

# Basal statistik

## Overlevelsesanalyse

Lene Theil Skovgaard & Susanne Rosthøj

11. maj 2020

## Overlevelsesanalyse

- ▶ Levetider og censurerede observationer
- ▶ Kaplan-Meier kurver
- ▶ Log-rank test
- ▶ Cox regression
- ▶ Modelkontrol og udvidede modeller

Hjemmesider:

[http://publicifsv.sund.ku.dk/~lts/basal19\\_1](http://publicifsv.sund.ku.dk/~lts/basal19_1)

E-mail: [ltsk@sund.ku.dk](mailto:ltsk@sund.ku.dk)

1 / 99

2 / 99

### Forklarende variable = Kovariater

| Outcome                                 | Dikotom                                   | Kategorisk                            | Kvantitativ                             | Kategoriske og kvantitative          |
|-----------------------------------------|-------------------------------------------|---------------------------------------|-----------------------------------------|--------------------------------------|
| Dikotom parret                          | 2*2-tabeller<br>Mc Nemar                  | $\chi^2$ -test<br>svært, mixed models |                                         | Logistisk regression<br>Mixed models |
| Kategorisk                              | Kontingenstabeller/ $\chi^2$ -test        |                                       | Generaliseret logistisk regression      |                                      |
| Ordinale                                | svært, f.eks. proportional odds modeller  |                                       |                                         |                                      |
| Kvantitativ parret                      | Mann-Whitney<br>Wilcoxon signed rank      | Kruskal-Wallis<br>Friedman            | Robust multipel regression              |                                      |
| Normalfordelte residualer               | T-test<br>uparret/parret                  | Variansanalyse<br>ensidet/tosidet     | Kovariansanalyse<br>Multipel regression |                                      |
| Censureret                              | Log-rank test                             |                                       | Cox regression                          |                                      |
| Korrelerede kvantitative Nf. residualer | Varianskomponent-modeller<br>Mixed models |                                       | Modeller for gentagne målinger          |                                      |

3 / 99

### Eksempel: Lungecancer blandt krigsveteraner

137 krigsveteraner med diagnosen inoperabel lungecancer, af 4 forskellige typer (1:squamous, 2:smallcell, 3:adeno, 4:other) følges frem til død (vi glemmer lige et øjeblik, at 9 af dem faktisk endnu er i live ved tidspunktet for analysen)

De er randomiseret til enten

- ▶ standard behandling (treat=0, n=69)
- ▶ ny test behandling (treat=1, n=68)

Vi vil gerne sammenligne disse to behandlinger ...og så har vi nogle kovariater (udover behandling og type), som vi vender tilbage til

4 / 99

## Valg af tidsskala

Der skal vælges en *tidsskala* for levetiden, dvs. et nulpunkt.

Typiske muligheder er:

- ▶ alder
- ▶ kalendertid
- ▶ tid siden diagnose
- ▶ **tid siden randomisering** (vælges her)

Man kan f.eks.

- ▶ få diagnosen som 40-årig, indgå i undersøgelsen fra dette tidspunkt og dø som 72-årig....
- ▶ få diagnosen som 50-årig, randomiseres til undersøgelsen som 55-årig og dø som 65-årig....

5 / 99



## Valg af tidsskala, fortsat

Ofte er der flere muligheder, og **valget er ikke altid helt oplagt**:

Der skal være en grund til at tro, at den valgte tidsskala afspejler risikoen ens for alle individer (på nær diverse kovariater), altså at der som funktion af tiden ses samme *form* på risikoen.

Eksempelvis kunne man vælge

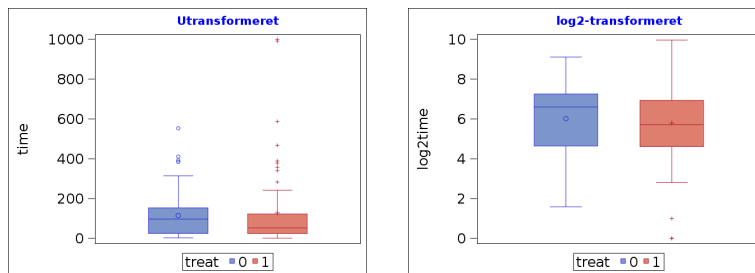
- ▶ For kroniske sygdomme:  
**Alder**: Fordi behandlingen formodentlig ikke ændrer radikalt ved prognosen
- ▶ For stærkt behandlingskrævende sygdomme:  
**Tid siden behandling**: iden man kan formode, at en vellykket behandling på afgørende vis ændrer prognosen

6 / 99



## Sammenligning af behandlinger

Hvis alle var fulgt indtil død, kunne vi lave T-test el.lign.



T-test på log-skala:  $P=0.50$ , Mann-Whitney:  $P=0.35$

men men men.....

7 / 99



## Hvad er nyt?

**Outcome**: Tid fra et veldefineret nulpunkt og indtil en bestemt begivenhed (sædvanligvis død) indtræffer.

**Her**: Levetid i dage siden randomisering, angivet som  $y_i$ .

Det er her, der sker noget nyt, fordi det ikke er alle, der er døde endnu

Vi kalder det for **censurerede observationer**

Her er der kun 9 af sådanne, men ofte er der mange flere

**Kovariater**: Behandling, cancertype, alder, etc. etc.

Ikke noget *essentielt* nyt her....

8 / 99



## Notation for outcome

$t_i$ : Det tidspunkt (regnet fra nulpunktet),  
der er tilknyttet det  $i$ 'te individ,  
og som angiver *enten* død *eller* censurerings tidspunkt.

$d_i$ : Status ved tid  $t_i$ :

- ▶ 0: censureret, dvs. stadig i live
- ▶ 1: død

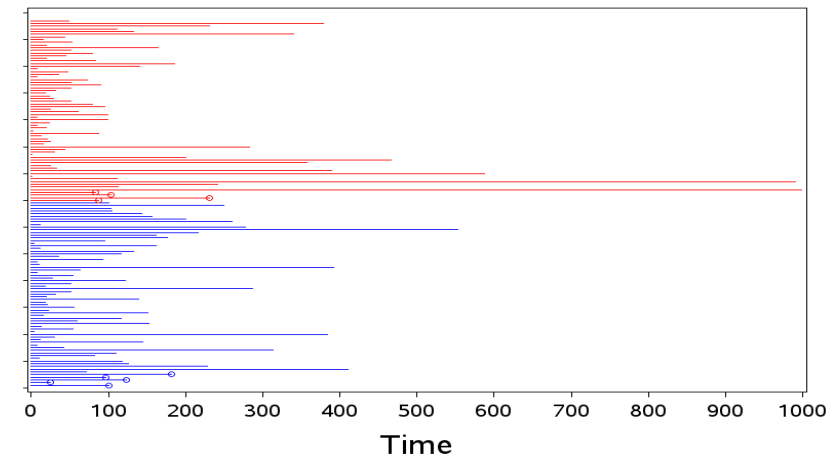
$y_i$ : Tid til død for  $i$ 'te patient er så ikke observeret for alle:

- ▶ Hvis en patient dør til tid  $t_i$ , så er  $y_i = t_i$  og  $d_i = 1$
- ▶ Hvis man mister kontakten til en patient til tid  $t_i$ , så er  $y_i > t_i$  og  $d_i = 0$
- ▶ Hvis analysen laves til tid  $t_i$ , inden patient  $i$  dør, så er  $y_i > t_i$  og  $d_i = 0$

9 / 99



## Illustration af data



treat=0, treat=1

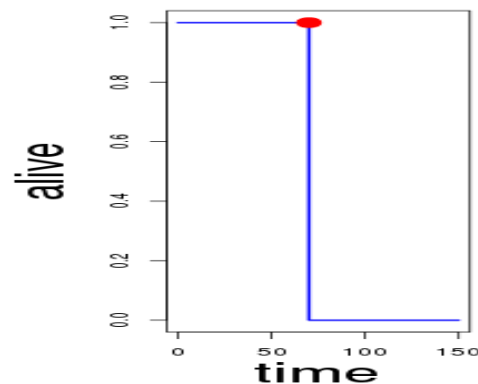
Cirklerne angiver censurerede observationer

10 / 99



## Hvad ved vi?

Vi vil opfatte tiden som *dynamisk*, i den forstand, at vi for hvert tidspunkt  $t$  ser på, hvilken information vi har om den enkelte, nemlig status for overlevelse:  $S_i(t) = I(y_i > t)$

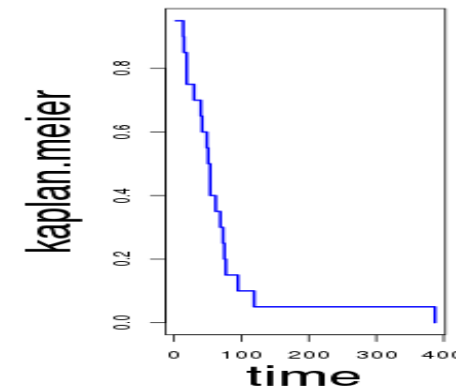


11 / 99



## Kaplan-Meier: Overlevelseskurve

Hvis alle er observeret til død, er overlevelseskurven  $S(t)$  blot gennemsnittet af disse, altså til hvert tidspunkt blot fraktionen, der stadig er i live. Den kaldes Kaplan-Meier kurven



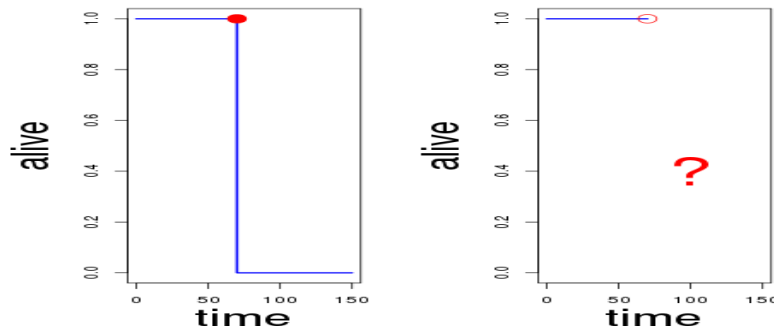
12 / 99



## Men når vi har censureringer?

så ved vi ikke, hvad der sker med funktionen  $S_i(t) = I(y_i > t)$  efter det tidspunkt  $t_i$ , hvor vi sidst ser patienten i live.

Vi ved så kun, at deres levetid er større end  $t_i$ ,  
men ikke *hvor meget større*.



13 / 99



## Vigtigt - Uafhængige censureringer?

En **meget vigtig** antagelse om censureringer:  
De skal være **uafhængige** af prognosen, dvs.

Det faktum, at en patient censureres ved tid  $t_i$  må på *ingen måde* være relateret til den fremtidige risiko for at dø

Censureringer, der muligvis *ikke* opfylder dette kriterium:

- ▶ Patienter, der overflyttes til et andet hospital:  
De har formentlig en dårligere prognose
- ▶ Patienter, der flytter udenlands pga nyt job:  
De har formentlig en bedre prognose

Og hvad, hvis

- ▶ patienten bliver kørt over?

14 / 99



## Kaplan-Meier kurver, I

Når der er censureringer, kan vi ikke tage gennemsnittet af de individuelle  $S_i$ 'er, fordi vi ikke kender dem alle.

Men hvis censureringerne er uafhængige, kan vi estimere den del, vi ikke kender til blot at være "*ligesom dem, vi ser*", altså antage, at disse patienter dør i samme takt som de øvrige

Det er netop det, der ligger i uafhængig censurering.

Så hvis det, at man bliver kørt over, tyder på, at man har det dårligt (har fået recidiv), så har man nok på dette tidspunkt en værre prognose end de, der *ikke* blev kørt over....?

15 / 99



## Håndtering af censureringer

Hvorfor kan vi ikke bare...

- ▶ **Smide de censurede individer helt væk?**

Vi kender jo ikke deres levetid, så der er vel tale om *missing values*?

**Nej**, for vi ved *noget* om deres levetid, nemlig at den er mindst  $t_i$ , og hvis vi smider dem ud, laver vi derfor *bias* i overlevelseskurven

- ▶ **Lade som om alle  $t_i$ 'er er dødsfald?**

Fordi så ser det jo ud som om de dør alt for hurtigt, så her bliver også *bias*

Vi er nødt til at håndtere censureringer på en *dynamisk* måde, dvs. ved at se på situationen til et givet tidspunkt og et kort tidsrum herefter.

16 / 99



## Kaplan-Meier kurver, II

når der er censureringer:

- ▶ Vi deler tidsaksen op ved hvert tidspunkt  $t_1 < t_2 < t_3 \dots$  (her sker der noget, enten et dødsfald, eller en censurering)
- ▶ For hvert interval, f.eks.  $(t_3, t_4)$  ser vi på, hvor mange, der var *i risiko* i starten ( $n_3$ ) og hvor stor en del af disse, der overlevede tidsintervallet, nemlig brøken

$$R_4 = \begin{cases} 1 & \text{hvis } t_4 \text{ er en censurering} \\ \frac{n_3-1}{n_3} & \text{hvis } t_4 \text{ er et dødsfald} \end{cases}$$

- ▶ Kaplan-Meier kurven fås nu ved successiv sammengængning af disse brøker:

$$1 \times R_1 \times R_2 \times R_3 \times R_4 \times \dots$$

17 / 99



## Praktisk håndtering af censurering

Til programmering er outcome 2-delt:

- $t_i$  Observationstiden for  $i$ 'te patient (time) som kan være *enten* død (status=1), *eller* en censurering (status=0).
- $d_i$  Indikator for død (status), dvs. 1, hvis patienten faktisk er død, og 0, hvis vedkommende er censureret

Begge disse variable skal angives som (todelt) outcome

I R gøres dette forskelligt afhængigt af hvilken pakke der benyttes:

Surv(time,status) i survival og timereg-pakkerne

Hist(time,status) i prodlim-pakken.

18 / 99



## Kaplan-Meier kurver i R

kan tegnes vha survival-pakken med:

```
library( survival )
km1 <- survfit( Surv(time,status) ~ treat, data=d )
plot( km1 )
```

Hvis vi ønsker konfidensgrænser gøres det dog pænere vha prodlim-pakken:

```
library(prodlim)
km2 <- prodlim( Hist(time,status) ~ treat, data=d )
plot( km2 )
```

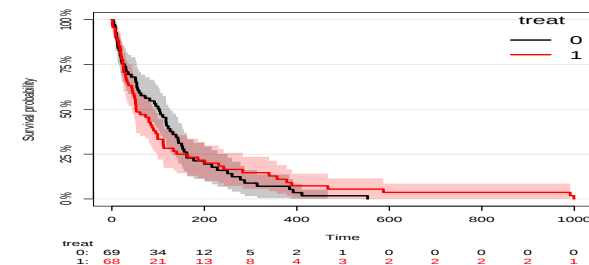
Figuren ses s. 20

19 / 99



## Kaplan-Meier kurver, S(t)

ved prodlim (se kode s. 19)



Til ethvert tidspunkt kan vi aflæse den forventede procentdel af patienter, der stadig er i live - for hver behandlingsgruppe

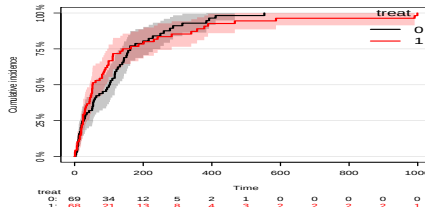
20 / 99



## Kumulativ incidens

Til et hvert tidspunkt angiver dette sandsynligheden for at have fået et event, dvs. (i dette tilfælde) at være død. Denne er blot

$$CI(t) = 1 - S(t)$$



Figuren laves ved at plotte vores prodlim-objekt km2 med ekstra argument type: `plot(km2, type="cuminc")`.

Pas på i tilfælde af *competing risks* (se s. 82-83)

21/99



## Er der forskel på de to behandlinger?

De to overlevelseskurver (s. 20) krydser lidt frem og tilbage over hinanden. De eksperimentelt behandlede dør hurtigst til at starte med, men efter ca. 100 dage ser det ud til at vende (bedømt på hældningen af kurverne).

Hvordan kan vi sammenligne?:

- ▶ **log-rank test:**  
giver en P-værdi for test af identitet
- ▶ **Cox proportional hazard model:**  
giver estimat for forskel (ratio) mellem dødsrater  
– under *forudsætning* af proportionale rater  
(kommer om lidt...)

22/99



## Log-rank testet for $H_0$ : ens dødelighed

Et **non-parametrisk** test til sammenligning af overlevelseskurver **uden antagelser om formen af disse**

- ▶ Til hvert tidspunkt ser man på forskellen mellem observeret og forventet antal døde (under  $H_0$ ) i de to grupper.
- ▶ Forskellen mellem disse, passende normeret, giver et  $\chi^2$ -test med  $G - 1$  frihedsgrader ( $G$  er antallet af grupper, her  $G = 2$ )
- ▶ Det er ikke så stærkt, hvis forskellen på kurverne ændrer sig markant over tid.

Her giver testet  $P = 0.93$  (se s. 24), altså **ingen påviselig forskel**

Testet udføres ved:

```
survdif( Surv(time,status) ~ treat, data=d ).
```

23/99

## Output fra Log-rank test

```
> survdiff( Surv(time,status) ~ treat, data=d )
Call:
survdif(formula = Surv(time, status) ~ treat, data = d)

      N Observed Expected (O-E)^2/E (O-E)^2/V
treat=0 69      64    64.5   0.00388   0.00823
treat=1 68      64    63.5   0.00394   0.00823

Chisq= 0  on 1 degrees of freedom, p= 0.928  <-- log-Rank test
```

Der er absolut ikke signifikant forskel -  
**men hvad med kvantificering af forskellen?**

24/99



## Rater = hazards = intensiteter

- ▶ Vi har set, at levetiden ikke dur som outcome, fordi en sådan ikke altid observeres.
- ▶ I stedet vil vi gerne modellere “hvor hurtigt overlevelseskurven går ned ad bakke”, altså en mere *dynamisk* beskrivelse, i form af den umiddelbare risiko for død (*rater*, *hazards* eller *intensiteter*):

*Givet, at jeg er i live lige nu, hvad er så min risiko for at dø indenfor det næste år?*

Eller næste måned? Næste dag/næste time....

- ▶ **Hazard funktion  $h(t)$** : den *umiddelbare* risiko for at dø i det næste korte interval  $\Delta t$  er  $h(t)\Delta t$

$h(t)$  er en rate, ikke en sandsynlighed

25 / 99



## Hazard funktionen

- ▶ er ikke så god at estimere, fordi den hopper op og ned (andel døde i hvert lille tidsrum er enten 0 eller et ret lille tal)
- ▶ estimer i stedet **kumuleret hazard,  $H(t)$**
- ▶ Matematikken kan vise, at  $H(t) = -\log(S(t))$
- ▶ Hældningen af  $H(t)$  afspejler den umiddelbare risiko/rate/hazard  $h(t)$  for at dø:
  - ▶ stejl hældning: stor risiko
  - ▶ lille hældning: lav risiko

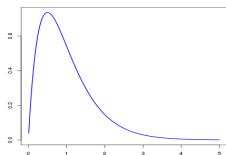
**Teknisk note:**  $H'(t) = -\frac{S'(t)}{S(t)}$ , dvs. det er altså den *relative* ændring af overlevelseskurven, vi modellerer.

26 / 99

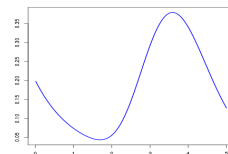


## Eksempler på hazard-funktioner $h(t)$

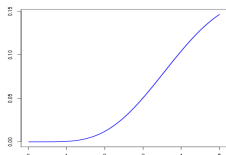
Umiddelbar farlig behandling:



Gavnlig behandling, med senfølger:



Alder som mest betydende:

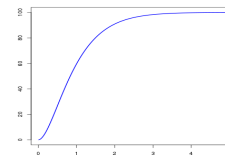


27 / 99

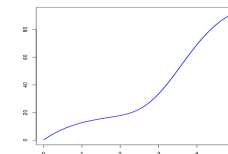


## Kumulerede hazard-funktioner $H(t)$

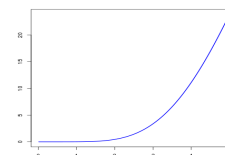
Umiddelbar farlig behandling:



Gavnlig behandling, med senfølger:



Alder som mest betydende:

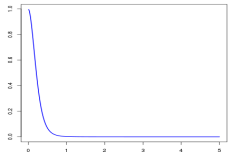


28 / 99

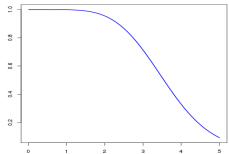


## Overlevelseskurver $S(t)$

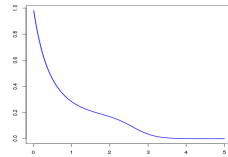
Umiddelbar farlig behandling:



Alder som mest betydende:



Gavnlig behandling, med senfølger:



29 / 99

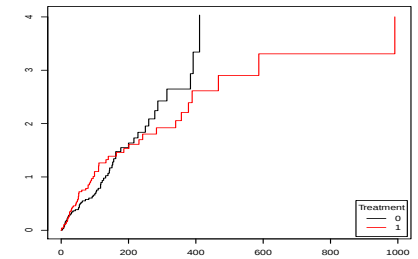


## Kumulerede hazard funktioner

i vores eksempel om krigsveteraner plottet ved vores survfit-objekt km1 med ekstra argument fun:

```
plot( km1, fun="cumhaz", col=1:2 )
legend( "bottomright", c("0","1"),
       inset=.01,
       title="Treatment",
       lty=1, col=1:2)
```

Hvis vi ønsker konfidensgrænser benyttes ekstra argument conf.int=T (giver dog rodet plot)



Er de ens?

Hvis de ikke er ens, er de så **proportionale**?  
30 / 99 (de starter jo begge i 0)



## Cox proportional hazards model

En såkaldt **Cox model** specificerer alle hazard-funktioner til at være proportionale.

Her har vi bare to grupper, så vi **antager**

$$h_1(t) = k \times h_0(t)$$

Men **baseline hazard funktionen**  $h_0(t)$  specificeres ikke nærmere, dvs. vi antager ikke noget om afhængigheden af tiden

Vi vil gerne estimere proportionalitetskonstanten  $k$ , **hvis modellen altså holder.....**, dvs. hvis der er additivitet på log-skala:  $\log(h_1(t)) = \log(k) + \log(h_0(t))$

31 / 99



## Estimat for behandlingseffekt

**under antagelse af proportionale intensiteter**, bestemmes ved coxph-funktionen (COX Proportional Hazards):

```
cox1 <- coxph( Surv(time,status) ~ factor(treat), data=d )
summary( cox1 )
```

med beskåret output

|                | coef    | exp(coef) | se(coef) | z     | Pr(> z ) |
|----------------|---------|-----------|----------|-------|----------|
| factor(treat)1 | 0.01774 | 1.01790   | 0.18066  | 0.098 | 0.922    |

|                | exp(coef) | exp(-coef) | lower .95 | upper .95 |
|----------------|-----------|------------|-----------|-----------|
| factor(treat)1 | 1.018     | 0.9824     | 0.7144    | 1.45      |

Her er coef differensen (treat=1 vs treat=0) mellem grupperne på log-hazard skala, og den skal tilbagetransformeres vha exponential funktionen til en faktor, kaldet **hazard ratio** eller **rate ratio**. Dvs hazard ratio=exp(coef) med tilhørende konfidensgrænser lower .95 til upper .95.

32 / 99



## Fortolkning af behandlingseffekten

Effekten af eksperimentel behandling (treat=1 vs. treat=0) er at øge hazard med faktoren 1.018, altså en forøgelse på 1.8%.

Dette er dog på ingen måde signifikant ( $P=0.92$ ), idet konfidensintervallet er  $CI=(0.71, 1.45)$ , og altså indeholder effekter lige fra en forøgelse af hazard med 45% til en formindskelse af hazard med 29%.

Dette er den simplest tænkelige Cox-model med kun en enkelt kategorisk kovariat på 2 niveauer (2 grupper), *og raterne antages altså at være proportionale*.

33 / 99



## \*Proportionale rater/hazards

I tilfælde af to grupper har vi  $h_1(t) = k \times h_0(t)$

og dermed parallelitet på log-skala, også for de *kumulerede* rater:

$$\log(H_1(t)) = \log(k) + \log(H_0(t))$$

Da der gælder  $H(t) = -\log(S(t))$ , svarer det til, at

$$\log(-\log(S_1(t))) = \log(k) + \log(-\log(S_0(t)))$$

og man siger derfor, at der er parallelitet på loglogs-skala, eller på *cloglog*-skala. **Dette kan kontrolleres**

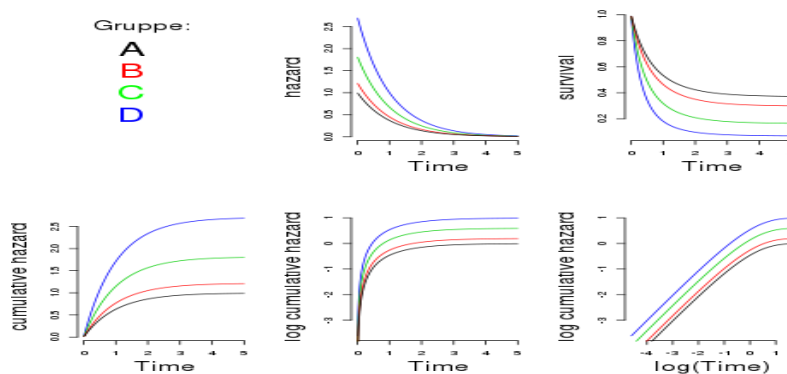
- ▶ Grafisk: se s. 36 og 39
- ▶ Numerisk: se s. 39-41

34 / 99



## Eksempel på proportionale rater/hazards

i 4 grupper (4 værdier af en kategorisk kovariat):



Figuren af  $\log H(t)$  mod  $\log(t)$  nederst til højre viser tydeligt parallelle kurver, dvs. **proportional hazards (PH)**

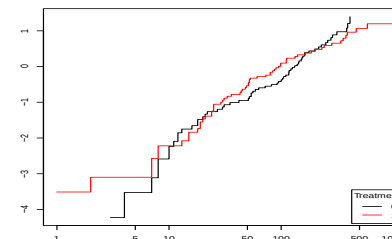
35 / 99



## Har vi PH i vores eksempel?

Vi plotter  $\log(H(t))$  ved at plotte vores survfit-objektet km1 med ekstra argument `fun="cloglog"`:

```
plot( km1, fun="cloglog", col=1:2)
legend( "bottomright", c("0","1"), inset=.01, title="Treatment",
       lty=1, col=1:2)
```



Er disse to parallelle?

Ikke synderligt....

36 / 99



## Check af proportionale rater

Grafisk: Her er to muligheder:

1. Check parallelitet af  $H(t)$ 'erne i grupperne, på loglogs-skala, som vist s. 36
2. Benyt de såkaldte *kumulerede score-residualer* via `cox.aalen`-funktionen i `timereg`-pakken, se s. 39

Numerisk: Her er også 2 muligheder:

1. Den ovenfor omtalte `cox.aalen` kan benyttes til et numerisk test, baseret på simulationer, se s. 40
2. [En sværere metode](#): Inkluder en tidsafhængig effekt af kovariaten, se mere s. 73ff

37 / 99



## \*Score residualer (Schoenfeld)

Til hvert tidspunkt for event, f.eks.  $t_i$  for individ  $i$  ser vi på vedkommendes kovariat  $x_i$  og spørger:

Er det "den forventede" person, der dør?

$$x_i - \bar{x}(t_i, \hat{\beta})$$

Disse kumuleres over tid og standardiseres (*standardized score process*) og kan afsløre, om betydningen af  $x$  er den samme over tid (svarende til proportional hazards):

Hvis f.eks. folk med høje værdier af kovariaten dør "for tidligt" i starten, vil processen starte med at være positiv, for derefter at synke ned mod 0.

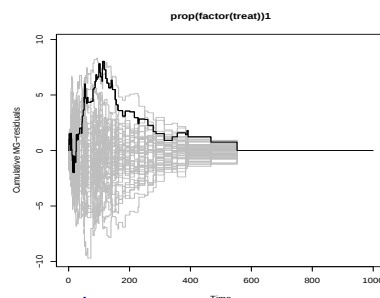
38 / 99



## Grafisk check af proportionale rater

Benyt `cox.aalen` i `timereg`-pakken. Der sættes `prop()` (`PROPortional`) omkring de forklarende variable. Sæt gerne et *seed* (valgfrit tal), da vi derved får lavet præcis samme simulationer / p-værdier hver gang analysen køres (forudsat at vi kører begge linier hver gang).

```
library( timereg )
set.seed( 123 ) # valgfrit tal
cal <- cox.aalen( Surv(time,status) ~ prop( factor(treat) ), data=d )
plot( cal, score=T )
```



Bemærkninger næste sider

39 / 99



## Numerisk check af proportionale rater

P-værdi for test af proportionale rater får vi vha `summary()`:

```
> summary( cal )
Cox-Aalen Model
```

```
Test for Aalen terms
Test not computed, sim=0
```

```
Proportional Cox terms :
```

|                      | Coef. | SE Robust | SE D2log(L) <sup>-1</sup> | z     | P-val  | lower2.5% | upper97.5% |
|----------------------|-------|-----------|---------------------------|-------|--------|-----------|------------|
| prop(factor(treat))1 | 0.015 | 0.182     | 0.176                     | 0.181 | 0.0851 | 0.932     | -0.342     |

```
prop(factor(treat))1 0.372
```

```
Test of Proportionality
```

|                      | sup  | hat U(t) | p-value                           | H <sub>0</sub> |
|----------------------|------|----------|-----------------------------------|----------------|
| prop(factor(treat))1 | 8.03 | 0.016    | <b>&lt;-- test for prop rater</b> |                |

Baseret på simulationer ser vores proces ud til at være ret aparte (P=0.016), så antagelsen om proportional hazards er ikke helt god.

Bemærkninger til figuren på næste side

40 / 99



## Numerisk check af proportionale rater

Figuren s. 39 viser, at det i starten er patienter med høje værdier af variabelen `treat1` (dvs. personer med 1-taller for indikatoren for `treat=1`, altså de eksperimentelt behandlede), der dør for tidligt.

Dette svarer også til, hvad vi har set på overlevelseskurven (s. 20) og kumuleret hazard funktion (s. 36).

41 / 99



## Antagelsen om proportionale intensiteter er ikke opfyldt

Det betyder at:

- ▶ Forskellen på behandlingerne er *ikke* er konstant over tid.
- ▶ Hazard-funktionerne har ikke samme form for de to grupper

Hvad gør vi så?

- ▶ Overvejer, om vi har glemt nogle vigtige kovariater:  
Fik vi svaret på det rigtige?
- ▶ Benytter tidsafhængige kovariater  
Dette er svært, så vi udskyder det til s. 73ff

42 / 99



## Har vi andre kovariater?

Jada, vi har adskillige:

`celltype`: 1:squamous, 2:smallcell, 3:adeno, 4:other

`karno`: Karnofsky performance score (0-100, 100 er godt):

- ▶ 10-30: hospitaliseret
- ▶ 40-60: delvist hospitaliseret
- ▶ 70-90: tager vare på sig selv

`diagtime`: Måneder fra diagnose til randomisering/behandling

`age`: Personens alder i år

`prior`: Er der givet tidligere behandling? 0:nej, 1:ja

Vi forsøger os med en model, der (ud over `treat`) tager højde for `celltype` og `karno`, dvs. en model med to kategoriske og en enkelt kvantitativ kovariat.

43 / 99



## Regressionsmodeller i overlevelsesanalyse

i daglig tale: **Cox modeller**:

Da hazard-funktioner er positive,  $h(t) > 0$ , vil  $\log(h(t))$  kunne antage alle værdier, og det er derfor naturligt at modellere effekten af kvantitative kovariater ( $x$ , f.eks. `karno`) på denne skala:

$$\log(h(t|x)) = \log(h_0(t)) + \beta x$$

således at effekten bliver *multiplikativ* på selve hazard-skalaen.

Her er  $h_0(t)$  **baseline hazard**, svarende til  $x = 0$

(altså en generaliseret form for intercept),

og  $\beta$  er regressionskoefficienten hørende til kovariaten  $x$ .

**Bemærk, at  $\beta$  er uafhængig af tiden,**

og at  $\exp(\beta)$  netop er proportionalitetskonstanten  $k$  fra s. 31

44 / 99



## Hazard-funktioner

For hver kombination af kovariater har vi til hvert tidspunkt en vis umiddelbar rate for død, som har det multiplikative udtryk:

$$h(t|x) = h_0(t) \cdot \exp(\beta x)$$

Hazard funktionen (raten) er altså en funktion af to (eller flere) variable: tiden og kovariaten (kovariaterne):

Proportional hazards: er en antagelse om afhængigheden af tiden, nemlig at denne afhængighed er den samme for alle kovariat-værdier, på nær en multiplikativ effekt (en faktor)

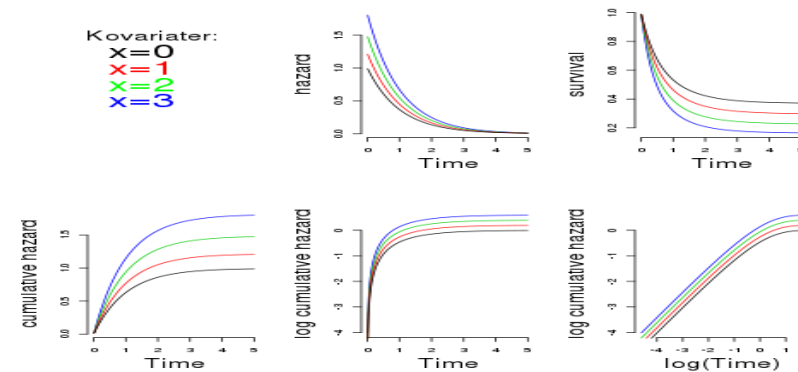
Linearitet: er en antagelse om afhængigheden af hver af de kvantitative kovariater, nemlig at der for hver givet tidspunkt er linearitet (på log-skala)

45 / 99



## Eksempel på hazard-funktioner

for 4 forskellige ækvidistante værdier (0, 1, 2 og 3) af en kvantitativ kovariat  $x$ :



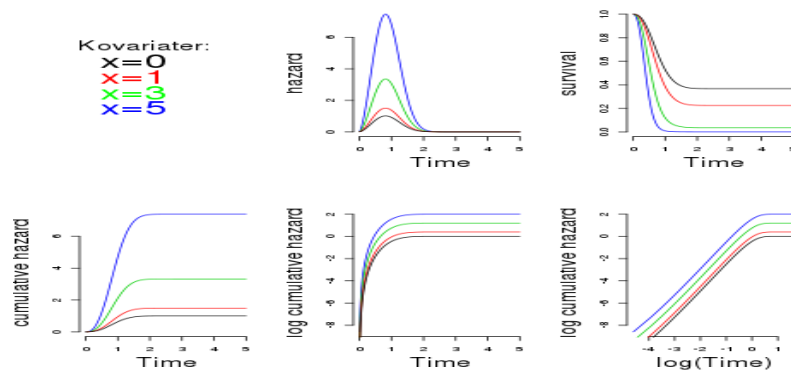
Her er både **proportional hazards** og **linearitet** (det første ses ved parallelitet, og det sidste fordi afstanden mellem kurverne er ækvidistant)

46 / 99



## Eksempel på hazard-funktioner

for 4 forskellige værdier af en kvantitativ kovariat  $x$ :



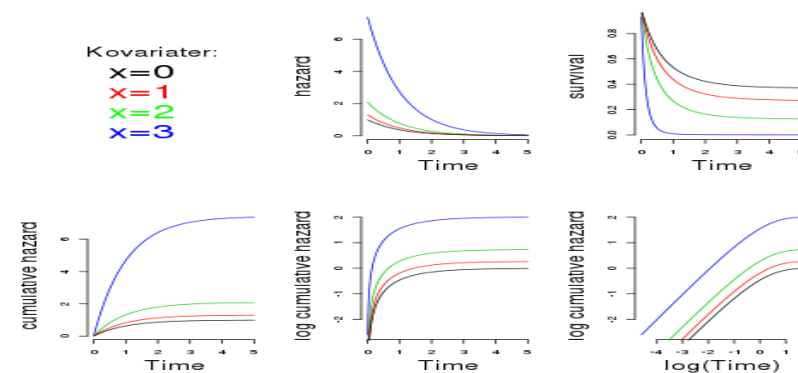
Her er både **proportional hazards** og **linearitet** (det første ses ved parallelitet, og det sidste fordi afstanden mellem kurverne afspejler de ikke-ækvidistante kovariat-værdier)

47 / 99



## Eksempel på hazard-funktioner

for 4 forskellige ækvidistante værdier (0, 1, 2 og 3) af en kvantitativ kovariat  $x$ :



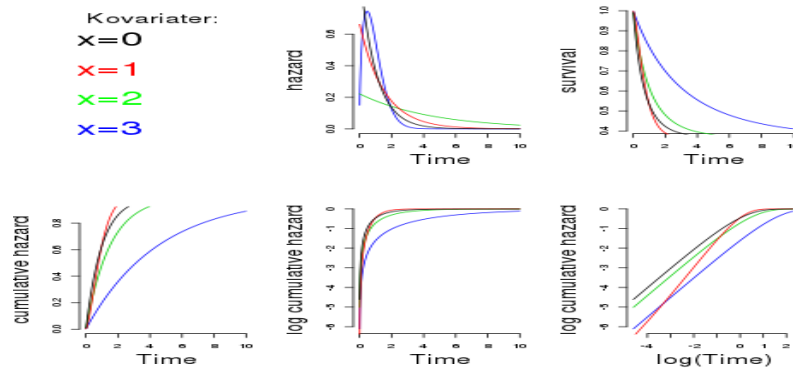
Her er **proportional hazards**, men **ikke** linearitet (kurverne er parallelle, men **ikke** ækvidistante)

48 / 99



## Eksempel på hazard-funktioner

for 4 forskellige ækvidistante værdier (0, 1, 2 og 3) af en kvantitativ kovariat  $x$ :



Her er *hverken* proportional hazards, *eller* linearitet

49 / 99



## Model med 3 kovariater

- ▶ treat: Behandlingen
- ▶ celltype: De 4 cancertyper
- ▶ karno: kvantitativ Karnofsky score

celltype er en tekstvariabel og vi behøver derfor ikke at sætte factor() omkring denne i modelformlen:

```
cox2 <- coxph( Surv(time,status) ~ factor(treat) + celltype + karno,
              data=d )
```

50 / 99



## Output fra model med 3 kovariater

```
> summary( cox2 )
Call:
coxph(formula = Surv(time, status) ~ factor(treat) + celltype +
      karno, data = d)

n = 137, number of events = 128

              coef exp(coef) se(coef)      z Pr(>|z|)
factor(treat)1  0.261744  1.299194  0.200923  1.303   0.193
celltypelarge  -0.759369  0.467962  0.298657 -2.543   0.011 *
celltypesmallcell -0.329014  0.719633  0.269058 -1.223   0.221
celltypesquamous -1.153994  0.315375  0.295038 -3.911 9.18e-05 ***
karno          -0.031271  0.969213  0.005165 -6.054 1.41e-09 ***
---
Signif. codes:  0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1

              exp(coef) exp(-coef) lower .95 upper .95
factor(treat)1      1.2992    0.7697    0.8763    1.9262
celltypelarge       0.4680    2.1369    0.2606    0.8403
celltypesmallcell   0.7196    1.3896    0.4247    1.2194
celltypesquamous    0.3154    3.1708    0.1769    0.5623
karno               0.9692    1.0318    0.9595    0.9791

Concordance= 0.737 (se = 0.03 )
Rsquare= 0.36 (max possible= 0.999 )
Likelihood ratio test= 61.07 on 5 df, p=7.307e-12
Wald test = 63.41 on 5 df, p=2.397e-12
Score (logrank) test = 66.55 on 5 df, p=5.347e-13
```

51 / 99



## Output fra model med 3 kovariater

Overall test for association (type III) test får vi med drop1():

```
> drop1( cox2, test="Chisq")
Single term deletions

Model:
Surv(time, status) ~ factor(treat) + celltype + karno
              Df    AIC    LRT Pr(>Chi)
<none>                959.83
factor(treat)  1 959.53  1.697  0.192626
celltype       3 971.93 18.102  0.000419 ***
karno          1 993.04 35.212  2.957e-09 ***
---
Signif. codes:  0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1
>
```

52 / 99



## Output fra model med 3 kovariater, fortsat

Tilbagetransformerede estimer (hazard ratio) har vi i den nederste del af output s. 51 under `exp(coef)` med tilhørende konfidensgrænser.

Se fortolkning s. 56-57

53 / 99



## Output fra model med 3 kovariater, fortsat

For karno er  $HR=0.969$ , 95% CI 0.960-0.979, pr 1 enhed.

Hvis vi ønsker at rapportere effekten af karno svarende til 10 enheder, skal vi gange parameteren (`coef`) med 10 inden vi tager exponentialfunktion. Samme manøvre skal laves på CI:

```
# Parameter nr 5 beskriver effekten af karno:
coef( cox2 )
# Denne ganges med 10
10*coef( cox2 )[5]
# HR er antilog (exp()) til parameteren:
exp( 10* coef( cox2 )[5] )

# Konfidensinterval for alle parametrene:
confint( cox2 )
# For linie 5 (karno) ganges med 10 inden vi tager exp():
exp( 10* confint( cox2 )[5,] )
```

Man finder da at effekten af karno svarende til 10 enheder er  
54 / 99  $HR=0.731$ , 95% CI 0.661-0.809. Se fortolkning s. 56-57



## Output fra model med 3 kovariater, fortsat

Hvis vi ønsker en anden referencegruppe for `celltype` kan vi ændre den med `relevel()`:

```
> d$ctS <- relevel( factor(d$celltype), "squamous")
> cox3 <- coxph( Surv(time,status) ~ factor(treat) + ctS + karno,
+               data=d )
summary( cox3 )
```

hvorved vi (beskåret) får HR med `squamous` som reference:

|                             | <code>exp(coef)</code> | <code>exp(-coef)</code> | <code>lower .95</code> | <code>upper .95</code> |
|-----------------------------|------------------------|-------------------------|------------------------|------------------------|
| <code>factor(treat)1</code> | 1.2992                 | 0.7697                  | 0.8763                 | 1.9262                 |
| <code>ctSadeno</code>       | 3.1708                 | 0.3154                  | 1.7784                 | 5.6534                 |
| <code>ctSlarge</code>       | 1.4838                 | 0.6739                  | 0.8534                 | 2.5801                 |
| <code>ctSsmallcell</code>   | 2.2818                 | 0.4382                  | 1.3471                 | 3.8653                 |
| <code>karno</code>          | 0.9692                 | 1.0318                  | 0.9595                 | 0.9791                 |

55 / 99



## Fortolkning af output fra de forrige sider

- ▶ Der er stærkt signifikant negativ effekt af karno-score ( $P < 0.0001$ )
- ▶ Der er stærkt signifikant forskel på cancertyperne, med `adeno` og `smallcell` som de farligste (de har de største positive afvigelse fra referencegruppen `squamous`)
- ▶ Behandlingseffekten er fortsat ikke signifikant,  $P=0.19$

For at forstå selve estimerne, skal vi se på rate ratioerne (hazard ratios), som det ses s. 51 og 55.

56 / 99



## Fortolkning af rate ratioer

- ▶ Effekten af 1 enhed på karno-skalaen er et fald i dødsraten på 3.1%,  $CI=(2.1\%, 4.1\%)$ . Effekten af en øgning på 10 enheder på karno-skalaen er et fald i dødsraten på 26.9%,  $CI=(19.1\%, 33.9\%)$ , se p. 54
- ▶ Umiddelbart er den eksperimentelle behandling dårlig, med en forøget rate på 30.0%, men CI viser, at det ligeså godt kunne være en formindsket rate (12.4% lavere), eller muligvis helt op til næsten dobbelt så stor rate (92.6% højere)
- ▶ adeno-typen estimeres til at være ca. 3 gange så "farlig" som referencen squamous, dog med betydelig usikkerhed, svarende til faktorer mellem 1.78 og 5.65.

57 / 99



## Modelcheck

### For kategoriske kovariater:

Her drejer det sig om treat og celltype:

Her skal antagelsen om *Proportional hazards* checkes:

- ▶ ved at sætte kovariaten i strata i stedet for i model-sætning, for derefter at tegne  $\log H(t)$ , se det tidligere check af treat, s. 36, og det nuværende på s. 59

For kovariaten celltype finder vi her figuren på s. 60

- ▶ benytte cox.aalen som vi gjorde s. 39, se hvordan for den multivariable model s. 61 og 62

58 / 99



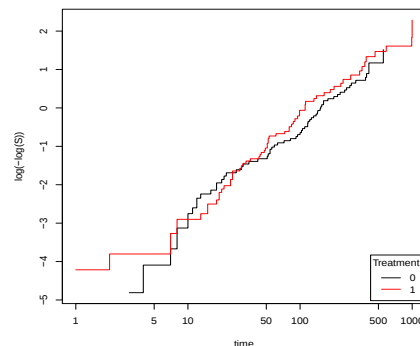
## Modelkontroltegninger for treat

i denne nye model med 3 kovariater.

Da dette er en kategorisk variabel, sætter vi den i stedet som strata-variabel for at kunne tegne kumulerede rater på log-skala:

```
cox4 <- coxph( Surv(time,status) ~ strata(treat) + ctS + karno, data=d )

newD=data.frame( ctS="squamous",karno=50) # vælg vilkaarlig værdi for ctS og karno
survfit4=survfit( cox4, newdata=newD )
plot( survfit4, fun="cloglog", ylab="log(-log(S))", col=1:2, mark.time=F, xlab="time")
legend("bottomright",c("0","1"),lty=1,col=1:2,title="Treatment",inset=.01)
```



59 / 99

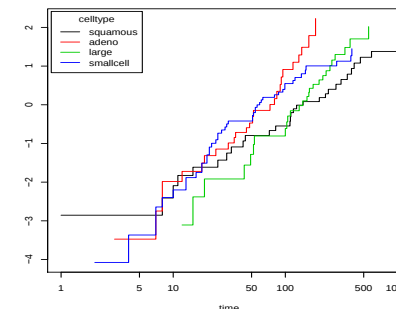


## Modelkontroltegninger for celltype

Til brug for denne figur, er det celletypen ctS, der sættes som strata-variabel:

```
cox5 <- coxph( Surv(time,status) ~ treat + strata(ctS) + karno, data=d )
```

```
newD=data.frame( treat=0,karno=50)
survfit5=survfit( cox5, newdata=newD )
plot( survfit5, fun="cloglog", col=1:4, mark.time=F,xlab="time")
legend("topleft",levels(d$ctS),col=1:4,lty=1,title="celltype",inset=.01)
```



Det ses, at det netop er referencegruppen squamous, der opfører sig anderledes end de andre, med lavere hældning

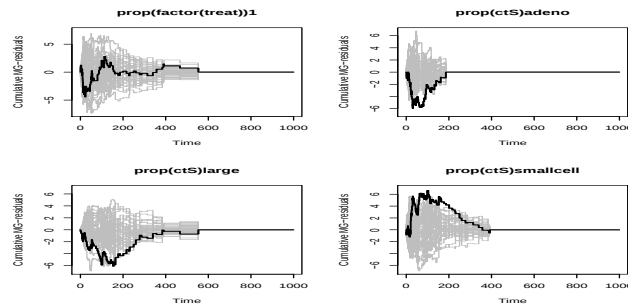
60 / 99



## Proportional hazards via cox.aalen, I

```
set.seed( 234 )
ca2 <- cox.aalen( Surv(time,status) ~ prop(factor(treat))
               + prop(ctS) + prop(karno), data=d)

plot( ca2, score=T, specific.comps = 1:4 )
# Med specific.comps vælger vi kun at plotte for de kvalitative
# (=4 første parametre), dvs karno er ikke med her
```



61 / 99



## Proportional hazards via cox.aalen, II

### Numeriske tests af modeltilpasning:

```
> summary(ca2)
Cox-Aalen Model

Test for Aalen terms
Test not computed, sim=0

Proportional Cox terms :
      Coef.    SE Robust SE D2log(L)^-1      z    P-val
prop(factor(treat))1  0.2580 0.219    0.17000    0.20100  1.52 1.30e-01
prop(ctS)adeno       1.1500 0.314    0.28400    0.29500  4.04 5.31e-05
prop(ctS)large       0.3900 0.292    0.24700    0.28200  1.57 1.15e-01
prop(ctS)smallcell   0.8230 0.291    0.30400    0.26900  2.70 6.85e-03
prop(karno)         -0.0312 0.005    0.00536    0.00517 -5.82 6.06e-09
      lower2.5% upper97.5%
prop(factor(treat))1 -0.171    0.6870
prop(ctS)adeno       0.535    1.7700
prop(ctS)large      -0.182    0.9620
prop(ctS)smallcell   0.253    1.3900
prop(karno)         -0.041   -0.0214

Test of Proportionality
      sup|    hat U(t) | p-value H_0
prop(factor(treat))1  4.45    0.360
prop(ctS)adeno       5.92    0.020
prop(ctS)large       6.08    0.026
prop(ctS)smallcell   6.63    0.066
prop(karno)         390.00    0.002
```

<-- p-værdier for prop hazards her

62 / 99



## Bemærkning vedrørende Proportional hazards

Først for kovariaten `treat`:

Det numeriske test giver nu  $P=0.36$ , dvs.

vi har ikke mere anledning til at betvivle proportionaliteten

Bemærk, at vi tidligere (s. 39-40) havde  $P=0.016$ , og de proportionale intensiteter er altså opnået ved at tilføje vigtige ekstra kovariater

63 / 99



## Bemærkning vedrørende Proportional hazards, II

Og så for kovariaten `celltype`:

Det numeriske test er her 3-delt, idet alle typer sammenlignes til reference-typen `squamous`. Det ses, at  $P$ -værdien hørende til `adeno` og `large` er signifikante, `smallcell` lige præcis ikke.

Her har vi altså et problem, og fra figuren s. 60 ses det, at netop celletypen `squamous` adskiller sig fra de øvrige ved at have et fladere forløb, svarende til en større dødelighed fra start, efterfulgt af lavere dødelighed senere.

Havde vi valgt en anden referencegruppe, havde vi rimeligvis kun set problemer i forhold til sammenligningen med `squamous`.

64 / 99



## Modelcheck for kvantitative kovariater

Her drejer det sig kun om karno:

Her skal der checkes to antagelser:

1. *Linearitet* på log(hazard)-skala Her kan man benytte **Kumulerede Martingal residualer**:

For hver kovariatværdi  $x$  ser man på, i hvor høj grad personer med kovariatværdier  $< x$  "levede for længe" (positive værdier) eller "døde for tidligt" (negative værdier).

Fås i R ved at benytte `cox.aalen` med lidt andre argumenter, se næste side. **Metoden er dog ikke særligt sensitiv**

2. *Proportional hazards*: checkes som for kategoriske kovariater, nemlig vha `cox.aalen` som beskrevet p 61.

65 / 99



## Check af modelforudsætninger for karno

Test for linearitet ved kumulerede martingal residualer udføres ved at benytte `cox.aalen` med ekstra argumenter `residuals` og `n.sim` og derefter regne videre på residualerne:

```
set.seed( 345 )
ca3 <- cox.aalen( Surv(time,status) ~ prop(factor(treat)) + prop(ctS) + prop(karno),
                 data=d, residuals=1, n.sim=0 )
resids <- cum.residuals( ca3, cum.resid=1, data=d )
summary(resids)
```

med output

Test for cumulative MG-residuals

Grouped cumulative residuals not computed, you must provide modelmatrix to get these (see help)

Residual versus covariates consistent with model

|             | sup | hat B(t) | p-value H_0: B(t)=0 |
|-------------|-----|----------|---------------------|
| prop(karno) |     | 5.374    | 0.344               |

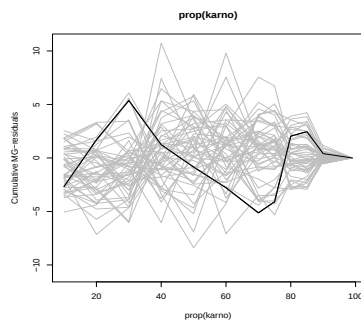
66 / 99



## Check af modelforudsætninger for karno

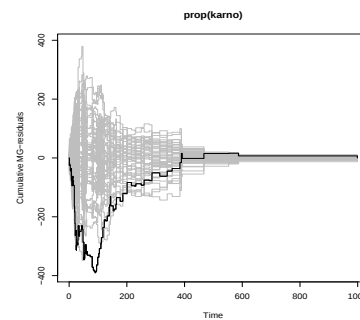
**Lineariteten:**

```
plot( resids, score=2 )
```



**Proportional hazards:**

```
plot( ca2, score=T, specific.comps=5 )
```



67 / 99



## Linearitetsantagelsen for karno

- Figuren til venstre s. 67 og det tilhørende test s. 66 viser, at lineariteten er rimelig ( $P=0.34$ ).

- Alternative checks af lineariteten kunne være:

- Såvel `karno` som `log(karno)` som kovariater
- En lineær spline i `karno`, hvor vi f.eks. tillader knæk ved `karno=40` og `karno=80`:

```
d$karno40 <- (d$karno>40)*(d$karno-40)
d$karno80 <- (d$karno>80)*(d$karno-80)
cox6 <- coxph( Surv(time,status) ~ factor(treat) + ctS + karno
              + karno40 + karno80, data=d )
```

Test af linearitet (begge spline-variable lig 0):

```
library(car)
linearHypothesis( cox6, c("karno40=0","karno80=0"))
```

Se næste side for output og illustration af effekten.

68 / 99



## Effekt af karno som lineær spline

Test af *ingen knæk i spline'n*: (kode til grafik i App s. s. 95-97.)

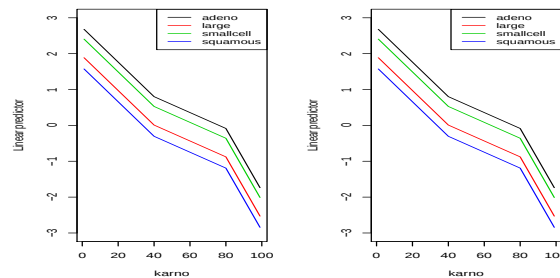
```
> linearHypothesis( cox6, c("karno40=0","karno80=0"))
Linear hypothesis test
```

```
Hypothesis:
karno40 = 0
karno80 = 0
```

```
Model 1: restricted model
```

```
Model 2: Surv(time, status) ~ factor(treat) + celltype + karno + karno40 +
karno80
```

```
Res.Df Df    Chisq Pr(>Chisq)
1      132
2      130  2 2.6318    0.2682
```



69 / 99



## Check af proportional hazards for karno

Testet for proportionale intensiteter for karno (s. 62) viser, at denne antagelse er helt gal ( $P = 0.002$ ).

Denne manglende proportionalitet ses også på figuren til højre på s. 67, hvor den standardiserede score-process (se s. 38) ses at afvige fra de simulerede.

Dette betyder:

- Effekten af karno er *ikke* konstant over tid.
- Hazard-funktionerne har ikke samme form for alle værdier af karno

Hvad gør vi så??

70 / 99



## Vi prøver at forstå problemet

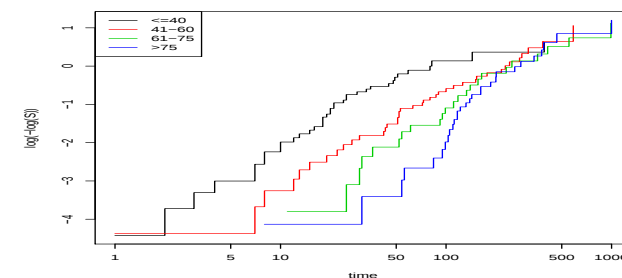
- På figuren s. 67 ses, at de med små værdier af karno i højere grad dør i starten af perioden i forhold til, hvad modellen siger
- Effekten af karno er i sig selv negativ, således at små værdier af karno altid vil formodes at dø først - de gør det bare endnu mere i starten
- Det betyder, at effekten af karno er størst i starten, men aftager efterhånden som tiden går

71 / 99



## Hvis vi nu grupperer karno-kovariaten

og benytter den som strata-variabel (se kode s. 91):



Her ser vi ligeledes, at kurverne afviger en del i starten (svarende til stor effekt af karno), men efterhånden nærmer sig hinanden (svarende til *næsten ingen* effekt)

72 / 99



## Tidsafhængige kovariater

Vi har altså set, at antagelsen om proportionale intensiteter **hazards** ikke holdt for kovariaten karno.

Det betyder, at den prognostiske værdi af karno ændrer sig med tiden, og vi fortolkede det som at effekten af karno er stærkest i starten.

### Hvad gør vi så?

Vi kan opdele tiden i intervaller, og estimere en proportionalitetsfaktor for hvert interval for sig.

Vi kan f.eks. opdele tiden efter **kvartilerne for de døde**: 23, 62 og 147.5 dage

73 / 99



## \*Tidsafhængige kovariater i praksis

- ▶ For at få effekten af 10 karno-enheder direkte, skifter vi karno-variablen ud med  $karno10 = karno/10$ , således at 1 enhed af karno10 svarer til 10 enheder af karno.
- ▶ Dernæst benytter vi *time-transform* funktionen `tt` til at specificere separate effekter af karno10 for hvert interval:

```
d$karno10 <- d$karno/10
cox8 <- coxph( Surv(time,status) ~ factor(treat) + ctS + tt(karno10),
  data=d,
  tt = function(k,t,...) {
    cbind( k*(t<=23),
           k*(t>23 & t<=62),
           k*(t>62 & t<=147.5),
           k*(t>147.5)) }
)
```

Her er `tt` en funktion af `k` (karno) og `t` (time).

74 / 99



## Output fra tidsafhængig effekt af karno (beskåret)

```
> summary(cox8)
n= 137, number of events= 128
```

|                | coef     | exp(coef) | se(coef) | z      | Pr(> z )     |
|----------------|----------|-----------|----------|--------|--------------|
| factor(treat)1 | 0.08422  | 1.08787   | 0.20516  | 0.411  | 0.681429     |
| ctSadeno       | 1.09673  | 2.99435   | 0.30059  | 3.649  | 0.000264 *** |
| ctSlarge       | 0.33496  | 1.39788   | 0.28392  | 1.180  | 0.238101     |
| ctSsmallcell   | 0.88668  | 2.42706   | 0.27687  | 3.202  | 0.001363 **  |
| tt(karno10)1   | -0.51792 | 0.59576   | 0.09281  | -5.580 | 2.4e-08 ***  |
| tt(karno10)2   | -0.36564 | 0.69376   | 0.09111  | -4.013 | 6.0e-05 ***  |
| tt(karno10)3   | -0.07695 | 0.92593   | 0.12182  | -0.632 | 0.527563     |
| tt(karno10)4   | -0.03099 | 0.96948   | 0.12836  | -0.241 | 0.809199     |

---

|                | exp(coef) | exp(-coef) | lower .95 | upper .95 |
|----------------|-----------|------------|-----------|-----------|
| factor(treat)1 | 1.0879    | 0.9192     | 0.7277    | 1.6263    |
| ctSadeno       | 2.9943    | 0.3340     | 1.6613    | 5.3971    |
| ctSlarge       | 1.3979    | 0.7154     | 0.8013    | 2.4386    |
| ctSsmallcell   | 2.4271    | 0.4120     | 1.4106    | 4.1760    |
| tt(karno10)1   | 0.5958    | 1.6785     | 0.4967    | 0.7146    |
| tt(karno10)2   | 0.6938    | 1.4414     | 0.5803    | 0.8294    |
| tt(karno10)3   | 0.9259    | 1.0800     | 0.7293    | 1.1756    |
| tt(karno10)4   | 0.9695    | 1.0315     | 0.7538    | 1.2468    |

75 / 99



## Test af tidsafhængig effekt af karno

Vi kan teste om effekten af karno virkelig er forskellig i de 4 tidsperioder:

```
linearHypothesis( cox8, c("tt(karno10)1=tt(karno10)2",
  "tt(karno10)2=tt(karno10)3",
  "tt(karno10)3=tt(karno10)4") )
```

med output

Linear hypothesis test

Hypothesis:

```
tt(karno10)1 - tt(karno10)2 = 0
tt(karno10)2 - tt(karno10)3 = 0
tt(karno10)3 - tt(karno10)4 = 0
```

Model 1: restricted model

Model 2: `Surv(time, status) ~ factor(treat) + ctS + tt(karno10)`

|   | Res.Df | Df | Chisq | Pr(>Chisq)  |
|---|--------|----|-------|-------------|
| 1 | 132    |    |       |             |
| 2 | 129    | 3  | 13.08 | 0.004467 ** |

76 / 99

Se fortolkning næste side



## Fortolkning af tidsafhængig effekt

Effekten af karno aftager med tiden:

Rate-ratioerne nærmer sig 1, ganske som vi fandt det tidligere på kontroltegningen s. 72.

Det kunne have den simple forklaring, at karno var målt ved indgang i studiet.

Vi får et alternativt test for konstant effekt af karno, med  $P = 0.0045$ , altså (igen) forkastelse.

77 / 99



## Kan der være interaktioner med celltype?

Man kunne forestille sig en differentieret effekt af behandlingen for de 4 celletyper, altså interaktionen `treat*celltype`.

Interaktionen tilføjes modellen

```
cox9 <- coxph( Surv(time,status) ~ factor(treat) + ctS + factor(treat)*ctS
+ tt(karno10), data=d,
tt = function(k,t,...) cbind( k*(t<=23), k*(t>23 & t<=62),
```

Når vi skal teste interaktionen dur `drop1()` og `anova()` desværre ikke, idet de bliver forvirrede over `tt`-funktionen. Vi må derfor selv finde navnene på interaktionsparametrene (feks vha `summary()`) og derefter selv specificere hypotesen:

```
summary(cox9)
linearHypothesis( cox9, c("factor(treat)1:ctSadeno=0",
"factor(treat)1:ctSlarge=0",
"factor(treat)1:ctSsmallcell=0") )
```

Se beskåret output næste side.  
78 / 99



## Kan der være interaktioner med celltype?

|                             | exp(coef) | exp(-coef) | lower .95 | upper .95 |
|-----------------------------|-----------|------------|-----------|-----------|
| factor(treat)1              | 0.5482    | 1.8241     | 0.2471    | 1.2164    |
| ctSadeno                    | 2.6911    | 0.3716     | 1.1000    | 6.5838    |
| ctSlarge                    | 0.8239    | 1.2137     | 0.3786    | 1.7932    |
| ctSsmallcell                | 1.4582    | 0.6858     | 0.7502    | 2.8341    |
| tt(karno10)1                | 0.5993    | 1.6686     | 0.4983    | 0.7208    |
| tt(karno10)2                | 0.6908    | 1.4476     | 0.5752    | 0.8296    |
| tt(karno10)3                | 0.9263    | 1.0796     | 0.7237    | 1.1855    |
| tt(karno10)4                | 0.9820    | 1.0184     | 0.7548    | 1.2775    |
| factor(treat)1:ctSadeno     | 1.4162    | 0.7061     | 0.4367    | 4.5929    |
| factor(treat)1:ctSlarge     | 2.6866    | 0.3722     | 0.8790    | 8.2119    |
| factor(treat)1:ctSsmallcell | 3.1940    | 0.3131     | 1.1571    | 8.8168    |

---  
Linear hypothesis test

Hypothesis:  
factor(treat)1:ctSadeno = 0  
factor(treat)1:ctSlarge = 0  
factor(treat)1:ctSsmallcell = 0

Model 1: restricted model  
Model 2: `Surv(time, status) ~ factor(treat) + ctS + factor(treat) * ctS + tt(karno10)`

| Res.Df | Df  | Chisq | Pr(>Chisq) |
|--------|-----|-------|------------|
| 1      | 129 |       |            |
| 2      | 126 | 3     | 6.3038     |
|        |     |       | 0.09773    |

Der er ikke tilstrækkelig evidens for en interaktion ( $P=0.10$ )

79 / 99



## Interaktioner med celltype, fortsat

Estimerer for behandlingen, opdelt efter celletype:

```
cox10 <- coxph( Surv(time,status) ~ ctS + factor(treat):ctS + tt(karno10),
data=d, tt = function(k,t,...) cbind( k*(t<=23), k*(t>23 & t<=62),
summary(cox10)
```

med beskåret output:

|                             | exp(coef) | exp(-coef) | lower .95 | upper .95 |
|-----------------------------|-----------|------------|-----------|-----------|
| ctSadeno                    | 2.6911    | 0.3716     | 1.1000    | 6.5838    |
| ctSlarge                    | 0.8239    | 1.2137     | 0.3786    | 1.7932    |
| ctSsmallcell                | 1.4582    | 0.6858     | 0.7502    | 2.8341    |
| tt(karno10)1                | 0.5993    | 1.6686     | 0.4983    | 0.7208    |
| tt(karno10)2                | 0.6908    | 1.4476     | 0.5752    | 0.8296    |
| tt(karno10)3                | 0.9263    | 1.0796     | 0.7237    | 1.1855    |
| tt(karno10)4                | 0.9820    | 1.0184     | 0.7548    | 1.2775    |
| ctSsquamous:factor(treat)1  | 0.5482    | 1.8241     | 0.2471    | 1.2164    |
| ctSadeno:factor(treat)1     | 0.7764    | 1.2880     | 0.3342    | 1.8035    |
| ctSlarge:factor(treat)1     | 1.4729    | 0.6789     | 0.6723    | 3.2268    |
| ctSsmallcell:factor(treat)1 | 1.7510    | 0.5711     | 0.9194    | 3.3350    |

80 / 99



## Problemstillinger, I: Forsinket indgang

### Forsinket indgang = left-truncation

Når vi skal sammenligne behandlinger, kan patienterne naturligvis først tælle med, når de blev randomiseret til en af disse og derfor er en del af *risikogruppen*.

Hvis vi benytter en tidsskala, der hedder *tid siden diagnose*, kan vi have et problem, idet nogle kan være døde efter diagnose og inden randomisering, således at de, der indgår i studiet er selekterede, måske forskelligt i de to behandlingsgrupper. **Hvad gør vi så?**

Vi konstruerer en variabel (f.eks. indgang), der indeholder det tidspunkt, som patienten skal tælle med fra, og så skriver vi f.eks.

```
Surv(indgang,time,status)~ factor(treat)+celltype
```

81 / 99



## Problemstillinger, II: Competing risks

### Competing risks = konkurrerende dødsårsager/afgangsårsager:

Hvis man f.eks. studerer tid til tilbagefald efter behandling, har man det problem, at folk stadig kan dø, *inden* de får tilbagefald. **Hvad gør man så?**

1. Man analyserer det sammensatte endepunkt: tid til *enten* tilbagefald *eller* censurering, hvad der så end kommer først
2. Man opfatter død som censureringer

I første tilfælde er der intet problem, men i tilfælde 2 får man problemer:

### Man kan stadig godt

- Udregne hazard-funktioner, og estimere i Cox-modeller for tilbagefald=recidiv, ved blot at opfatte død som en censurering

82 / 99



## Competing risks, fortsat

### men man kan ikke

- fortolke overlevelseskurver (Kaplan-Meier), se s. 20 fordi det ikke giver nogen mening at antage, at de censurerede patienter (som jo er døde) ville få recidiv i samme takt som de uensurerede, se s. 15.
- beregne kumulerede incidenser, altså sandsynligheder for at opleve recidiv (som vist s. 21)

I stedet kan man benytte de såkaldte **Fine and Gray modeller**, der direkte modellerer kumulative incidenser

83 / 99



## Ofte stillede spørgsmål: FAQ

- *Hvorfor bruger vi ikke bare logistisk regression af f.eks. 1-års mortaliteten?*  
Fordi vi mister en masse information, og fordi vi mister muligheden for at håndtere censureringer
- *Hvorfor bruger vi ikke bare normalfordelingsmodeller på tiden fra randomisering til død?*  
Fordi fordelingen ofte er ganske anderledes end en normalfordeling, og igen fordi vi mister muligheden for at håndtere censureringer

Overlevelsesanalyse er den stærkeste måde at håndtere overlevelsesdata på!

84 / 99



## APPENDIX

med R-programbidder svarende til nogle af slides

- ▶ Kaplan-Meier kurver, s. 86
- ▶ Kumulerede incidenser, s. 87
- ▶ Log-rank test, s. 88
- ▶ Kumulerede hazards, s. 89
- ▶ Check af proportional hazards, s. 91-92
- ▶ Check af linearitet, s. 93, 95-97
- ▶ Model med 3 kovariater og modelkontrol, s. 94-95
- ▶ Tidsafhængige kovariater, s. 98
- ▶ Interaktioner, s. 99

Vi bruger pakkerne `survival`, `prodlm` og `timereg` til at lave overlevelsesanalyser.

Pakken `car` benyttes til at teste lineære hypoteser. NB: Sammenligner du med resultaterne i SAS-slides vil du se, at der for Cox-regression er små forskelle i tallene.

Det skyldes at R bruger en anden default indstilling end SAS i det tilfælde hvor der er

*ties*, dvs hvor nogle patienter dør samme tid.

85 / 99



## Kaplan-Meier kurver i R

### Slide 20

Figur af 2 Kaplan-Meier overlevelseskurver, svarende til 2 værdier af variabelen `treat`. Uden konfidensgrænser:

```
library(survival)
km1 <- survfit( Surv(time,status) ~ treat, data=d )
plot( km1 )
```

Med konfidensgrænser:

```
library(prodlm)
km2 <- prodlm( Hist(time,status) ~ treat, data=d )
plot( km2 )
```

86 / 99



## Kumulerede incidenser, med figur

### Slide 21

Kumuleret incidens kan vi kun få frem af `prodlm`:

```
km2 <- prodlm( Hist(time,status) ~ treat, data=d )
plot(km2, type="cuminc")
```

87 / 99



## Log-Rank test

### Slide 23-24

```
survdif( Surv(time,status) ~ treat, data=d )
```

88 / 99



## Figur af kumulerede hazards

### Slide 30

Kumulerede hazards får vi frem ved brug af `survfit` og derefter ved brug af `plot()` med ekstra argument `fun="cumhaz"`:

```
km1 <- survfit( Surv(time,status) ~ treat, data=d )
plot( km1, fun="cumhaz", col=1:2 )
legend( "bottomright", c("0","1"), inset=.01,
        title="Treatment", lty=1, col=1:2)
```

89 / 99



## Check af Proportional hazards, figur

### Slide 36

Log kumuleret rate ( $\log(-\log(S(t)))$ ) får vi frem ved brug af `survfit` og derefter ved brug af `plot()` med ekstra argument `fun="cloglog"`:

```
km1 <- survfit( Surv(time,status) ~ treat, data=d )
plot( km1, fun="cloglog", col=1:2 )
legend( "bottomright", c("0","1"), inset=.01, title="Treatment",
        lty=1, col=1:2)
```

90 / 99



## Check af Proportional hazards, figur kvantitativ kovariat

### Slide 72

Log kumuleret rate ( $\log(-\log(S(t)))$ ) får vi igen frem ved brug af `survfit` og derefter ved brug af `plot()` med ekstra argument `fun="cloglog"`. Forinden skærer vi den kvantitative variabel i bidder med `cut()`:

```
d$karnogrp <- cut( d$karno, breaks=c(0,40,60,75,100),
                  labels=c('<=40','41-60','61-75','>75') )
cox7 <- coxph( Surv(time,status) ~ factor(treat) + ctS + strata(karnogrp),
              data=d )

newD=data.frame( treat=0, ctS='squamous')
survfit7=survfit( cox7, newdata=newD )
plot( survfit7, fun="cloglog", ylab="log(-log(S))",
      col=1:4, mark.time=F,xlab="time")
legend( "topleft", levels(d$karnogrp), lty=1, col=1:4 )
```

91 / 99



## Numerisk og grafisk check af proportionale rater

### Slide 39-40

Hertil benyttes `cox.aalen` i `timereg`-pakken. Husk at sætte `prop()` omkring alle de forklarende variable i modelformlen:

```
library( timereg )
set.seed(123)
ca1 <- cox.aalen( Surv(time,status) ~ prop( factor(treat) ),
                 data=d)

summary( ca1 )      # Numerisk - aflæs p-vaerdi
plot( ca1, score=T ) # Grafisk
```

92 / 99



## Numerisk og grafisk check af linearitet

### Slide 66-68

Igen benyttes `cox.aalen` med `prop()` om alle forklarende variable (her i den multivariable model). Der tilføjes ekstra argumenter og regnes videre på residualerne / plottes:

```
ca2 <- cox.aalen( Surv(time,status) ~ prop(factor(treat))
  + prop(ctS) + prop(karno),
  data=d,
  residuals=1, n.sim=0 )

resids <- cum.residuals( ca2, cum.resid=1, data=d )
summary(resids)          # Numerisk - aflæs p-vaerdi
plot(resids, score=2)    # Grafisk
```

93 / 99



## Model med 3 kovariater

### Slide 50

```
cox2 <- coxph( Surv(time,status) ~ factor(treat) + ctS + karno,
  data=d )
summary( cox2 )
```

Overall test for association:

```
drop1( cox2, test="Chisq")
```

Hvordan man ændrer referencegruppen ses på side 55.

Hvordan man rapporterer effekten af karno svarende til 10 enheder fremgår af side 54. Alternativt kan det gøres ved at benytte `karno10=karno/10` i analysen isf karno.

94 / 99



## Kovariat modelleret som spline

### Slide 68-69

Definitionerne af de to ekstra kovariater er

```
d$karno40 <- (d$karno>40)*(d$karno-40)
d$karno80 <- (d$karno>80)*(d$karno-80)
```

```
cox6 <- coxph( Surv(time,status) ~ factor(treat) + ctS + karno +
  karno40 + karno80, data=d )
```

Test af linearitet:

```
library(car)
linearHypothesis( cox6, c("karno40=0","karno80=0"))
```

Illustration af effekten. Her skal vi prædiktere den lineære prædiktor. Hvordan fremgår af s. 96-97.

95 / 99



## Plot af splines I

# Bestemmer værdier for karno og laver et datasæt d.k med mulige karno+spline værdier

```
range(d$karno)
k <- 1:99
d.k <- data.frame(karno=k, karno40=(k>40)*(k-40), karno80=(k>80)*(k-80))
```

```
# Laver nye datasæt svarende til alle værdier af celletypen ctS og treat=0
new0.a <- d.k; new0.a$treat=0; new0.a$ctS="adeno"
new0.l <- d.k; new0.l$treat=0; new0.l$ctS="large"
new0.sm <- d.k; new0.sm$treat=0; new0.sm$ctS="smallcell"
new0.sq <- d.k; new0.sq$treat=0; new0.sq$ctS="squamous"
```

```
# Linear predictor for alle værdier af ctS og treat=0
p0.a <- predict( cox6, newdata=new0.a, type="lp")
p0.l <- predict( cox6, newdata=new0.l, type="lp")
p0.sm <- predict( cox6, newdata=new0.sm, type="lp")
p0.sq <- predict( cox6, newdata=new0.sq, type="lp")
```

```
# Laver nye datasæt svarende til alle værdier af ctS og treat=1
new1.a <- new0.a; new1.a$treat <- 1
new1.l <- new0.l; new1.l$treat <- 1
new1.sm <- new0.sm; new1.sm$treat <- 1
new1.sq <- new0.sq; new1.sq$treat <- 1
```

```
# Linear predictor for alle værdier af ctS og treat=1
p1.a <- predict( cox6, newdata=new1.a, type="lp")
p1.l <- predict( cox6, newdata=new1.l, type="lp")
p1.sm <- predict( cox6, newdata=new1.sm, type="lp")
p1.sq <- predict( cox6, newdata=new1.sq, type="lp")
```

96 / 99



## Plot af splines II

Vi har nu 8 vektorer som indeholder estimater for den lineære prædiktør. Dem plotter vi nu side om side for hhv `treat=0` og `treat=1`:

```
par(mfrow=c(1,2)) # plot med 1 række, 2 søjler

# Plot for treat=0
plot( k, p0.a, col=1, type="l", ylim=c(-3,3), xlab='karno', ylab='Linear predictor' )
lines( k, p0.l, col=2 )
lines( k, p0.sm, col=3 )
lines( k, p0.sq, col=4 )
legend( "topright", c("adeno","large","smallcell","squamous"), lty=1, col=1:4, cex=.8 )

# Plot for treat=1
plot( k, p1.a, col=1, type="l", ylim=c(-3,3), xlab='karno', ylab='Linear predictor' )
lines( k, p1.l, col=2 )
lines( k, p1.sm, col=3 )
lines( k, p1.sq, col=4 )
legend( "topright", c("adeno","large","smallcell","squamous"), lty=1, col=1:4, cex=.8 )
```

97 / 99



## Tidsafhængige kovariater

### Slide 73ff

```
cox8 <- coxph( Surv(time,status) ~ factor(treat) + ctS + tt(karno10),
              data=d,
              tt = function(x,t,...) {
                cbind( x*(t<=23), x*(t>23 & t<=62), x*(t>62 & t<=147.5), x*(t>
              })
summary(cox8)
```

For kort forklaring af brugen af `tt`, se s. 74.

### Test af proportionale effekter

```
library(car)
linearHypothesis( cox8, c("tt(karno10)1=tt(karno10)2",
                          "tt(karno10)2=tt(karno10)3",
                          "tt(karno10)3=tt(karno10)4") )
```

98 / 99



## Interaktion

i model med tidsafhængige kovariater.

### Slide 78

```
cox9 <- coxph( Surv(time,status) ~ factor(treat) + ctS + factor(treat)*ctS
              + tt(karno10), data=d,
              tt = function(k,t,...) cbind( k*(t<=23), k*(t>23 & t<=62),
```

Desværre virker ikke `drop1()` eller `anova()` ikke når vi har tidsafhængige effekter. Test for interaktion må vi derfor selv lave ved at teste interaktionsleddene lig 0:

```
summary(cox9) # herved findes navnene paa interaktionsleddene,
              # som sættes ind i linearHypothesis nedenfor

linearHypothesis( cox9, c("factor(treat)1:ctSlarge=0",
                          "factor(treat)1:ctSsmallcell=0",
                          "factor(treat)1:ctSsquamous=0") )
```

99 / 99

