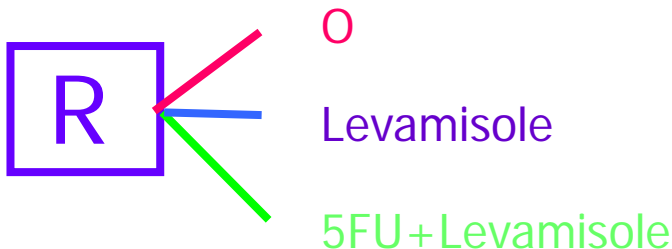


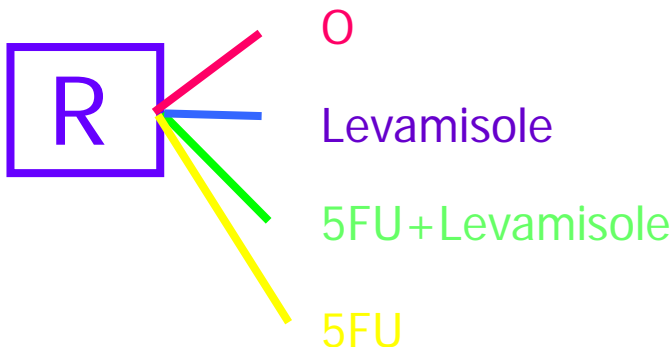
# Układ czynnikowy

Przykład : dwie próby 5-FU i levamisole jako leczenia adjuwantowego w raku jelita grubego (NCCTG and US Intergroup trials)



# Układ czynnikowy

Przykład : dodanie czwartego ramienia (5-FU alone)  
daje układ czynnikowy wymagający mniejszej liczby  
chorych niż próba z trzema ramionami !

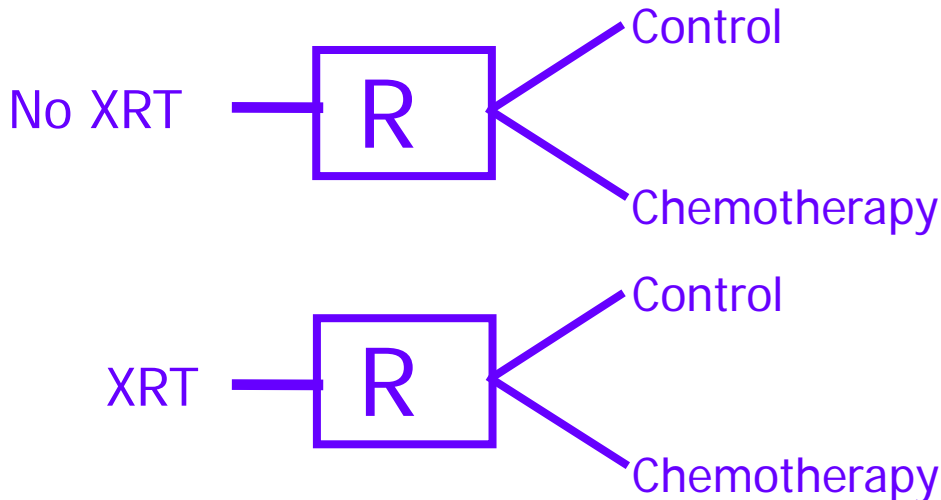


Uwaga : użycie „5-FU alone” oceniono jako „nieetyczne” (!?)

# Układ czynnikowy i „współrekrutacja” (co-enrollment)

Przykład : adjuwantowa radio- i chemioterapia w  
raku odbytnicy

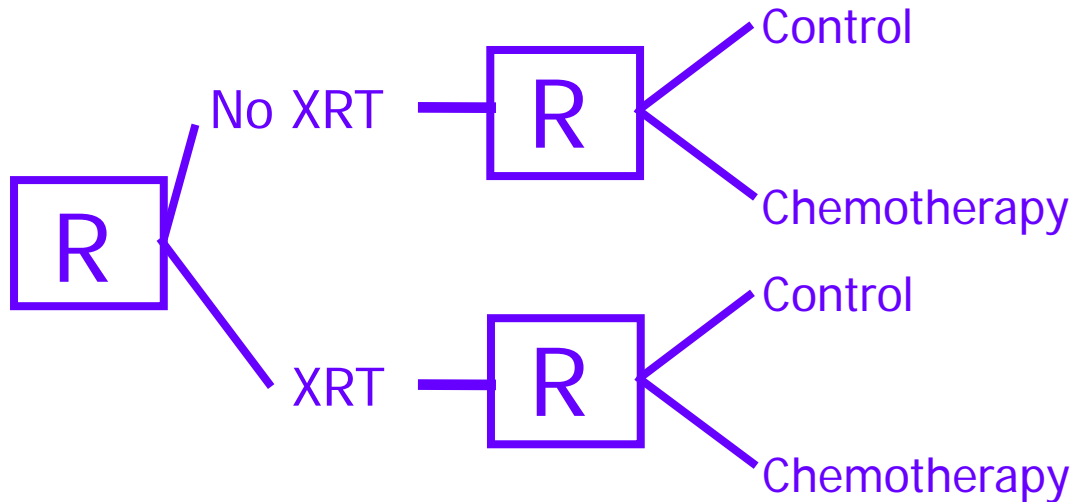
Randomizacja warstwowa



# Układ czynnikowy i „współrekrutacja” (co-enrollment)

Przykład : adjuwantowa radio- i chemioterapia w  
raku odbytnicy

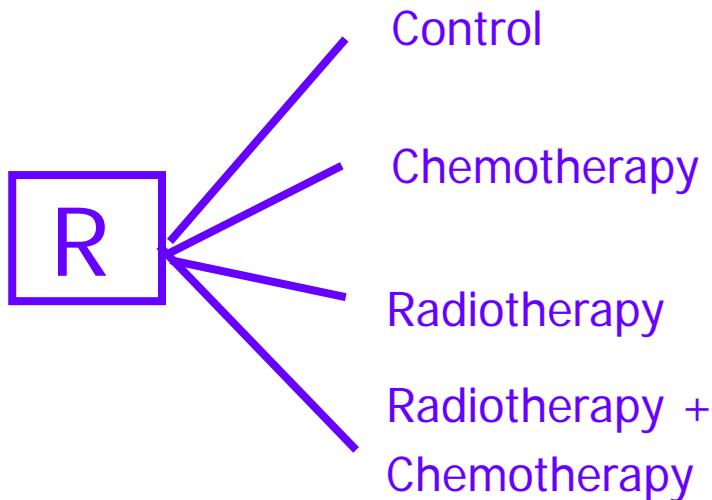
Co-enrollment design



# Układ czynnikowy i „współrekrutacja” (co-enrollment)

Przykład : adjuwantowa radio- i chemioterapia w  
raku odbytnicy

Factorial design



# Układ czynnikowy

Inny przykład : US Physician's Health Study. Aspiryna testowana w prewencji chorób układu krążenia,  $\beta$ -karoten w prewencji nowotworów

		$\beta$ -carotene		
		Placebo	Active	
Aspirin	Placebo	5,500	5,500	11,000
	Active	5,500	5,500	11,000
		11,000	11,000	22,000

# Układ czynnikowy 2 x 2

		B		
		NO	YES	
A	NO	$n / 4$	$n / 4$	$n / 2$
	YES	$n / 4$	$n / 4$	$n / 2$
		$n / 2$	$n / 2$	$n$

Każdy chory randomizowany podwójnie i używany w analizie dwóch *niezależnych* pytań

# Szacowanie efektów w układach czynnikowych

		B	
		NO	YES
A	NO	$r$	$r_b$
	YES	$r_a$	$r_{ab}$

◆ Effect of A :  $[(r_a - r) + (r_{ab} - r_b)] / 2$

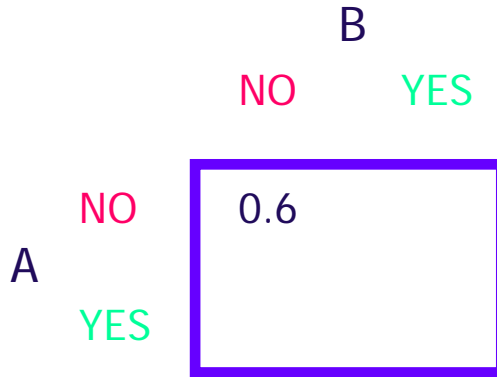
◆ Effect of B:  $[(r_b - r) + (r_{ab} - r_a)] / 2$

◆ Interaction :  $[(r_a - r) - (r_{ab} - r_b)] = [(r_b - r) - (r_{ab} - r_a)]$



# Efekt w układach czynnikowych

*Przykład :*



Przyjmijmy, że:

- ♦ bazowe p-stwo niekorzystnego wyniku wynosi 0.6
- ♦ efekt A i B jest oceniany na podstawie bezwzględnej redukcji tego p-stwa

# Efekty leczenia bez interakcji

*Przykład :*

		B	
		NO	YES
A	NO	0.6	0.4
	YES	0.4	0.2

Efekty leczenia (A i B) = 0.2

Efekty są addytywne (brak interakcji)

Próba osiąga nominalną moc statystyczną

# Efekty leczenia z ujemną interakcją

*Przykład :*

		B	
		NO	YES
A	NO	0.6	0.4
	YES	0.4	0.4

Całkowity efekt uzyskany przy użyciu jednego leku

Efekty leczenia (A i B) = 0.1

Efekty są antagonistyczne (ujemna interakcja)

Próba ma moc mniejszą niż nominalna

# Efekty leczenia z dodatnią interakcją

*Przykład :*

		B	
		NO	YES
A	NO	0.6	0.4
	YES	0.4	0.0

Całkowity efekt uzyskany przy użyciu obu leków

Efekty leczenia (A i B) = 0.3

Efekty są synergistyczne (dodatnia interakcja)

Próba ma moc wyższą niż nominalna

# Interakcje

- ◆ Silne interakcje występują rzadko (układ czynnikowy generalnie zalecany)
- ◆ Wiedza o interakcjach jest ograniczona (układ czynnikowy może pomóc w ich ocenie)
- ◆ Dodatnia interakcja zwiększa moc układu czynnikowego (w porównaniu do braku interakcji), a ujemna - zmniejsza
- ◆ Wielkość interakcji zależy od skali pomiaru efektu leczenia (bewzględna lub względna), ale jej kierunek nie zależy od skali

# Moc

**Zagadnienie** : wyznaczyć liczebność próbki potrzebną do osiągnięcia  $> 90\%$  mocy „wykrycia” efektu głównego A i B na jednostronnym poziomie istotności  $5\%$

**Rzyzko zdarzenia** :

nil .5

A alone .3

B alone .3

A + B .1 (no interaction)

or .2 (negative interaction)

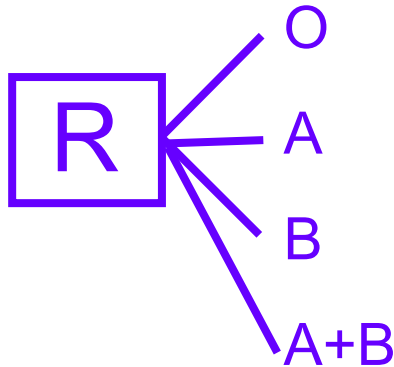
**Ref:** Byar & Piantadosi, *Cancer Treat Rep* 1985;**69**:1055-63

Układ doświadczalny	Porównywane grupy (N)	Total N
Dwie niezależne próby z dwoma ramionami dla A i B	nil (120) A (120) nil (120) B (120)	480
Jedna próba z dwoma ramionami dla kombinacji	nil (120) AB (120)	240
Układ czynnikowy (bez interakcji)	nil (60) A (60) B (60) AB (60)	240
Układ czynnikowy (ujemna interakcja)	nil (90) A (90) B (90) AB (90)	360

# Analizy układu czynnikowego

Testy dla głównych efektów (main effects)

Analiza warstwowa efektu A (porównuje A do O i A+B do B); podobnie dla efektu B

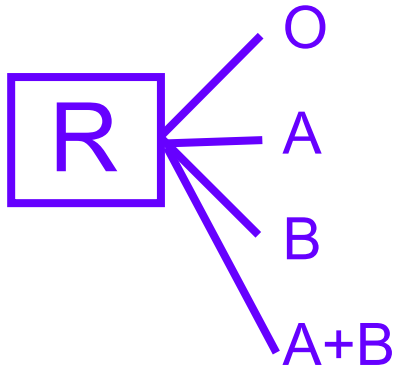




# Analizy układu czynnikowego

## Test interakcji

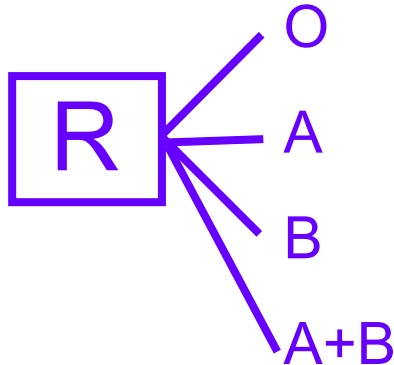
Różnica między efektem A dla B i bez B



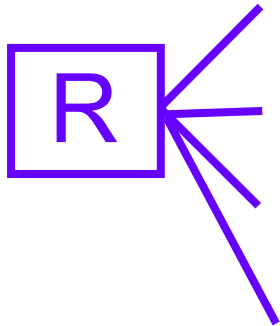
# Analizy układu czynnikowego

- ♦ Porównania par
- ♦ Test dla całkowitej różnicy
- ♦ Test trendu

powinien być zaplanowany *a priori*, jeśli w ogóle używany



# Układ czynnikowy próby chorych z zakrzepicą żył głębokich (deep-vein thrombosis)



No filter, unfractionated heparin

Filter, unfractionated heparin

No filter, fractionated heparin

Filter, fractionated heparin

**Ref:** Decousus et al, *N Engl J Med* **338**:411, 1998

# Leczenie zakrzepicy: zator tętnicy płucnej po 12 dniach

	Filter	No filter	
Unfractionated Heparin	1 / 90	7 / 99	8 / 189
Low Molecular Weight Heparin	1 / 94	2 / 89	3 / 183
	2 / 184	9 / 188	11 / 372

**Unadjusted OR (filter) = 0.22 (0.05 – 1.03), P = 0.05**

**in the paper: 0.22 (0.05 – 0.90), P = 0.03**

**Stratified OR = 0.22 (0.05 – 1.05), P = 0.06**