

## 4. Diagnostyka dla modelu proporcjonalnych hazardów

Reszty

Ocena graficzna dopasowania modelu

Test założenia proporcjonalnych hazardów

# Model PH: założenia

$$\lambda(t) = \lambda_0(t) \cdot e^{\alpha \cdot X + \beta \cdot Y}$$

## ◆ Główne założenia:

- niezależność obserwacji
- niezależne i nie-informatywne cenzurowanie
- proporcjonalność hazardów (PH)
- postać funkcjonalna efektu zmiennej niezależnej

# Zmienne zależne od czasu w modelu Coxa (1)

$$\lambda(t) = \lambda_0(t) \cdot e^{\alpha \cdot X + \beta \cdot Z(t)}$$

- ♦ Interpretacja: jeśli w chwili czasu  $t$  dla jednostki A jest  $Z(t)=z$ , a dla B jest  $Z(t)=z+1$  (a wartości pozostałych zmiennych niezależnych są równe), to

$$\lambda_B(t)/\lambda_A(t) = e^{\beta \cdot (z+1) - \beta \cdot z} = e^{\beta \cdot z + \beta - \beta \cdot z} = e^{\beta}$$

- ♦ W rezultacie,  $e^{\beta}$  jest *ilorazem hazardu* związanym ze wzrostem  $Z(t)$  o 1 w dowolnej chwili czasu  $t$

# Zmienne zależne od czasu w modelu Coxa (2)

- ♦ Zmienne „zewnątrzne”: nie związane z obserwowaną jednostką, o wartościach znanych z góry (np. planowane dawki leku, temperatura zewnętrzna, pory roku, itd.)
- ♦ Zmienne „wewnętrzne”: mierzalne tylko gdy jednostka pozostaje pod obserwacją; np. wielokrotne pomiary ciśnienia krwi chorego
  - Wymagają ostrożności przy budowie modelu. Ich uwzględnienie może np. spowodować błąd w oszacowaniu efektu zmiennej, którą jesteśmy zainteresowani.

# Współczynniki zależne od czasu w modelu Coxa

- ♦ Możliwe jest również założenie, że efekt zmiennej  $Z$  zależy od czasu:

$$\lambda(t) = \lambda_0(t) \cdot e^{\alpha \cdot X + \beta(t) \cdot Z}$$

- ♦ Dla np.  $\beta(t) = \beta + \beta_T \cdot t$  zachodzi

$$\lambda(t) = \lambda_0(t) e^{\alpha \cdot X + \beta \cdot Z + \beta_T \cdot t \cdot Z} = \lambda_0(t) \cdot e^{\alpha \cdot X + \beta \cdot Z + \beta_T \cdot Z \cdot t} = \lambda_0(t) \cdot e^{\alpha \cdot X + \beta \cdot Z + \beta_T \cdot Z(t)}$$

Przyjmując  $Z(t) = Z \cdot t$

- możemy traktować ten model jako model ze zmienną zależną od czasu
- ale efekt zmiennej może być trudny do przedstawienia i interpretacji

# Proste metody oceny założenia PH (1)

- ◆ Iloraz hazardów dla dwóch wartości zmiennej niezależnej  $Z$  jest stały w czasie
- ◆ Proste metody graficzne oceny założenia:
  - Jeśli krzywe przeżycia się krzyżują, funkcje hazardu nie mogą być proporcjonalne
  - Zgodnie z modelem,

$$\ln \{ -\ln S(t) \} = \ln \{ -\ln S_0(t) \} + \beta \cdot Z.$$

Wykres  $\ln\{-\ln S(t)\}$  w funkcji czasu lub jego logarytmu powinny mieć postać równoległych krzywych

# Proste metody oceny założenia PH (2)

- ◆ Metody graficzne mogą być trudne w interpretacji
- ◆ Formalne testy mogą być bardziej przydatne

- ◆ Rozważmy model

$$\lambda(t) = \lambda_0(t) \cdot e^{\beta \cdot Z + \beta_T \cdot Z \cdot t}$$

- można użyć innych funkcji czasu, np.  $\ln t$

- ◆ Dla  $Z=z$  i  $Z=z+1$  otrzymujemy

$$\lambda_{z+1}(t) / \lambda_z(t) = e^{\beta(z+1) + \beta_T(z+1) \cdot t - \beta z - \beta_T z \cdot t} = e^{\beta + \beta_T \cdot t}$$

- ◆ Iloraz hazardów zależy od czasu! Ale tylko jeśli  $\beta_T \neq 0 \dots$
- ◆ ... więc można użyć modelu do testu czy  $\beta_T = 0$

# Model PH: NSCLC, ekspresja P53

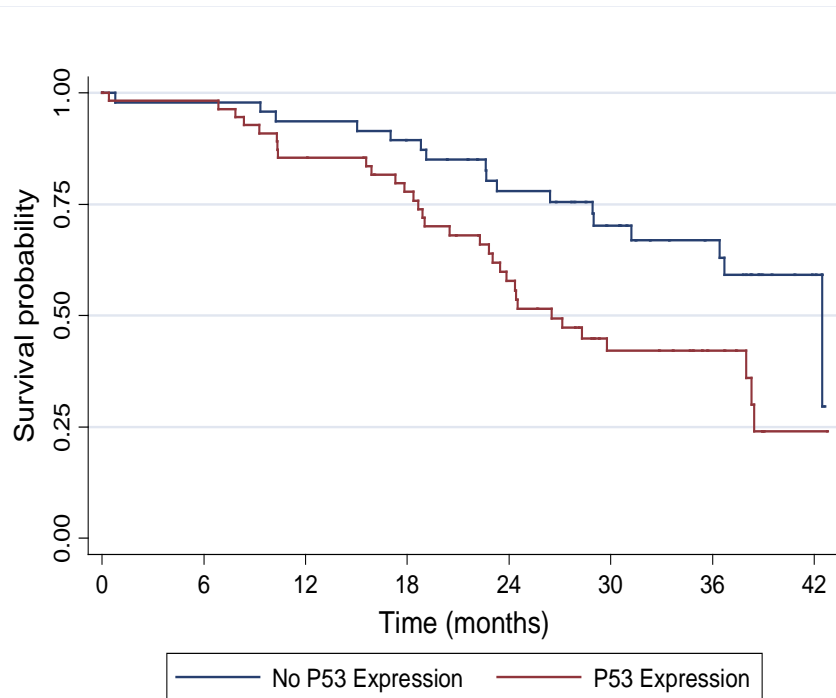
- ♦ Zmienna „P53e” = 0 jeśli brak ekspresji białka, 1 jeśli ekspresja

_t	Coef.	Std. Err.	z	P> z	[95% Conf. Interval]	
P53e	.7859412	.3021812	2.601	0.009	.1936769	1.378205
	Haz. Ratio	Std. Err.	z	P> z	[95% Conf. Interval]	
P53e	2.194471	.663128	2.601	0.009	1.213704	3.967775

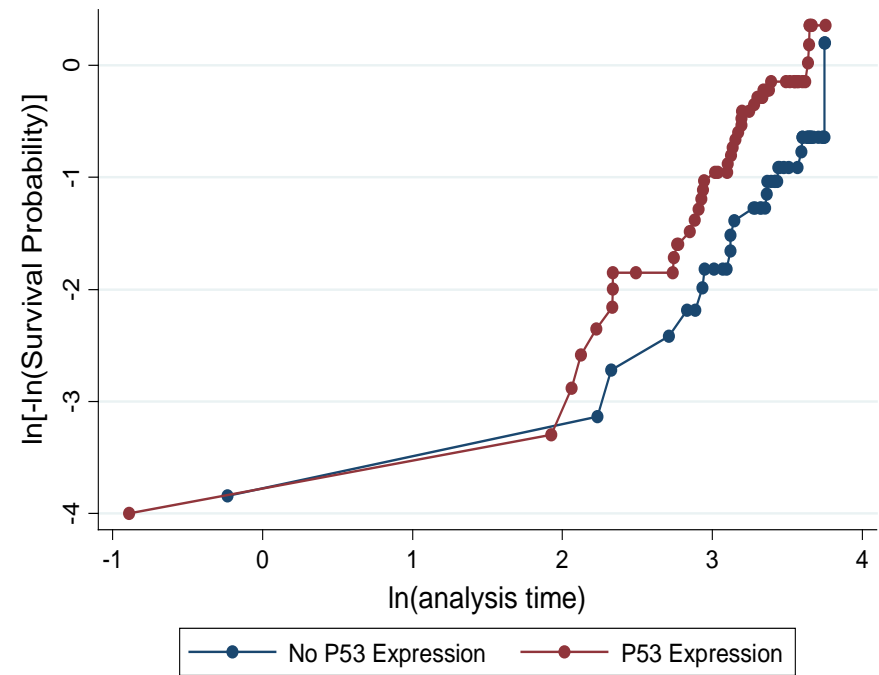


# Założenie PH: NSCLC (1)

- ◆ Krzywe przeżycia się nie przecinają



- ◆ Równoległe krzywe?



# Założenie PH: NSCLC (2)

- ♦ Zmienna „P53e” = 0 jeśli brak ekspresji białka, 1 jeśli ekspresja
- ♦ „P53e · time” dodana do modelu

_t		Coef.	Std. Err.	z	P> z	[95% Conf. Interval]	
rh							
	P53e	.9412935	.7483608	1.26	0.208	-.5254666	2.408054
t							
	P53e	-.0071451	.0313378	-0.23	0.820	-.068566	.0542757

Note: Second equation contains variables that continuously vary with respect to time; variables are interacted with current values of \_t.

- ♦ Wniosek: test dla  $\beta_T = 0$  nie jest istotny statystycznie na poziomie istotności 5%
- ♦ Założenie może być przyjęte dla P53e

# Ocena założeń przy użyciu reszt

- ◆ Dla modelu PH można zdefiniować różne rodzaje reszt:
  - reszty martyngałowe
  - reszty oparte na dewiancji
  - (skalowane) reszty „score”
  - (skalowane) reszty Schoenfelda
  - ...
- ◆ Są używane do oceny różnych aspektów dobroci dopasowania modelu na podstawie wykresów
- ◆ Wykresy nie są łatwe w interpretacji

# Przydatne wykresy reszt

- ◆ Reszty martyngałowe/dewiancji vs lin. komb. zmiennych
  - duże reszty sygnalizują problem z dopasowaniem modelu do danych
- ◆ Reszty martyngałowe vs ciągła zmienna niezależna
  - wygładzony wykres może sugerować postać funkcjonalną zmiennej
- ◆ Reszty Schoenfelda dla zmiennej vs czas
  - wygładzony wykres może być przydatny do oceny założenia PH

# Reszty martyngałowe

$$M(t) = N(t) - \int_0^t Y(u) \lambda_0(u) e^{\beta^T Z(u)} du$$

- ♦  $N(t)$  to proces zliczający zdarzenia,  $Y(t)$  to proces zbioru ekspozycji na ryzyko zdarzenia

- ♦ W szczególności, dla  $t = \infty$  i zmiennych niezależnych stałych w czasie

$$\hat{M}_i = \delta_i - \hat{\Lambda}_0(t_i) \exp(\hat{\beta}^T Z_i) \equiv \delta_i - \hat{E}_i$$

gdzie  $\delta_i$  i  $t_i$  to wskaźnik zdarzenia i czas obserwacji dla  $i$ -tej jednostki

- $M(t) = \text{obserwowane} - \text{oczekiwane}$  zdarzenia dla chwili czasu  $t$

## ♦ Własności

- $E(M_i) = 0$
- $\text{Cov}(M_i, M_j) = 0$
- $\sum \hat{M}_i = 0$
- $\text{Cov}(\hat{M}_i, \hat{M}_j) < 0$

# Reszty oparte na dewiancji

- ◆ Dla zmiennych niezależnych stałych w czasie

$$\hat{r}_{Di} = \text{sign}(\hat{M}_i) \sqrt{-\hat{M}_i - \delta_i \log(\delta_i - \hat{M}_i)}$$

- Motywacja:  $2\{l(\hat{\beta}^*) - l(\hat{\beta})\} = \sum_i \hat{r}_{Di}^2$

- ◆ Szereg Taylora pierwszego rzędu daje  $\hat{r}_{Di} \approx \frac{\delta_i - \hat{E}_i}{\sqrt{\hat{E}_i}}$ 
  - $\approx$  reszta Pearsona

- ◆ Reszty oparte na dewiancji mają bardziej symetryczny rozkład niż  $M_i$

# Reszty martyngałowe i dewiancji: użyteczne wykresy

- ◆ Reszty martyngałowe/dewiancji vs lin. komb. zmiennych
  - duże reszty sygnalizują problem z dopasowaniem modelu do danych
- ◆ Reszty martyngałowe vs ciągła zmienna niezależna
  - wygładzony wykres może sugerować postać funkcjonalną zmiennej

# Reszty martyngałowe i dewiancji: sumaryczna ocena dopasowania

- ♦ Wykres może ujawnić obserwacje, do których model nie pasuje (nie w przykładzie)

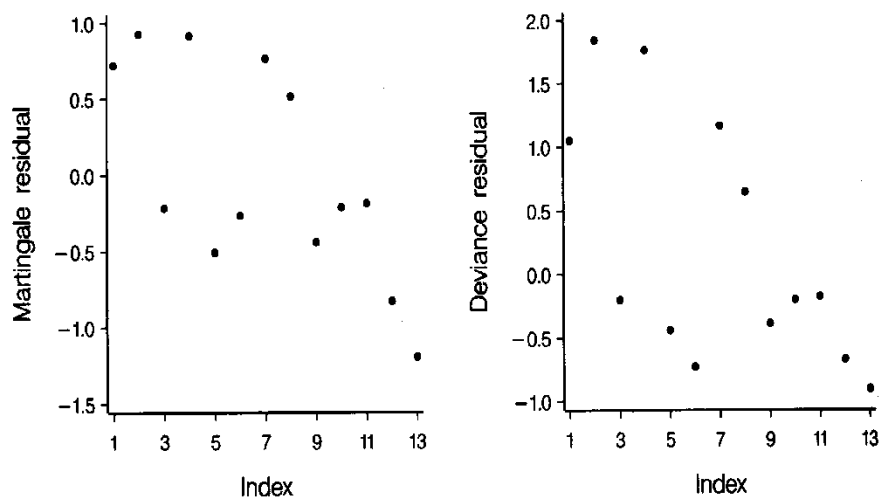


Figure 4.2 Index plots of the martingale and deviance residuals.

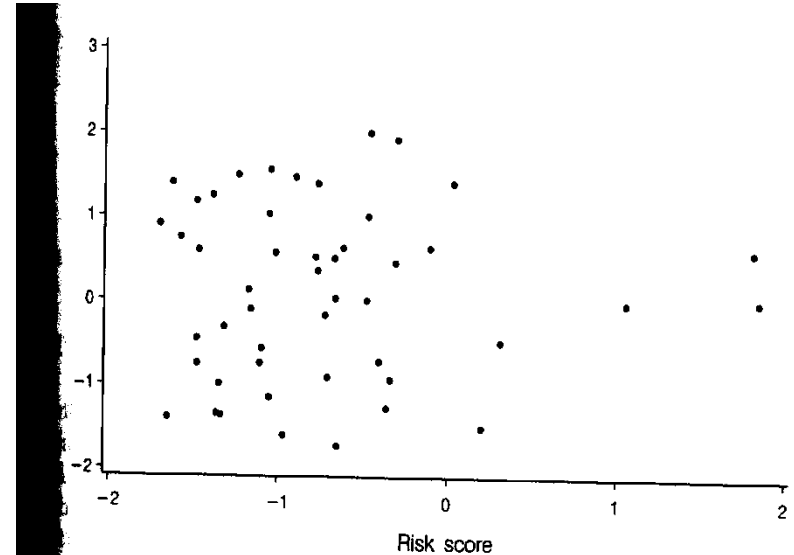


Figure 4.6 Deviance residuals plotted against the risk score.



# Postać funkcjonalna ciągłej zmiennej niezależnej stałej w czasie (1)

$$\lambda(t) = \lambda_0(t) \cdot e^{\beta \cdot f(Z)}$$

## ♦ Jaka $f()$ ?

- Dopasowujemy model „zerowego” (z wartościami  $\beta$  równymi 0)
- Sporządzamy wykres reszt martyngałowych dla danej zmiennej
- „Wygładzamy” wykres dla ustalenia  $f()$

## ♦ Przykład: punkt odcięcia (zmienna binarna) →

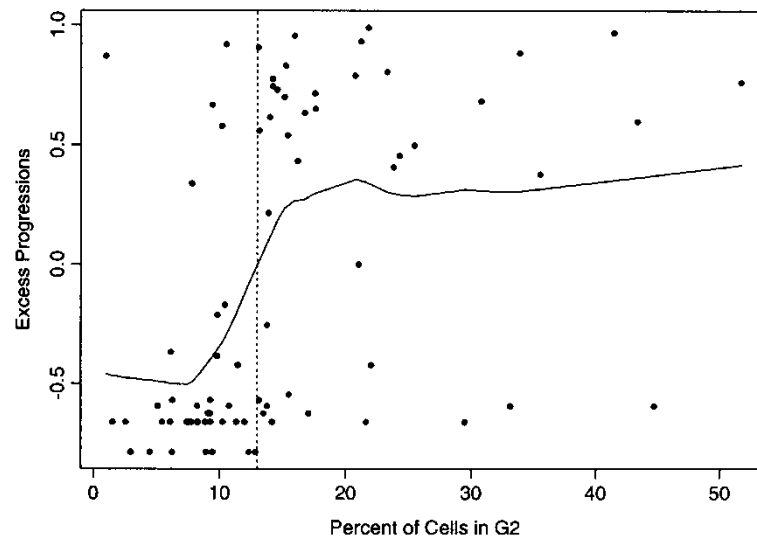


FIGURE 5.1: *Stage D1 prostate cancer*

# Postać funkcjonalna ciągłej zmiennej niezależnej stałej w czasie (2)

## ♦ Przykład: trend liniowy i logarytmiczny

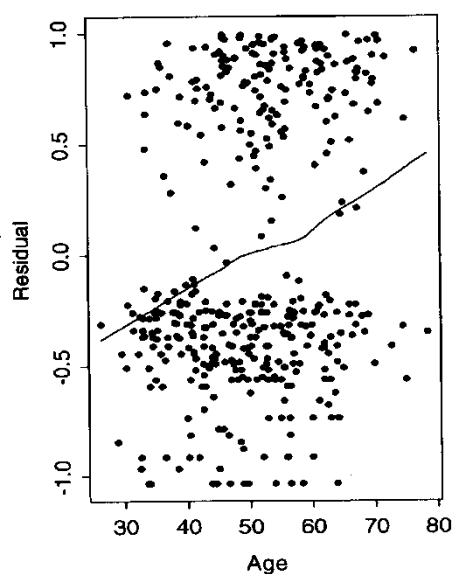


FIGURE 5.3: PBC data, residual plots for age and bilirubin

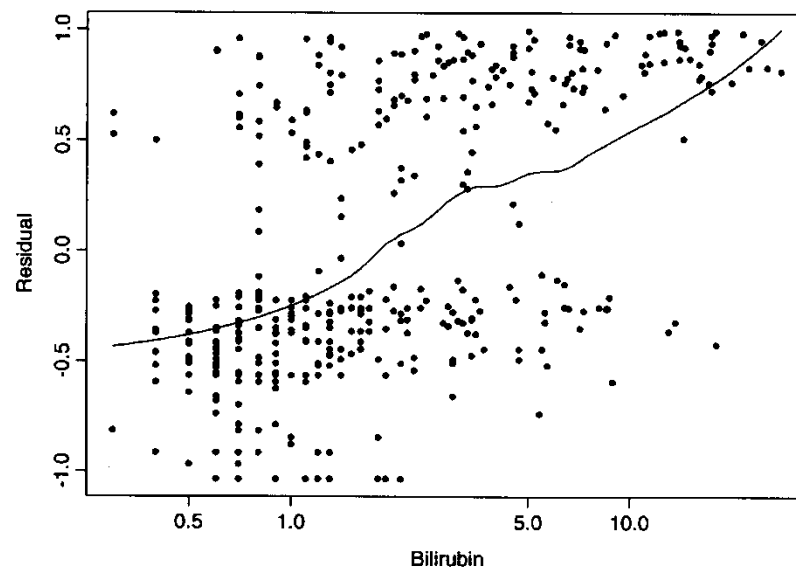
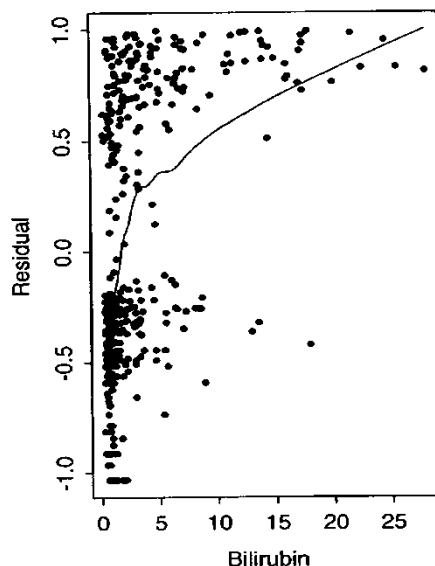


FIGURE 5.4: PBC data, logarithmic plot for bilirubin

## ♦ Zauważalne „smugi” wynikające z cenzurowania

# Postać funkcjonalna ciągłej zmiennej niezależnej stałej w czasie: model Poissona (1)

- ◆ Przyjmijmy  $\lambda(t) = \lambda_0(t) \cdot e^{\beta f(Z)}$
- ◆ Wówczas  $E(\delta_i|z) = \lambda_0(t_i) \cdot e^{\beta f(z)}$  oraz  $\ln E(\delta_i|z) = \ln \lambda_0(t_i) + \beta f(z)$ 
  - Gdybyśmy znali  $\lambda_0(t_i)$ , byłby to model regresji Poissona
- ◆ Idea: oszacujmy  $\lambda_0(t)$ , potraktujmy wskaźnik zdarzeń jako zliczenie i zastosujmy model regresji Poissona z gładką  $f(z)$ 
  - można użyć modelu PH z oryginalnymi zmiennymi niezależnymi
- ◆ Postać funkcjonalna przyjęta na podstawie wykresu  $f(z)$

# Postać funkcjonalna ciągłej zmiennej niezależnej stałej w czasie: model Poissona (2)

- ◆ Trend logarytmiczny dla bilirubiny, liniowy dla wieku i albuminy

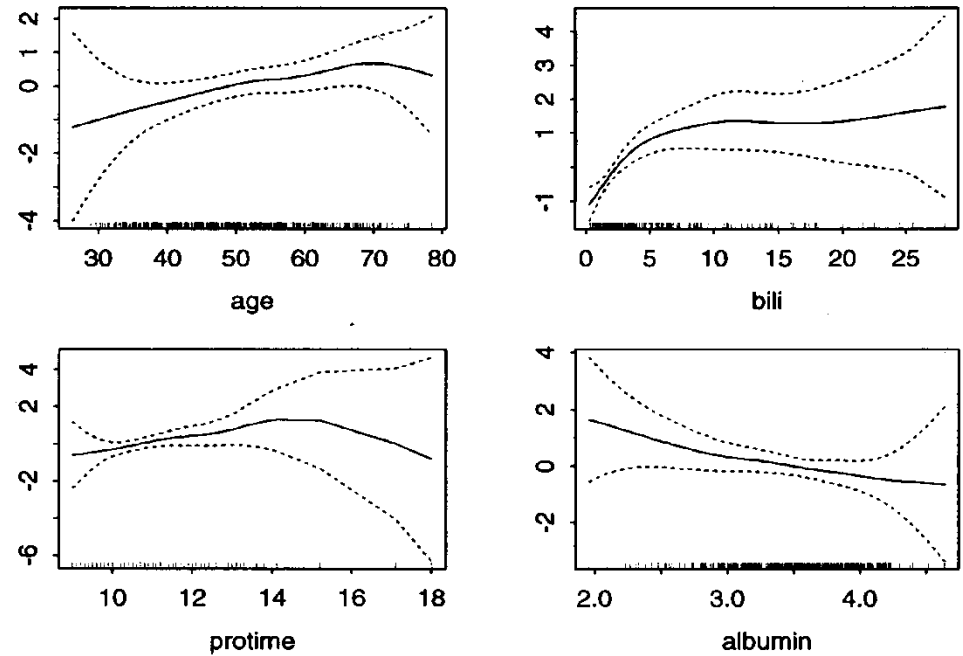


FIGURE 5.11: *PBC Data, functional form using Poisson approach*

# Elastyczne postaci funkcjonalne ciągłej zmiennej niezależnej stałej w czasie

♦ Zamiast „znajdować” postać funkcjonalną, można próbować ją modelować bezpośrednio

- wielomiany „częstkowe” (fractional polynomials)
- spline’y regresyjne (liniowe, kwadratowe, kubiczne, ...)
- spline’y wygładzające

♦ Spline’y są „lokalne” i dlatego bardziej użyteczne

- spline’y regresyjne wymagają wyboru węzłów
- w spline’ach wygładzających stopień wygładzania może być wybrany „automatycznie”

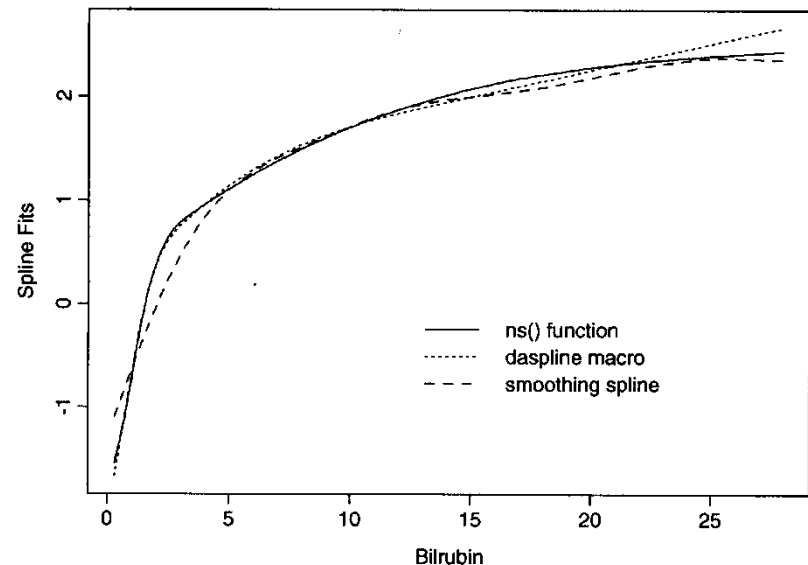


FIGURE 5.14: *Spline fits for bilirubin*

# Reszty „score”

- ◆ *Score process* dla obserwacji  $i$   $U_i(\beta, t) = \int_0^t \{Z_i(u) - \bar{Z}(\beta, u)\}^T dM_i(u)$

- wektor !

- ◆ Dla  $k$ -tego czasu zdarzenia oraz zmiennej  $j$ :

$$U_{ijk}(\beta) = \int_{t_{(k-1)}}^{t_{(k)}} \{Z_{ij}(u) - \bar{Z}_j(\beta, u)\} dM_i(u)$$

- ◆ *Reszta „score”* dla obserwacji  $i$  i zmiennej  $j$ :  $\hat{r}_{Uij} = U_{ij}(\hat{\beta}, \infty)$

- Macierz reszt,  $\mathbf{U}$ , rozmiaru  $n \times p$
- $\sum_i U_{ij} = 0$  (score equation)

# Skalowane reszty „score”

$$\hat{r}_{Ui}^* = \hat{r}_{Ui} I(\hat{\beta})^{-1} = \hat{r}_{Ui} \text{var}(\hat{\beta})$$

♦ Zachodzi  $\hat{r}_{Uij}^* \approx \hat{\beta}_j - \hat{\beta}_{j(i)}$

gdzie  $\hat{\beta}_{j(i)}$  to współczynnik uzyskany dla  $j$ -tej zmiennej po usunięciu  $i$ -tej obserwacji (metoda „syczorykowa”)

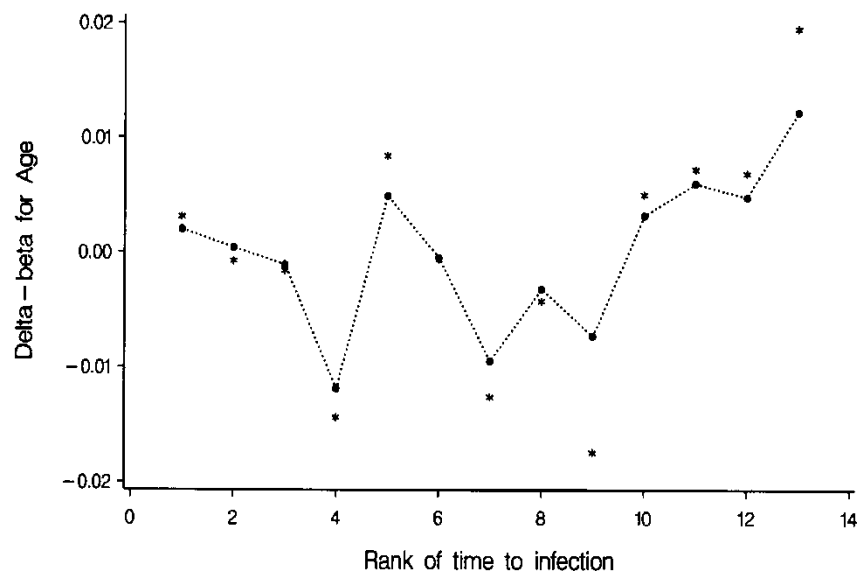
♦ Użyteczne w diagnostyce wpływu obserwacji na model

♦ Ponadto,  $(U^*)^T U^* = \text{var}(\hat{\beta}) (U^T U) \text{var}(\hat{\beta})$

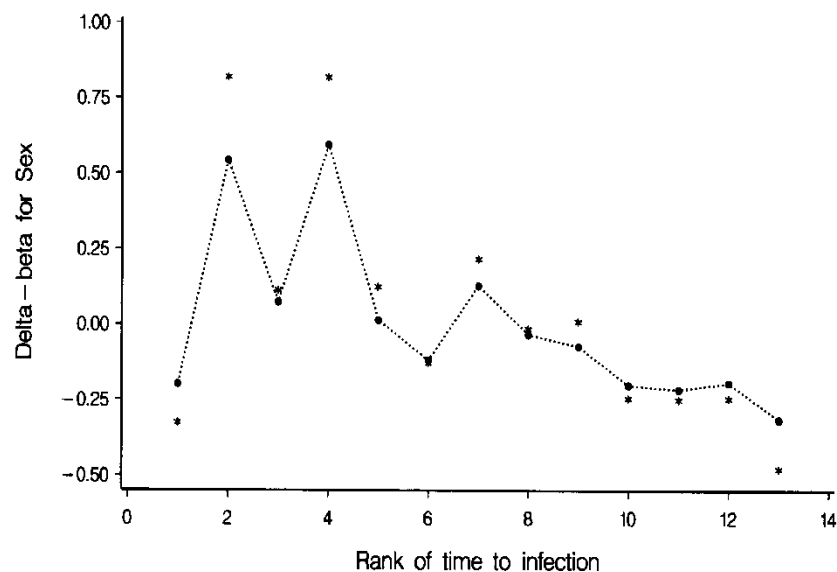
jest „odpornym” estymatorem wariancji

# Skalowane reszty „score”: diagnostyka wpływu na model (1)

- ◆ Nadoszacowanie dużych wartości
  - zmiany w wariancji oszacowań współczynników ignorowane
- ◆ Porównujemy wartości z oszacowanymi błędami standardowymi
- ◆ Wykres w funkcji rang czasu może ujawnić związek między czasem a wpływem obserwacji na model



**Figure 4.10** Plot of the exact (\*) and approximate (•) delta-betas for Age against rank order of time to infection.



**Figure 4.11** Plot of the exact (\*) and approximate (•) delta-betas for Sex against rank order of time to infection.



# Skalowane reszty „score”: diagnostyka wpływu obserwacji na model (2)

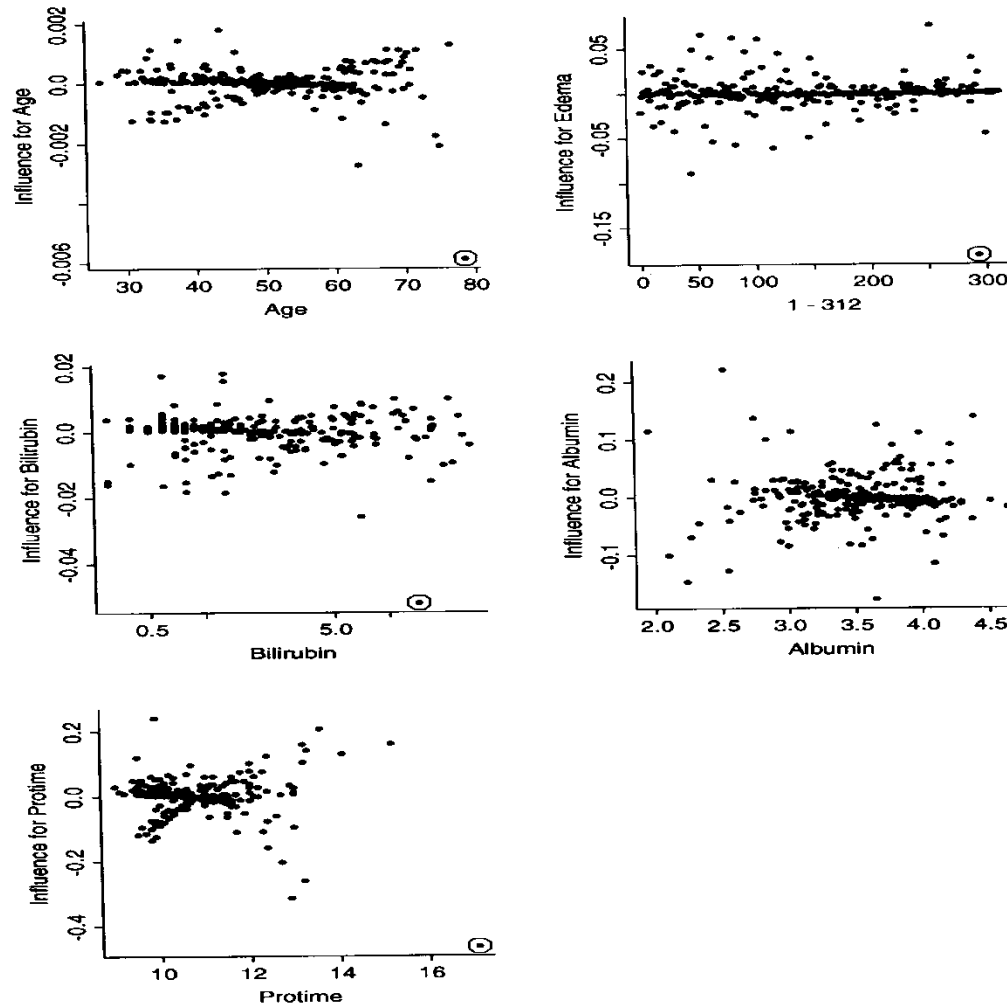


FIGURE 7.3: Influences for the PBC data set

# Reszty Schoenfelda (1)

- ◆ Definiowane dla czasów zdarzeń  $t_{(k)}$ :

$$\begin{aligned}\hat{r}_{Sk} &= \int_{t_{(k-1)}}^{t_{(k)}} \sum_i \left\{ Z_i(u) - \bar{Z}(\hat{\beta}, u) \right\}^T d\hat{M}_i(u) = \int_{t_{(k-1)}}^{t_{(k)}} \sum_i \left\{ Z_i(u) - \bar{Z}(\hat{\beta}, u) \right\}^T dN_i(u) \\ &= \sum_{i: t_i = t_{(k)}} \delta_i \left\{ Z_i(t_{(k)}) - \bar{Z}(\hat{\beta}, t_{(k)}) \right\}^T\end{aligned}$$

- wektor !
- Macierz reszt Schoenfelda **S** rozmiaru  $K \times p$

# Reszty Schoenfelda (2)

- ◆ Jeśli nie ma jednoczesnych zdarzeń  $\hat{r}_{Sk} = \left\{ Z_{(k)}(t_{(k)}) - \bar{Z}(\hat{\beta}, t_{(k)}) \right\}^T$ 
  - $\sum_k r_{kj} = 0$  (score equation)
  - asymptotycznie o średniej równej zero, nieskorelowane
- ◆ Dla  $d_k$  jednoczesnych zdarzeń, programy komp. definiują  $d_k$  osobnych reszt, jak wyżej

# Skalowane reszty Schoenfelda (1)

$$\hat{r}_{Sk}^* = \hat{r}_{Sk} I(\hat{\beta}, t_{(k)}) = \hat{r}_{Sk} \text{var}^{-1}(\hat{\beta}, t_{(k)})$$

♦ Niech  $\lambda(t) = \lambda_0(t) \cdot e^{\beta(t)'Z}$

♦ Wówczas  $E\left\{\left(\hat{r}_{Skj}^*\right)^T\right\} + \hat{\beta}_j \approx \beta_j(t_{(k)})$

gdzie  $\hat{\beta}_j$  jest oszacowaniem współczynnika dla zmiennej stałej w czasie

♦ Wykres  $\left(\hat{r}_{Skj}^*\right)^T + \hat{\beta}_j$  w funkcji czasu może ujawnić problem z PH

# Skalowane reszty Schoenfelda (2)

- ♦ W praktyce,  $V(\hat{\beta}, t_{(k)})$  może być niestabilne dla „późnych”  $t_{(k)}$
- ♦ Z drugiej strony,  $V(\hat{\beta}, t)$  zmienia się powoli
- ♦ Ponadto mamy  $\sum_k V(\hat{\beta}, t_{(k)}) = I(\hat{\beta})$
- ♦ W praktyce, zakłada się stałą  $V$  i używa średniej  $I/d$ , skąd
$$\hat{r}_{Sk}^* = \hat{r}_{Sk} \text{var}(\hat{\beta}, t_{(k)})^{-1} = \hat{r}_{Sk} I(\hat{\beta}, t_{(k)}) \approx \hat{r}_{Sk} I(\hat{\beta})/d = d \cdot \hat{r}_{Sk} \text{var}(\hat{\beta})^{-1}$$
  - Macierz skalowanych reszt Schoenfelda  $\mathbf{S}^*$  rozmiaru  $K \times p$

# Skalowane reszty Schoenfelda (3)

- ◆ Uwaga na modele warstwowe: założenie o stałej  $V$  może nie być spełnione dla warstw o mocno różnych  $\mathbf{Z}$
- ◆ Przykład: interakcje zmiennych z warstwami
  - 4 szpitale jako warstwy,  $Z_i=1$  dla leczenia w szpitalu  $i$ , 0 w p.p.
  - Model:  $\lambda(t) = \lambda_{0i}(t) \cdot \exp(\beta_1 Z_1 + \beta_2 Z_2 + \beta_3 Z_3 + \beta_4 Z_4 + \dots)$
  - Problem:  $Z_1=0$  w warstwach 2, 3, 4, więc jej wariancja  $\equiv 0$
- ◆ „Ręczne” rozwiązanie
  1. Dopasuj model do danych
  2. Dopasuj model do każdej z warstw (użyj oszacowań  $\beta$  z pkt. 1 jako wartości startowych, liczba iteracji=0), wylicz skalowane reszty
  3. Użyj reszt do sporządzenia wykresów / testów

# Skalowane reszty Schoenfelda: współczynniki zależne od czasu

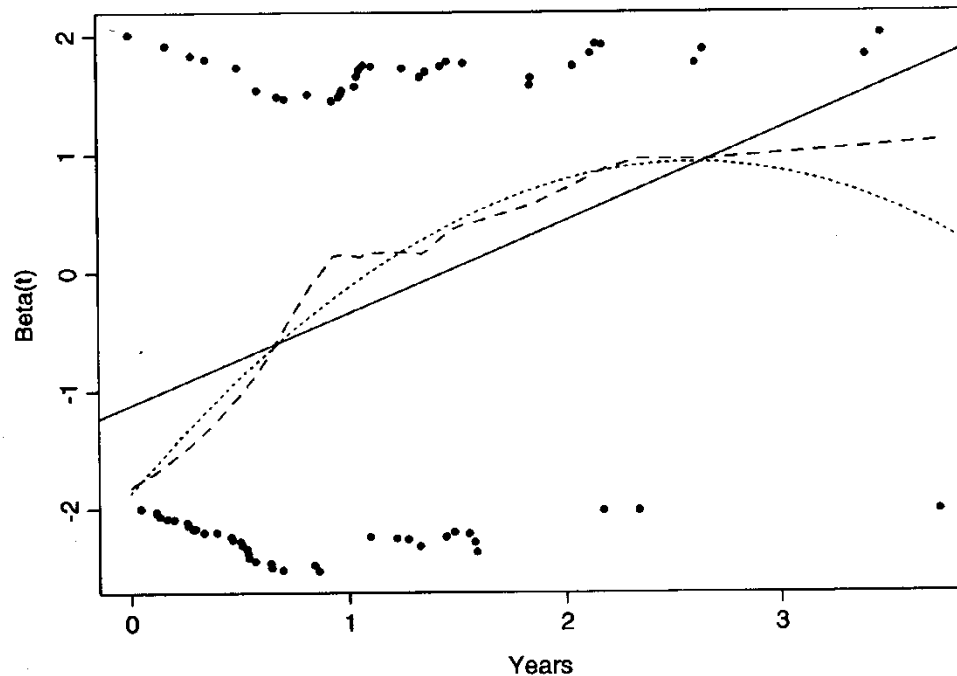


FIGURE 6.4: *Time-dependent coefficient plot for the gastric data*

- ◆ Dla modelu PH oczekujemy poziomej linii

# Wykresy skalowanych reszt Schoenfelda

- ◆ Istnieje szereg testów do testowania założenia PH
- ◆ Większość odpowiada wykresowi skalowanych reszt Schoenfelda dla pewnej funkcji czasu  $g(t)$



# Testy oparte na skalowanych resztach Schoenfelda (1)

- ◆ Ustalamy funkcję  $g(t)$ ; wektor  $g^T = (g(t_{(1)}), \dots, g(t_{(K)})) \equiv (g_1, \dots, g_K)$

- ◆ Test dla jednej zmiennej  $\sim \chi^2_1$  
$$T_j = \frac{\left\{ \sum (g_k - \bar{g}) \hat{r}_{skj}^{*T} \right\}^2}{d \operatorname{var}(\hat{\beta}_j) \sum (g_k - \bar{g})^2}$$

- $\approx$  test dla współczynnika w prostej regresji liniowej dla  $r_{skj}^*$  vs.  $g(t_k)$

- ◆ Test globalny  $\sim \chi^2_p$

$$T = \frac{(g - \bar{g} \cdot 1_K)^T S^* \operatorname{var}^{-1}(\hat{\beta}) S^{*T} (g - \bar{g} \cdot 1_K)}{d \sum_k (g_k - \bar{g})^2}$$

# Testy oparte na skalowanych resztach Schoenfelda (2)

- ◆ Oprócz wyniku testu warto zwrócić uwagę na wykres
  - $\beta(t)$  może być funkcją kwadratową, której może nie wykryć test dla funkcji liniowej
- ◆ Problemem jest również moc statystyczna testu

# Model PH: NSCLC, ekspresja P53

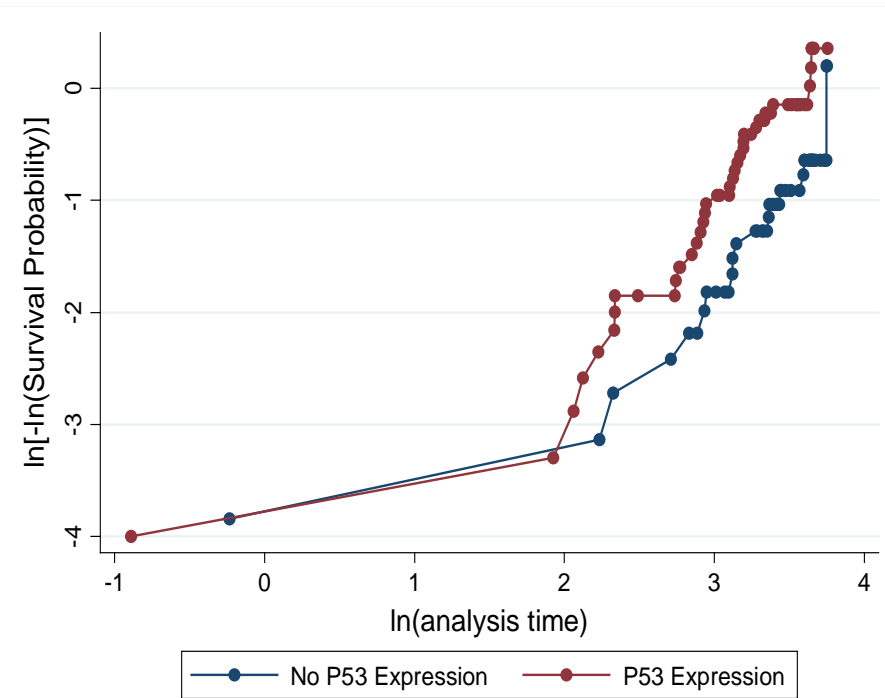
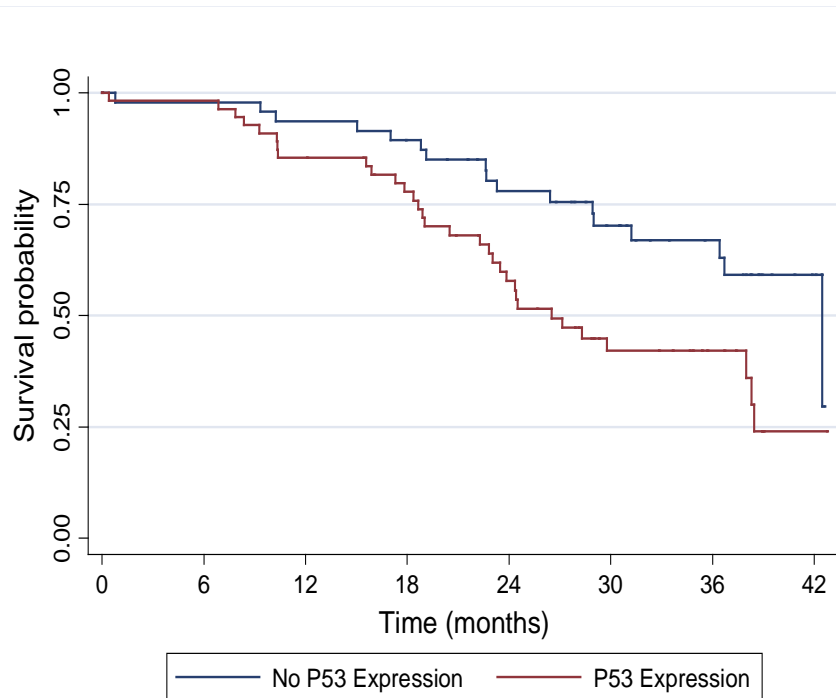
- ♦ Zmienna „P53e” = 0 jeśli brak ekspresji, 1 jeśli ekspresja

_t	Coef.	Std. Err.	z	P> z	[95% Conf. Interval]	
P53e	.7859412	.3021812	2.601	0.009	.1936769	1.378205
	Haz. Ratio	Std. Err.	z	P> z	[95% Conf. Interval]	
P53e	2.194471	.663128	2.601	0.009	1.213704	3.967775

# Założenie PH: NSCLC (1)

◆ Krzywe przeżycia się nie przecinają

◆ Równoległe?



# Założenie PH: NSCLC (2)

- ♦ Zmienna „P53e” = 0 jeśli brak ekspresji, 1 jeśli ekspresja
- ♦ „P53e · time” dodana do modelu

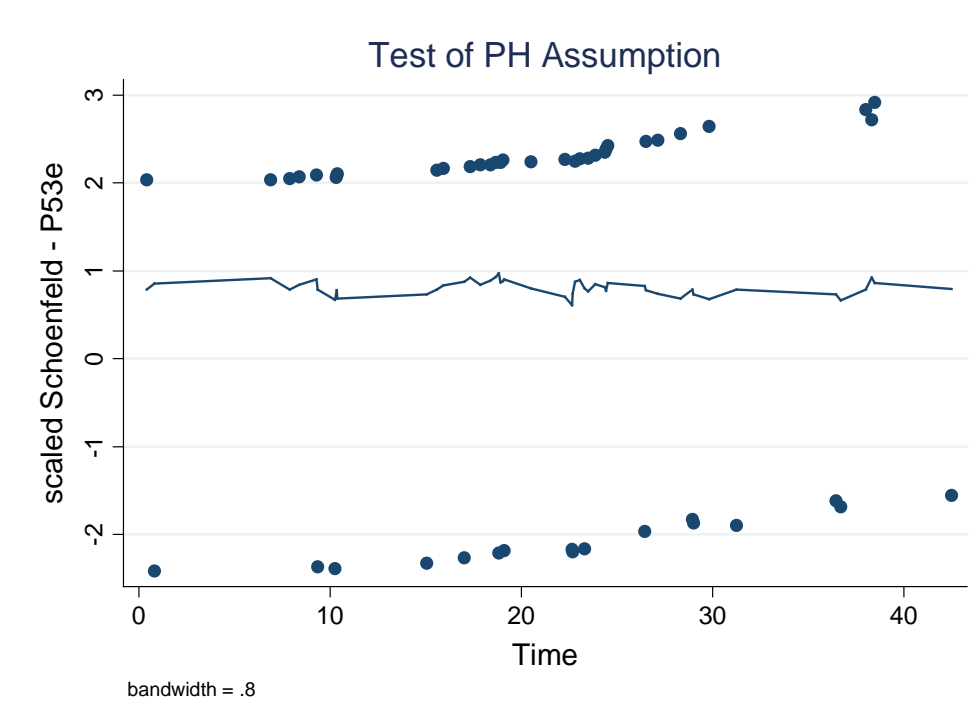
		Coef.	Std. Err.	z	P> z	[95% Conf. Interval]	
rh	_t						
	P53e	.9412935	.7483608	1.26	0.208	-.5254666	2.408054
t	_t						
	P53e	-.0071451	.0313378	-0.23	0.820	-.068566	.0542757

Note: Second equation contains variables that continuously vary with respect to time; variables are interacted with current values of \_t.

- ♦ Wniosek: test dla  $\beta_T = 0$  nie jest statystycznie istotny na poziomie istotności 5%
- ♦ Założenie PH dla ekspresji P53 wydaje się być spełnione

# Założenie PH: NSCLC (3)

- Wygładzony wykres skalowanych reszt Schoenfelda dla P53e



- Wygładzona krzywa bliska poziomej
- Dla testu Schoenfelda  $p=0.819$  – brak trendu w czasie

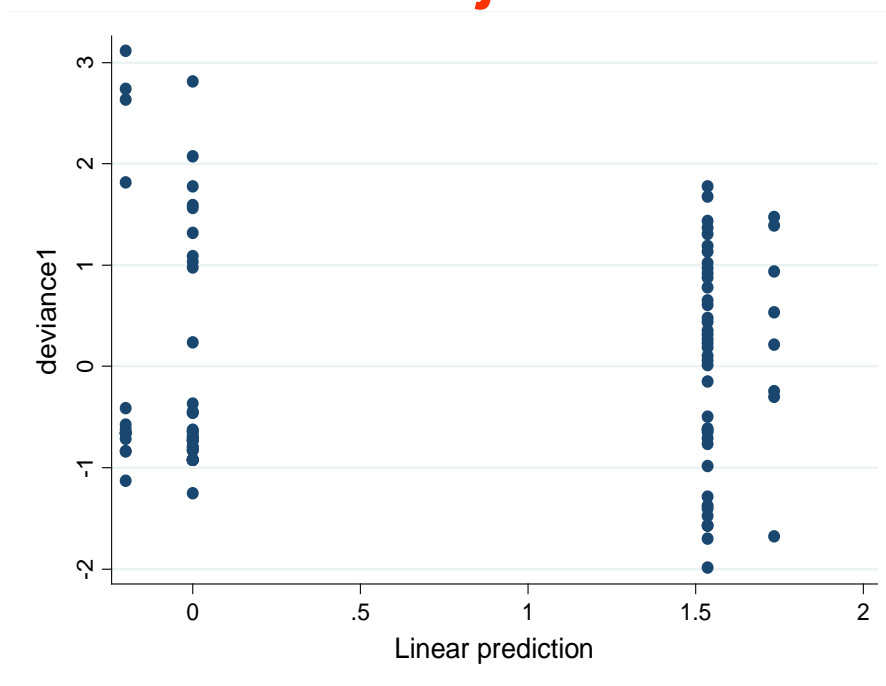
# Model PH: NSCLC, ekspresja i mutacja P53

- ♦ „P53m” = 0 jeśli brak mutacji, 1 jeśli mutacja
- ♦ „P53e” = 0 jeśli brak ekspresji, 1 jeśli ekspresja

_t	Haz. Ratio	Std. Err.	z	P> z	[95% Conf. Interval]	
P53m	5.670694	2.308899	4.262	0.000	2.553043	12.59547
P53e	.8191471	.3038457	-0.538	0.591	.3959371	1.694718

- ♦ Wniosek: skorygowanie ze względu na efekt mutacji „usuwa” efekt ekspresji białka P53 (współliniowość?)
- ♦ Ocena ekspresji białka nie „dodaje informacji” jeśli wiemy czy występuje mutacja

# Dopasowanie modelu: NSCLC, ekspresja i mutacja P53



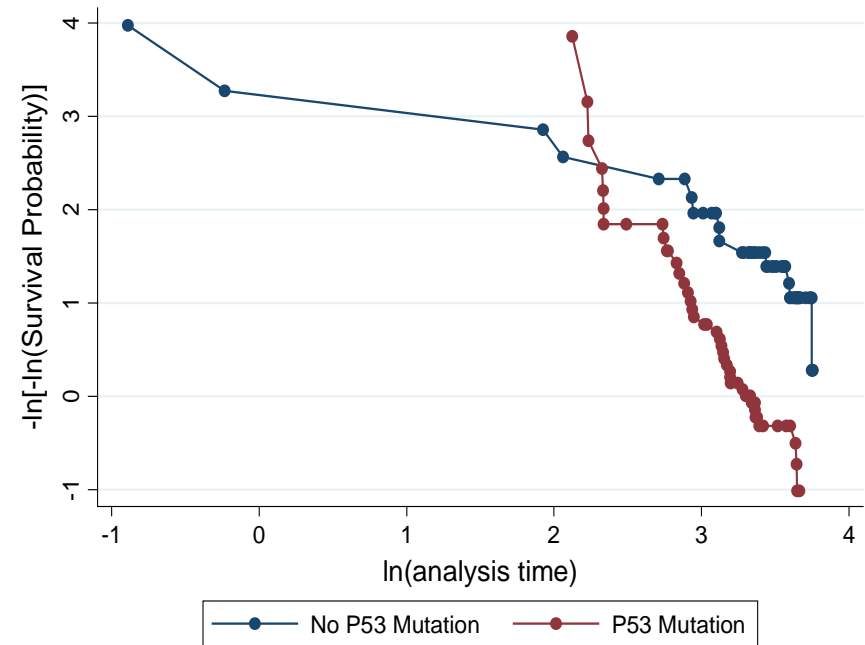
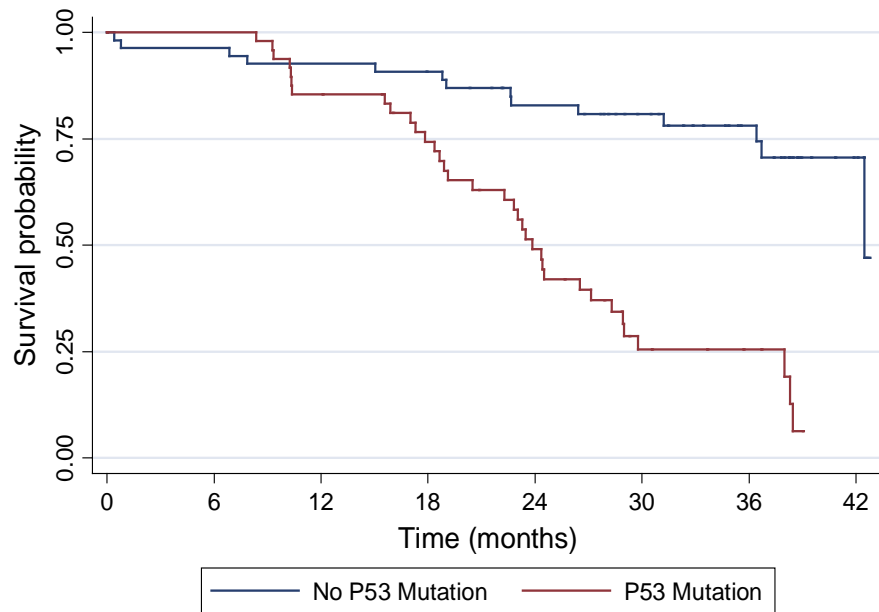
- ◆ Reszty oparte na dewiancji vs lin. kombinacja P53e i P53m
- ◆ Wykres trudny w interpretacji – tylko cztery grupy
- ◆ Powinien być symetryczny, bez wyraźnie odstających obserwacji
  - kilka dużych, dodatnich reszt?



# Założenie PH: NSCLC, mutacja P53 (1)

◆ Krzywe przeżycia się przecinają

◆ Wyraźnie nie równoległe



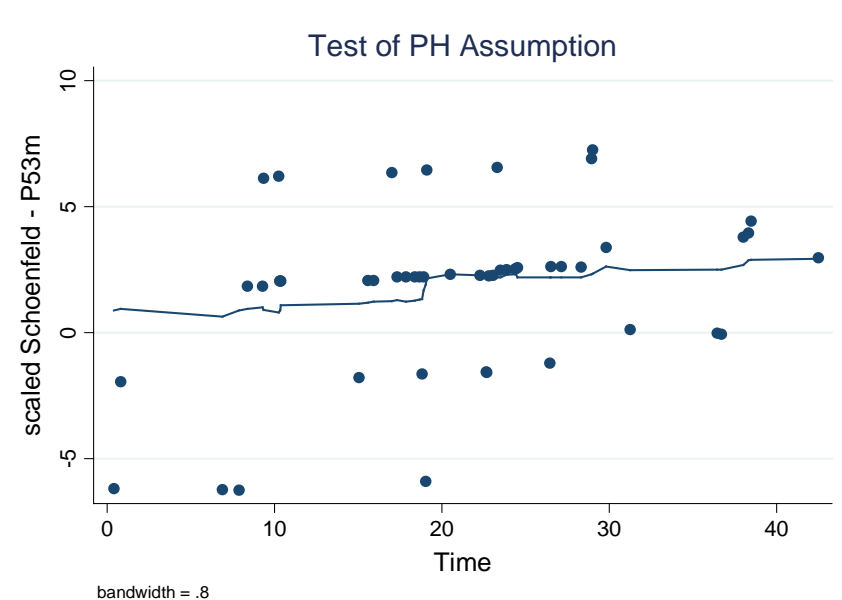
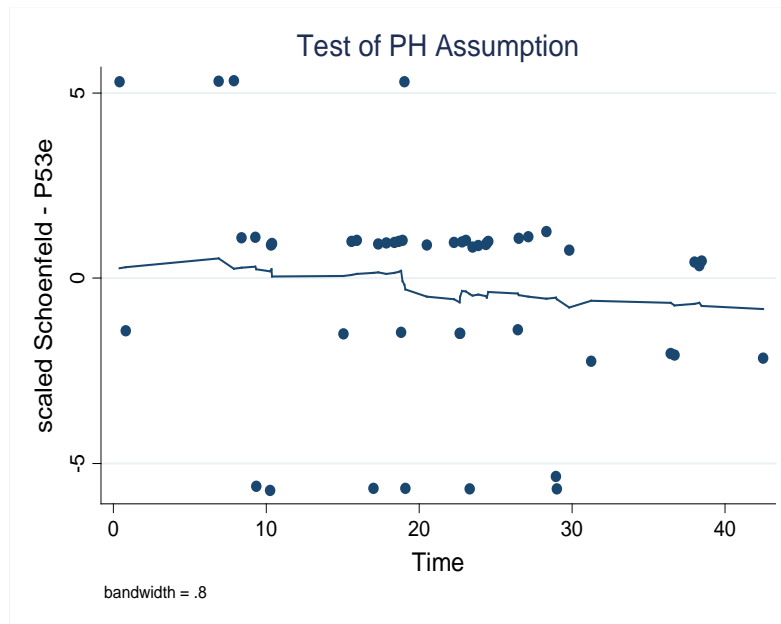
# Założenie PH: NSCLC, mutacja P53 (2)

♦ „P53m · time” added to the model

		_t	Coef.	Std. Err.	z	P> z	[95% Conf. Interval]
rh							
	P53e		-.2435042	.3749779	-0.65	0.516	-.9784474 .491439
	P53m		.2350653	.7795496	0.30	0.763	-1.292824 1.762954
t							
	P53m		.0729449	.0344783	2.12	0.034	.0053686 .1405211

Note: Second equation contains variables that continuously vary with respect to time; variables are interacted with current values of \_t.

# Założenie PH: NSCLC, mutacja P53 (3)



## ◆ Test Schoenfelda

	rho	chi2	df	Prob>chi2
P53e	-0.23896	3.29	1	0.0697
P53m	0.34884	7.75	1	0.0054
global test		7.81	2	0.0201

# Warstwowy model PH: NSCLC, ekspresja P53

_t	Haz. Ratio	Std. Err.	z	P> z	[95% Conf. Interval]	
P53m	5.670694	2.308899	4.262	0.000	2.553043	12.59547
P53e	.8191471	.3038457	-0.538	0.591	.3959371	1.694718

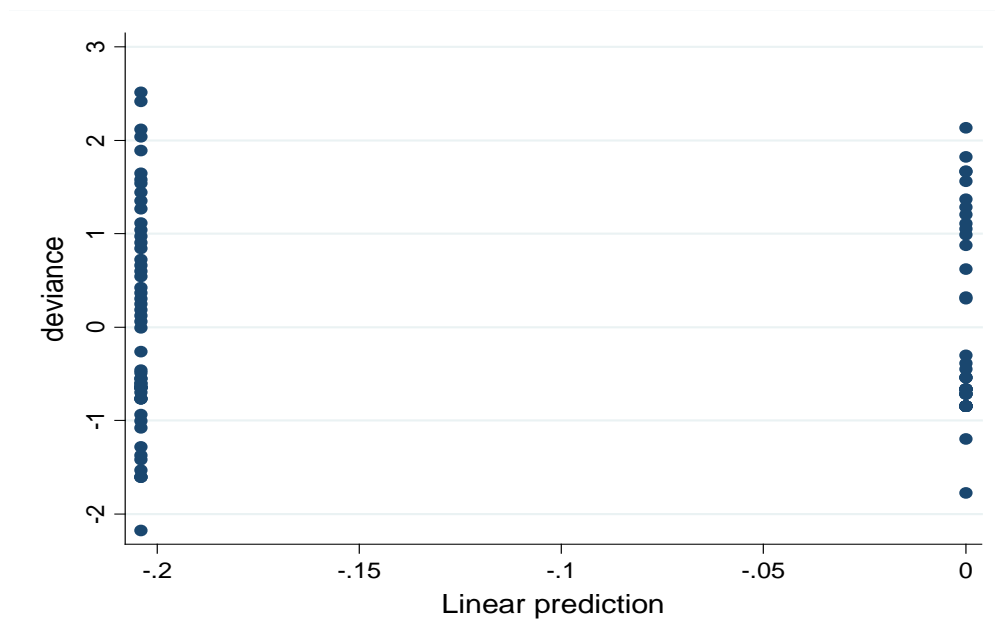
- ♦ Model dla ekspresji P53, warstwowy ze względu na mutację P53

_t	Haz. Ratio	Std. Err.	z	P> z	[95% Conf. Interval]	
P53e	.8154742	.3033883	-0.55	0.583	.3933054	1.690793

Stratified by P53m

- ♦ Wniosek: efekt ekspresji „znika” po uwzględnieniu mutacji
  - Warstwowy test logrank:  $p=0.58$

# Dopasowanie modelu: NSCLC, ekspresja P53



- ◆ Reszty oparte na dewiancji vs. efekt P53e ( $= -0.20$  dla  $P53e=1$ )
- ◆ Wykres trudny w interpretacji – tylko dwie grupy
- ◆ Bez wyraźnie odstających obserwacji

# Strategie dla nie-proporcjonalnych hazardów (1)

## ♦ „Znaczący efekt”?

- Efekt wieku wydaje się nie być stały w czasie (wzrasta po pierwszych 1-1.5 roku)...
- ale zmiany w czasie są niewielkie w porównaniu do „globalnego” efektu

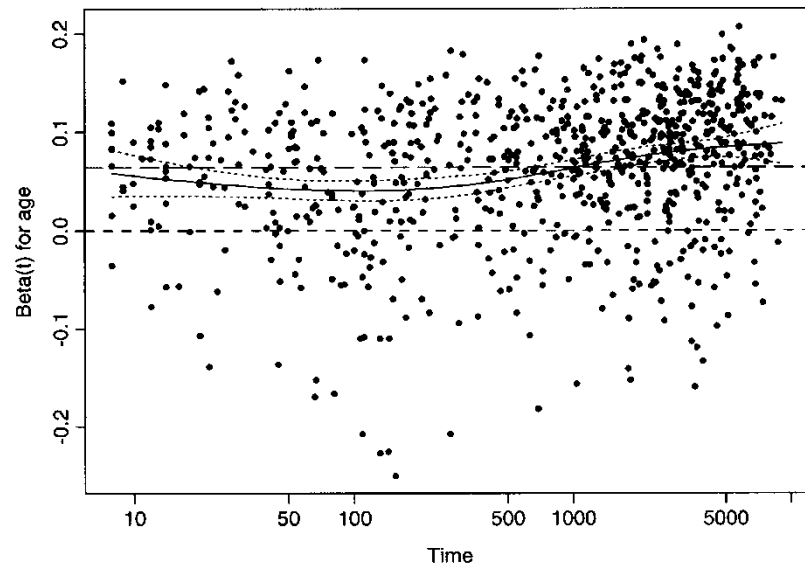


FIGURE 6.9: DVT/PE data, test of PH for age

# Strategie dla nie-proporcjonalnych hazardów (2)

## ◆ „Efekt rzeczywisty”?

- Test dla  $\beta(t)=Zt$  nie jest istotny statystycznie, dla  $\beta(t)=Z \ln t$  jest ...
- ... z powodu odstających reszt

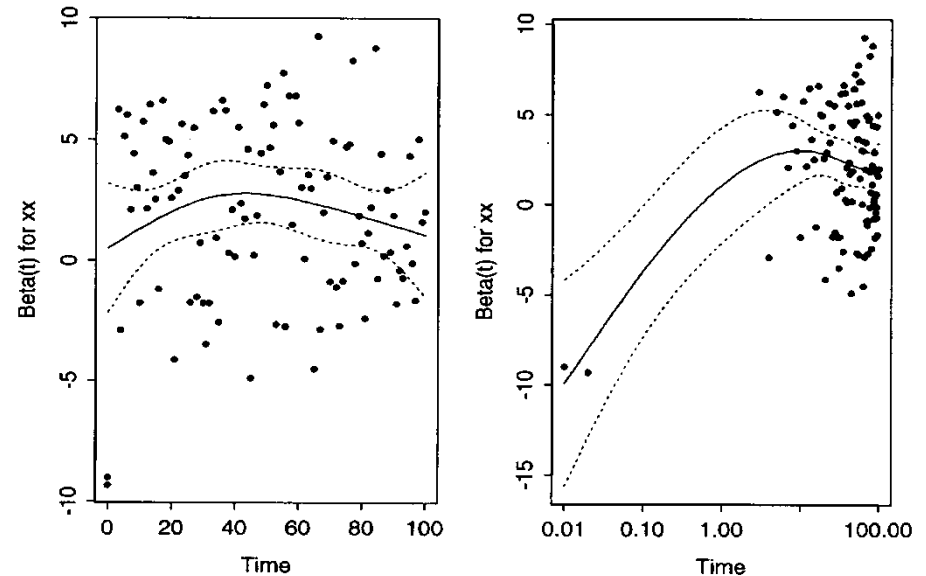


FIGURE 6.10: Outliers and test for PH

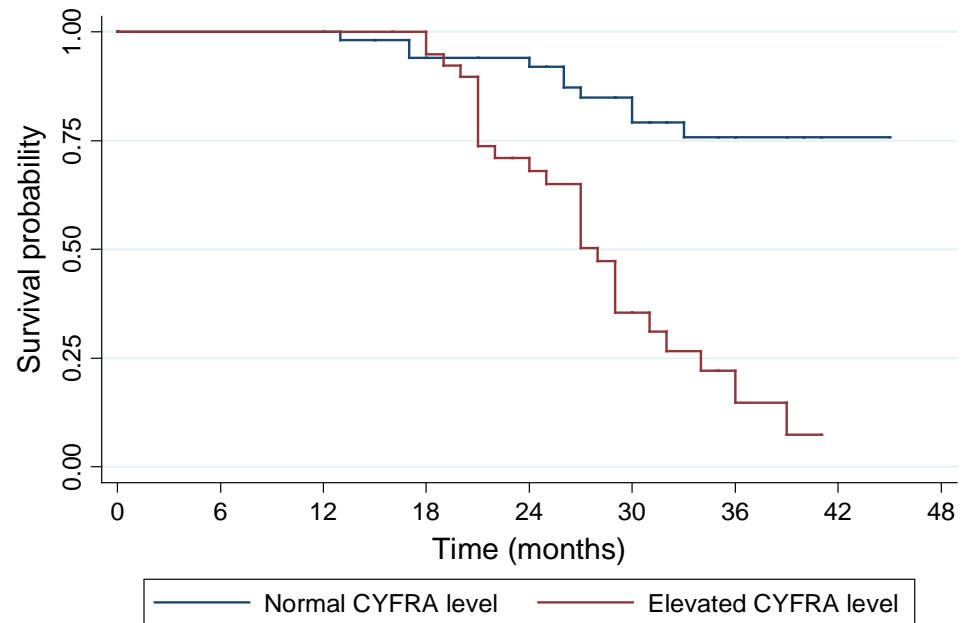
# Strategie dla nie-proporcjonalnych hazardów (3)

- ◆ Użycie modelu warstwowego
  - efekt zmiennej warstwującej pozostaje nie oszacowany
  - warstwy dla zmiennej ciągłej?
  - strata na efektywności?
- ◆ Użycie modelu PH dla odcinków czasu
- ◆ Użycie modelu ze współczynnikiem zależnym od czasu
- ◆ Użycie innego modelu (sumarycznych hazardów, AFT, ...)



# Współczynnik zależny od czasu w modelu Coxa : przykład (1)

- ♦ Nikliński *et al.*, *Eur Respir J* (1998)
- ♦ Przedoperacyjny poziom CYFRA 21-1 jako czynnik prognostyczny w operowalnym NSCLC
- ♦ Wpływ na czas przeżycia 94 chorych leczonych chirurgicznie
- ♦ Test logrank:  $p < 0.001 \rightarrow$



# Współczynnik zależny od czasu w modelu Coxa : przykład (2)

## ♦ Zmienne objaśniające:

“level” = 1 dla podwyższonego, 0 dla normalnego poziomu CYFRA  
“stage2” = 1 dla TNM II, 0 dla I/IIIA  
“stage3” = 1 dla TNM IIIA, 0 dla I/II  
“adeno” = 1 dla AdenoCa, 0 dla SqCCa/LCCa  
“large” = 1 dla LCCa, 0 dla SqCCa/AdenoCa

_t	Haz. Ratio	Std. Err.	z	P> z	[95% Conf. Interval]	
level	8.793789	3.807352	5.02	0.000	3.763921	20.54526
stage2	1.570952	.8384226	0.85	0.397	.5519169	4.471489
stage3	6.164546	3.181685	3.52	0.000	2.241679	16.9523
adeno	5.018086	2.236916	3.62	0.000	2.094582	12.02206
large	3.530907	1.580739	2.82	0.005	1.468301	8.490974

# Współczynnik zależny od czasu w modelu Coxa : przykład (3)

## ◆ Test założenia PH

	rho	chi2	df	Prob>chi2
level	0.42286	8.24	1	0.0041
stage2	0.01139	0.01	1	0.9418
stage3	-0.09119	0.28	1	0.5977
adeno	0.07211	0.21	1	0.6502
large	0.01765	0.01	1	0.9103
global test		9.98	5	0.0759

_t	Coef.	Std. Err.	z	P> z	[95% Conf. Interval]	
rh						
level	-2.770215	1.688021	-1.64	0.101	-6.078676	.5382463
stage2	.4993004	.5394972	0.93	0.355	-.5580946	1.556695
stage3	2.037793	.5289788	3.85	0.000	1.001014	3.074573
adeno	1.944006	.492415	3.95	0.000	.9788907	2.909122
large	1.570528	.4876386	3.22	0.001	.6147741	2.526282
t						
level	.1954465	.0676342	2.89	0.004	.0628859	.3280071

Note: Second equation contains variables that continuously vary with respect to time; variables are interacted with current values of \_t.

# Współczynnik zależny od czasu w modelu Coxa : przykład (4)

_t		Coef.	Std. Err.	z	P> z	[95% Conf. Interval]	
rh							
	stage2	.4993004	.5394972	0.93	0.355	-.5580946	1.556695
	stage3	2.037793	.5289788	3.85	0.000	1.001014	3.074573
	adeno	1.944006	.492415	3.95	0.000	.9788907	2.909122
	large	1.570528	.4876386	3.22	0.001	.6147741	2.526282
	level	-2.770215	1.688021	-1.64	0.101	-6.078676	.5382463
t							
	level	.1954465	.0676342	2.89	0.004	.0628859	.3280071

- ◆ Dla  $level=1$  dostajemy

$$\lambda(t) = \lambda_0(t) \cdot \exp( 0.499 \cdot stage2 + \dots + 1.571 \cdot large - 2.77 + 0.195 \cdot t )$$

a dla  $level=0$

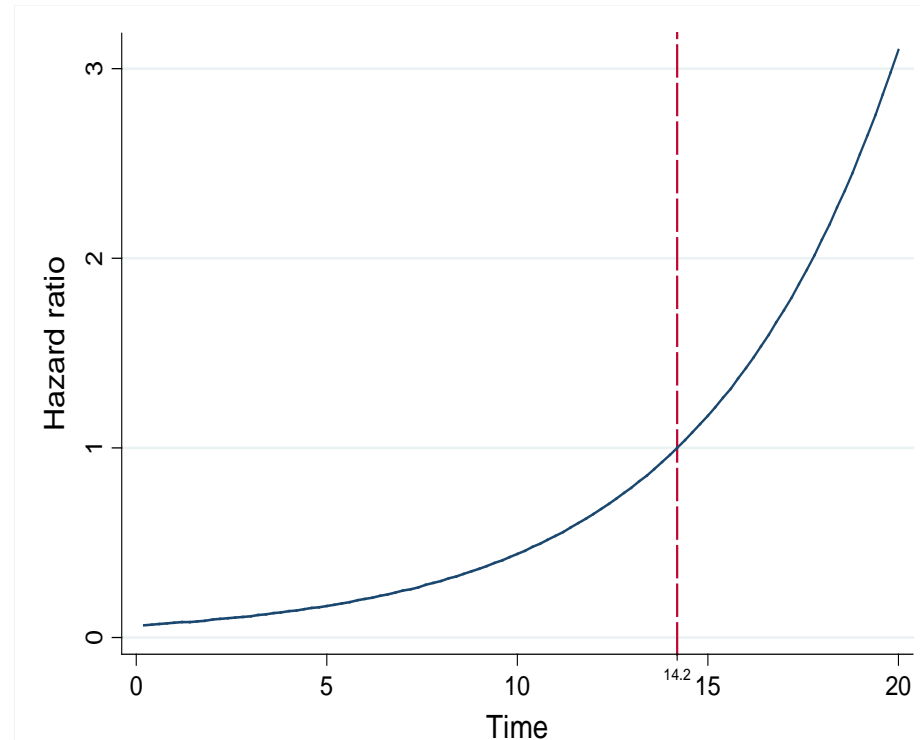
$$\lambda(t) = \lambda_0(t) \cdot \exp( 0.499 \cdot stage2 + \dots + 1.571 \cdot large )$$

- ◆ Iloraz hazardów wynosi

$$HR = \exp( -2.77 + 0.195 \cdot t )$$

# Współczynnik zależny od czasu w modelu Coxa : przykład (5)

- ♦ Iloraz hazardów dla podwyższonego i normalnego poziomu CYFRA zależy od czasu
  - $HR < 1$  dla  $t < 14.2$  mies.,  $HR > 1$  dla  $t > 14.2$  mies.
- ♦ Trudność w interpretacji: początkowo efekt prewencyjny?
- ♦ Trudność w opisie
  - $HR = \exp(-2.77 + 0.195 \cdot t)$  ?



# Model PH: komplikacje (1)

- ♦ Rozważmy dwie zmienne, binarną  $Z_1$  oraz  $Z_2$ .
- ♦ Niech dla obu zachodzi model PH, tj.

$$\lambda(t \mid z_1, z_2) = \lambda_0(t) e^{\beta_1 z_1 + \beta_2 z_2}$$

- ♦ Załóżmy, że używamy modelu tylko z  $Z_1$ .

# Model PH: komplikacje (2)

- ◆ Brzegowa funkcja hazardu dla  $Z_1 = z_1$ :

$$\lambda(t | z_1) = \lambda_0(t) e^{\beta_1 z_1} E\{e^{\beta_2 z_2} | Y(t) = 1, Z_1 = z_1\}$$

gdzie

$$E\{e^{\beta_2 z_2} | Y(t) = 1, Z_1 = z_1\} = \frac{\int e^{\beta_2 z_2} \exp\{\Lambda_0(t) e^{\beta_1 z_1 + \beta_2 z_2}\} C(t; z_2) dG(z_2)}{\int \exp\{\Lambda_0(t) e^{\beta_1 z_1 + \beta_2 z_2}\} C(t; z_2) dG(z_2)}$$

$G(z_2)$ , dystrybuanta  $Z_2$ , a  $C(t, z_2)$  – funkcja przeżycia dla zmiennej cenzurującej.

- ◆ W rezultacie

$$\frac{\lambda(t | z_1 = 1)}{\lambda(t | z_1 = 0)} = e^{\beta_1} \frac{E\{Y(t) e^{\beta_2 z_2} | Z_1 = 1\}}{E\{Y(t) e^{\beta_2 z_2} | Z_1 = 0\}} \equiv e^{\beta(t)}$$

# Model PH: komplikacje (3)

- ◆ Jeśli  $\beta_2 \neq 0$ , pominięcie  $Z_2$  spowoduje obciążenie oszacowania  $\beta_1$ .
  - Nawet jeśli rozkład wartości  $Z_2$  jest zrównoważony dla  $Z_1$
  - Problem w próbach klinicznych!
- ◆ Ponadto spowoduje zależność od czasu HR dla  $Z_1$ .
  - Efekt trudno odróżnić od współczynnika zależnego od czasu



# Model PH: komplikacije (4)

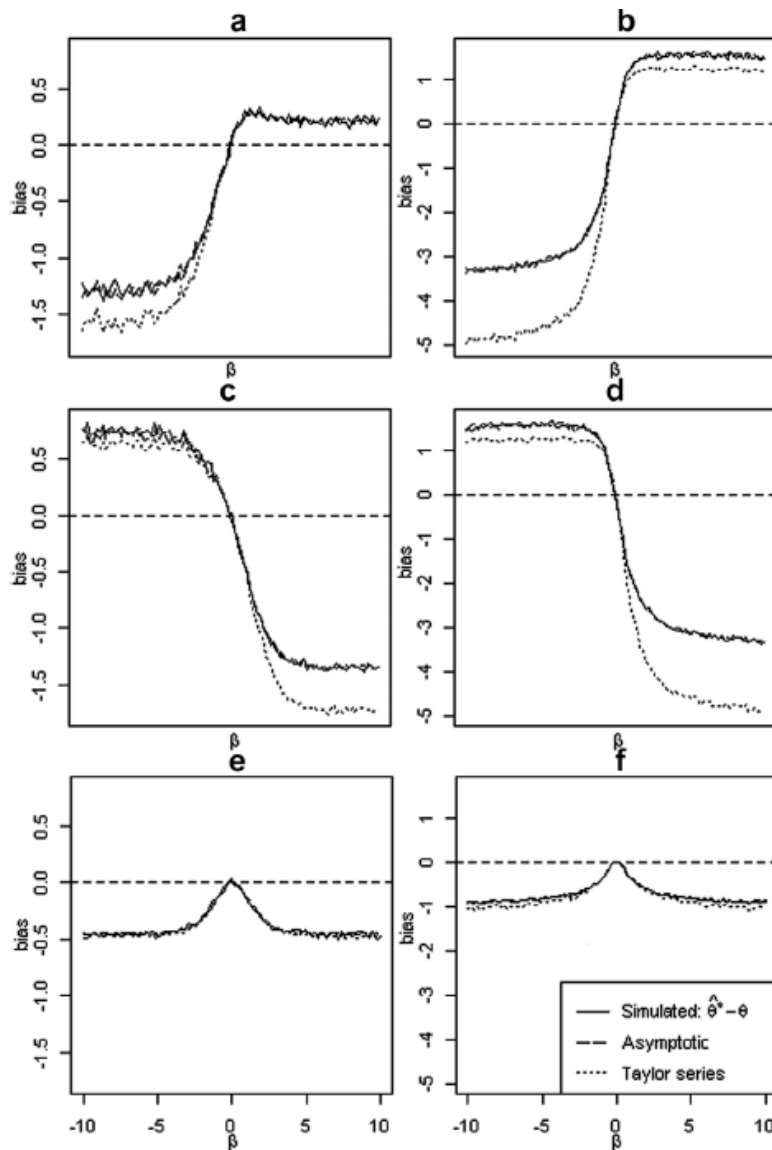
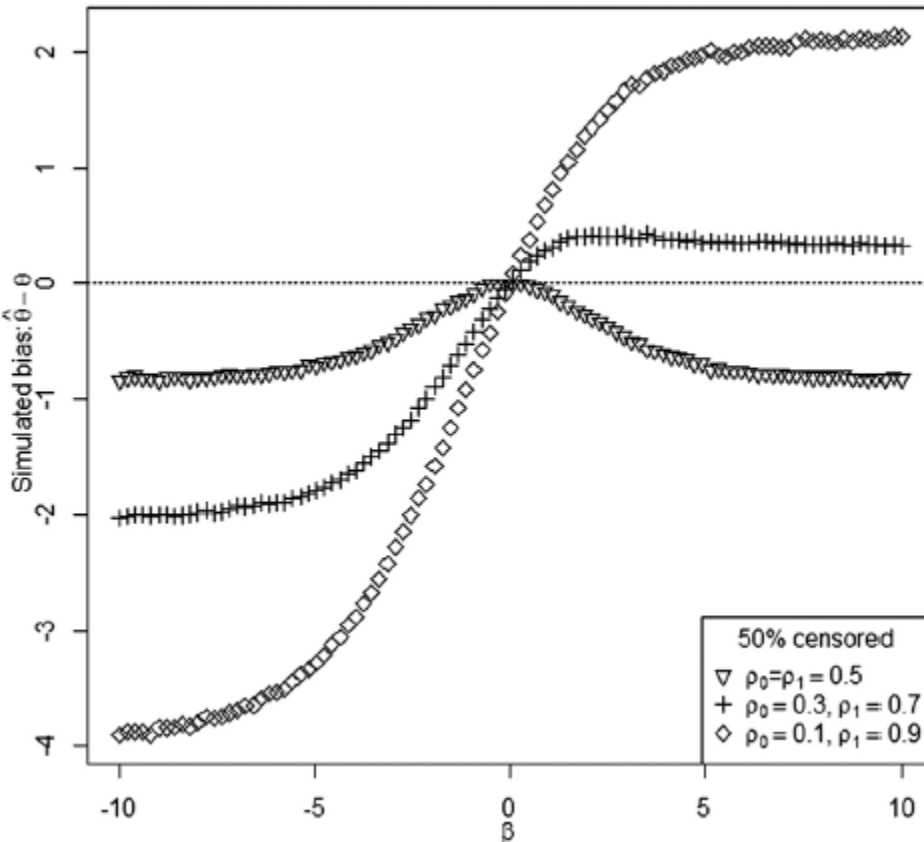


Figure 1. Comparison of simulated biases, asymptotic biases and first-order Taylor series approximations for different types of omitted covariate and censorship. Since  $\theta^*$  is the asymptotic value of the MLE  $\hat{\theta}^*$  and the sample size=10,000 is large, we calculated the simulated bias by  $\hat{\theta}^* - \theta$ . The asymptotic biases and Taylor series approximations were obtained from (9) and (11), respectively. Monte Carlo integration was used to approximate the expectations in formulae. (a) Binary confounder  $c$ : ( $\rho_0 = 0.3, \rho_1 = 0.7$ ), censored; (b) Normal confounder  $c$ : ( $\mu_0 = -1, \mu_1 = 1$ ), censored; (c) Binary confounder  $c$ : ( $\rho_0 = 0.7, \rho_1 = 0.3$ ), censored; (d) Normal confounder  $c$ : ( $\mu_0 = 1, \mu_1 = -1$ ), censored; (e) Binary balanced  $c$ : ( $\rho_0 = \rho_1 = 0.5$ ), uncensored; (f) Normal balanced  $c$ : ( $\mu_0 = \mu_1 = 0$ ), uncensored.

← Clinical trial (balanced) setting;  
attenuation  $|\beta_1^*| < |\beta_1|$

# Model PH: komplikacije (5)



← Observational study (unbalanced) setting

← Observational study (unbalanced) setting

← Clinical trial (balanced) setting

where 0%  $\rightarrow$  90% data are censored; (b) biases under different strengths of confounding,  $(\rho_0, \rho_1) = (0.5, 0.5)$ ,  $(0.3, 0.7)$  and  $(0.1, 0.9)$  when 50% data are censored.

# Model PH: komplikacje (6)

- ◆ Wyniki sugerują, że strategie „bottom-up” („forward selection”) budowania modeli PH są potencjalnie błędne.
- ◆ Raczej należy używać strategii „top-down” („backward selection”).
- ◆ Generalnie, „upraszczanie” modelu nie jest zalecane.
  - Chyba że konstruujemy indeks prognostyczny