Analyse de Survie

Thibault ALLART

CNAM

2017

Plan du cours

Spécificités des modèles de survie

On s'intéresse au temps de réalisation d'un évènement

- Durée de vie d'un patient atteint d'un cancer.
- Durée d'un composant électronique avant une panne.
- Durée d'utilisation d'un service par des clients.

L'évènement d'intérêt peut être censuré.

Exemples d'utilisation

- Mortalité : Quelle est l'espérance de vie d'une population ?
- Durée de vie d'un apparail electronique
- Peut on démontrer l'efficacité d'un traitement médical ?
- Comment améliorer la durée d'abonnement de mes clients ?

Les deux méthodes Statistique les plus cités

Nonparametric estimation from incomplete observations

EL Kaplan, P Meier - Journal of the American statistical association, 1958 - Taylor & Francis

Abstract In lifetesting, medical follow-up, and other fields the observation of the time of occurrence of the event of interest (called a death) may be prevented for some of the items of the sample by the previous occurrence of some other event (called a loss). Losses may be

Cité 48411 fois   Autres articles   Web of Science: 42852   Citer   Enregistrer   Plus

Regression Models and Life-Tables - JStor

https://www.jstor.org/stable/2985181 - Traduire cette page

de DR Cox - 1972 - Cité 42495 fois - Autres articles

1972] 187. Regression Models and Life-Tables. BY D. R. Cox. Imperial College, London. [Read before the ROYAL STATISTICAL SOCIETY, at a meeting ...

Évènement et durée

On distingue l'évènement d'intérêt

- Décès du patient après l'apparition du cancer
- Pane du composant
- Fin de contrat du client

de la variable à expliquer durée avant l'apparition de l'évènement

- temps écoulé avant le décès
- temps écoulé avant la panne
- temps écoulé avant la fin du contrat

Définition : Durée de Vie ou Survie

La durée de survie désigne le temps qui s'écoule depuis un instant initial(début du traitement, diagnostic, ...), jusqu'à la survenue d'un évènement d'intéret final (décès du patient, rechute, rémission, guérison, ...).

La variable étudiée est appelée durée de vie T.

On dit que le patient survit au temps t si, à cet instant, l'évènement d'intérêt final n'a pas encore eu lieu.

T est une variable aléatoire positive continue.

Problématiques

Supposons que l'étude soit un essai clinique portant sur deux groupes de patients, recevant 2 types de traitements. Deux questions importantes se posent aux médecins :

1. L'un des deux traitements est il plus efficace que l'autre en terme d'amélioration de la survie des patients ?
2. Peut on mettre en évidence des **facteurs pronostiques** qui améliorent/détériorent la survie ?

Exemple : âge, sexe, tabagisme, antécédents familiaux, ...

Réponse aux problématiques

Pour répondre à ces questions, on peut :

1. Mettre en place des méthodes statistiques qui vont permettre de comparer les deux groupes de patients qui reçoivent les deux types de traitement.
2. Proposer un modèle qui relie la durée de survie des patients à des variables explicatives et mettre en évidence des facteurs pronostiques.

La durée de survie n'est pas toujours complètement observée. Pour certains individus, l'évènement d'intérêt n'est pas observé.

Definition : Censure

La durée T est dite censurée si la durée n'est pas intégralement observée.

Exemples :

- Un patient peut être perdu de vue (déménagement, ...)
- un évènement peut survenir et entraîner la sortie de l'étude : le patient peut décéder d'une autre cause que de la maladie étudiées.
- L'étude s'arrête alors que des individus sont encore vivants

Les différents types de censure

La censure est dite indépendante si elle n'apporte pas d'information sur la durée de survie.

Du fait de la censure, on ne peut pas utiliser les méthodes statistiques classiques (t-test, régression linéaire). On ne peut même pas calculer de moyenne !

Les différents types de censure :

1. censure de type I : fixée
2. censure de type II : attente
3. censure de type III : aléatoire

Notations

Pour chaque individu $i \in 1, .., n$, on note :

- T_i^* le temps de survie (pas toujours observé)
- C_i le temps de censure
- δ_i l'indicateur de censure (1 observé, 0 censuré)

En pratique on observe $T_i = \min(T_i^*, C_i)$ et δ_i
En survie, les observations sont donc $(T_1, \delta_1), \dots, (T_n, \delta_n)$

$$(T_i, \delta_i) = \begin{cases} (T_i, 1) & \text{si} \quad C_i \geq T_i^* \quad \text{non censuré} \\ (T_i, 0) & \text{si} \quad C_i < T_i^* \quad \text{censuré} \end{cases}$$

Censure de type I : Fixe

La censure de type I correspond à une censure à date fixe.

$$C_i = C \qquad \forall i \in 1, .., n$$

Exemple :

- L'étude prend fin le 10 mars.
- On dispose des données clients jusqu'à aujourd'hui.

Voir dessin au tableau

Dans le cas de la censure de type II, on observe les individus jusqu'à ce que r d'entre eux aient vu l'évènement d'intérêt se produire.

On observe $T_1 < T_2 < \cdots < T_r$

Censure de type III : Aléatoire

Les temps de censure C_i sont aléatoires et indépendants des temps d'évènement T_i.

Voir dessin au tableau

Dans la suite du cours, on considère que la censure est aléatoire.

De plus on suppose que la censure est indépendante du temps de survie (censure non informative). Mais si la censure est due à l'arrêt du traitement, l'hypothèse d'indépendance n'est pas valide.

Freireich (1963) à observé la durée de rémission (en semaines) de patients atteints de leucémie aiguë, traités soit par placebo soit par 6-mercaptopurine (6-MP)

6-MP	6 6 6 6^+ 7 9^+ 10 10^+ 11^+ 13 16 17^+ 19^+ 20^+ 22 23 25^+ 32^+ 32^+ 34^+ 35^+
Placebo	1 1 2 2 3 4 4 5 5 8 8 8 8 11 11 12 12 15 17 22 23

Le signe + correspond à des patients qui ont quitté l'étude à la date considérée. Pour ces individus, les durées sont donc censurées.

Traitement des données censurées

Les données censurées demandent un traitement particulier. Si on enlève les données censurées $\rightarrow$ perte d'information.

Dans l'exemple précédent, si on enlève les données censurées, on ne tient pas compte des durées de rémission les plus longues et on sous-évalue l'effet du traitement 6-MP.

La loi du temps de survie T est décrite par 5 fonctions :

- La fonction de survie $S(t)$
- La fonction de répartition $F(t)$
- La densité $f(t)$
- Le taux de risque instantané $\lambda(t)$
- Le taux de risque cumulé $H(t)$

A partir de l'une d'elles, on peut déduire toute les autres.

Fonction de survie

La fonction de survie $S(t)$ représente la probabilité de survivre au moins jusqu'au temps t.

$$S(t) = \mathbb{P}(T \geq t)$$

propriétés

- S(t) = 1 - F(t)

La Fonction de répartition

La fonction de répartition désigne la probabilité que l'évènement d'intérêt ait lieu avant t

$$F(t) = \mathbb{P}(T \leq t)$$

propriétés

- F(t) = 1 - S(t)

La densité

La densité désigne la probabilité que l'évènement d'intérêt ait lieu après t, dans un petit intervalle de temps.

$$f(t) = \lim_{dt \to 0} \frac{\mathbb{P}(t < T \leq t + dt)}{dt}$$

propriétés

- $F(t) = \int_0^t f(s)ds$
- $f(t) = F'(t)$

Taux de risque instantané

Le taux de risque instantané $h(t)$, aussi noté $\lambda(t)$, est la probabilité qu'un évènement survienne dans un petit intervalle de temps après t, sachant qu'il n'a pas eu lieu avant t.

$$h(t) = \lim_{dt->0} \frac{\mathbb{P}(t \leq T < t + dt | T \geq t)}{dt}$$

Remarques :

$h(t)$ est lié à une unité de temps. Si t est en heure, alors h(t) mesure le risque qu'un événement survienne dans l'heure.
Ce n'est pas une densité donc son intégrale ne vaut pas nécessairement 1.

Risque cumulé

Le taux de risque cumulé est définit par :

$$H(t) = \int_0^t h(s)ds$$

Autres propriétés

Propriétés

- $\lambda(t) = H'(t) = \frac{-S'(t)}{S(t)} = \frac{f(t)}{S(t)}$
- $H(t) = -\ln(S(t))$
- $S(t) = e^{-H(t)} = e^{-\int_0^t \lambda(s)ds}$

Ces 5 fonctions caractérisent la loi de T.

Elles sont inconnues.

On va chercher à les estimer à partir des observations (X_i, δ_i).

Réponse statistique aux problématiques

Pour répondre à la question 1 (comparaison de traitements) : on va travailler avec $S(t)$, que l'on cherchera à estimer.

Pour répondre à la question 2 (facteurs pronostiques) : on va travailler avec le taux de risque instantané $\lambda(t)$

Exercice : loi exponentielle

Calculez les 5 fonctions associés à la loi exponentielle, sachant que le taux de risque instantané est constant : $\lambda(t) = \lambda$

Loi exponentielle

- $S(t) = e^{-\lambda t}$
- $F(t) = 1 - e^{-\lambda t}$
- $f(t) = \lambda e^{-\lambda t}$
- $\lambda(t) = \lambda$
- $H(t) = \lambda t$

Nous verrons d'autres lois (Weibull, log-Normale) dans le chapitre sur les modèles paramétriques.

La moyenne :

$$\mathbb{E}(T) = \int_0^{\infty} S(t)dt$$

Le moment d'ordre 2 :

$$\mathbb{E}(T^2) = 2\int_0^{\infty} tS(t)dt$$

La variance :

$$Var(T) = 2\int_0^{\infty} tS(t)dt - \left(\int_0^{\infty} S(t)dt\right)^2$$

Moyenne restreinte

En pratique, on peut rarement estimer la durée moyenne de survie.

$$\mathbb{E}(t) = \int_0^{\infty} S(u)du$$

On considère alors la moyenne restreinte, i.e le temps moyen de survie sur un intervalle de temps $[0, t]$

$$\mu(t) = \int_0^{t} S(u)du$$

Que l'on peut estimer par

$$\hat{\mu}(t) = \int_0^{t} \hat{S}(u)du$$

La fonction quantile de la durée de survie est définie par

$$Q(p) = \inf\{t : 1 - S(t) \geq p\} = \inf\{t : F(t) \geq p\}, \quad 0 < p < 1$$

Si F est strictement croissante et continue, alors :

$$Q(p) = F^{-1}(p) = S^{-1}(1-p), \quad 0 < p < 1$$

TP :

A partir des données de l'INSEE
`http://www.ined.fr/fr/tout-savoir-population/chiffres/france/mortalite-cause-deces/table-mortalite/`

- Affichez la courbe de survie
- Quelle est la probabilité de survivre au moins jusqu'à t ?
- Calculez le temps de vie moyen et médian.
- Quelle est la probabilité de survivre au moins jusqu'à t2, sachant que l'on a survécu jusqu'à t1 ?
- Quelle est la probabilité de mourir aujourd'hui ?
Calculer $\lambda(t)$

Correction :

Quelle est la probabilité de survivre au moins jusqu'à t2, sachant que l'on a survécu jusqu'à t1 ?

Reponse : $\frac{S(t_2)}{S(t_1)}$

Démonstration :

$$\begin{aligned}
S(t_2|T > t_1) &= \mathbb{P}(T \geq t_2|T > t_1) \\
&= \mathbb{P}(T \geq t_2|T > t_1) \cdot \mathbb{P}(T \geq t_1) \cdot \frac{1}{\mathbb{P}(T \geq t_1)} \\
&= \mathbb{P}(T \geq t_2 \cap T > t_1) \cdot \frac{1}{S(t_1)} \\
&= \mathbb{P}(T \geq t_2) \cdot \frac{1}{S(t_1)} \\
&= \frac{S(t_2)}{S(t_1)}
\end{aligned}$$

Problématique : A partir des observations $(T_i, \delta_i)_{i \in 1..n}$, on cherche à estimer la fonction de survie $S(t)$.

Si les données ne sont pas censurées, la proportion d'individus encore en vie à l'instant t peut être estimée par :

$$\hat{S}_n(t) = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^{n} \mathbb{1}_{T_i > t}$$

Pour ce faire, il suffit de trier les temps d'évènement par ordre croissant et de tracer la courbe en escalier (voir au tableau), avec des sauts de $\frac{1}{n}$.
Exemple d'observations : 1, 3, 4, 5.

Dans le cas des données censurées, la hauteur des sauts n'est plus uniforme. Elle est donnée par l'estimateur de Kaplan-Meier.

Estimateur de Kaplan-Meier

Soit $(t_i)_{i \in 1..n}$ la suite ordonnée des temps d'évènement, alors

$$\hat{S}(t) = \prod_{t_i < t} \left(1 - \frac{d_i}{r_i}\right)$$

avec :
d_i le nombre d'évènements à t_i
r_i le nombre d'individus à risque juste avant t_i

Remarque : C'est l'article de Statistique le plus cité.

$$
\begin{aligned}
S(t_i) &= \mathbb{P}(T > t_i) \\
&= \mathbb{P}(T > t_i | T > t_{i-1}) \cdot \mathbb{P}(T > t_{i-1}) \\
&= (1 - \mathbb{P}(T \leq t_i | T > t_{i-1})) \cdot \mathbb{P}(T > t_{i-1})
\end{aligned}
$$

Or $\mathbb{P}(T \leq t_i | T > t_{i-1})$, c'est la probabilité de mourir dans $]t_{i-1}, t_i]$. On peut l'estimer par le nombre de décès dans cet intervalles divisé par le nombre d'individus à risque, soit $\frac{d_i}{r_i}$.
Et il ne reste plus qu'à dérouler le produit sur tous les temps d'évènements.

Définition

L'erreur standard de l'estimateur de Kaplan-Meier est approchée selon la formule de Greenwood, au temps de décès t_i, par :

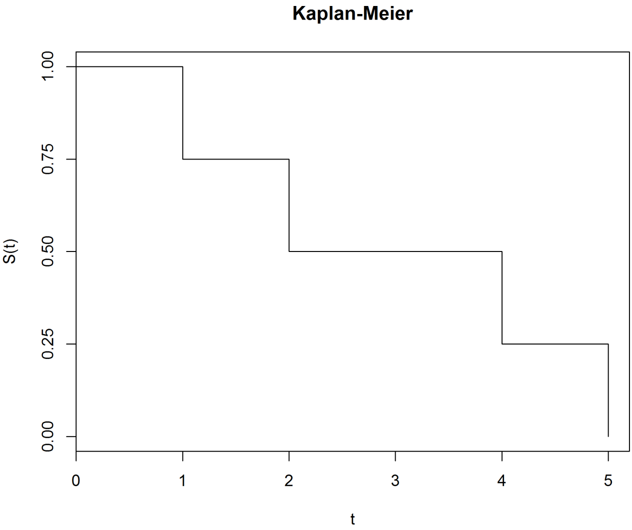
$$\hat{\sigma}\left(\hat{S}(t_i)\right) = \hat{S}(t_i)\sqrt{\sum_{j=1}^{n} \frac{d_j}{r_j(r_j - d_j)}}$$

Exercice

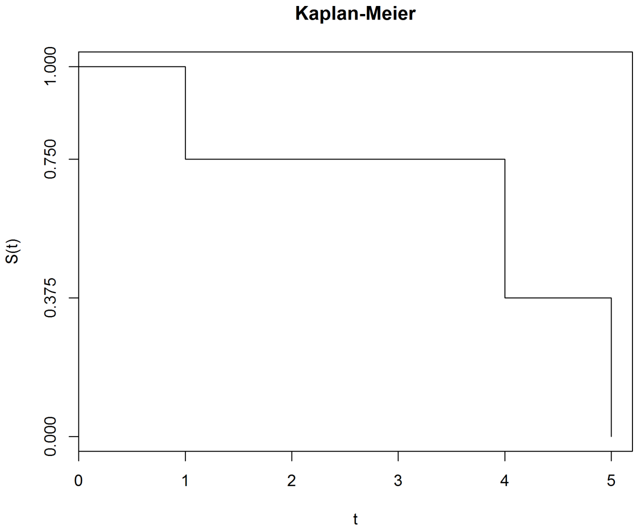
Calculez l'estimateur de Kaplan Meier pour les observations suivantes, où t^+ indique un évènement censuré.

1. $1, 2, 4, 5$
2. $1, 2^+, 4, 5$
3. $1, 2, 3^+, 4, 5$

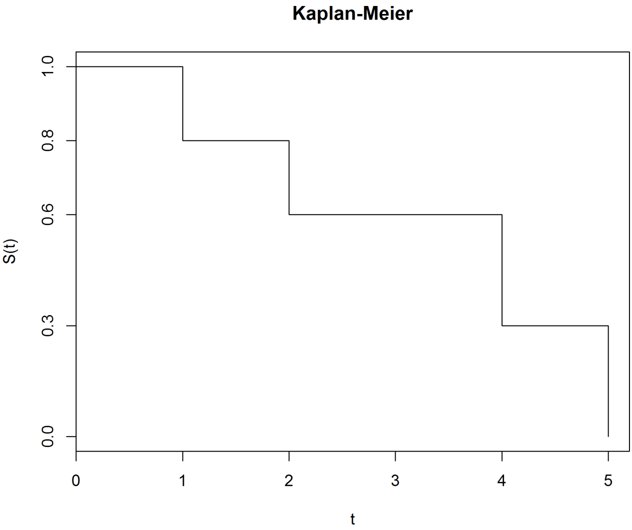
Correction 1 : $1, 2, 4, 5$



Correction 2 : $1, 2^+, 4, 5$



Correction 3 : $1, 2, 3^+, 4, 5$



Freireich (1963) à observé la durée de rémission (en semaines) de patients atteints de leucémie aiguë, traités soit par placebo soit par 6-mercaptopurine (6-MP)

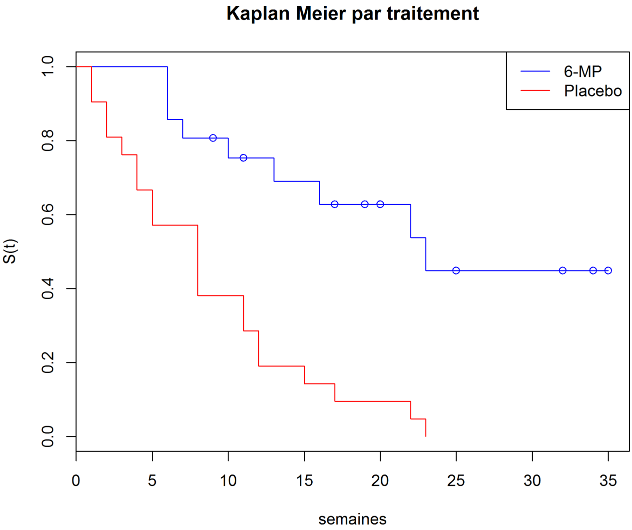
6-MP	6	6	6	6^+	7	9^+	10	10^+	11^+	13	
	16	17^+	19^+	20^+	22	23	25^+	32^+			
	32^+	34^+	35^+								
Placebo	1	1	2	2	3	4	4	5	5	8	8	8
	8	11	11	12	12	15	17	22	23			

Calculez l'estimateur de Kaplan-Meier pour le groupe traité par 6-MP.

Détail des calculs

durée de rémission observées	rechutes observées en la semaine i	sujets en rémission au début de la semaine i	prob. de ne pas rechuter à la semaine i sachant qu'on est en rémission à la semaine $(i-1)$	prob. d'être en rémission à la semaine i
0	0	21	$21/21 = 1$	1
6	3	21	18/21 =0,857	1* 18 /21= 0,857
7	1	17	$16/17 = 0,941$	0,857 * 16/17 =0,807
10	1	15	$14/15 = 0,933$	0,807 * 14/15=0,753
13	1	12	$11/12 = 0,917$	0,753* 11/12= 0,690
16	1	11	$10/11 = 0,909$	0,690*10/11=0,627
22	1	7	$6/7 = 0,857$	0,627*6/7=0,538
23	1	6	$5/6 = 0,833$	0,538*5/6=0,448

Courbes de survie



Estimation du risque cumulé : Breslow

On cherche à estimer le risque cumulé H, défini par :

$$H(t) = \int_0^t \lambda(s)ds$$

Première approche : On utilise la relation $H(t) = -\log(S(t))$.

Définition : Estimateur de Breslow

$$\hat{H}_{Breslow}(t) = -\log(\hat{S}_{KM}(t))$$

Seconde approche : On estime le taux de hasard (ou risque instantané de décès) en t par

$$\hat{\lambda}(t) = \frac{d_i}{r_i}$$

Définition : Estimateur de Nelson-Aalen

$$\hat{H}_{Nelson_Aalen}(t_i) = \sum_{t_j \leq t_i} \frac{d_j}{r_j}$$

Estimateur de la moyenne

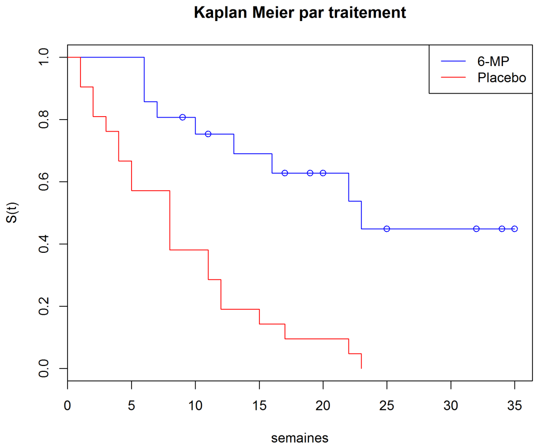
$$\hat{\mathbb{E}}(T) = \int_0^{\infty} \hat{S}_{KM}(t)dt = \sum_{i=1}^{k} \hat{S}_{KM}(t_{i-1})(t_i - t_{i-1})$$

Estimateur d'un quantile

$$\hat{q}_\alpha = \min\{t : 1 - \hat{S}_{KM}(t) \geq \alpha\}$$

Test de comparaison

On souhaite comparer la survie de deux groupes ayant reçu des traitements différents



Notons S_A et S_B les fonctions de survie des groupes A et B. On souhaite tester

$$(H_0) : S_A = S_B \quad contre \quad (H_1) : S_A \neq S_B$$

S'il n'y avait pas de censure, on pourrait utiliser

- Test de Kolmogorov Smirnov (comparaison de lois)
- Test de la somme des rangs
- Test de Mann-Whitney

Notons S_A et S_B les fonctions de survie des groupes A et B. On souhaite tester

$$(H_0) : S_A = S_B \quad contre \quad (H_1) : S_A \neq S_B$$

En présence de censure, on peut utiliser

- Test de Wilcoxon généralisé
- Test du log-rank

Soient $t_1, \cdots, t_k$ les temps de décès ordonnés des deux groupes A et B réunis. On calcule

$$U = \sum_{i=1}^{k} w_i (d_{B,i} - e_{B,i})$$

avec :

- w_i une pondération dépendant du choix du test
- $d_{B,i}$ le nombre d'évènements observés au temps t_i dans le groupe B
- $e_{B,i}$ le nombre d'évènements attendus au temps t_i dans le groupe B sous H_0, voir slide suivante.

- le nombre d'évènements attendus au temps t_i dans le groupe B sous H_0 est :

$$e_{B,i} = \frac{R_{B,i}}{R_{A,i} + R_{B,i}}(d_{A,i} + d_{B,i})$$

- $d_{A,i}, d_{B,i}$ le nombre de décès observés en t_i dans les groupes A et B avec $d_i = d_{A,i} + d_{B,i}$
- $R_{A,i}, R_{B,i}$ le nombre d'individus à risque juste avant t_i dans les groupes A et B avec $R_i = R_{A,i} + R_{B,i}$

Sous H_0, $\mathbb{E}(U) = 0$ et on a :

$$\frac{U}{\sqrt{V(U)}} \xrightarrow[n \to \infty]{\mathcal{L}} \mathcal{N}(0,1)$$

avec

$$V(u) = \sum_{i=1}^{k} w_i^2 d_i \frac{R_i - d_i}{R_i - 1} \frac{R_{A,i} R_{B,i}}{R_i^2}$$

Statistique de test et zone de rejet

La Statistique de Test est donc

$$T_n = \frac{U^2}{V(u)}$$

avec sous H_0

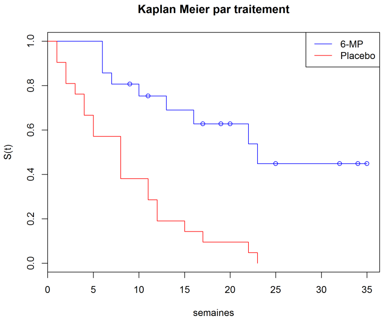
$$T_n \xrightarrow[n\to\infty]{\mathcal{L}} \mathcal{X}^2(1)$$

Notons $t_{n,obs}$ la valeur observée de T_n.
Pour un test de niveau α, on rejette H_0 si la p-value $= \mathbb{P}(T_n > t_{n,obs}) \leq \alpha$

Choix des poids w_i :

- Test du log-rank : $w_i = 1$
- Test de Wilcoxon généralisé (ou Breslow) $w_i = R_i$ (nombre de sujets exposés à t_i. Les décès précoces ont un poids plus important. Utile pour montrer une différence sur les courtes durées de survie.

Application aux données sur la Leucémie



test 1	Khi2	DF	p-value
Log-Rank	16.8	1	0.0000417
Wilcoxon	14.5	1	0.000143

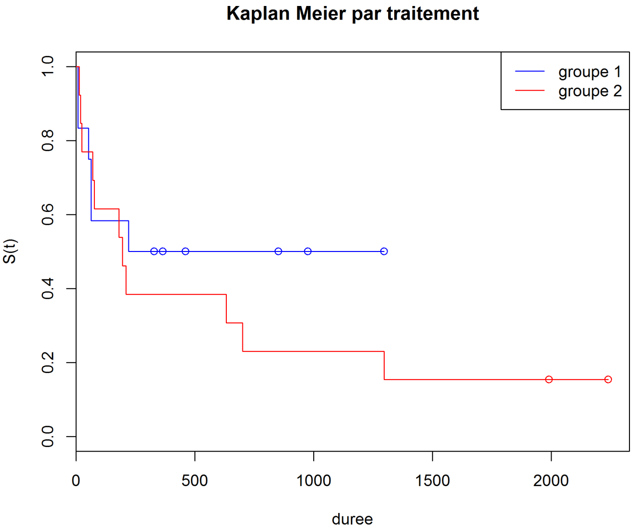
On rejette l'hypothèse H_0. Les deux courbes de survie sont significativement différent au seuil $\alpha = 5\%$. Le traitement 6-MP a un effet positif sur la fonction de survie

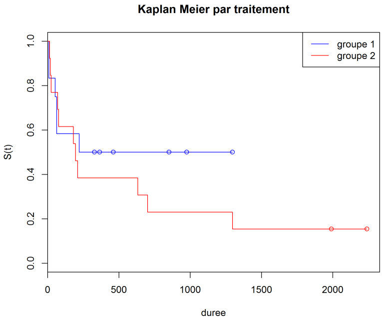
Autre exemple : données de Peto

Durée de survie de deux groupes de patients à qui l'on a administré deux types de traitements. On dispose en plus de la fonction rénale, connue pour influencer la survie.

durée de survie	groupe de traitement	fonction rénale	durée de survie	groupe de traitement	fonction rénale
8	1	A	220	1	N
8	1	N	365*	1	N
13	2	A	632	2	N
18	2	A	700	2	N
23	2	A	852*	1	N
52	1	A	1296	2	N
63	1	A	1296*	1	N
63	1	A	1328*	1	N
70	2	N	1460*	1	N
76	2	N	1976*	1	N
180	2	N	1990*	2	N
195	2	N	2240*	2	N
210	2	N			

Fonction rénale N=normale, A=anormale.


Kaplan Meier par traitement
groupe 1
groupe 2
S(t)
0.0
0.2
0.4
0.6
0.8
1.0
0
500
1000
1500
2000
duree



test 1	Khi2	DF	p-value
Log-Rank	0.8	1	0.383
Wilcoxon	0.2	1	0.692

On ne rejette pas l'hypothèse H_0. Les deux courbes de survie ne sont pas significativement différent au seuil $\alpha = 5\%$. On ne peut pas conclure à un effet du traitement.

L'effet du traitement peut être caché par la fonction rénale.
Problème : comment relier la durée de survie d'un patient à plusieurs facteurs pronostiques ? ex : traitement et fonction rénale.