

Exercícios

Capítulo 5

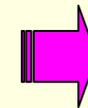
Análise de Sobrevivência
Prof^a Suely Ruiz Giolo

Exercício 1 – Capítulo 5

- Pacientes com ca de ovário tratados na Mayo Clinic
- **Resposta:** tempo em dias até a **morte** 
- **Covariável:** tamanho do tumor (grande ou pequeno)

$$x_1 = \begin{cases} 1 & \text{se tumor grande} \\ 0 & \text{se tumor pequeno} \end{cases}$$

Tumor Grande: $n_1 = 15$
 Tumor Pequeno: $n_2 = 20$



$n = 35$

> `table(cens)`

```
cens
0  1
13 22
```



Percentual de
censura $\approx 37\%$

> `table(cens, tumor)`

```
tumor
cens 0 1
0  4 9
1 16 6
```

Exercício 1 – Capítulo 5

■ **(a)** $\lambda(t | x_1) = \lambda_0(t) \exp(\beta_1 x_1)$
 sendo $x_1 = \begin{cases} 1 & \text{se tumor grande} \\ 0 & \text{se tumor pequeno} \end{cases}$

⇒ $\lambda(t | x_1) = \begin{cases} \lambda_0(t) & \text{se } x_1 = 0 \\ \lambda_0(t) \exp(\beta_1) & \text{se } x_1 = 1 \end{cases}$

■ **(b)** $L(\beta_1) = \prod_{i=1}^{35} \left(\frac{\exp(\beta_1 x_{i1})}{\sum_{j \in R(t_i)} \exp(\beta_1 x_{ij})} \right)^{\delta_i}$ com $\delta_i = \begin{cases} 1 & \text{se falha} \\ 0 & \text{se censura} \end{cases}$

Exercício 1 – Capítulo 5

■ (c) `> fit1<-coxph(Surv(tempos,cens)~factor(tumor),x =T,method="breslow")`
`> summary(fit1)`

	coef	exp(coef)	se(coef)	z	Pr(> z)
factor(tumor)1	-1.1186	0.3267	0.4970	-2.251	0.0244 *

$IC_{95\%}(\beta_1) = -1.1186 \pm 1.96*(0.4970) = (-2.09272; -0.14448)$

	exp(coef)	exp(-coef)	lower.95	upper.95
factor(tumor)1	0.3267	3.061	0.1233	0.8655

■ (d)

	coef	exp(coef)	se(coef)	z	Pr(> z)
factor(tumor)1	-1.1186	0.3267	0.4970	-2.251	0.0244 *

■ (e) `> summary(fit1)`
Score test = 5.51 on 1 df, **p = 0.01889**
`> survdiff(Surv(tempos,cens)~tumor,rho=0)`
Logrank = 5.6 on 1 df **p = 0.0183**

Análise Estatística

- **Análise Exploratória**
- **Ajuste do Modelo de Cox**
 - averiguar pressuposto de RP
 - adequação global do modelo
 - se o modelo estiver bem ajustado



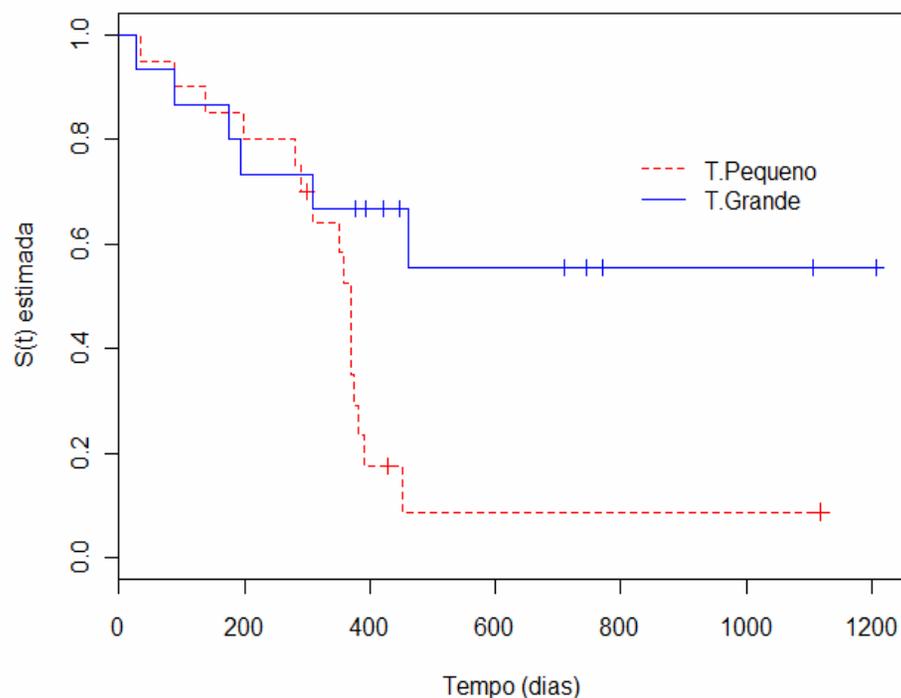
**pode-se interpretar os resultados
e obter conclusões.**

Análise Exploratória

```
> ex1<-read.table("Ex1cap5.txt", h=T)
```

```
> ex1
```

	tempos	cens	tumor
1	28	1	1
2	89	1	1
3	175	1	1
4	195	1	1
5	309	1	1
6	377	0	1
7	393	0	1
8	421	0	1
9	447	0	1
10	462	1	1
11	709	0	1
12	744	0	1
13	770	0	1
14	1106	0	1
15	1206	0	1
16	34	1	0
17	88	1	0
18	137	1	0
19	199	1	0
20	280	1	0
21	291	1	0
22	299	0	0
23	300	0	0
24	309	1	0
25	351	1	0
26	358	1	0
27	369	1	0
28	369	1	0
29	370	1	0
30	375	1	0
31	382	1	0
32	392	1	0
33	429	0	0
34	451	1	0
35	1119	0	0



	tumor	
cens	0	1
0	4	9
1	16	6

$H_0: S_P(t) = S_G(t)$ vs $H_A: S_P(t) \neq S_G(t)$

Logrank: 5.6, g.l.= 1, p = 0.0183

Wilcoxon: 2.7, g.l.= 1, p = 0.0978

Ajuste do Modelo de Cox

```
> fit1<-coxph(Surv(tempos,cens)~factor(tumor), data=ex1,x = T, method="breslow")
> summary(fit1)
```

```
n= 35
```

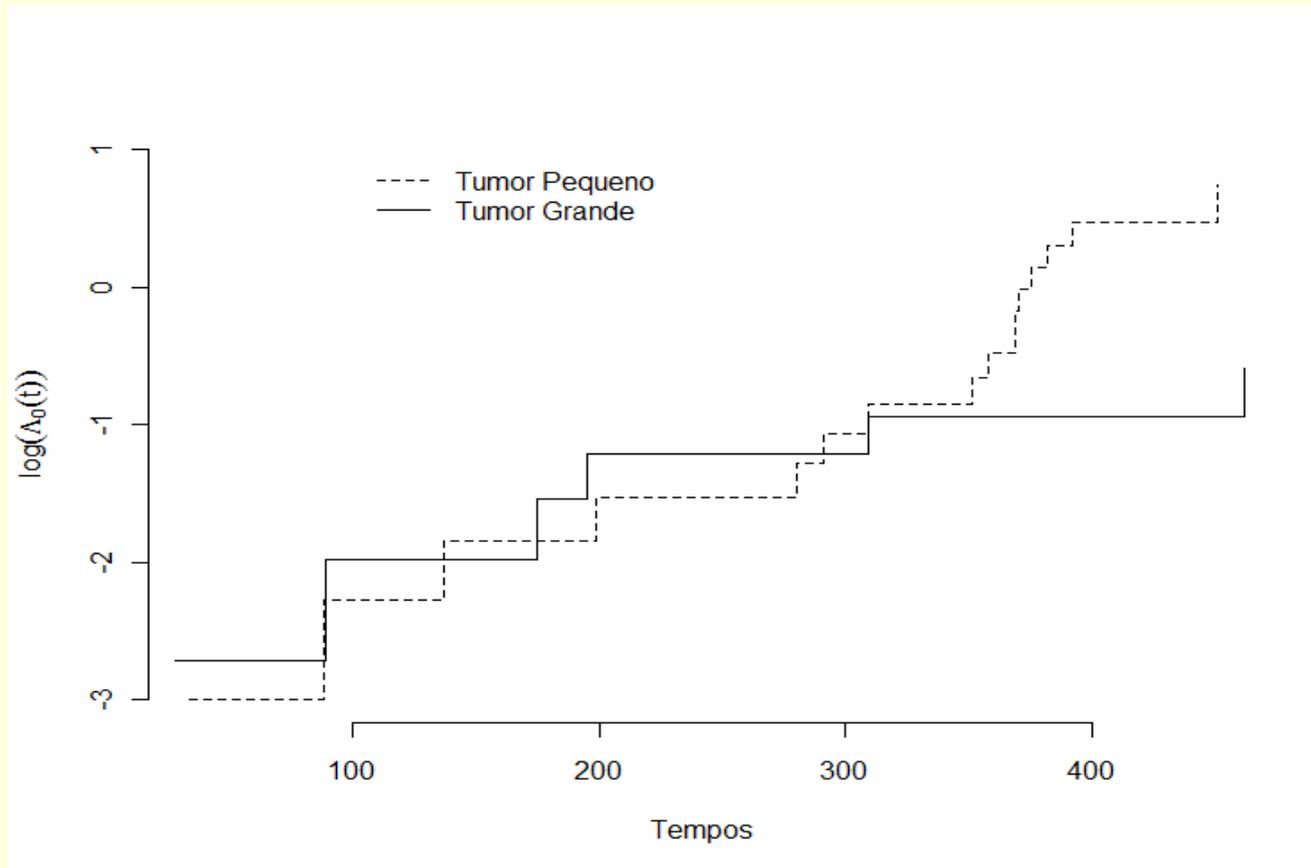
	coef	exp(coef)	se(coef)	z	Pr(> z)
factor(tumor)1	-1.1186	0.3267	0.4970	-2.251	0.0244 *

Signif. codes: 0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1

	exp(coef)	exp(-coef)	lower .95	upper .95
factor(tumor)1	0.3267	3.061	0.1233	0.8655

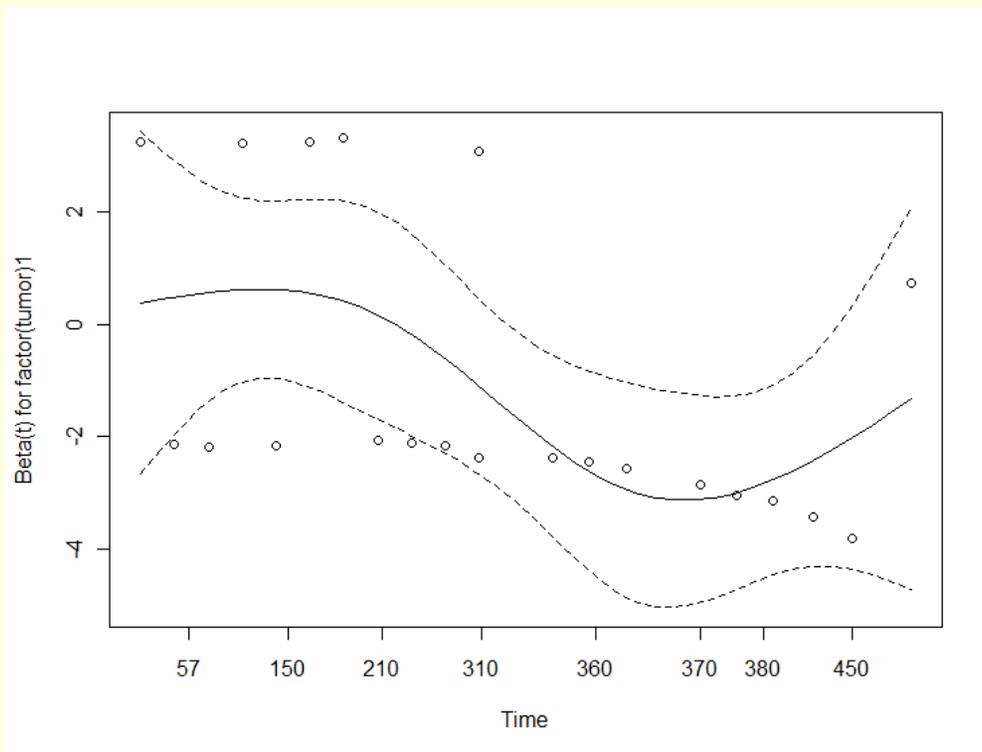
```
Rsquare= 0.151 (max possible= 0.978 )
Likelihood ratio test= 5.73 on 1 df, p=0.01672
Wald test = 5.07 on 1 df, p=0.02441
Score (logrank) test = 5.51 on 1 df, p=0.01889
```

Adequação do Modelo de Cox



Há evidências de que a suposição de RP não é válida.

Adequação do Modelo de Cox

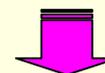


```
> cox.sph(fit1, transform="identity") # g(t) = t
      rho chisq      P
factor(tumor)1 -0.476  5.66 0.0173
```

Suposição RP violada



Modelo de Cox não é adequado para a análise desses dados.



Conclusões podem ser feitas com base na análise não-paramétrica Kaplan-Meier

Exercício 2 – Capítulo 5

- **Estudo** realizado com 26 mulheres com câncer de ovário, que após cirurgia foram submetidas a um de dois tratamentos.

Tratamento 1

Tratamento 2

$n_1 = 13$

$n_2 = 13$

- **Resposta:** tempo em dias até a morte.
- **Covariáveis:** {
 - Tratamento pós-cirúrgico (1 ou 2)
 - Idade (em anos)
 - Resíduo da doença: 1 (c.rem) ou 2 (p.rem)
 - Status no início estudo: 1 (boa) ou 2 (ruim)

Exercício 2 – Capítulo 5

	pac	tempo	cens	trat	idade	res	status
1	1	156	1	1	66	2	2
2	2	1040	0	1	38	2	2
3	3	59	1	1	72	2	1
4	4	421	0	2	53	2	1
5	5	329	1	1	43	2	1
6	6	769	0	2	59	2	2
7	7	365	1	2	64	2	1
8	8	770	0	2	57	2	1
9	9	1227	0	2	59	1	2
10	10	268	1	1	74	2	2
11	11	475	1	2	59	2	2
12	12	1129	0	2	53	1	1
13	13	464	1	2	56	2	2
14	14	1206	0	2	44	2	1
15	15	638	1	1	56	1	2
16	16	563	1	2	55	1	2
17	17	1106	0	1	44	1	1
18	18	431	1	1	50	2	1
19	19	855	0	1	43	1	2
20	20	803	0	1	39	1	1
21	21	115	1	1	74	2	1
22	22	744	0	2	50	1	1
23	23	477	0	1	64	2	1
24	24	448	0	1	56	1	2
25	25	353	1	2	63	1	2
26	26	377	0	2	58	1	1

```
> table(cens)
cens
0  1
14 12
```

```
> table(cens, trat)
      trat
cens 1 2
0  6  8
1  7  5
```

```
> table(cens, res)
      res
cens 1 2
0  8  6
1  3  9
```

```
> table(cens, status)
      status
cens 1 2
0  9  5
1  5  7
```

```
> summary(idade[trat==1])
```

Min.	1st Qu.	Median	Mean	3rd Qu.	Max.
38.00	43.00	56.00	55.31	66.00	74.00

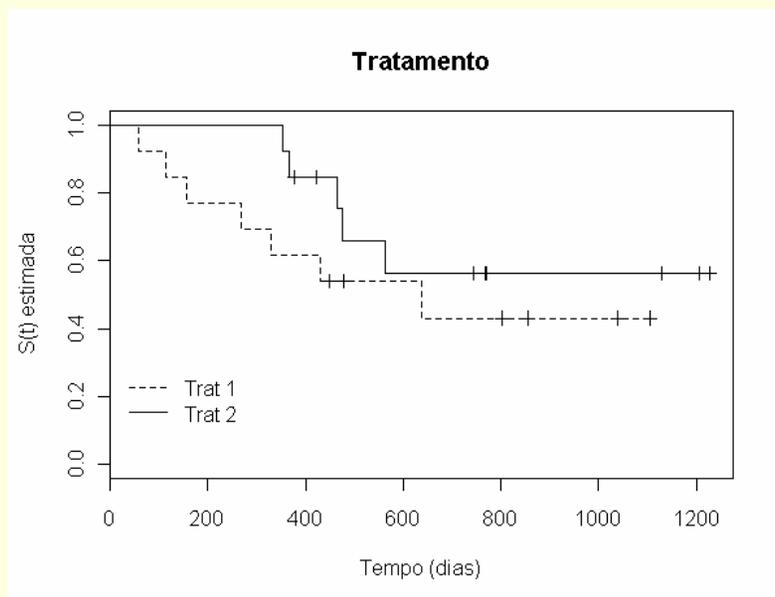
```
> summary(idade[trat==2])
```

Min.	1st Qu.	Median	Mean	3rd Qu.	Max.
44.00	53.00	57.00	56.15	59.00	64.00

- ▶ **Tamanho amostral:** $n = 26$
- ▶ **Relativo ao tamanho amostral tem-se um percentual elevado de censura:** $14/26 \approx 54\%$

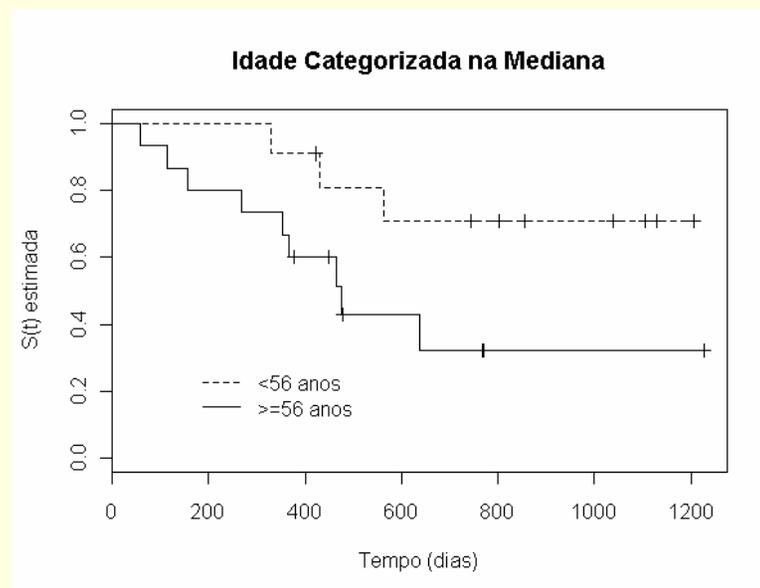
Exercício 2 – Capítulo 5

■ Análise exploratória



Logrank: Chisq= 1.1, gl =1, p= 0.303

Wilcoxon: Chisq= 1.7, gl =1, p= 0.194

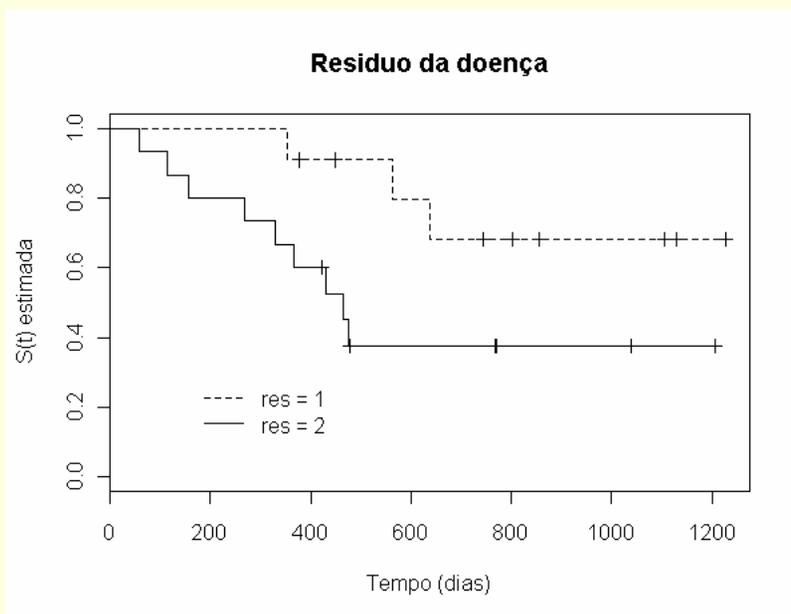


Logrank: Chisq= 3.5, gl =1, p= 0,067

Wilcoxon: Chisq= 3.6, gl =1, p= 0.059

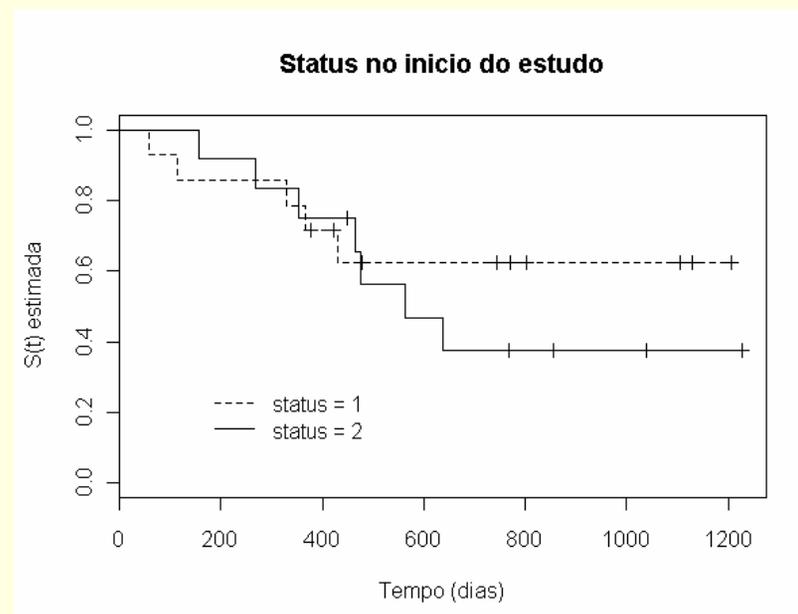


Exercício 2 – Capítulo 5



Logrank: Chisq= 3.6, gl =1, p= 0,057

Wilcoxon: Chisq= 4.3, gl =1, p= 0.038



Logrank: Chisq= 0.5, gl =1, p= 0,494

Wilcoxon: Chisq= 0.2, gl =1, p= 0.693

Exercício 2 – Capítulo 5

■ Modelo de Cox - Seleção de variáveis

Teste de Wald

	coef	exp(coef)	se(coef)	z	Pr(> z)	
factor(trat)2	-0.90905	0.40291	0.65384	-1.390	0.16443	
idade	0.12406	1.13208	0.04666	2.659	0.00785	**
factor(res)2	0.83392	2.30234	0.79029	1.055	0.29133	
factor(status)2	0.38001	1.46229	0.64404	0.590	0.55516	

	coef	exp(coef)	se(coef)	z	Pr(> z)	
factor(trat)2	-0.83697	0.43302	0.64005	-1.308	0.19099	
idade	0.12775	1.13627	0.04723	2.705	0.00684	**
factor(res)2	0.68609	1.98593	0.76021	0.902	0.36680	

	coef	exp(coef)	se(coef)	z	Pr(> z)	
factor(trat)2	-0.79593	0.45116	0.63294	-1.258	0.20857	
idade	0.14657	1.15786	0.04585	3.196	0.00139	**

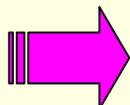
	coef	exp(coef)	se(coef)	z	Pr(> z)	
idade	0.16115	1.17487	0.04945	3.259	0.00112	**



Exercício 2 – Capítulo 5

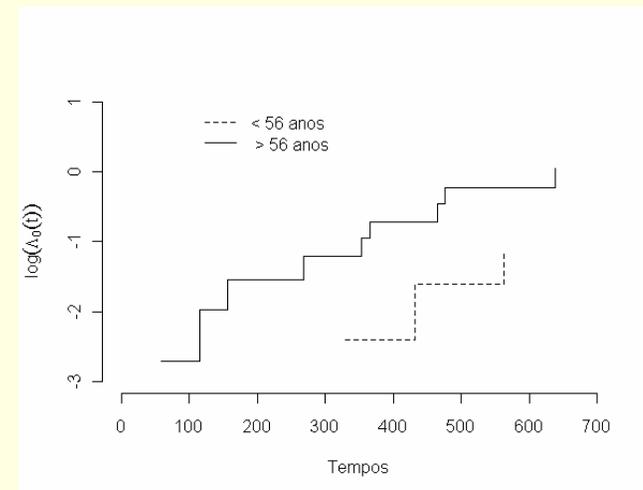
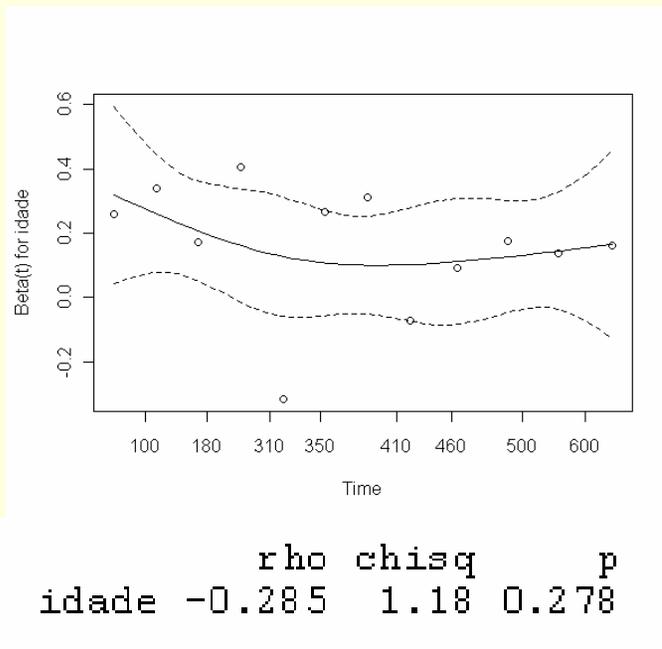
Collet (1994)

Passos	Modelo	-2log L(.)	TRV	p-valor
Passo 1	Nulo	69.96988	-	-
	Trat	68.91843	1.0514	0.3052
	Idade	55.70321	14.2667	0.00016
	Res	66.21052	3.7593	0.0525
	Status	69.50107	0.4688	0.4935
Passo 2	Idade + Res	54.98197	-	-
	Idade	55.70321	0.7212	0.3957
	Res	66.21052	11.2285	0.0008
Passo 3	Idade			
.....			
Passo Final	Idade	55.70321		



Exercício 2 – Capítulo 5

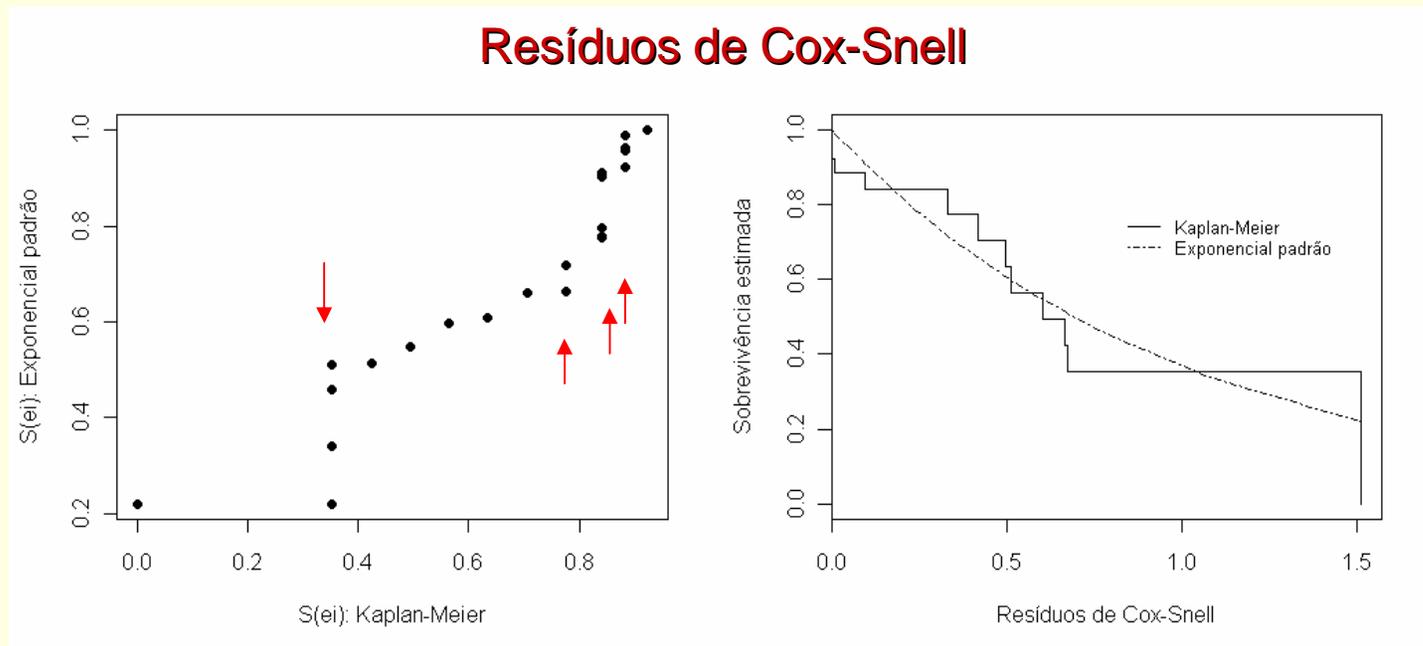
■ Adequação do Modelo de Cox Ajustado



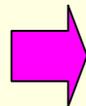
Não há evidências de violação da suposição de riscos (ou taxas de falha) proporcionais.

Exercício 2 – Capítulo 5

■ Adequação do Modelo de Cox Ajustado



```
> table(cens)
 0  1
14 12
```



≈ 54% de censuras, o que produz impacto razoável na adequação do modelo ajustado aos dados.

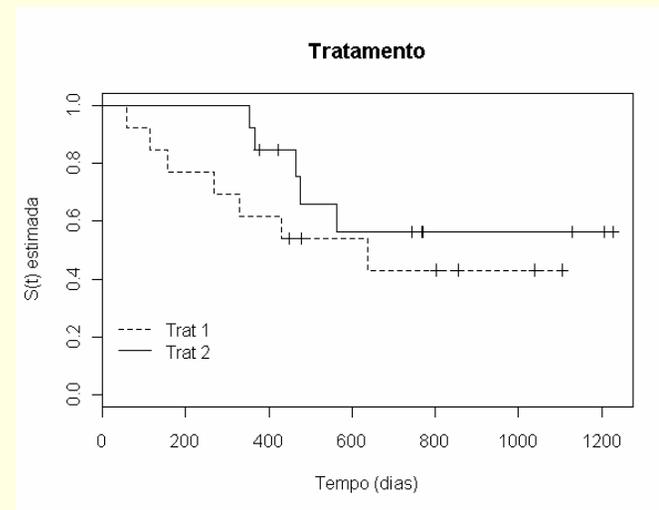
Exercício 2 – Capítulo 5

- As curvas de sobrevivência estimadas pelo método de Kaplan-Meier para a amostra disponível ($n = 26$ pacientes), **sugerem** que o **tratamento 2** estaria produzindo **resultados um pouco superiores** ao do **tratamento 1**, em termos do tempo de sobrevida das pacientes, em particular nos primeiros 400 dias.

- Este fato, inclusive, pode ser observado ao se comparar:

Logrank: $\text{Chisq} = 1.1$, $p = 0.303$

Wilcoxon: $\text{Chisq} = 1.7$, $p = 0.194$



Exercício 2 – Capítulo 5

- Contudo, com base nos **testes não-paramétricos** realizados e no **modelo de Cox ajustado**, não foram encontradas evidências de que a diferença sugerida entre os dois tratamentos seja estatisticamente significativa. Em outras palavras,

a covariável tratamento não apresentou evidências estatísticas de efeito significativo na amostra avaliada.



- **Esta conclusão** deve, contudo, ser considerada com **cautela** e, também, como sendo **não conclusiva**, uma vez que relativo ao tamanho amostral disponível foi observado um **percentual elevado de censuras**.

Exercício 2 – Capítulo 5

- Sendo assim, é recomendável a **continuidade desse estudo** para que possa ser realizada uma avaliação mais **precisa** e **conclusiva** à respeito dos tratamentos e demais covariáveis.
- **Algumas sugestões:**
 - a) que as pacientes sejam, se possível, acompanhadas por um **período mais longo** a fim de se tentar obter uma redução do % de censuras, bem como avaliar se este foi, ou não, resultado de um período insuficiente de acompanhamento das pacientes.
 - b) que sejam consideradas, se possível, **mais pacientes** no estudo, viabilizando que testes e modelos sejam utilizados de forma mais adequada (teoria assintótica).

Exercício 2 – Capítulo 5

- **Probabilidade** de uma paciente com 45 anos, res = 1, status = 2 e submetida ao tratamento 2, **sobreviver aos 2 primeiros anos = 730 dias.**
- No modelo de Cox $\Rightarrow S(t | \mathbf{x}) = [S_0(t)]^{\exp(\mathbf{x}'\beta)}$

```
> Ht<-basehaz(fit1,centered=F)
> tempos<-Ht$time
> H0<-Ht$hazard
> S0<- exp(-H0)
> round(cbind(tempos, S0,H0),digits=5)
      tempos      S0      H0
[1,]      59 1.00000 0e+00
[2,]     115 1.00000 0e+00
[3,]     156 0.99999 1e-05
[4,]     268 0.99999 1e-05
[5,]     329 0.99999 1e-05
[6,]     353 0.99998 2e-05
[7,]     365 0.99998 2e-05
[8,]     431 0.99997 3e-05
[9,]     464 0.99996 4e-05
[10,]    475 0.99995 5e-05
[11,]    563 0.99993 7e-05
[12,]    638 0.99992 8e-05
```

em $t = 730$ e $x_1 = 45$ anos de idade:



$$\begin{aligned} \widehat{S}(t | x_1) &= (0.99992)^{\exp(0.16115 \cdot 45)} \\ &= 0.893 \end{aligned}$$

Exercício 3 – Capítulo 5

- **n = 28 cães** com leishmaniose observando tempo até morte (meses)
5 grupos: tratamentos A, B, C, D e controle

```

tempos cens grupos
1      1      1    A2
2      4      1    A2
3      5      1    A2
4      6      1    A2
5      7      0    A2
6      7      0    A2
7      3      1     B
8      5      1     B
9      5      0     B
10     5      0     B
11     6      0     B
12     1      1     C
13     3      1     C
14     4      0     C
15     7      1     C
16     7      1     C
17     7      0     C
18     3      1     D
19     5      0     D
20     7      1     D
21     7      0     D
22     7      0     D
23     3      1    A1
24     5      1    A1
25     5      1    A1
26     7      0    A1
27     7      0    A1
28     7      0    A1

```

```

> fit1<-coxph(Surv(tempos,cens)~factor(grupos), data=ex3, x = T, method="breslow")
> summary(fit1)

```

	coef	exp(coef)	se(coef)	z	Pr(> z)
factor(grupos)A2	0.4784	1.6134	0.7646	0.626	0.532
factor(grupos)B	0.1001	1.1052	0.9263	0.108	0.914
factor(grupos)C	0.4705	1.6008	0.7656	0.615	0.539
factor(grupos)D	-0.2660	0.7664	0.9132	-0.291	0.771

Rsquare= 0.042 (max possible= 0.958)
 Likelihood ratio test= 1.21 on 4 df, p=0.877
 Wald test = 1.16 on 4 df, p=0.8848
 Score (logrank) test = 1.2 on 4 df, **p=0.8789**

N.S.

N.S.

↑
score ≈ logrank

Com base na amostra avaliada, não foram encontradas evidências de diferenças entre os grupos.