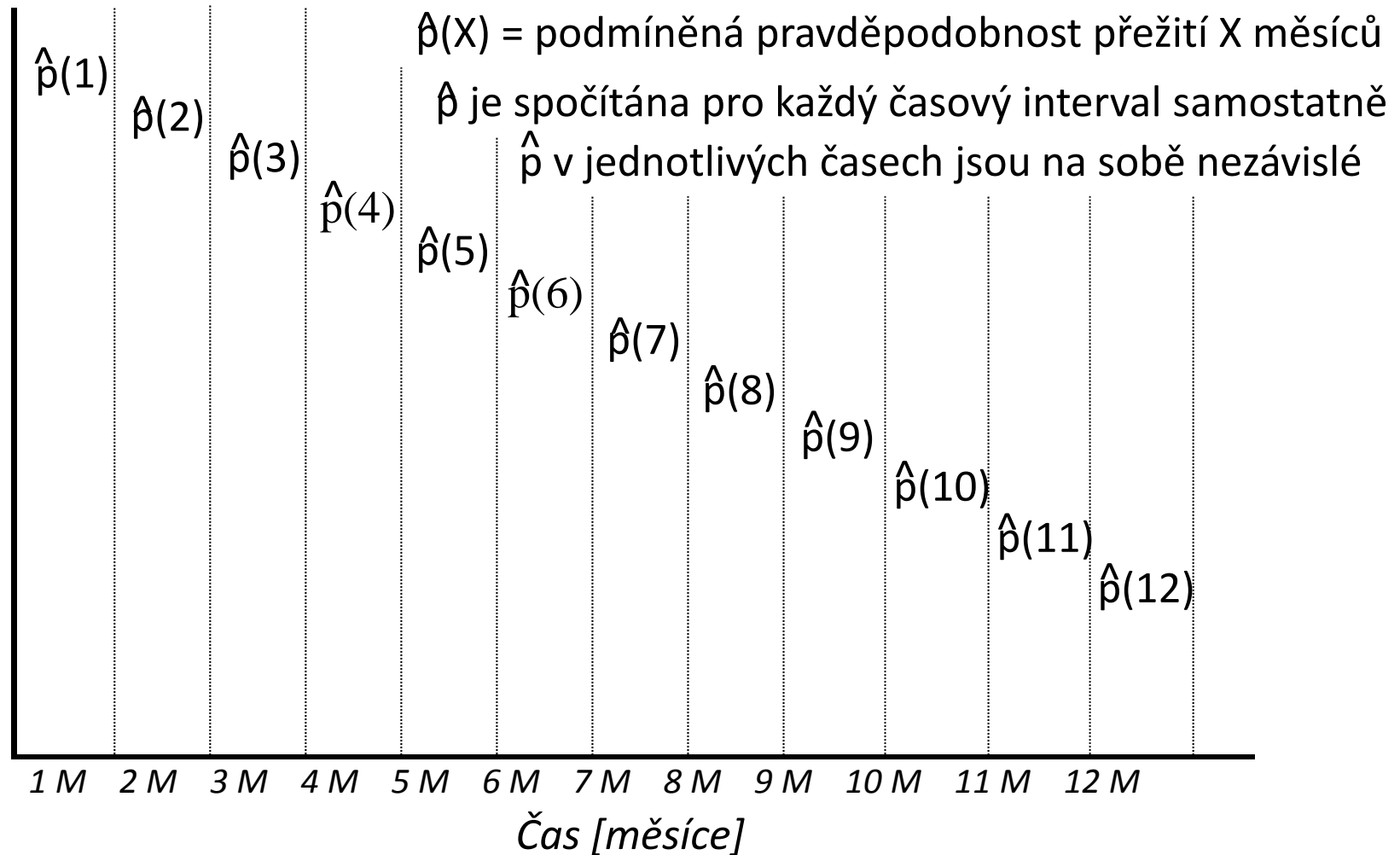
## 2/ Srovnání podílu relapsů v obou skupinách (100% pro placebo, 43% pro 6-MP)

- 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:**

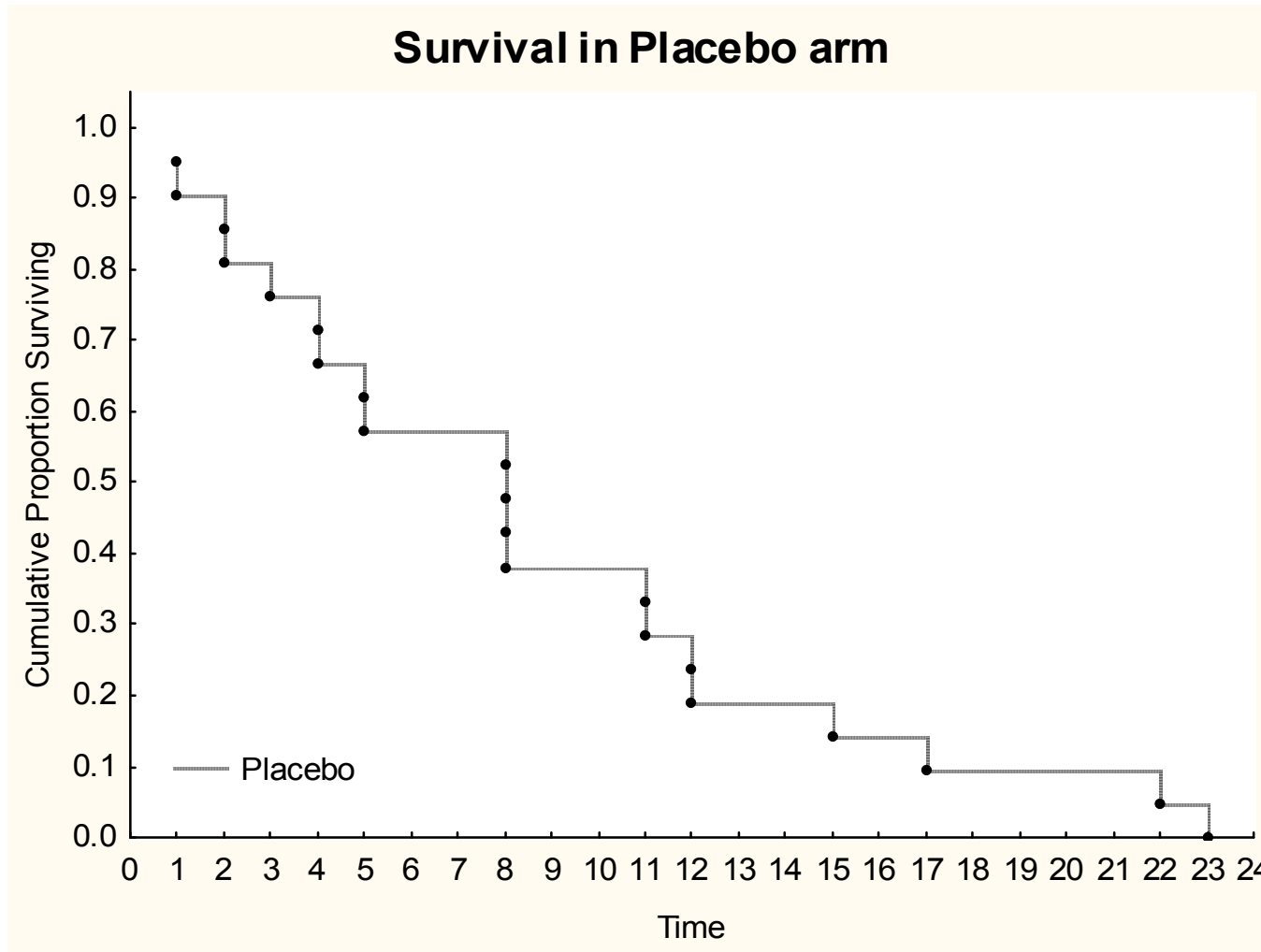
$$P(12) = \hat{p}(1) \times \hat{p}(2) \times \hat{p}(3) \dots \dots \times \hat{p}(12)$$

# 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	<b>0,905</b>
2	0	2	19	17/19=0,895	0,905 x 0,895 = <b>0,810</b>
3	0	1	17	16/17=0,941	0,810 x 0,941 = <b>0,762</b>
4	0	2	16	14/16=0,875	0,762 x 0,875 = <b>0,667</b>
5	0	2	14	12/14=0,857	0,667 x 0,857 = <b>0,571</b>
8	0	4	12	8/12=0,667	0,571 x 0,667 = <b>0,381</b>
11	0	2	8	6/8=0,750	0,381 x 0,750 = <b>0,286</b>
12	0	2	6	4/6=0,667	0,286 x 0,667 = <b>0,191</b>
15	0	1	4	3/4=0,750	0,191 x 0,750 = <b>0,143</b>
17	0	1	3	2/3=0,667	0,143 x 0,667 = <b>0,095</b>
22	0	1	2	1/2=0,500	0,095 x 0,500 = <b>0,048</b>
23	0	1	1	0/1=0,000	0,048 x 0,000 = <b>0,000</b>

# Kaplan-Meier kumulativní křivka přežití

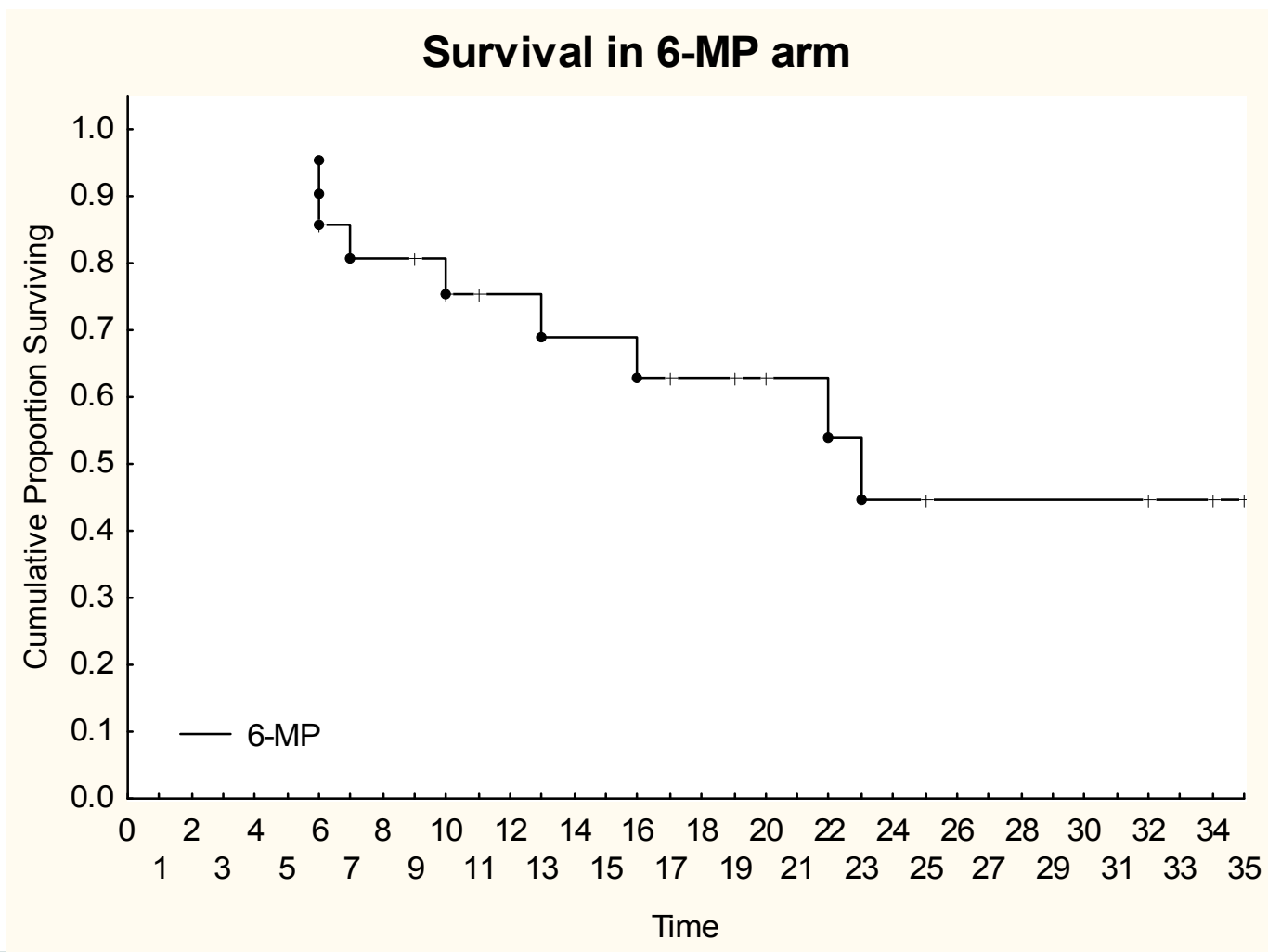


# Výpočet kumulativní pravděpodobnosti přežití v rameni s 6-MP



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	<b>0,857</b>
7	0	1	17	16/17=0,941	0,857 x 0,941 = <b>0,807</b>
9	1	0	16		
10	1	1	15	14/15=0,933	0,807 x 0,933 = <b>0,753</b>
11	1	0	13		
13	0	1	12	11/12=0,917	0,753 x 0,917 = <b>0,690</b>
16	0	1	11	10/11=0,909	0,690 x 0,909 = <b>0,628</b>
17	1	0	10		
19	1	0	9		
20	1	0	8		
22	0	1	7	6/7=0,857	0,628 x 0,857 = <b>0,538</b>
23	0	1	6	5/6=0,833	0,538 x 0,833 = <b>0,448</b>

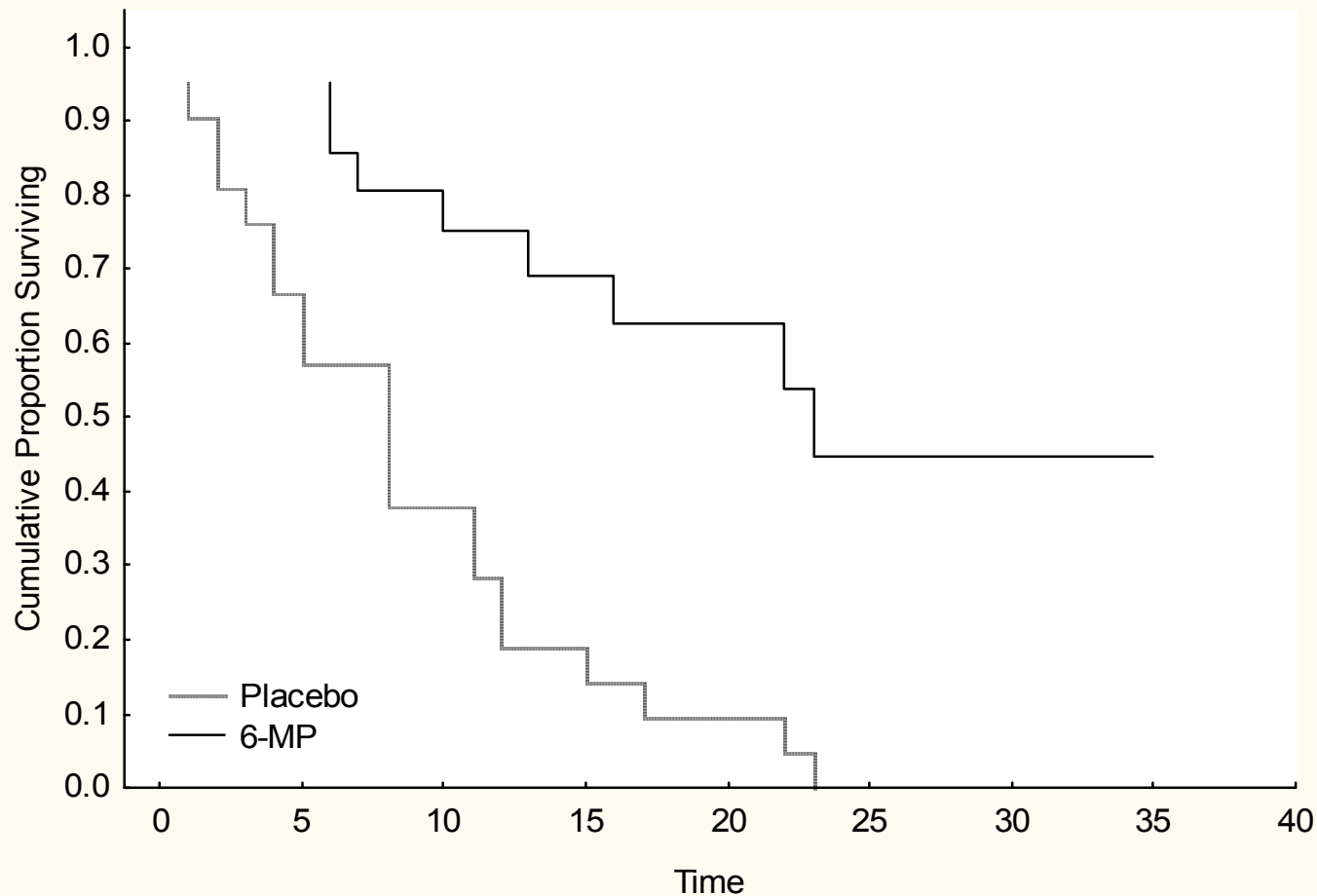
# Kaplan-Meier kumulativní křivka přežití



# Srovnání přežití v rameni s placemem a s 6-MP



Comparison of survival in treatment arms



# Interpretace křivek přežití



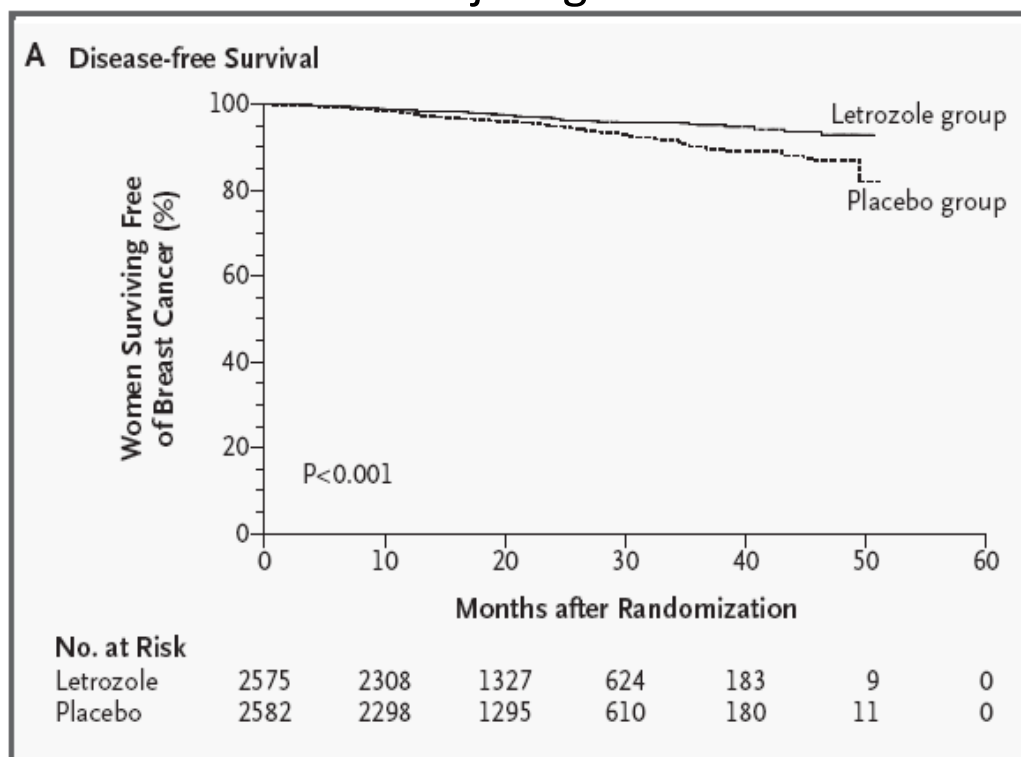
## Pro správnou interpretaci kumulativních křivek přežití je nutné brát v úvahu:

- 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:**

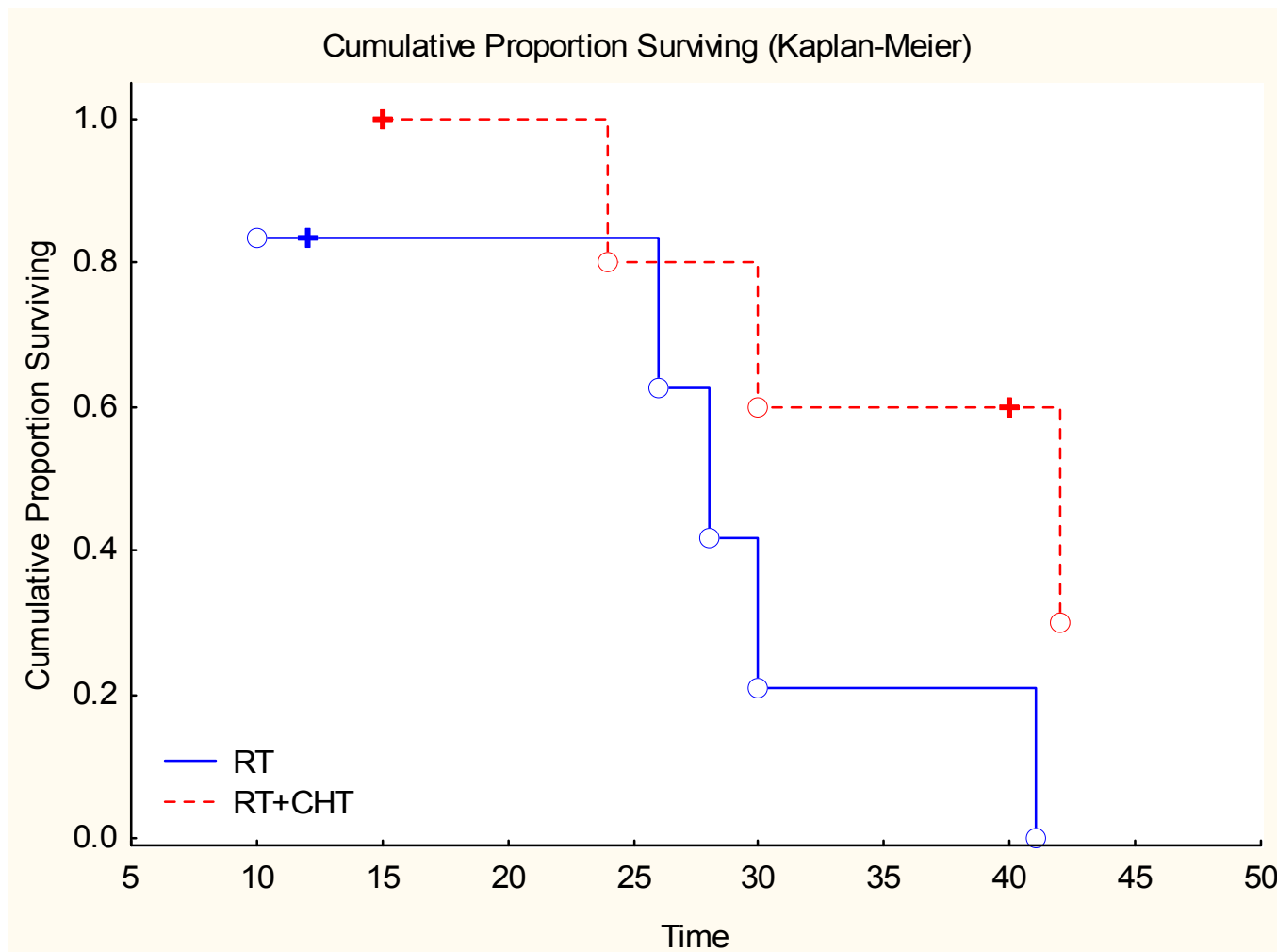
Celkem 12 pacientů randomizováno do dvou skupin:

- 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



i	t <sub>(i)</sub>	Počet „at risk“			Skutečný počet zemřelých			Očekávaný počet zemřelých	
		r <sub>1i</sub>	r <sub>2i</sub>	r <sub>i</sub>	d <sub>1i</sub>	d <sub>2i</sub>	d <sub>i</sub>	e <sub>1i</sub>	e <sub>2i</sub>
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 <sub>1</sub> =5	O <sub>2</sub> =3		E <sub>1</sub> =2,54	E <sub>2</sub> =4,46

i...časový interval

r<sub>1,2</sub>...počet pacientů „at risk“ v ramenech studie

d<sub>1,2</sub>...počet zemřelých v ramenech studie

e<sub>1,2</sub>...očekávaný počet zemřelých v ramenech studie

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