EPI10 - Análise de Sobrevivência

Modelo de Cox

Rodrigo Citton P. dos Reis
citton.padilha@ufrgs.br

Universidade Federal do Rio Grande do Sul
Faculdade de Medicina
Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia

Porto Alegre, 2022

Relembrando

Modelo de regressão de Cox

- Assume-se, nesse modelo, que os tempos t_i , $i = 1, \ldots, n$, são independentes e que a **taxa de falha (risco)** tem a seguinte forma:

$$\lambda(t) = \lambda_0(t)\exp\{\beta_1 x_1 + \ldots + \beta_p x_p\}.$$

- O componente não-paramétrico, $\lambda_0(t)$, **não é especificado** e é uma função não-negativa do tempo.
    - Ele é usualmente chamado de **função de taxa de falha basal**.
- O componente paramétrico $\exp\{x'\beta\} = \exp\{\beta_1 x_1 + \ldots + \beta_p x_p\}$ é o nosso interesse, em especial no vetor de parâmetros β, e $x' = (x_1, x_2, \ldots, x_p)$ **é um vetor de covariáveis observadas** (como, por exemplo, **sexo**, **idade**, **grupo de tratamento ou espoxição**, etc.).

Modelo de regressão de Cox

- Estimação pelo método da máxima verossimilhança parcial.
  - Intervalos de confiança e testes de hipóteses podem ser construídos para cada componente β_r do vetor de coeficientes β.
- *Hazard ratio* $(HR_r = e^{\beta_r})$ expressa a razão entre taxas de falha entre dois grupos (definidos por alguma variável de tratamento ou exposição).
  - Por conta da proporcionalidade dos riscos, HR não depende do tempo t (constante ao longo do tempo).
  - $HR = 1$ $(\beta = 0)$: a covariável não influencia na função de taxa de falha.
  - $HR > 1$ $(\beta > 0)$: a covariável acelera a função de taxa de falha.
  - $HR < 1$ $(\beta < 0)$: a covariável desacelera a função de taxa de falha.

Exemplo

Estudo sobre câncer de laringe

- Neste exemplo, os dados considerados referem-se a um estudo realizado com 90 pacientes do sexo masculino diagnosticados no período de 1970 a 1978 com câncer de laringe e que foram acompanhados até 01/01/1983.
- Para cada paciente, foram registrados, no diagnóstico:
  - a idade (em anos);
  - o estágio da doença (ordenados por grau de severidade da doença):
    I. tumor primário;
    II. envolvimento de nódulos;
    III. metástases;
    IV. combinações dos 3 estágios anteriores.
  - tempos de óbito ou censura (em meses).

Estudo sobre câncer de laringe

```
df.laringe <- read.table(file = "../dados/laringe.txt",
                         header = TRUE)


head(df.laringe)
```

```
##   id tempos cens idade estagio
## 1  1    0.6    1    77       1
## 2  2    1.3    1    53       1
## 3  3    2.4    1    45       1
## 4  4    3.2    1    58       1
## 5  5    3.3    1    76       1
## 6  6    3.5    1    43       1
```

Estudo sobre câncer de laringe

```r
str(df.laringe)
```

```
## 'data.frame':    90 obs. of  5 variables:
##  $ id      : int  1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 ...
##  $ tempos : num  0.6 1.3 2.4 3.2 3.3 3.5 3.5 4 4 4.3 ...
##  $ cens    : int  1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 ...
##  $ idade   : int  77 53 45 58 76 43 60 52 63 86 ...
##  $ estagio: int  1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 ...
```

```r
summary(df.laringe)
```

```
##        id            tempos            cens            idade          estagio
##  Min.   : 1.00   Min.   : 0.100   Min.   :0.0000   Min.   :41.00   Min.   :1.000
##  1st Qu.:23.25   1st Qu.: 2.000   1st Qu.:0.0000   1st Qu.:57.00   1st Qu.:1.000
##  Median :45.50   Median : 4.000   Median :1.0000   Median :65.00   Median :2.000
##  Mean   :45.50   Mean   : 4.198   Mean   :0.5556   Mean   :64.61   Mean   :2.222
##  3rd Qu.:67.75   3rd Qu.: 6.200   3rd Qu.:1.0000   3rd Qu.:72.00   3rd Qu.:3.000
##  Max.   :90.00   Max.   :10.700   Max.   :1.0000   Max.   :86.00   Max.   :4.000
```

Estudo sobre câncer de laringe

```
df.laringe$estagio <- factor(x = df.laringe$estagio,
                             levels = 1:4,
                             labels = c("I", "II", "III", "IV"))

str(df.laringe)
```

```
## 'data.frame':    90 obs. of  5 variables:
##  $ id      : int  1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 ...
##  $ tempos  : num  0.6 1.3 2.4 3.2 3.3 3.5 3.5 4 4 4.3 ...
##  $ cens    : int  1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 ...
##  $ idade   : int  77 53 45 58 76 43 60 52 63 86 ...
##  $ estagio: Factor w/ 4 levels "I","II","III",..: 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 ...
```

```
summary(df.laringe)
```

```
##        id            tempos            cens            idade         estagio
##  Min.   : 1.00   Min.   : 0.100   Min.   :0.0000   Min.   :41.00   I  :33
##  1st Qu.:23.25   1st Qu.: 2.000   1st Qu.:0.0000   1st Qu.:57.00   II :17
##  Median :45.50   Median : 4.000   Median :1.0000   Median :65.00   III:27
##  Mean   :45.50   Mean   : 4.198   Mean   :0.5556   Mean   :64.61   IV :13
##  3rd Qu.:67.75   3rd Qu.: 6.200   3rd Qu.:1.0000   3rd Qu.:72.00
##  Max.   :90.00   Max.   :10.700   Max.   :1.0000   Max.   :86.00
```

Estudo sobre câncer de laringe

```r
library(survival)

ekm <- survfit(Surv(time = tempos, event = cens) ~ estagio,
               data = df.laringe,
               conf.type = "log-log")

ekm
```

```
## Call: survfit(formula = Surv(time = tempos, event = cens) ~ estagio,
##     data = df.laringe, conf.type = "log-log")
##
##              n events median 0.95LCL 0.95UCL
## estagio=I   33     15    6.5     4.3      NA
## estagio=II  17      7    7.0     3.6      NA
## estagio=III 27     17    5.0     1.6     7.8
## estagio=IV  13     11    1.5     0.4     3.6
```

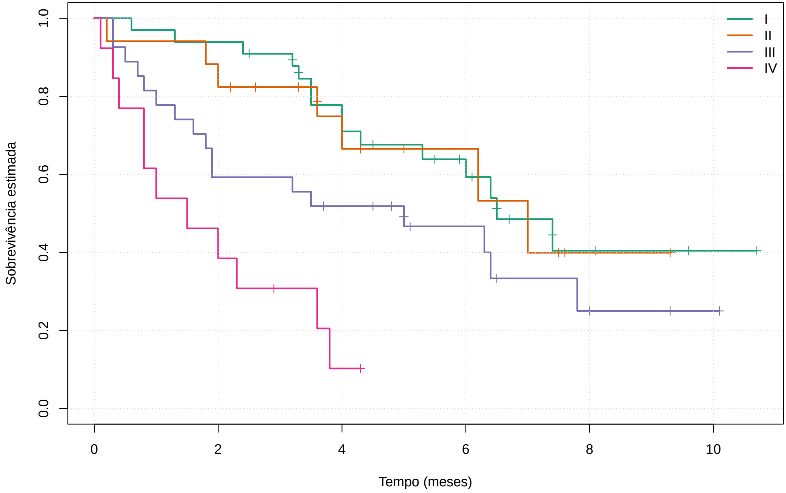
Estudo sobre câncer de laringe

```
plot(ekm, conf.int = FALSE,
     mark.time = TRUE,
     col = c("#1B9E77", "#D95F02",
             "#7570B3", "#E7298A"),
     lwd = 2, xlab = "Tempo (meses)",
     ylab = "Sobrevivência estimada")

abline(h = seq(0, 1, by = 0.2),
       v = seq(0, 10, by = 2),
       col = "lightgrey", lty = 3)

legend("topright",
       c("I", "II", "III", "IV"),
       col = c("#1B9E77", "#D95F02",
             "#7570B3", "#E7298A"),
       lwd = 2, bty = "n")
```

Estudo sobre câncer de laringe



Estudo sobre câncer de laringe

```
survdiff(Surv(time = tempos, event = cens) ~ estagio,
              data = df.laringe)
```

```
## Call:
## survdiff(formula = Surv(time = tempos, event = cens) ~ estagio,
##     data = df.laringe)
##
##              N Observed Expected (O-E)^2/E (O-E)^2/V
## estagio=I   33       15    22.57     2.537     4.741
## estagio=II  17        7    10.01     0.906     1.152
## estagio=III 27       17    14.08     0.603     0.856
## estagio=IV  13       11     3.34    17.590    19.827
##
##  Chisq= 22.8  on 3 degrees of freedom, p= 5e-05
```

Estudo sobre câncer de laringe

```
mod1 <- coxph(Surv(time = tempos, event = cens) ~ estagio,
              data = df.laringe, method = "breslow")

summary(mod1)
```

```
## Call:
## coxph(formula = Surv(time = tempos, event = cens) ~ estagio,
##     data = df.laringe, method = "breslow")
##
##   n= 90, number of events= 50
##
##                 coef exp(coef) se(coef)     z Pr(>|z|)
## estagioII   0.06576   1.06797  0.45844 0.143   0.8859
## estagioIII  0.61206   1.84423  0.35520 1.723   0.0849 .
## estagioIV   1.72284   5.60040  0.41966 4.105 4.04e-05 ***
## ---
## Signif. codes:  0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1
##
##             exp(coef) exp(-coef) lower .95 upper .95
## estagioII       1.068     0.9364    0.4348     2.623
## estagioIII      1.844     0.5422    0.9193     3.700
## estagioIV       5.600     0.1786    2.4604    12.748
```

Estudo sobre câncer de laringe

```
##
## Concordance= 0.668  (se = 0.037 )
## Likelihood ratio test= 16.26  on 3 df,   p=0.001
## Wald test            = 18.95  on 3 df,   p=3e-04
## Score (logrank) test = 22.46  on 3 df,   p=5e-05
```

Estudo sobre câncer de laringe

```
mod2 <- coxph(Surv(time = tempos, event = cens) ~ idade,
               data = df.laringe, method = "breslow")

summary(mod2)
```

```
## Call:
## coxph(formula = Surv(time = tempos, event = cens) ~ idade, data = df.laringe
##     method = "breslow")
##
##   n= 90, number of events= 50
##
##          coef exp(coef) se(coef)     z Pr(>|z|)
## idade 0.02318   1.02345  0.01447 1.602    0.109
##
##       exp(coef) exp(-coef) lower .95 upper .95
## idade     1.023     0.9771    0.9948     1.053
##
## Concordance= 0.555  (se = 0.046 )
## Likelihood ratio test= 2.61  on 1 df,   p=0.1
## Wald test            = 2.57  on 1 df,   p=0.1
## Score (logrank) test = 2.58  on 1 df,   p=0.1
```

Estudo sobre câncer de laringe

```
mod3 <- coxph(Surv(time = tempos, event = cens) ~ estagio + idade,
              data = df.laringe, method = "breslow")

summary(mod3)
```

```
## Call:
## coxph(formula = Surv(time = tempos, event = cens) ~ estagio +
##     idade, data = df.laringe, method = "breslow")
##
##   n= 90, number of events= 50
##
##                coef exp(coef) se(coef)     z Pr(>|z|)
## estagioII   0.13856   1.14862  0.46231 0.300    0.764
## estagioIII  0.63835   1.89335  0.35608 1.793    0.073 .
## estagioIV   1.69306   5.43607  0.42221 4.010 6.07e-05 ***
## idade       0.01890   1.01908  0.01425 1.326    0.185
## ---
## Signif. codes:  0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1
##
##             exp(coef) exp(-coef) lower .95 upper .95
## estagioII       1.149     0.8706    0.4642     2.842
## estagioIII      1.893     0.5282    0.9422     3.805
```

Estudo sobre câncer de laringe

```
## estagioIV      5.436     0.1840    2.3763    12.436
## idade          1.019     0.9813    0.9910     1.048
##
## Concordance= 0.682  (se = 0.039 )
## Likelihood ratio test= 18.07  on 4 df,   p=0.001
## Wald test            = 20.82  on 4 df,   p=3e-04
## Score (logrank) test = 24.33  on 4 df,   p=7e-05
```

Estimando funções relacionadas a $\lambda_0(t)$

Estimando funções relacionadas a $\lambda_0(t)$

- Os coeficientes de regressão β são as quantidades de maior interesse na modelagem estatística de dados de sobrevivência.
- Entretanto, funções relacionadas a $\lambda_0(t)$ são também importantes no modelo de Cox.
- Estas funções referem-se referem-se basicamente à função de taxa de falha acumulada de base

$$\Lambda_0(t) = \int_0^t \lambda_0(u)du$$

e à correspondente função de sobrevivência

$$S_0(t) = \exp\left\{-\Lambda_0(t)\right\}.$$

Estimando funções relacionadas a $\lambda_0(t)$

- A maior importância destas funções diz respeito ao uso delas em técnicas gráficas para avaliar a adequação do modelo ajustado.
- A função de sobrevivência

$$S(t) = [S_0(t)]^{\exp\{x'\beta\}}$$

é também útil quando se deseja concluir a análise em termos de percentis associados a grupos de indivíduos.

- Ou quando se deseja estimar a função de sobrevivência em um certo tempo t especificado.

Estimando funções relacionadas a $\lambda_0(t)$

- Se $\lambda_0(t)$ fosse especificado parametricamente, poderia ser estimado usando a função de verossimilhança.
- Entretanto, na verossimilhança parcial, o argumento condicional elimina completamente esta função.
- Desta forma, os estimadores para estas quantidades serão de natureza não-paramétrica.
- Uma estimativa simples para $\Lambda_0(t)$, proposta por Breslow (1972)[1], é uma função escada com saltos nos tempos distintos de falha e expressa por

$$\widehat{\Lambda}_0(t) = \sum_{j:t_j<t} \frac{d_j}{\sum_{l \in R_j} \exp\{x'\widehat{\beta}\}},$$

em que d_j é o número de falhas em t_j.

[1] Breslow, N. (1972), Discussion on Professor Cox's Paper. *Journal of the Royal Statistical Society: Series B (Methodological)*, 34: 202-220.

Estimando funções relacionadas a $\lambda_0(t)$

- Consequentemente, as funções de sobrevivência $S_0(t)$ e $S(t)$ podem ser estimada a partir da expressão acima por

$$\widehat{S}_0(t) = \exp\left\{-\widehat{\Lambda}_0(t)\right\},$$

e

$$\widehat{S}(t) = [\widehat{S}_0(t)]^{\exp\{x'\widehat{\beta}\}}.$$

Estimando funções relacionadas a $\lambda_0(t)$

Comentários

- Tanto $\widehat{S}_0(t)$ quanto $\widehat{S}(t)$ são funções escada decrescentes com o tempo.
- Na ausência de covariáveis $(x' = 0)$, a expressão de $\widehat{\Lambda}_0(t)$ reduz-se a

$$\widehat{\Lambda}_0(t) = \sum_{j:t_j<t} \left(\frac{d_j}{n_j} \right).$$

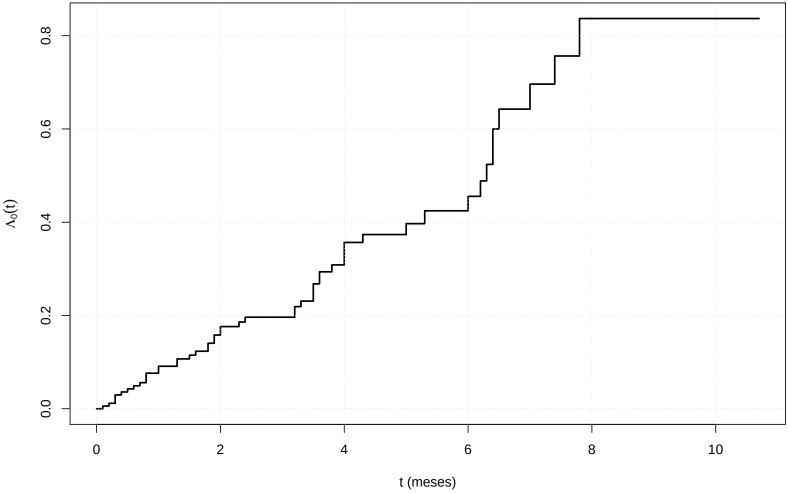
- Esta expressão acima é conhecida como o **estimador de Nelson-Aalen**.
  - $\tilde{S}(t) = \exp\{-\widehat{\Lambda}(t)\}$, em que $\widehat{\Lambda}(t) = \sum_{j:t_j<t} (d_j/n_j)$, é uma estimativa da função de sobrevivência com base no estimador de Nelson-Aalen, e é um estimador alternativo ao estimador de Kaplan-Meier.

Estimando funções relacionadas a $\lambda_0(t)$

```
plot(survfit(mod1),
     cumhaz = TRUE,
     conf.int = FALSE,
     lwd = 2, xlab = "t (meses)",
     ylab = expression(hat(Lambda)[0](t)))

abline(h = seq(0, 1, by = 0.2),
       v = seq(0, 10, by = 2),
       col = "lightgrey", lty = 3)
```

Estimando funções relacionadas a $\lambda_0(t)$

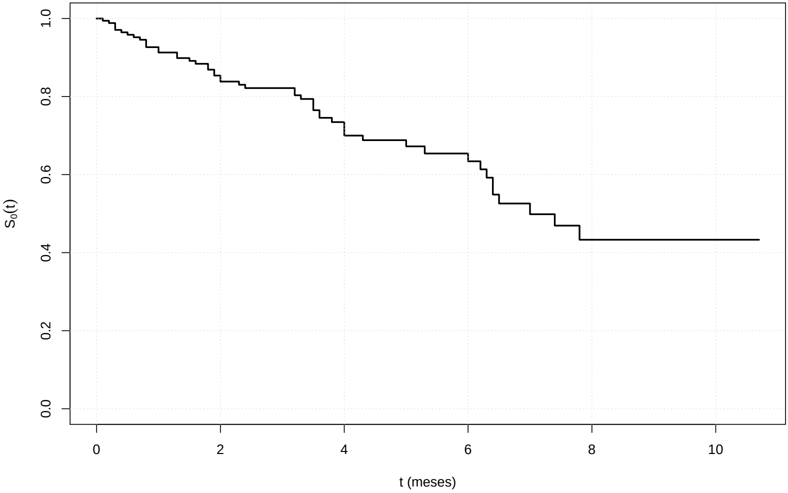


Estimando funções relacionadas a $\lambda_0(t)$

```
plot(survfit(mod1),
     conf.int = FALSE,
     lwd = 2, xlab = "t (meses)",
     ylab = expression(hat(S)[0](t)))

abline(h = seq(0, 1, by = 0.2),
       v = seq(0, 10, by = 2),
       col = "lightgrey", lty = 3)
```

Estimando funções relacionadas a $\lambda_0(t)$



Estimando funções relacionadas a $\lambda_0(t)$

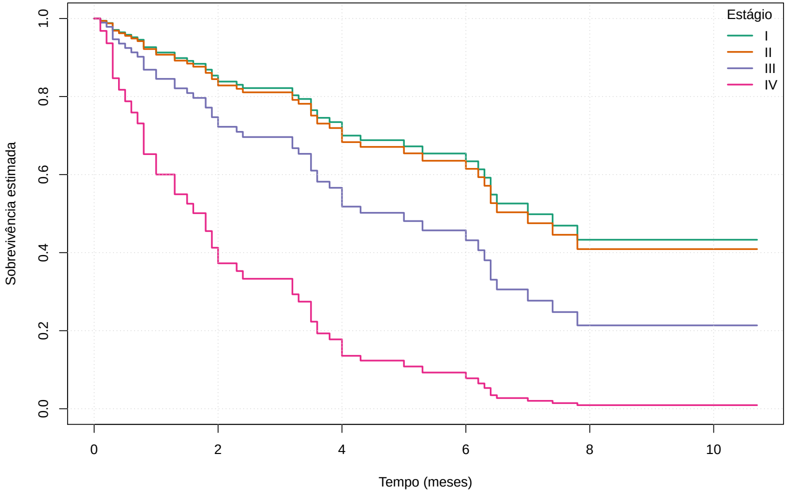
```
df.novo <- data.frame(
  estagio = levels(df.laringe$estagio))

plot(survfit(mod1, newdata = df.novo),
     col = c("#1B9E77", "#D95F02",
             "#7570B3", "#E7298A"),
     lwd = 2, xlab = "Tempo (meses)",
     ylab = "Sobrevivência estimada")

abline(h = seq(0, 1, by = 0.2),
       v = seq(0, 10, by = 2),
       col = "lightgrey", lty = 3)

legend("topright",
       c("I", "II", "III", "IV"),
       title = "Estágio",
       col = c("#1B9E77", "#D95F02",
               "#7570B3", "#E7298A"),
       lwd = 2, bty = "n")
```

Estimando funções relacionadas a $\lambda_0(t)$



Estimando funções relacionadas a $\lambda_0(t)$

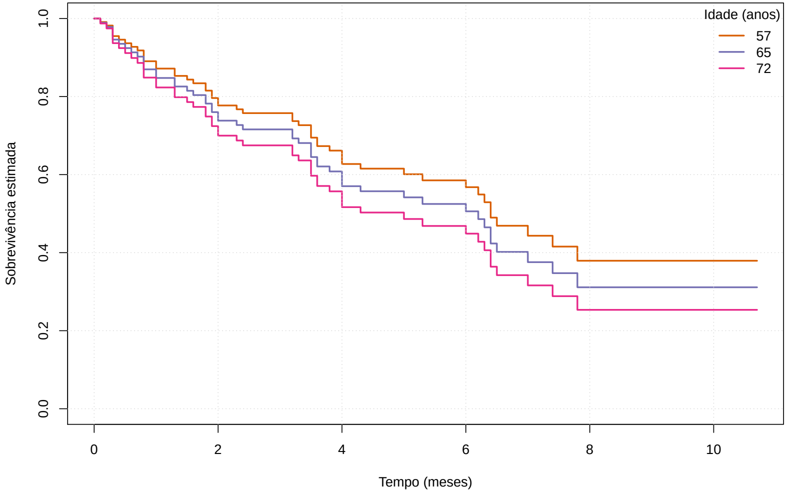
```
df.novo <- data.frame(
  idade = c(57, 65, 72))

plot(survfit(mod2, newdata = df.novo),
     col = c("#D95F02",
             "#7570B3", "#E7298A"),
     lwd = 2, xlab = "Tempo (meses)",
     ylab = "Sobrevivência estimada")

abline(h = seq(0, 1, by = 0.2),
       v = seq(0, 10, by = 2),
       col = "lightgrey", lty = 3)

legend("topright",
       legend = c(57, 65, 72),
       col = c("#D95F02",
               "#7570B3", "#E7298A"),
       title = "Idade (anos)",
       lwd = 2, bty = "n")
```

Estimando funções relacionadas a $\lambda_0(t)$



Estimando funções relacionadas a $\lambda_0(t)$

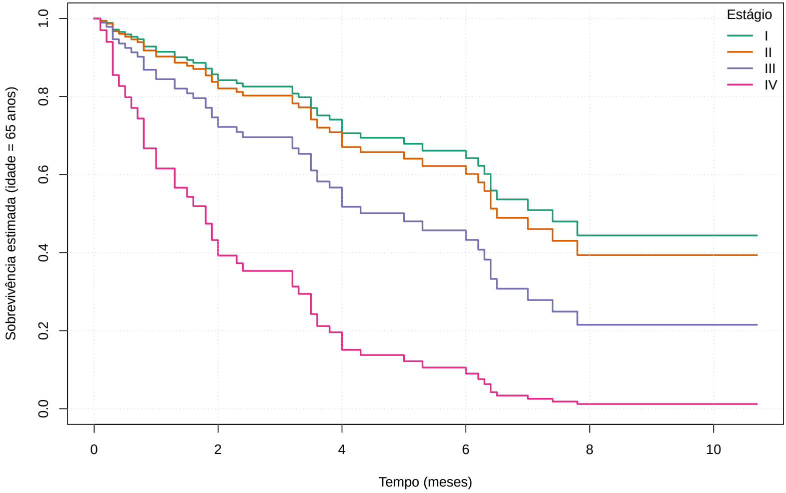
```
df.novo <- data.frame(
  idade = 65,
  estagio = levels(df.laringe$estagio))

plot(survfit(mod3, newdata = df.novo),
     col = c("#1B9E77", "#D95F02",
             "#7570B3", "#E7298A"),
     lwd = 2, xlab = "Tempo (meses)",
     ylab = "Sobrevivência estimada (idade = 65 anos)")

abline(h = seq(0, 1, by = 0.2),
       v = seq(0, 10, by = 2),
       col = "lightgrey", lty = 3)

legend("topright",
       c("I", "II", "III", "IV"),
       title = "Estágio",
       col = c("#1B9E77", "#D95F02",
             "#7570B3", "#E7298A"),
       lwd = 2, bty = "n")
```

Estimando funções relacionadas a $\lambda_0(t)$



Adequação do Modelo de Cox

Adequação do Modelo de Cox

- O modelo de regressão de Cox é bastante flexível devido à presença do componente não-paramétrico.
- Mesmo assim, ele não se ajusta a qualquer situação e como qualquer outro modelo estatéstico, requer o uso de técnicas para avaliar a sua adequação.
- Em particular, a **suposição de riscos proporcionais**.
  - A violação desta suposição pode acarretar sérios viéses na estimação dos coeficientes do modelo.

Adequação do Modelo de Cox

- Diversos métodos para avaliar a adequação deste modelo encontram-se disponíveis na literatura.
- Estes baseiam-se, essencialmente, em **análise de resíduos**.
- Alguns desses métodos são apresentados a seguir.

Avaliação da proporcionalidade dos riscos

Método gráfico descritivo

- Para verificar a suposição de riscos proporcionais no modelo de Cox, um gráfico simples e bastante usado é obtido, inicialmente, dividindo os dados em m estratos, usualmente de acordo com alguma covariável.
  - Por exemplo, dividir os dados em dois estratos de acordo com a covariável sexo.
- Em seguida, deve-se estimar $\widehat{\Lambda}_0(t)$ para cada estrato.

Método gráfico descritivo

- Se a suposição for válida, as curvas do logaritmo de $\widehat{\Lambda}_0(t)$ versus t, ou $\log(t)$, devem apresentar diferenças aproximadamente constantes no tempo.
  - Curvas não paralelas significam desvios da suposição de riscos proporcionais.
- É razoável construir este gráfico para cada covariável incluída no estudo.
  - Se a covariável for de natureza contínua, uma sugestão é agrupá-la em um pequeno número de categorias.
- Situações extremas de violação da suposição ocorrem quando as curvas se cruzam.

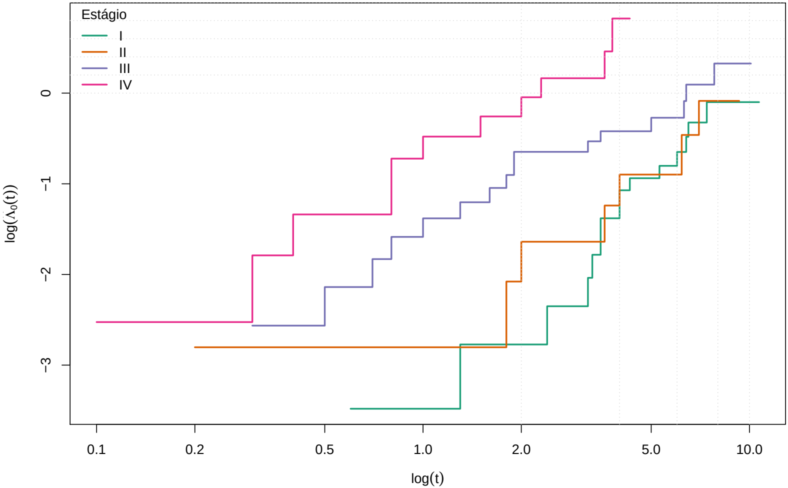
Método gráfico descritivo

```r
plot(ekm,
     fun = "cloglog",
     conf.int = FALSE,
     col = c("#1B9E77", "#D95F02",
             "#7570B3", "#E7298A"),
     lwd = 2, xlab = expression(log*(t)),
     ylab = expression(log*(hat(Lambda)[0]*(t))))

abline(h = seq(0, 1, by = 0.2),
       v = seq(0, 10, by = 2),
       col = "lightgrey", lty = 3)

legend("topleft",
       c("I", "II", "III", "IV"),
       title = "Estágio",
       col = c("#1B9E77", "#D95F02",
               "#7570B3", "#E7298A"),
       lwd = 2, bty = "n")
```

Método gráfico descritivo



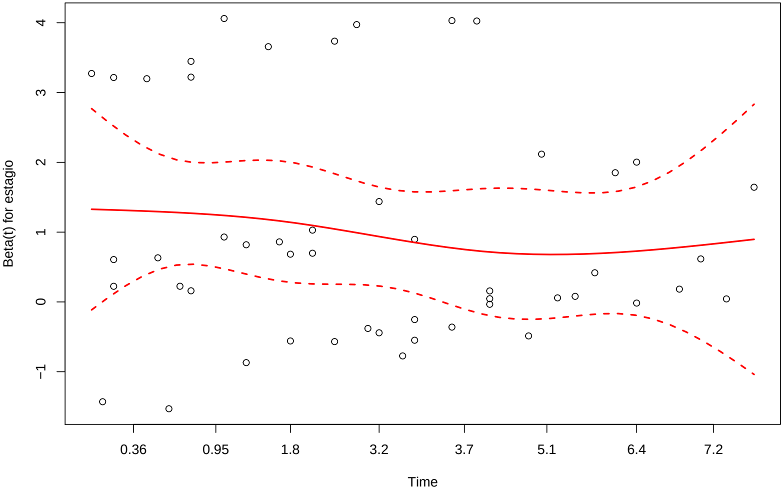
Método com coeficiente dependente do tempo

- Uma proposta adicional de análise da suposição de riscos proporcionais é fazer uso dos **resíduos de Schoenfeld**.
- Existe um conjunto de resíduos para cada covariável.
- Usar o gráfico dos **resíduos padronizados** contra o tempo para cada covariável.
- Inclinação zero mostra evidência a favor da proporcionalidade dos riscos.

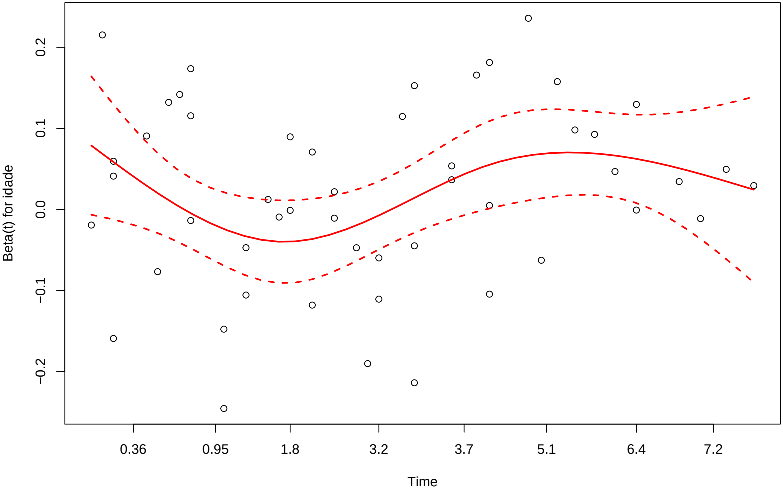
Método com coeficiente dependente do tempo

```
plot(cox.zph(mod3),
     col = "red",
     lwd = 2)
```

Método com coeficiente dependente do tempo



Método com coeficiente dependente do tempo



Medidas estatísticas e testes de hipóteses

- As técnicas gráficas envolvem uma interpretação com carácter subjetivo.
- Testes de hipóteses podem auxiliar neste processo de decisão.
- O coeficiente de correlação de Pearson (ρ) entre os **resíduos padronizados de Schoenfeld** e $g(t)$ para cada covariável é uma dessas medidas.
- Valores de ρ próximos de zero mostram evidências em favor da suposição de riscos proporcionais.
- Um **teste hipóteses global de proporcionalidade de riscos** sobre todas as covariávies no modelo pode ser realizado.

Medidas estatísticas e testes de hipóteses

```
cox.zph(mod3)
```

```
##           chisq df    p
## estagio   3.67  3 0.30
## idade     1.12  1 0.29
## GLOBAL    5.07  4 0.28
```

Considerações finais

- **Resíduos *martingale* e *deviance*** podem ser obtidos para a avaliação de outros aspectos do modelo de Cox, tais como:
  - pontos atípicos
  - forma funcional da relação das covariáveis (não linearidade, por exemplo)
  - pontos influentes
- Retornaremos a estas técnicas nas próximas aulas, quando também discutiremos alternativas ao modelo de Cox quando a suposição de riscos proporcionais é violada.

Para casa

1. Leia o capítulo 5 do livro **Análise de sobrevivência aplicada**[2].
2. Leia os capítulo 6 e 7 do livro **Análise de sobrevivência: teoria e aplicações em saúde**[3].

[2] Colosimo, E. A. e Giolo, S. R. **Análise de sobrevivência aplicada**, Blucher, 2006.
[3] Carvalho, M. S., Andreozzi, V. L., Codeço, C. T., Campos, D. P., Barbosa, M. T. S. e Shimakura, E. S. **Análise de sobrevivência: teoria e aplicações em saúde**, 2ª ed. Editora Fiocruz, 2011.

Próxima aula

- Aplicações com o modelo de Cox.

Por hoje é só!

Bons estudos!