

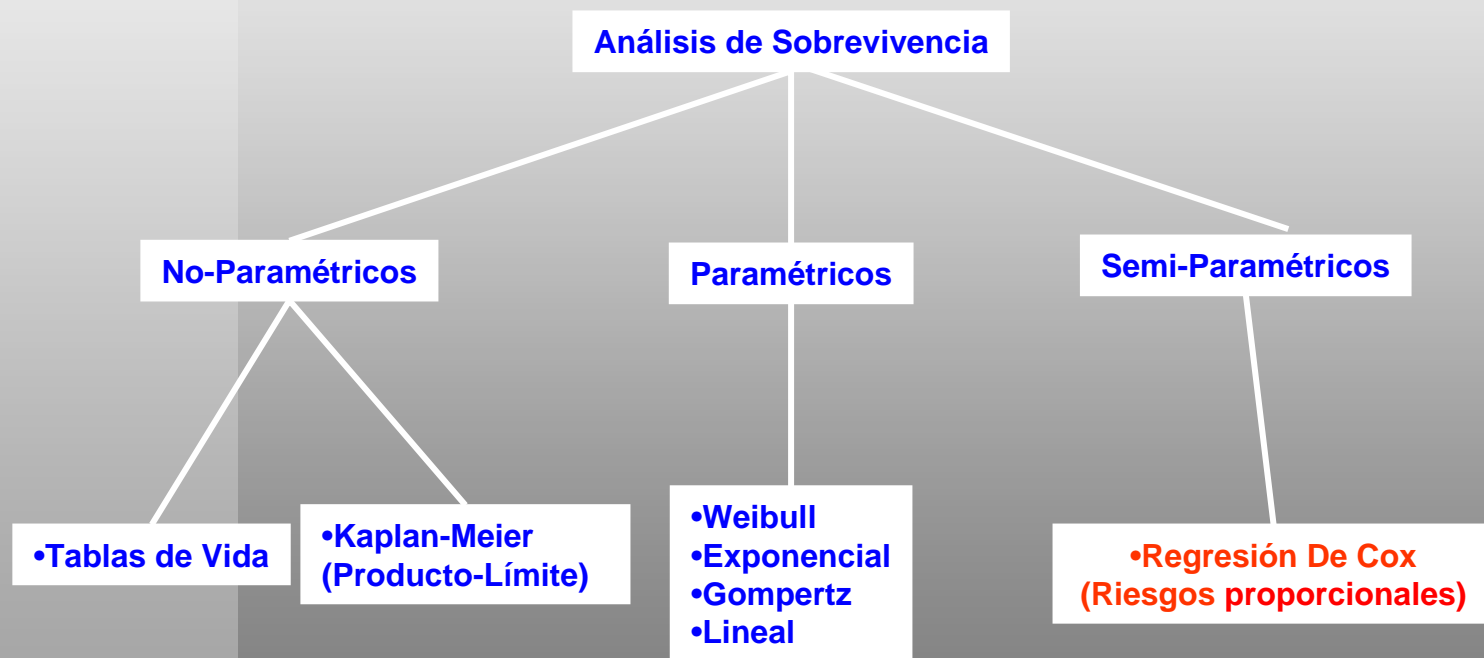
Análisis de Sobrevida

III PARTE

Para hoy

- Regresión Cox (Statistica/Egret) vs. Weibull Ej. Conc.csv
- Regresión Cox con covariables dependientes del tiempo en EGRET
- Regresión Cox con diferentes tiempo de entrada (Entry-Time) en EGRET

Análisis de Supervivencia /Métodos utilizados



Estimación del riesgo según funciones Exponencial, Weibull vs. Cox

Exponencial

$$h(t) = \lambda e^{(\beta_1 x_1 + \beta_2 x_2 + \dots \beta_n x_n)}$$

Riesgo
constante

Weibull

$$h(t) = \lambda \rho (\lambda t)^{\rho-1} e^{(\beta_1 x_1 + \beta_2 x_2 + \dots \beta_n x_n)}$$

Riesgo
creciente o
decreciente

Cox

$$h(t) = h_0(t) e^{(\beta_1 x_1 + \beta_2 x_2 + \dots \beta_n x_n)}$$

Riesgo con
forma
variable

En Cox la función de riesgo subyacente $h_0(t)$ puede tomar formas arbitrarias

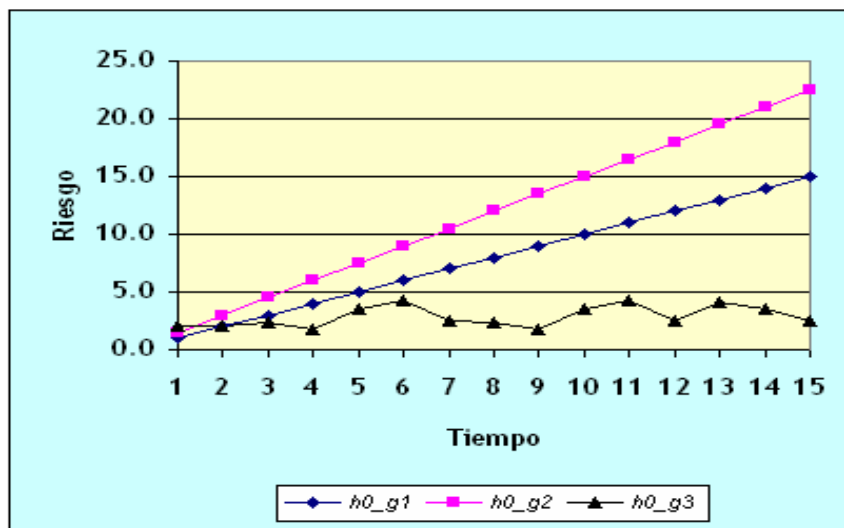
Modelo de Riesgos Proporcionales de Cox

- El modelo de Riesgos Proporcionales de Cox es un método semiparamétrico porque no asume ninguna distribución específica de base para los datos.
- El único requisito que debe cumplir un proceso para poder ser analizado mediante regresión Cox es que los riesgos de individuos con distintos sets de covariables sean proporcionales a través del tiempo de estudio.
- Todos los procesos que pueden ser analizados mediante modelos Paramétricos pueden también ser analizados por Cox debido a que todos los modelos paramétricos deben cumplir con el requisito de proporcionalidad de riesgos.
- Si la distribución asumida es correcta, los métodos paramétricos son más 'precisos' que Cox, pero si existen dudas sobre la distribución subyacente de los datos, es mejor utilizar Cox

Riesgos Proporcionales en el tiempo/Interpretación gráfica

Concepto de Riesgos proporcionales:

Tiempo	h0_g1	h0_g2	h0_g3
1	1.0	1.5	2.0
2	2.0	3.0	2.0
3	3.0	4.5	2.3
4	4.0	6.0	1.8
5	5.0	7.5	3.5
6	6.0	9.0	4.2
7	7.0	10.5	2.5
8	8.0	12.0	2.3
9	9.0	13.5	1.8
10	10.0	15.0	3.5
11	11.0	16.5	4.2
12	12.0	18.0	2.5
13	13.0	19.5	4.1
14	14.0	21.0	3.5
15	15.0	22.5	2.5



Las curvas de riesgo del grupo 1 y 2 son proporcionales porque el riesgo del grupo 2 es exactamente 1.5 veces el riesgo del grupo 1 y esta relación se mantiene a lo largo de todo el periodo evaluado

Las curvas de riesgo del grupo 1 y 3 (o 2 y 3) NO son proporcionales

La relación de riesgos del grupo 3 con los otros 2 grupos no es constante

Cómo evaluar el supuesto de proporcionalidad?

Graficación de curvas de supervivencia en escala logarítmica

$$X = \ln(t)$$

$$Y = \ln[-\ln(S(t))]$$

Las curvas resultantes deben ser aprox. paralelas

Evaluación de proporcionalidad en ejemplo lung/ factor tratamiento

$$X = \ln(t)$$

$$Y = \ln[-\ln(S(t))]$$

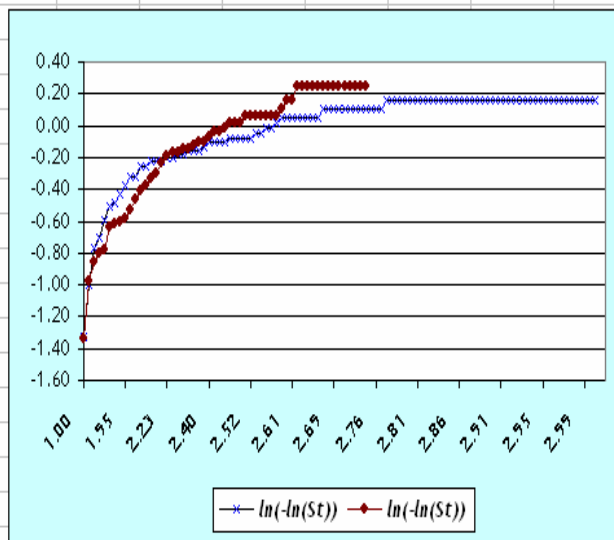
Las curvas resultantes deben ser aprox. paralelas

Evaluación de proporcionalidad

Ejemplo Lung

Comparación de Tratamientos

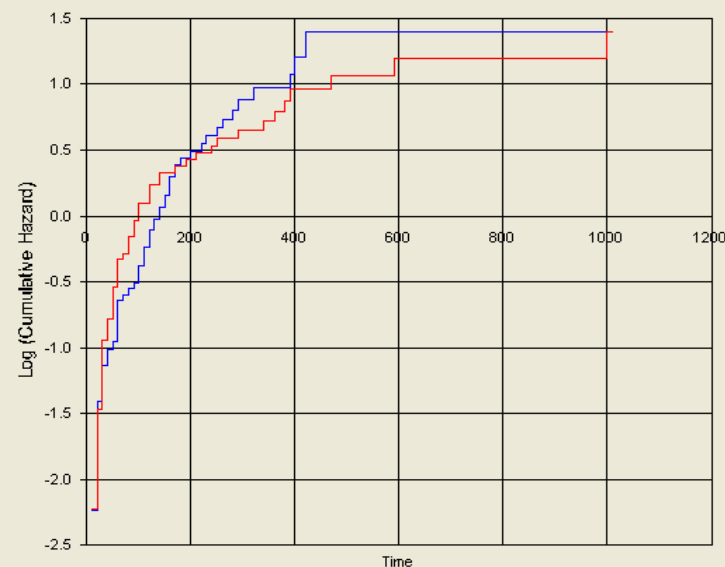
t	ln(t)	S(t)_Trat1	ln(-ln(S(t)))	S(t)_Trat2	ln(-ln(S(t)))
10	1	0.8971	-1.32643	0.8986	-1.33317
20	1.30103	0.7941	-0.99946	0.7826	-0.97281
30	1.477121	0.6765	-0.77024	0.7241	-0.85325
40	1.60206	0.6324	-0.70113	0.6945	-0.80044
50	1.69897	0.5588	-0.59732	0.6797	-0.77551
60	1.778151	0.4853	-0.50308	0.5911	-0.64142
70	1.845098	0.4706	-0.48499	0.5763	-0.62096
80	1.90309	0.4265	-0.4317	0.5615	-0.60093
90	1.954243	0.3802	-0.37676	0.5467	-0.58128
100	2	0.3326	-0.3205	0.502	-0.5239
110	2.041393	0.3326	-0.3205	0.4549	-0.46587
120	2.079181	0.2827	-0.26069	0.4079	-0.40955
130	2.113943	0.2827	-0.26069	0.3758	-0.37157
140	2.146128	0.2495	-0.21973	0.3432	-0.33306
150	2.176091	0.2495	-0.21973	0.3105	-0.29419
160	2.20412	0.2495	-0.21973	0.2614	-0.23456
170	2.230449	0.2329	-0.19871	0.2288	-0.19345
180	2.255273	0.2329	-0.19871	0.2124	-0.17208
190	2.278754	0.2162	-0.17708	0.2124	-0.17208



Si hay proporcionalidad las líneas deberían ser aprox. PARALELAS
En este ejemplo el supuesto no se cumple a cabalidad

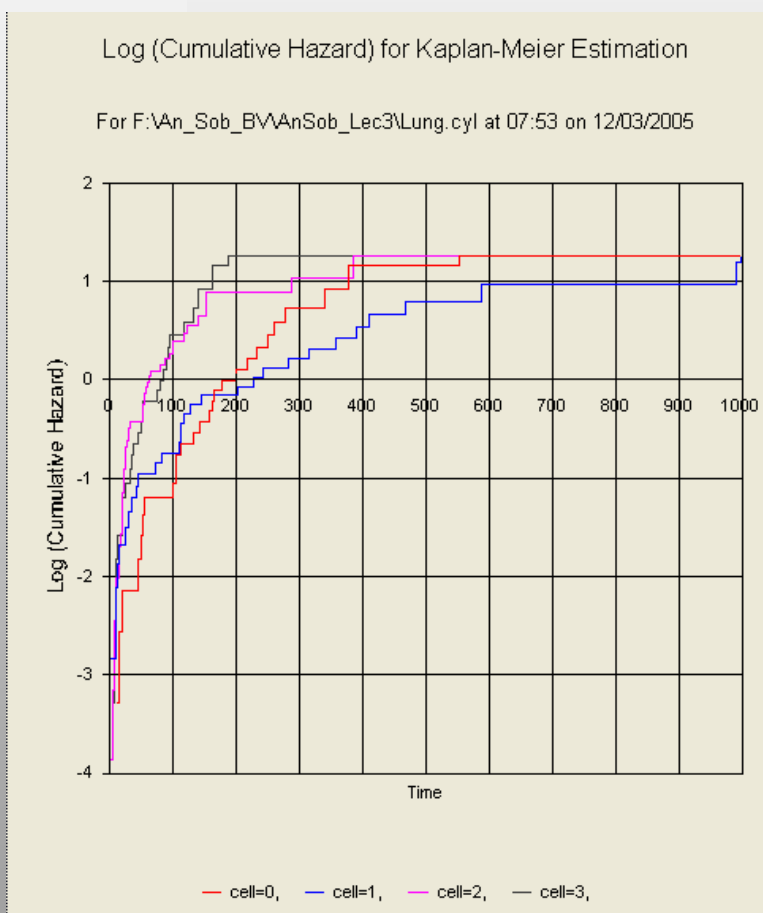
En Egret puede evaluarse la proporcionalidad con el gráfico del **log(cumulative hazard)**
Menu Analyze-Kaplan Meier
(incluir estratos a comparar)

For F:\An_Sob_BV\AnSob_Lec3\Lung.cyl at 07:47 on 12/03/2005



En este caso las curvas del (log-cum hazard) se entrecruzan, por lo que **NO** son proporcionales

Evaluación de proporcionalidad en EGRET ejemplo lung/ factor tipo de tumor



Aunque las curvas no son perfectamente paralelas, el orden relativo entre ellas tiende a mantenerse en el tiempo, por lo que en este caso sí podría asumirse proporcionalidad

Regresión Cox en Egret/ejemplo lung/opciones

Cox Proportional Hazards Model

List of variable(s):

- perfstatus
- months
- ageyrs
- priortherp
- treatment
- cell
- PriorCat

Failure times

☐ Unspecified but sequential

☒ Failure-Time variable

dayssurv

Censoring

☐ All observations are failure-times

☒ Censor Indicator variable

censoring

Entry times

☒ All Subjects enter at time zero

☐ Entry-time variable

Default risk type

☒ Relative (multiplicative)

☐ Additive-relative

Risk set stratification

Stratify on the Values of

OK Cancel Reset

Regression Model <Cox Proportional Hazards Model>

Available variables

Select transformation:

(None)

Index	Name
3	perfstatus
4	months
5	ageyrs
6	priortherp
7*	treatment
8*	cell
9	PriorCat

Add

A*B

Remove

Model Terms

☐ Include constant term

*	Name
	treatment
	cell

Model

Failure Time Variable = dayssurv

Censor Variable = censoring

All Subjects enter at time zero.

Stratification Variable =

Risk type = Relative (multiplicative)

Perform

☒ Fit

☐ Score Test

☐ Step-wise

☐ Backward

OK

Cancel

Advanced...

1. Se especifica el tipo de modelo (Define Model/Cox) y Relación asumida para riesgos (más común Multiplicativo)

2. Se especifican los efectos (Analyze/New)

3. Se selecciona método de ajuste del modelo

Cox vs Weibull en Egret/Datos Lung

Model Fit Results						
Summary Statistics						
	Value	DF	p-value			
Deviance	986.2171					
Likelihood ratio test	25.5508	4	< 0.001			
Parameter Estimates						
Terms	Coefficient	Std.Error	p-value	Hazard Ratio	95% C.I.	
treatment = '2'	-0.1948	0.1967	0.3219	0.8230	0.5597	1.2101
cell = '1'	-0.2960	0.2857	0.3001	0.7438	0.4249	1.3020
cell = '2'	0.7939	0.2546	0.0018	2.2120	1.3429	3.6437
cell = '3'	0.8663	0.2915	0.0030	2.3782	1.3432	4.2109

Cox

Termwise Wald Test			
Term	Wald Stat.	DF	p-value
cell	24.4645	3	< 0.001

Model Fit Results						
Summary Statistics						
	Value	DF	p-value			
Deviance	172.7629	131				
Likelihood ratio test	32897.2383	6	< 0.001			
Parameter Estimates						
Terms	Coefficient	Std.Error	p-value	Rate Ratio	95% C.I.	
%GM	5.0382	0.2351	< 0.001	154.1971	97.2615	244.4618
treatment = '2'	0.1699	0.1988	0.3928	1.1852	0.8027	1.7500
cell = '1'	0.3281	0.2838	0.2476	1.3883	0.7960	2.4214
cell = '2'	-0.8379	0.2543	< 0.001	0.4326	0.2628	0.7121
cell = '3'	-0.9078	0.2897	0.0017	0.4034	0.2286	0.7118
%SCL	1.0269	0.0708				

Weibull

Weibull

Termwise Wald Test			
Term	Wald Stat.	DF	p-value
cell	32.5545	3	< 0.001

Resultados Cox Egret

- Los HR sí están correctos!
- Cell 3 HR= 2.37, Individuos con tipo de tumor 3 tienen 2.37 veces más probabilidad de morir comparados con tipo de tumor 0

Resultados Weibull Egret

- Los RR están incorrectos (invertidos)!

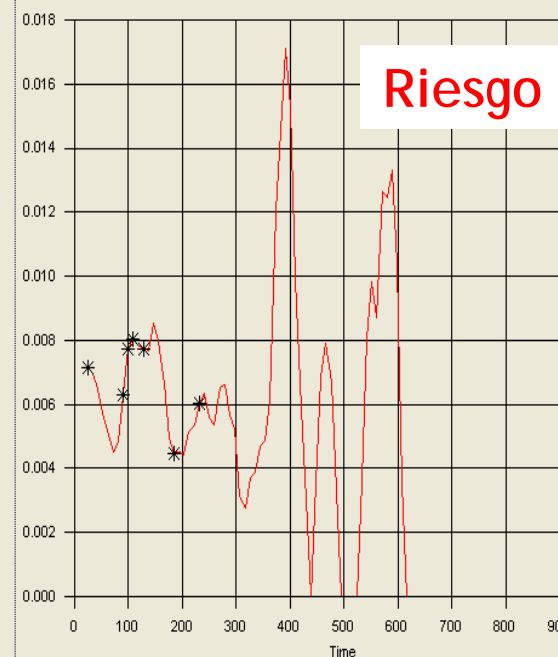
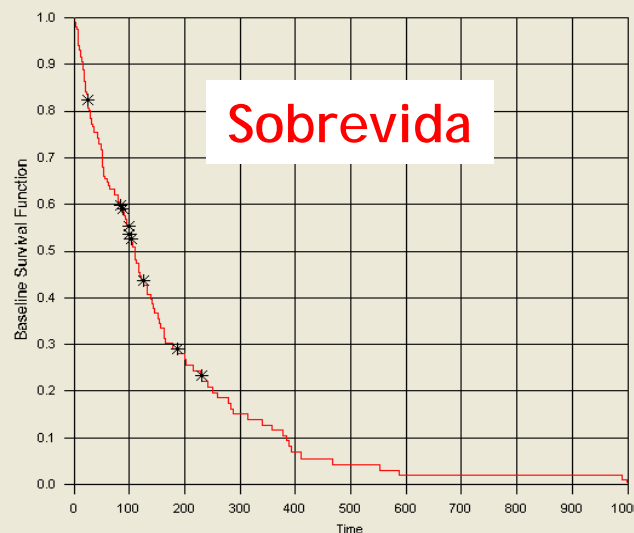
Cox en Egret/Datos Lung/Opción curvas de sobrevida y Riesgo (Menú Postfit)

Hazard / Survival Functions

Time	Hazard	Cum-Hazard	Log-Cum-Hazard	Survival
1	0.0098	0.0098	-4.6213	0.9902
2	0.0050	0.0148	-4.2134	0.9853
3	0.0050	0.0198	-3.9217	0.9804
4	0.0051	0.0249	-3.6942	0.9754
7	0.0153	0.0402	-3.2141	0.9606
8	0.0211	0.0613	-2.7917	0.9405
10	0.0110	0.0723	-2.6271	0.9303
11	0.0056	0.0779	-2.5529	0.9251
12	0.0112	0.0890	-2.4189	0.9148
13	0.0113	0.1004	-2.2990	0.9045
15	0.0116	0.1120	-2.1896	0.8941
16	0.0059	0.1178	-2.1386	0.8889
18	0.0178	0.1356	-1.9981	0.8732
19	0.0123	0.1479	-1.9113	0.8625
20	0.0125	0.1604	-1.8299	0.8518
21	0.0129	0.1733	-1.7527	0.8409
22	0.0066	0.1799	-1.7153	0.8353
24	0.0134	0.1933	-1.6436	0.8242
25	0.0207	0.2140	-1.5418	0.8074
27	0.0072	0.2212	-1.5088	0.8016
29	0.0073	0.2285	-1.4764	0.7958
30	0.0148	0.2433	-1.4136	0.7841
31	0.0151	0.2584	-1.3534	0.7723
33	0.0078	0.2662	-1.3237	0.7663
35	0.0078	0.2740	-1.2947	0.7603
36	0.0080	0.2819	-1.2660	0.7543
42	0.0081	0.2901	-1.2377	0.7482
43	0.0082	0.2982	-1.2099	0.7421
44	0.0082	0.3064	-1.1828	0.7361

Baseline Survival Function for Cox Proportional Hazards Model

For C:\Program Files\Egret\Samples\Egret\Lung.cyl at 10:08 on 12/01/2005



➤ Permite visualizar las curvas base (**baseline**), de sobrevida o riesgo es decir, las curvas correspondiente a los individuos de las clases utilizadas como base. En el ejemplo correspondería a la curva de individuos con Treatment=1 y Cell=0

➤ Notar que el patrón de sobrevida es irregular ya que (a diferencia de métodos paramétricos) no se asume ninguna función específica

Cox en Egret/Datos Lung/ Delta Betas (Menú Postfit)

Modify Plot

Plot

☐ Plot fitted values vs. delta betas

X - Axis

Observation Number

Display points between:

Min 0 Max 160

☐ Edit display range

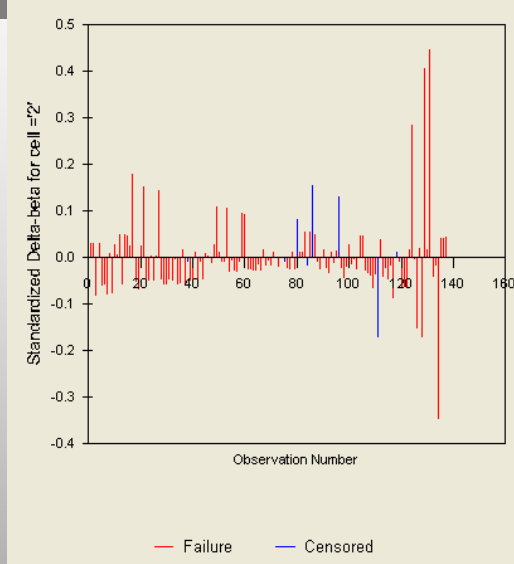
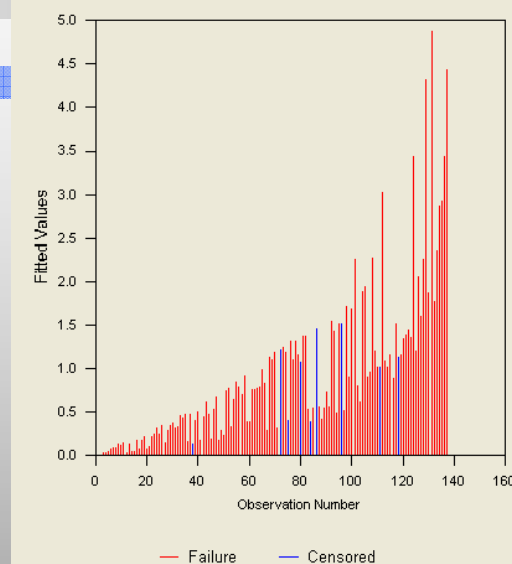
Y - Axis

Fitted value

Fitted value
Unstandardized Delta-beta for treatment
Unstandardized Delta-beta for cell = 1
Unstandardized Delta-beta for cell = 2
Unstandardized Delta-beta for cell = 3

OK Cancel

3	2	1	0.0327	0.1250	0.0270	-0.0800	0.0400
4	3	1	0.0388	-0.1373	-0.0297	0.0321	-0.1340
5	4	1	0.0453	-0.0665	-0.0174	-0.0575	0.0100
6	7	1	0.0732	-0.0653	-0.0171	-0.0564	0.0000
7	7	1	0.0889	0.1173	0.0253	-0.0766	0.0300
8	7	1	0.0956	0.0490	0.0134	0.0092	-0.1000
9	8	1	0.1356	0.1129	0.0240	0.0000	0.0000
10	8	1	0.1200	-0.1267	-0.0200	0.0000	0.0000
11	8	1	0.1458	0.0478	0.0100	0.0000	0.0000
12	8	1	0.0375	-0.1585	-0.1700	0.0000	0.0000
13	10	1	0.1316	-0.0596	-0.0100	0.0000	0.0000
14	10	1	0.0442	-0.1573	-0.1700	0.0000	0.0000
15	11	1	0.0477	-0.1580	-0.1700	0.0000	0.0000
16	12	1	0.1742	-0.1209	-0.0200	0.0000	0.0000
17	12	1	0.0733	-0.0927	0.0900	0.0000	0.0000
18	13	1	0.1827	-0.0600	-0.0100	0.0000	0.0000
19	13	1	0.2220	0.0984	0.0200	0.0000	0.0000
20	15	1	0.0833	0.0277	-0.1200	0.0000	0.0000
21	15	1	0.1120	0.0864	0.1300	0.0000	0.0000
22	16	1	0.2145	-0.0562	-0.0100	0.0000	0.0000
23	18	1	0.2468	-0.0547	-0.0100	0.0000	0.0000
24	18	1	0.3225	0.0357	0.0000	0.0000	0.0000
25	18	1	0.2468	-0.0547	-0.0100	0.0000	0.0000
26	19	1	0.3517	0.0334	0.0000	0.0000	0.0000
27	19	1	0.1479	0.0822	0.1300	0.0000	0.0000
28	20	1	0.2921	-0.0509	-0.0100	0.0000	0.0000
29	20	1	0.3549	0.0832	0.0100	0.0000	0.0000



Fitted values:

Factores multiplicadores asociados con cada observación (valores mayores indican observaciones con mayor peso sobre los estimados de regresión)

Delta Betas:

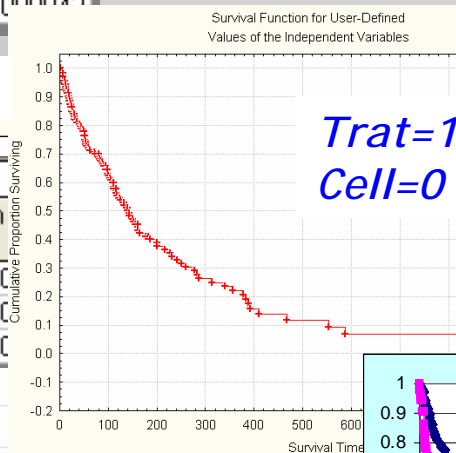
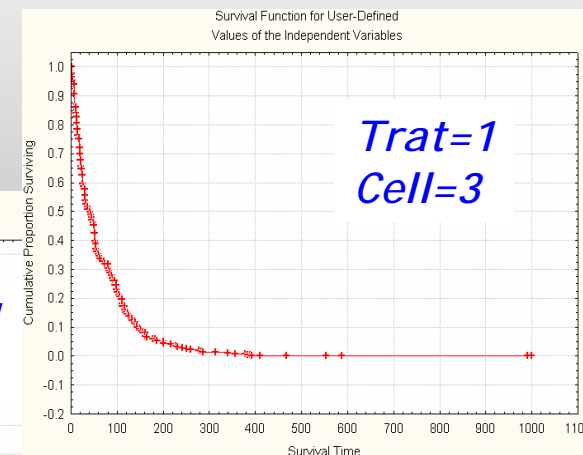
Estimados de la cantidad en que un estimado de regresión cambiaría si una determinada observación se omitiera de los datos. Se calcula para cada observación y cada parámetro. Sirven para evaluar la influencia de una observación sobre el modelo

Cox en Statistica/Datos Lung/

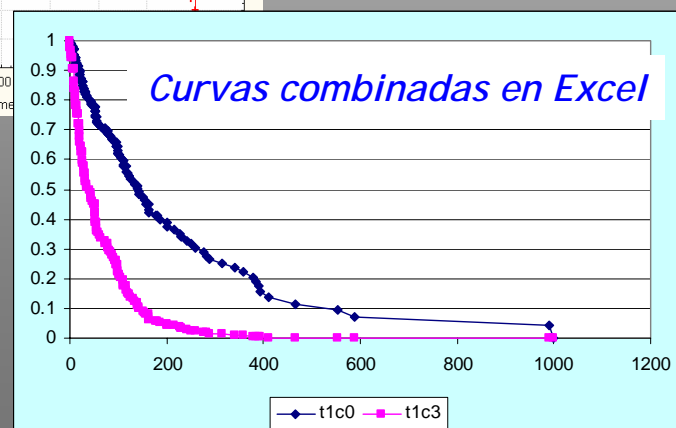
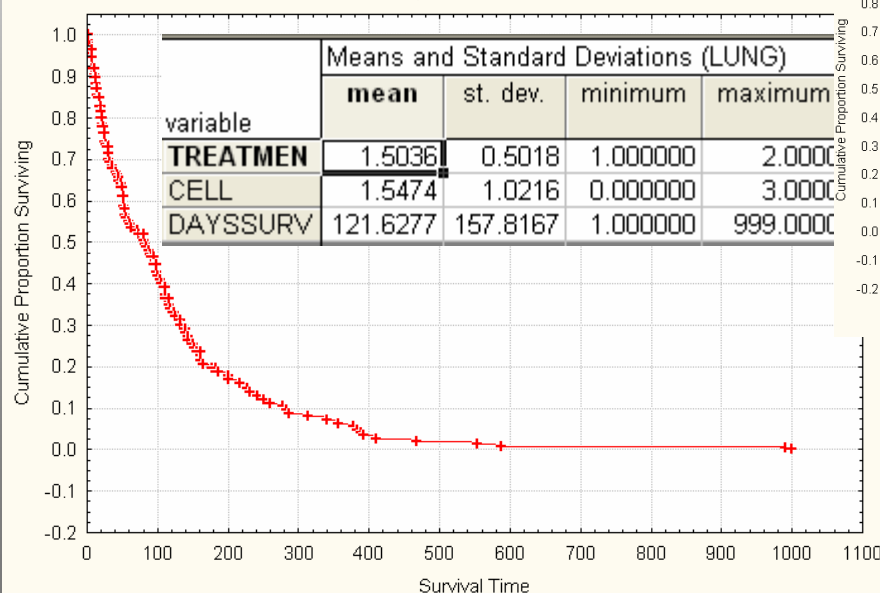
Parámetros del modelo

Dependent Variable: DAYSSURV (LUNG)						
Censoring var.: CENSORIN						
Chi² = 16.9895 df = 2 p = .00020						
N=137	Beta	Standard Error	t-value	exponent beta	Wald Statist.	p
TREATMEN	0.011423	0.180970	0.063122	1.011489	0.00398	0.949670
CELL	0.385856	0.094246	4.094127	1.470872	16.76188	0.000042

Curva de Sobrev. para casos específicos



Curva de Sobrev. para promedio de var. indep.



Estratificación en Cox

- Cuando el requisito de riesgos proporcionales no se cumple para alguna covariable existe la opción de realizar el análisis de Cox por ESTRATOS (grupos en STATISTICA)
- El requisito de proporcionalidad debe ser cumplido *dentro* de los estratos pero no *entre* Estratos.

Estratificación en Egret/Ejemplo Lung/ Estratos por Tratamientos

Cox Proportional Hazards Model

Data file name F:\An_Sob_BV\AnSob_Lec3\Lung.cyl
Model (T,C) ~ cell + PriorCat + ageyrs + months
Failure Times (T) dayssurv
Censoring (C) censoring
Entry Time 0
Risk Type Relative (multiplicative)
Stratification treatment
Analysis Type Fit using Modified Newton Raphson algorithm

Basic Information

Number of terms 4
Total Number of Observations 137
Rejected as Invalid 0
Number of valid Observations 137

Model Fit Results

Summary Statistics

	Value	DF	p-value
Deviance	816.2779		
Likelihood ratio test	23.3685	6	< 0.001

Parameter Estimates

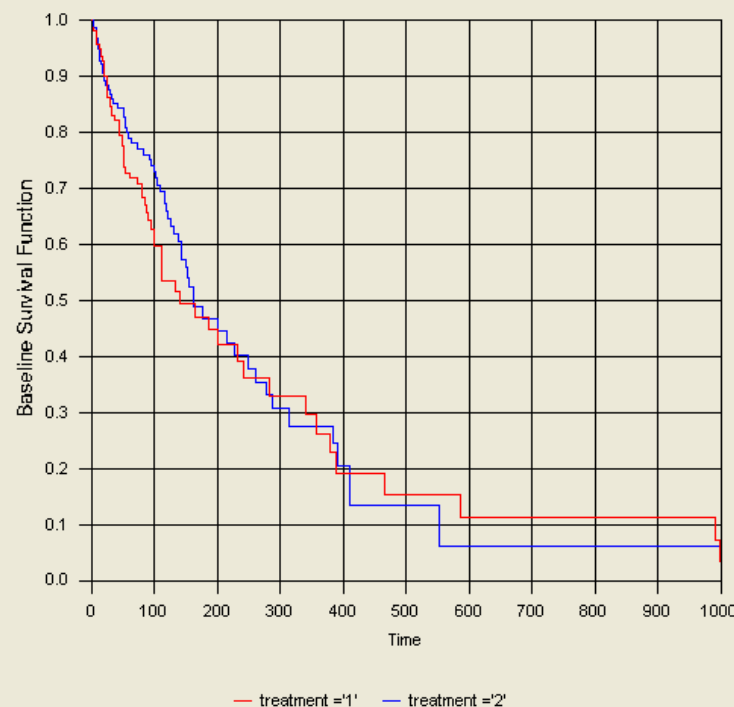
Terms	Coefficient	Std.Error	p-value	Hazard Ratio	95% C.I.	
					Lower	Upper
cell = '1'	-0.1725	0.2919	0.5546	0.8415	0.4749	1.4914
cell = '2'	0.7701	0.2648	0.0036	2.1600	1.2856	3.6293
cell = '3'	0.9118	0.2997	0.0023	2.4887	1.3832	4.4778
PriorCat = '1'	-0.0332	0.2321	0.8862	0.9673	0.6138	1.5245
ageyrs	0.0046	0.0096	0.6358	1.0046	0.9858	1.0237
months	0.0086	0.0093	0.3602	1.0086	0.9903	1.0272

Termwise Wald Test

Term	Wald Stat.	DF	p-value
cell	20.0539	3	< 0.001

Baseline Survival Function for Cox Proportional Hazards Model

For F:\An_Sob_BV\AnSob_Lec3\Lung.cyl at 08:14 on 12/03/2005



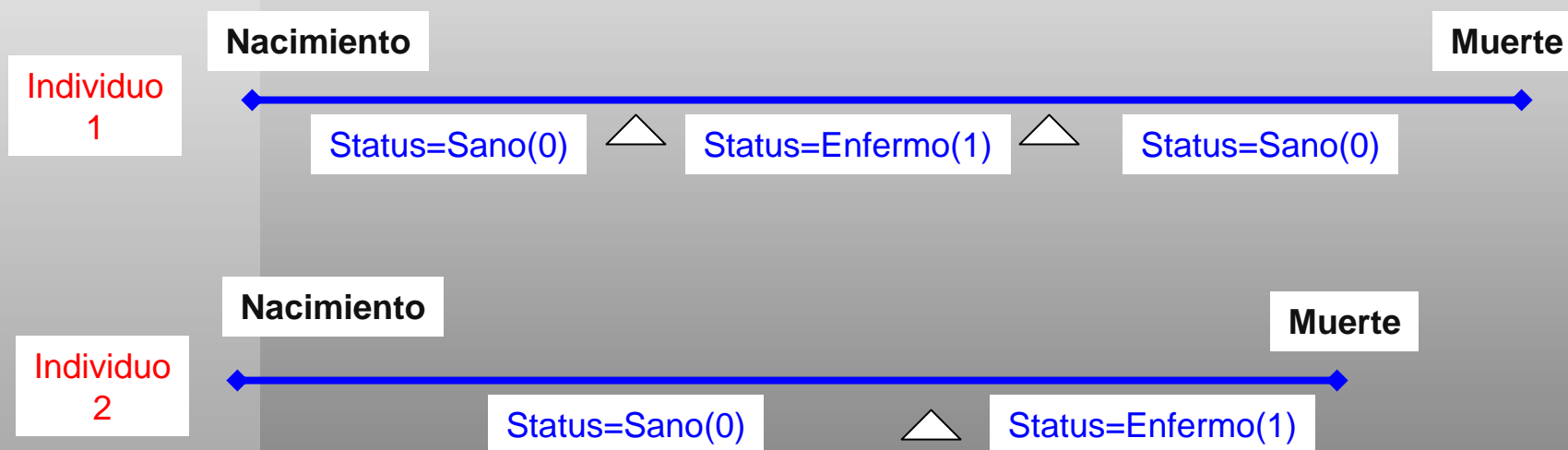
Los riesgos son calculados aparte (una tabla por cada estrato), pero posteriormente son combinados para el cálculo de los coeficientes y HR de los variables independientes.

Regresión COX con covariables dependientes del tiempo

- En algunos casos es posible que una covariable incluida en un modelo de regresión pueda **asumir distintos valores durante el periodo de estudio** (ver sgte)
- En estos casos cuando existen covariables que pueden presentar distintos valores a través del estudio es posible incluirlas en el análisis de regresión COX.
- Esto requiere de especificar los distintos estatus del individuo para la covariable en distintos tiempos, mediante la utilización de **columnas adicionales** (Ver ejemplo EGRET)

Covariables dependientes del tiempo en Cox -Interpretación Gráfica

Ej. Efecto de Enfermedad sobre Edad de Muerte



Especificación de covariables dependientes del tiempo en EGRET

- Ejemplo: *Colletsurv.cyl*. Comparación de 2 Tratamientos de cirrosis
- Evento: Supervivencia a Cirrosis (*time*)
- Covariable Dependiente del tiempo: Nivel de bilirrubina (*LBR*)
- Se realiza una medición inicial de bilirrubina (*LBR*) y posteriormente se realizan mediciones adicionales cada 3 meses (FT1-LBR1, FT2-LBR2, etc)
- Ver codificación y especificación

Covariables dependientes del tiempo en EGRET/Ejemplo

Covariable dependiente del tiempo

Variable de
respuesta

Variable de
censura

Covariables
Fijas

Medición
Inicial
(dia0-Med 0)

Mediciones posteriores

dia1 med1

dia2 med2

dia3 med3

Patient	Time	CENS	TREAT	AGE	LBR	LBRT	FT_1	LBR_1	FT_2	LBR_2	FT_3	LBR_3
1	281	1	0	46	3.20000005	3.20000005	47	3.79999995	184	4.90000001	251	5
2	604	0	0	57	3.09999999	3.09999999	94	2.90000001	187	3.09999999	321	3.20000005
3	457	1	0	56	2.20000005	2.20000005	61	2.79999995	97	2.90000001	142	3.20000005
4	384	1	0	65	3.90000001	3.90000001	92	4.69999981	194	4.90000001	372	5.40000001
5	341	0	0	73	2.79999995	2.79999995	87	2.59999999	192	2.90000001	341	3.40000001
6	842	1	0	64	2.40000001	2.40000001	94	2.29999995	197	2.79999995	384	3.5
7	1514	1	1	69	2.40000001	2.40000001	74	2.90000001	202	3	346	3
8	182	0	1	62	2.40000001	2.40000001	90	2.5	182	2.90000001	300	3.5
9	1121	1	1	71	2.5	2.5	101	2.5	410	2.70000005	774	2.79999995
10	1411	0	1	69	2.29999995	2.29999995	182	2.20000005	847	2.79999995	1051	3.29999995
11	814	1	1	77	3.79999995	3.79999995	167	3.90000001	498	4.30000019	550	4.5
12	1071	1	1	58	3.09999999	3.09999999	108	2.79999995	187	3.40000001	362	3.90000001

Covariables dependientes del tiempo en EGRET/Ejemplo

Time-Dependent Covariate

Available Variable(s):

Index	Name
1	Patient
2	Time
3	CENS
4	TREAT
5	AGE
6	FT_1
7	LBR_1
8	FT_2
9	LBR_2
10	FT_3
11	LBR_3
12	FT_4
13	LBR_4
14	FT_5
15	LBR_5

Type: Interpolation

Initial Value: LBRT

Definition:

At time...	Use...
FT_1	LBR_1
FT_2	LBR_2
FT_3	LBR_3
FT_4	LBR_4
FT_5	LBR_5

Buttons: Add, Remove, Switch, OK, Cancel

Relación que se asume mediciones consecutivas:

1. Factores (para variables categóricas)
2. Interpolación (variables continuas)
3. Step function: (valores fijos)

Variable con el valor inicial

Pares de Variables con mediciones posteriores

Covariables dependientes del tiempo en EGRET/Resultados

Cox Proportional Hazards Model

Data file name C:\Documents and Settings\bvargas\Desktop\EPV709\11ansobC\...
Model (T,C) ~ LBRT + TREAT + AGE
Failure Times (T) Time
Censoring (C) CENS
Entry Time 0
Risk Type Relative (multiplicative)
Stratification
Analysis Type Fit using Newton Raphson algorithm

Basic Information

Number of terms 3
Total Number of Observations 12
Rejected as Invalid 0
Number of valid Observations 12

Model Fit Results

Summary Statistics

	Value	DF	p-value
Deviance	13.3819		
Likelihood ratio test	11.7394	3	0.0083

Terms	Coefficient	Std.Error	p-value	Hazard-Ratio	95% C.I. Lower	95% C.I. Upper
LBRT	1.9952	1.0805	0.0648	7.3540	0.8847	61.1292
TREAT = '1'	-1.4667	1.2860	0.2541	0.2307	0.0186	2.8690
AGE	-0.0728	0.0766	0.3419	0.9298	0.8001	1.0804

Total analysis time 00:00:01

Regression Model <Cox Proportional Hazards Model>

Available variables
Select transformation:
(None)

Index	Name
1	Patient
4*	TREAT
5	AGE
6	LBRT
7	FT_1
8	LBR_1
9	FT_2
10	LBR_2
11	FT_3

Add ▶ A*B ▶ Remove ◀

Model Terms
☐ Include constant term

Name
TREAT
AGE
LBRT

Model
Failure Time Variable = Time
Censor Variable = CENS
All Subjects enter at time zero.
Stratification Variable =
Risk type = Relative (multiplicative)

Perform
☒ Fit
☐ Score Test
☐ Step-wise
☐ Backward

OK Cancel Advanced...

En el modelo solo se agrega la variable original (LBRT)

Hay efecto significativo de *Tratam y Nivel de Bilirrubina*

El riesgo de muerte aumenta 7.35 veces por cada aumento de 1 unidad en Bilirrubina

Especificación de distintos 'tiempos de entrada' (entry-time) en Regresión COX EGRET

- En los análisis realizados hasta ahora se ha asumido que el tiempo de entrada de todos los individuos participantes en el análisis de sobrevivencia es 0. Esto es correcto en la mayoría de los casos pues el momento de entrada no es relevante al estudio Ej. El tiempo se mide con base a un mismo punto de referencia, aunque este punto de referencia puede ocurrir en distinto **tiempo calendario**.
- Existen casos sin embargo, cuando la variable de tiempo **es externa** al estudio (ver Ejemplo ugnick.cyl, siguiente)
- En estos casos **una opción** es indicar los distintos tiempos de entrada mediante una variable adicional (**entry time**).
- El efecto será que el grupo a riesgo en un intervalo dado no incluirá a los individuos cuyo tiempo de entrada es mayor al intervalo.

Diferentes tiempos de entrada /Representación gráfica Ejemplo Afecciones respiratorias en Mineros (*ugnick.cyl*)

- Evento: Presentación de afecciones respiratorias en trabajadores de Minería
- Variable analizada: Edad a presentación de afección/censura (**failure**)



El punto de referencia inicial es el **Nacimiento**, sin embargo los individuos están bajo riesgo solo hasta después de **ingresar a la mina (AgeFUbegan)**

Diferentes tiempos de entrada /Representación gráfica Ejemplo Afecciones respiratorias en Mineros (*ugnick.cyl*)

AgeFUBegan es la variable que indica la edad del individuo al momento de entrada a la mina

Cox Proportional Hazards Model

List of variable (s):

- ID
- ExposeRaw
- Birthdate
- AFEraw
- LungCens
- AFE
- YFE
- EXP

Failure times

☐ Unspecified but sequential

☒ Failure-Time variable

Failure

Censoring

☐ All observations are failure-times

☒ Censor Indicator variable

NasalCens

Entry times

☐ All Subjects enter at time zero

☒ Entry-time variable

AgeFUBegan

	ID	ExposeRaw	Birthdate	AFEraw	AgeFUBegan	Failure	NasalCens	Lung Cens	AFE	YFE	EXP
1	950	0	1902.5	22.3416004	31.7465	33.7350006	0	0	1	3	
2	187	0	1906.5	18.0984001	27.7465	34.5	0	0	0	3	
3	306	0	1897.5	25.3218994	36.7464981	37.2999992	0	0	1	3	
4	224	0	1903.5	13.7739	30.7465	37.6453018	0	0	0	2	
5	941	3.5	1897.5	25.3054008	36.7464981	38.3546982	0	0	1	3	
6	0	0	1895.5	27.6753006	38.7464981	39.7219009	0	0	2	3	
7	586	0	1902.5	21.8633995	31.7465	40.7521019	0	0	1	3	
8	778	5.5	1897.5	22.6502991	36.7464981	42.0507011	0	1	1	3	
9	202	0.5	1898.5	24.3575001	35.7464981	42.1011009	0	0	1	3	
10	891	1	1901.5	22.2698994	32.7464981	42.4835014	0	0	1	3	
11	325	0	1910.5	14.0737	23.7465	43.0343018	0	0	0	3	
12	876	0	1906.5	15.4287004	27.7465	43.2916985	0	0	0	3	
13	318	0.5	1899.5	17	34.7464981	43.7466011	0	0	0	2	
14	956	0	1898.5	24.1245995	35.7464981	44.3876991	0	1	1	3	
15	773	0	1891.5	32.0999985	42.7464981	44.6257019	0	0	2	3	
16	486	2	1901.5	21.6205997	32.7464981	44.8205986	0	0	1	3	

Diferentes tiempos de entrada en EGRET /Ejemplo *ugnick.cyl*)

Time	K-M	95 % C.I.		At Risk	Failed
		Lower	Upper		
47.1139	0.9985	0.9891	0.9998	649	1
50.2931	0.9969	0.9876	0.9992	633	1
51.4608	0.9953	0.9854	0.9985	624	1
54.7000	0.9936	0.9830	0.9976	589	1
56.0300	0.9918	0.9805	0.9966	567	1
56.7946	0.9901	0.9780	0.9955	559	1
57.4493	0.9883	0.9755	0.9944	549	1
57.5847	0.9864	0.9730	0.9932	543	1
57.6863	0.9846	0.9706	0.9920	540	1
57.7891	0.9828	0.9682	0.9907	537	1
58.0654	0.9809	0.9658	0.9894	533	1
58.0720	0.9791	0.9634	0.9881	532	1

Survival Function for Kaplan-Meier Estimation

For F:\An_Sob_BV\AnSob_Lec3\Ugnick.cyl at 16:06 on 12/02/2005



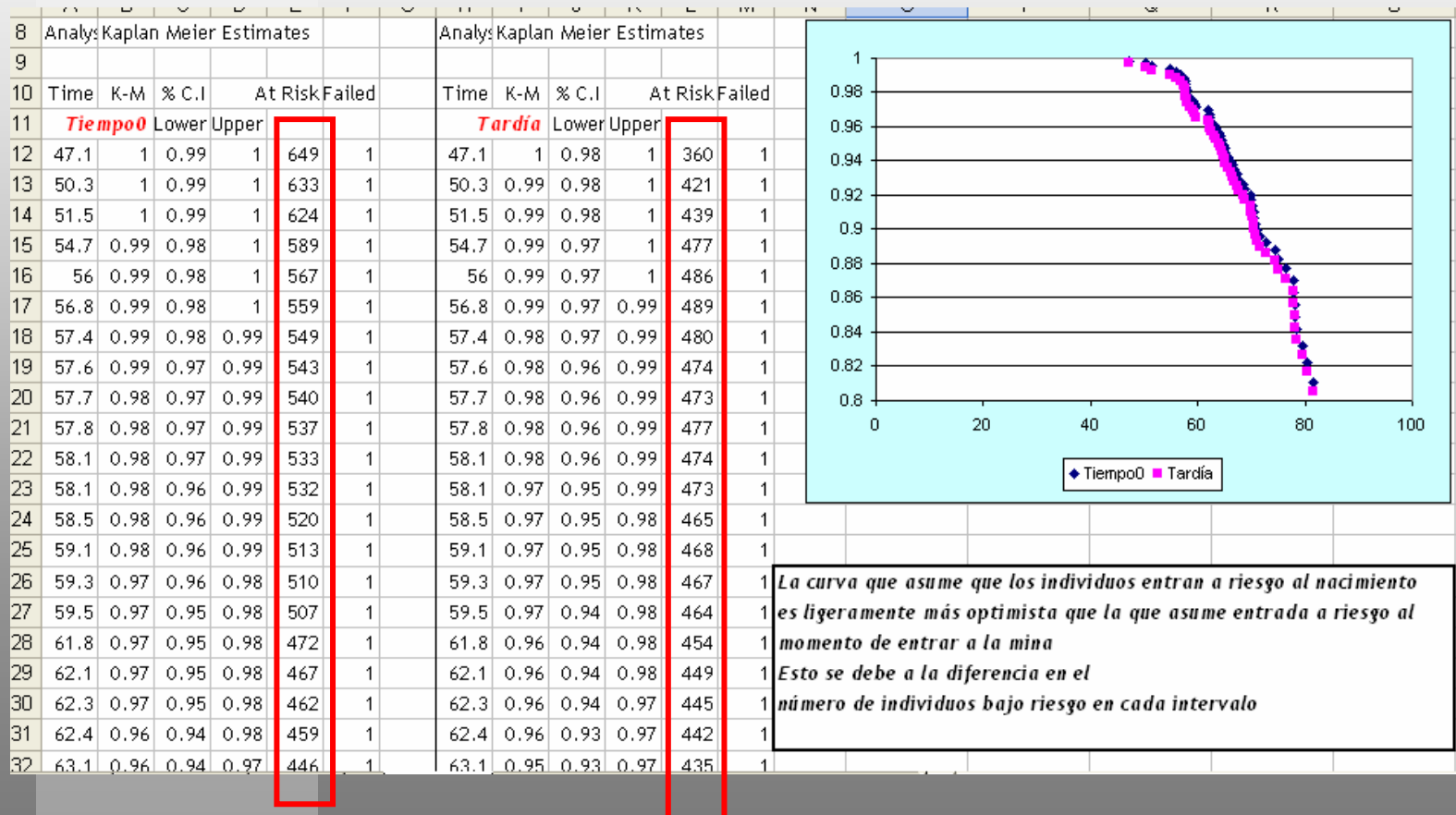
Time	K-M	95 % C.I.		At Risk	Failed
		Lower	Upper		
47.1139	0.9972	0.9804	0.9996	360	1
50.2931	0.9949	0.9795	0.9987	421	1
51.4608	0.9926	0.9771	0.9976	439	1
54.7000	0.9905	0.9748	0.9964	477	1
56.0300	0.9885	0.9724	0.9952	486	1
56.7946	0.9864	0.9699	0.9939	489	1
57.4493	0.9844	0.9674	0.9926	480	1
57.5847	0.9823	0.9648	0.9912	474	1
57.6863	0.9802	0.9622	0.9897	473	1
57.7891	0.9782	0.9597	0.9882	477	1
58.0654	0.9761	0.9572	0.9867	474	1
58.0720	0.9741	0.9547	0.9852	473	1
58.4897	0.9720	0.9521	0.9837	465	1
59.1014	0.9699	0.9496	0.9821	468	1
59.3414	0.9678	0.9471	0.9805	467	1
59.5480	0.9657	0.9446	0.9789	464	1

Survival Function for Kaplan-Meier Estimation

For F:\An_Sob_BV\AnSob_Lec3\Ugnick.cyl at 16:02 on 12/02/2005



Diferentes tiempos de entrada en EGRET /Ejemplo *ugnick.cyl*) Combinación de curvas de Egret en Excel



STATISTICA VS. EGRET EN REGRESION COX

➤ STATISTICA:

- Trata todas las variables como continuas!
- +Permite generar curvas de sobrevivencia para combinaciones específicas de covariables (pero solo 1 por gráfico)

➤ EGRET

- ++Permite factorizar variables nominales
- ++Más flexible en la manera de incluir covariables dep. del tiempo.
- ++Permite distintos tiempos de entrada
- No permite graficar grupos específicos (solo baseline sobreviv./hazard)

Cuál metodología utilizar?

- Los métodos No-Paramétricos se utilizan generalmente en estudios de carácter exploratorio o descriptivo. La ventaja es que no requieren previo conocimiento de la *distribución subyacente* de la variable por analizar.
- La regresión de Cox (Semi Paramétrico) se utiliza cuando no se tiene certeza sobre la *distribución subyacente* de la variable por analizar y cuando se puede asumir que los riesgos de grupos expuestos a distintos niveles de exposición son proporcionales a través del tiempo.
- Se utilizan métodos Paramétricos cuando se desea realizar estudios de carácter predictivo y cuando se tiene certeza sobre la verdadera *distribución subyacente* de la variable por analizar

Tamaño mínimo de muestra: Deben existir al menos 10 fallos por cada covariable incluida en el modelo