



# **Análise de Sobrevivência: estudo sobre câncer de pulmão em estágio avançado diagnosticado em veteranos do serviço militar americano**

Davi Dantas Erthal 200016741

Eduardo Moreira Araújo 202043700

Júlia Garcia Ribeiro 202017960

Introdução

Banco de dados

Análise Descritiva

Modelagem em Sobrevida

Considerações Finais

Referências Bibliográficas

- ▶ **Administração de Veteranos:** sistema de assistência médica para veteranos militares dos Estados Unidos. Atende mais de 9 milhões de pessoas todos os anos.
- ▶ **Foco do estudo:** experimento envolvendo 137 homens com câncer de pulmão inoperável avançado que foram randomizados para quimioterapia padrão ou teste.
- ▶ **Variável resposta:** Tempo em dias desde o início do experimento até o dia da morte do paciente. Também consideramos a indicação de censura.

Dados fornecidos pela Administração de Veteranos em 1980. Dentre 137 tempos de sobrevivência, 9 são censurados.

- ▶ **Tempo:** tempo em dias desde o início do experimento até o dia da morte do paciente;
- ▶ **Censura:** 0 = houve censura e 1 = não houve censura;
- ▶ **Score:** medida de avaliação do status de desempenho do paciente: 10-30 totalmente hospitalizado, 40-60 confinamento parcial, 70-90 capaz de cuidar de si mesmo. **Obs:** variável quantitativa;
- ▶ **Tratamento:** 0 = quimioterapia padrão, 1 = quimioterapia teste;

- ▶ **Idade:** idade do paciente em anos;
- ▶ **Terapia anterior:** indica se realizou terapia prévia; 0 = não, 10 = sim;
- ▶ **Célula:** tipo histológico de tumor: escamoso, células pequenas, adeno, células grandes;
- ▶ **Meses diagnóstico:** tempo em meses desde o diagnóstico até a randomização.

Figura: Análise Univariada

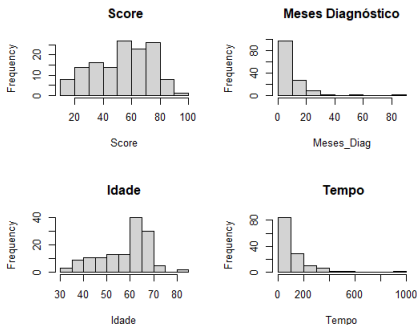
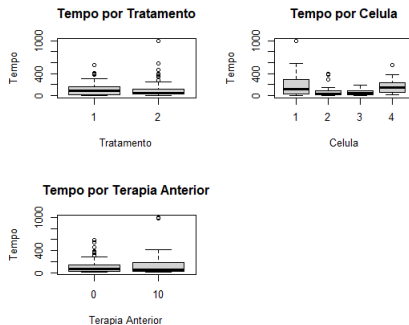


Figura: Análise Bivariada



## Modelo de Sobrevivência Geral

Figura: Função de Sobrevivência de Kaplan Meier

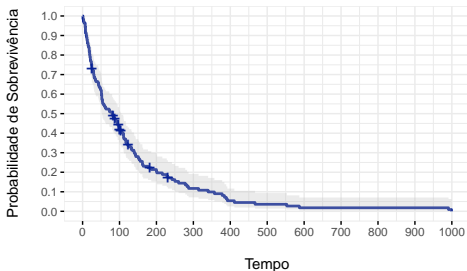
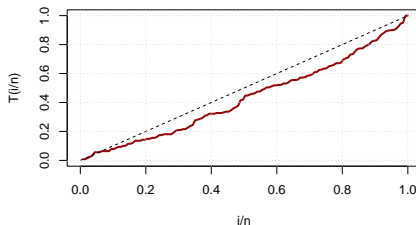




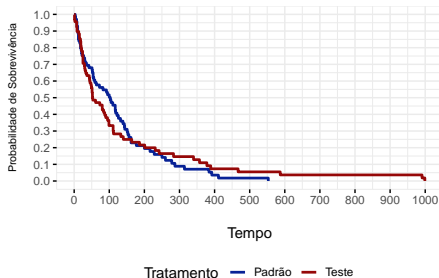
Figura: Gráfico TTT



Curva convexa monotonicamente decrescente, possível distribuição: Weibull.

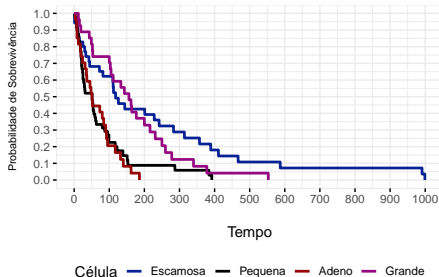
## Modelo de sobrevivência por Tratamento

Figura: Função de Sobrevivência de Kaplan Meier por Tratamento



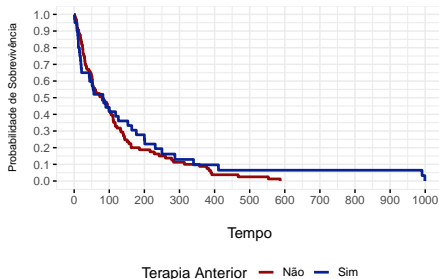
## Modelo de sobrevivência por Célula

Figura: Função de Sobrevivência de Kaplan Meier por Célula



## Modelo de sobrevivência por Terapia Anterior

Figura: Função de Sobrevivência de Kaplan Meier por Terapia Anterior



## Teste de Wilcoxon

$$\begin{cases} H_0 : \text{Não existe diferença entre as curvas de sobrevivência} \\ H_1 : \text{Existe diferença entre as curvas de sobrevivência} \end{cases}$$

Tabela: Resultados do Teste de Wilcoxon

Modelo	Pvalor	Decisão do teste
Tratamento	0,4	Não Rejeita $H_0$
Célula	<0,001	Rejeita $H_0$
Terapia Anterior	0,8	Não Rejeita $H_0$

## Teste de Resíduos de Schoenfeld

$$\begin{cases} H_0 : \text{Os riscos são proporcionais} \\ H_1 : \text{Os riscos não são proporcionais} \end{cases}$$

Tabela: Resultados do Teste de Schoenfeld

Modelo	Pvalor	Decisão do teste
Tratamento	0,06	Rejeita $H_0$
Célula	0,031	Rejeita $H_0$
Terapia Anterior	0,083	Rejeita $H_0$
Score	<0,001	Rejeita $H_0$
Meses diag.	0,91	Não Rejeita $H_0$
Idade	0,2	Não Rejeita $H_0$

Figura: Comparação entre distribuições de probabilidade e Kaplan-Meier

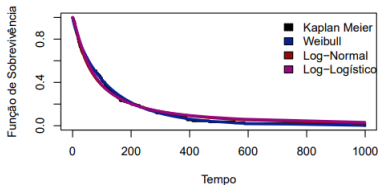
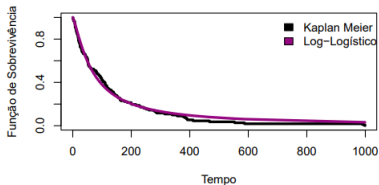
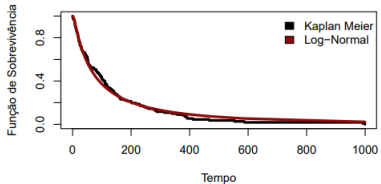
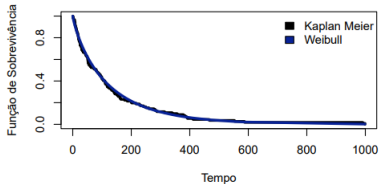




Tabela: Critérios para classificação e seleção de modelos - AIC, AICc e BIC

Modelo	AIC	AICc	BIC
Weibull	1500,18	1500,27	1506,02
Log-Normal	1502,95	1503,04	1508,79
Log-Logística	1504,53	1504,62	1510,37

**Weibull:** apresenta o melhor ajuste da curva de sobrevivência e os valores AIC, AICc e BIC são menores do que em outros modelos.

Estimação:  $\hat{\gamma} = 0,852$  e  $\hat{\alpha} = 120,680$ .

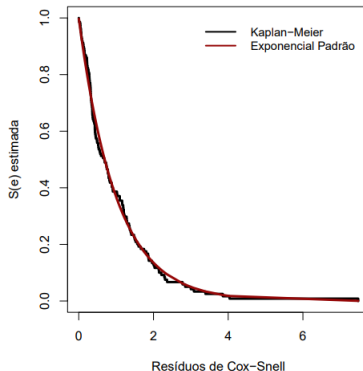
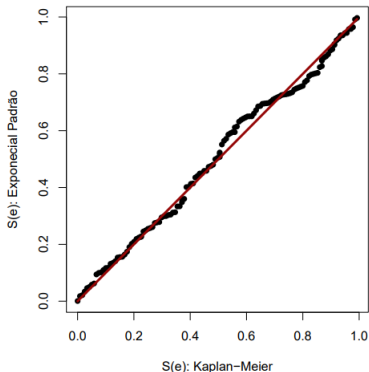
## Stepwise manual:

- ▶ Modelos para medir efeitos individuais;
- ▶ Modelos mais complexos com pares ou grupos de covariáveis para medir efeitos conjuntos. Retirada e inclusão de variáveis e comparação entre modelos pelo Teste da Razão de Verossimilhança (TRV);
- ▶ Modelos mais complexos com presença de interações.

Tabela: Candidato 2 - Modelo com *Célula*, *Score*, *Tratamento* e Interação

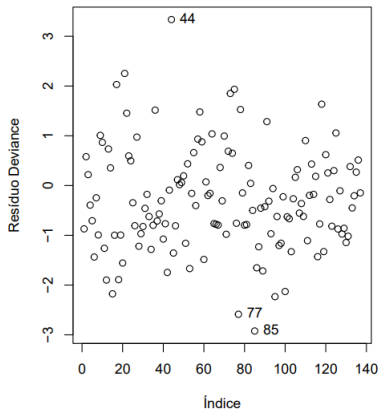
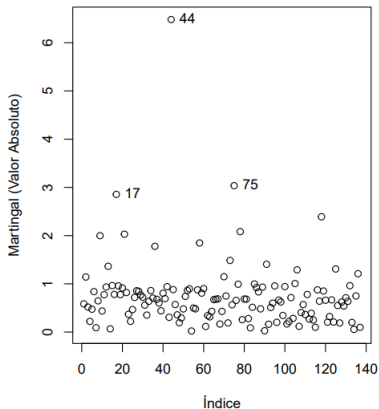
Efeito	Estimativa	Erro Padrão	Z	P-valor
Intercepto	3,352	0,347	9,64	<0,001
Pequena	-0,306	0,298	-1,02	0,305
Adeno	-1,091	0,392	-2,79	0,005
Grande	0,043	0,347	0,13	0,900
Score	0,028	0,004	6,26	<0,001
Trat. Teste	0,317	0,331	0,96	0,338
Teste*Pequena	-1,020	0,432	-2,36	0,018
Teste*Adeno	-0,076	0,513	-0,15	0,882
Teste*Grande	-0,756	0,481	-1,57	0,116

**Figura:** Sobrevivências dos resíduos de Cox-Snell estimadas pelo método de Kaplan-Meier e pelo modelo exponencial padrão (gráfico à esquerda) e respectivas curvas de sobrevivência estimadas (gráfico à direita).



# Seleção do modelo final

Figura: Resíduos de Martingal e Deviance em relação ao índice das observações



O preditor linear do modelo pode ser escrito da seguinte maneira:

$$3,35 + 0,03X_1 - 0,31X_{21} - 1,09X_{22} + 0,04X_{23} + 0,32X_3 - 1,02X_{21}X_3 \\ - 0,08X_{22}X_3 - 0,76X_{23}X_3$$

- ▶  $X_1$  representa a variável *score*;
- ▶  $X_{21}$ ,  $X_{22}$  e  $X_{23}$  representam variáveis binárias para as células do tipo pequena, adeno e grande. Quando todas são iguais a zero temos o submodelo da célula escamosa;
- ▶  $X_3$  representa a variável tratamento. Quando o valor é igual a 1 temos o tratamento teste, quando for igual a 0 o modelo refere-se ao tratamento padrão.

- ▶ O intercepto não nos retorna uma interpretação válida se considerado de forma isolado;
- ▶  $\exp^{0,028} = 1,03$ , ou seja, para cada aumento de uma unidade no score do paciente o tempo mediano de sobrevivência aumenta 1,03 vezes, mantidos tratamento e tipo de tumor constantes. O intervalo com 95% de confiança varia entre 1,02 e 1,036;
- ▶ Se considerarmos a razão entre tempos medianos, temos também uma ideia de razão de chances de sobrevivência.
- ▶ Para um indivíduo com tratamento padrão, tumor de célula escamosa e score igual a 20, o tempo médio de sobrevivência é de aproximadamente 50 dias. Quando o score é igual a 50 o tempo médio de sobrevivência é de 116 dias e para score igual a 90 o tempo médio de sobrevivência é de 355 dias.

- ▶ O tempo mediano de sobrevivência dos pacientes com câncer adeno é quase um terço se comparado com os pacientes com tumores do tipo escamoso ( $\exp^{-1,091} = 0.33$ ), mantido o restante constante.
- ▶ O tempo mediano de sobrevivência dos pacientes com câncer pequeno e submetido ao tratamento teste é quase um terço se comparado com os pacientes com tumores do tipo escamoso e tratamento padrão ( $\exp^{-1,02} = 0.36$ ), mantido o restante constante.



- ▶ Célula escamosa e tratamento padrão:  $3,35 + 0,03X_1$
- ▶ Célula pequena e tratamento padrão:  $3,04 + 0,03X_1$
- ▶ Célula adeno e tratamento padrão:  $2,26 + 0,03X_1$
- ▶ Célula grande e tratamento padrão:  $3,39 + 0,03X_1$
- ▶ Célula escamosa e tratamento teste:  $3,67 + 0,03X_1$
- ▶ Célula pequena e tratamento teste:  $2,36 + 0,03X_1$
- ▶ Célula adeno e tratamento teste:  $2,51 + 0,03X_1$
- ▶ Célula grande e tratamento teste:  $3,32 + 0,03X_1$

**Tratamento padrão:** Para os 4 tipos de tumor e um score de 50, por exemplo, o tempo médio de sobrevivência é de 128, 94, 43 e 133 dias, considerando as células escamosa, pequena, adeno e grande, respectivamente.

**Tratamento Teste:** Para os 4 tipos de tumor e um score de 50, por exemplo, o tempo médio de sobrevivência é de 176, 48, 55 e 124 dias, considerando as células escamosa, pequena, adeno e grande, respectivamente.

- ▶ Existem diferenças significativas entre tratamentos quando comparamos os tipos de tumores. O tratamento teste afeta negativamente o processo quando a célula cancerígena é do tipo pequena.
- ▶ Existem diferenças significativas entre os tipos de células. As células pequena e adeno afetam negativamente quando o tratamento é padrão ou de teste, respectivamente. Existe uma redução considerável no tempo médio de sobrevivência nesses casos se comparado com as células grande e escamosa.
- ▶ Não foi identificado diferença entre as células escamosa e grande, independentemente do tratamento utilizado.

CARVALHO, M. S. et al. Análise de sobrevivência: teoria e aplicações em saúde. [S.I.]: SciELO-Editora FIOCRUZ, 2011.

COLOSIMO, E. A.; GIOLO, S. R. Análise de sobrevivência aplicada. [S.I.]: Editora Blucher, 2006.

DOBSON, A. J.; BARNETT, A. G. An introduction to generalized linear models. [S.I.]: CRC press, 2008.

KLEIN, J. P.; MOESCHBERGER, M. L. Survival analysis : techniques for censored and truncated data. [S.I.]: New York: Springer, 2003

LAWLESS, J. F. Statistical models and methods for lifetime data. [S.I.]: John Wiley Sons, 2003.

MORETTIN, P. A.; BUSSAB, W. O. Estatística Básica. 6° edição. ed. [S.I.]: Saraiva, 2010.

PRENTICE, R. L. et al. The analysis of failure times in the presence of competing risks. Biometrics, JSTOR, p. 541–554, 1978.

SAIKIA, R.; BARMAN, M. P. A review on accelerated failure time models. International Journal of Statistics and Systems, v. 12, n. 2, p. 311–322, 2017.