

# ANÁLISE DE SOBREVIVÊNCIA APLICADA

Introdução e Técnicas Não-Paramétricas - Caps 1 e 2

Enrico A. Colosimo/UFMG

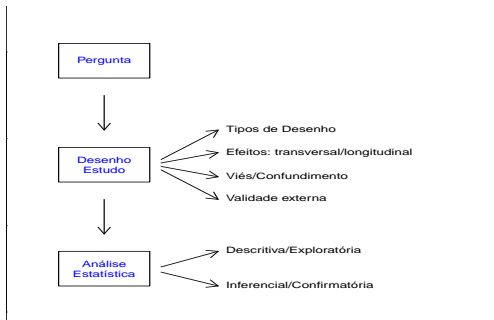
<http://www.est.ufmg.br/~enricoc>

Depto. Estatística - ICEx - UFMG

## Análise de Sobrevivência??

- Para que?
- Porque?

# Pesquisa Científica



## Pesquisa Científica

- 1 Pergunta de Interesse;
- 2 Desenho do Estudo/Coleta dos Dados/Observar;
- 3 Análise Estatística: Modelar/Predizer;
  - Conhecer o Banco de Dados;
  - Análise Descritiva (cada variável separadamente);
  - Análise Bivariada (resposta vs cada covariável);
  - Modelo de Regressão (paramétrico ou não-paramétrico);
  - Inferência: Clássica ou Bayesiana;
  - Resposta da Pergunta/Interpretação dos Resultados.

## Pergunta de Interesse

- Comparação de Grupos.
- Identificação de Fatores de Risco ou Prognóstico.
- Estimação/Predição.

## Dados de Hepatite (Gregory et al., 1976)

- Pacientes com Hepatite Viral Aguda;
- Objetivo: investigar o efeito da terapia com esteróide;
- Estudo Clínico Aleatorizado;
- Vinte e nove pacientes com hepatite foram aleatorizados para receber placebo ou o tratamento com esteróide.
- Cada paciente foi acompanhado por 16 semanas ou até a morte (evento de interesse) ou até a perda de acompanhamento.

## Changes in Waist Circumference and Mortality in Middle-Aged Men and Women

Tina Landsvig Berentzen<sup>1\*</sup>, Marianne Uhre Jakobsen<sup>2,3</sup>, Jytte Halkjaer<sup>4</sup>, Anne Tjønneland<sup>4</sup>, Kim Overvad<sup>2,3</sup>, Thorkild I. A. Sørensen<sup>1</sup>

**1**Institute for Preventive Medicine, Copenhagen University Hospital, Centre for Health and Society, Copenhagen, Denmark, **2**Department of Cardiology, Center for Cardiovascular Research, Aalborg Hospital, Aarhus University Hospital, Aalborg, Denmark, **3**Department of Epidemiology, School of Public Health, Aarhus University Aarhus, Denmark, **4**The Danish Cancer Society, Institute of Cancer Epidemiology, Copenhagen, Denmark

### Abstract

**Background:** Waist circumference (WC) adjusted for body mass index (BMI) is positively associated with mortality, but the association with changes in WC is less clear. We investigated the association between changes in WC and mortality in middle-aged men and women, and evaluated the influence from concurrent changes in BMI.

**Methodology/Principal Findings:** Data on 26,625 healthy men and women from the Danish Diet, Cancer and Health study was analyzed. WC and BMI were assessed in 1993–97 and in 1999–02. Information on mortality was obtained by linkage to the Danish central Person Register. Hazard ratios (HR) were estimated with Cox regression models. During 6.7 years of follow-up, 568 and 361 deaths occurred among men and women, respectively. Changes in WC were positively associated with mortality (HR per 5 cm for the sexes combined = 1.09 (1.02;1.16) with adjustment for covariates, baseline WC, BMI and changes in BMI), whereas changes in BMI were inversely associated with mortality (HR per kg/m<sup>2</sup> for the sexes combined = 0.91 (0.86, 0.97) with adjustment for covariates, baseline WC, BMI and changes in WC). Associations between changes in WC and mortality were not notably different in sub-groups stratified according to changes in BMI, baseline WC or when smokers or deaths occurring within the first years of follow-up were excluded.

**Conclusions/Significance:** Changes in WC were positively associated with mortality in healthy middle-aged men and women throughout the range of concurrent changes in BMI. These findings suggest a need for development of prevention and treatment strategies targeted against redistribution of fat mass towards the abdominal region.

**Citation:** Berentzen TL, Jakobsen MU, Halkjaer J, Tjønneland A, Overvad K, et al. (2010) Changes in Waist Circumference and Mortality in Middle-Aged Men and Women. PLoS ONE 5(9): e13097. doi:10.1371/journal.pone.0013097

**Editors:** Jeffrey M. Gimble, Pennington Biomedical Research Center, United States of America

**Received:** July 26, 2010; **Accepted:** September 2, 2010; **Published:** September 30, 2010

**Copyright:** © 2010 Berentzen et al. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

**Funding:** This work is part of the project Hepatic and Adipose Tissue and Functions in the Metabolic Syndrome (HEPADIP; www.hepadip.org), which is supported by the European Commission as an Integrated Project under the 6th Framework Programme (contract LSHM-CT-2005-018734), and part of the research program of the Danish Obesity Research Centre (DanORC; www.danorc.dk), which is supported by the Danish Council for Strategic Research (contract 210166-0005). Funding was also obtained from The Danish Graduate School in Public Health, Institute of Public Health, University of Copenhagen. The funders had no role in study design, data collection and analysis, decision to publish, or preparation of the manuscript.

**Competing Interests:** The authors have declared that no competing interests exist.

\* E-mail: tlb@pm.regionh.dk

# Modelo de Predição

## Framingham Risk Score Calculator for Coronary Heart Disease

This **Framingham risk score calculator** estimates the 10-year coronary heart disease risk of any person based on certain criteria like gender, age, cholesterol and systolic pressure. You can discover more about this heart disease scoring system and about all the cardiovascular risk factors involved below the form.

Gender:\*

Select ▼

Age:\*

Total cholesterol (mg/dL):\*

HDL cholesterol (mg/dL):\*

Under hypertension treatment?

Select ▼

Systolic blood pressure (mmHg):\*

Smoker?

Select ▼

Calculate

The Patient Age is required!The Total cholesterol in mg/dL is required!The HDL cholesterol in mg/dL is required!The Systolic blood pressure in mmHg is required!

**The 10-year cardiovascular risk for coronary heart disease (CHD) is 5%.**

**Disclaimer:** This tool should NOT be considered as a substitute for any professional medical service, NOR as a substitute for clinical judgement.

<https://www.thecalculator.co/health/Framingham-Risk-Score-Calculator-for-Coronary-Heart-Disease-745.html>



## Desenho do Estudo

- 1 Tipos de Desenho de Estudo.
- 2 Efeito Transversal vs Longitudinal.
- 3 Confundimento e Viés.
- 4 Validação (externa) do Estudo.

## Perguntas Relevantes

- Os grupos são comparáveis?
- As variáveis de confusão foram medidas/controladas?
- É possível alocar tratamento às unidades amostrais de forma aleatória?
- Os erros de medição podem ser medidos e controlados?
- As perdas (dados perdidos) podem viciar os resultados?
- Podemos estender os resultados para outros estudos?

## Tipos de Estudos

- 1 Estudos Transversais
- 2 Estudos Longitudinais
  - Observacionais;
    - Coorte (prospectivo ou histórico);
    - Caso-controle (retrospectivo);
  - Experimentais: Ensaio Clínico.

### Análise de Sobrevivência: LONGITUDINAL

- Coorte (observacional);
- Clínico Aleatorizado (experimental).

Na área industrial:

- Teste de campo/laboratório;
- Teste de vida acelerado;
- Teste de degradação.

- Características Básicas
  - Estudos observacionais;
  - Grupos de comparação (braços da coorte): usualmente definido pela presença ou não da covariável de interesse;
  - Podem ser prospectivos (forma mais comum) ou retrospectivo/histórico.

- Características Básicas
  - Presença de grupos de comparação.
  - Estudos experimentais. Isto é, a intervenção do investigador consiste em aleatorizar indivíduo ao grupo;
  - Vantagem: controla por fatores de confusão medidos e **não medidos**.

# Viés??

- O que é viés?
- Como surge?
- Como podemos removê-lo?

## Viés na coleta de dados

- 1 Desvio da verdade por defeito no delineamento ou na condução de um estudo.
- 2 Erro sistemático no delineamento, condução e análise de um estudo resultando em erro na estimativa da magnitude da associação entre covariáveis e a resposta de interesse.

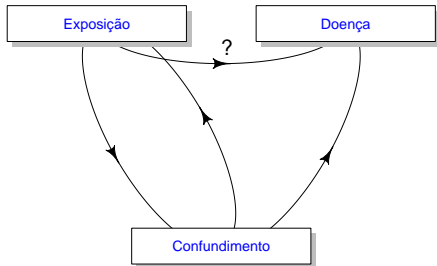


## Fontes de Viés

- 1 Fatores de confusão.
- 2 Viés de Seleção: alocação das unidades de análise privilegia subgrupos com probabilidade diferenciada de apresentar a resposta. Exemplo: Perda de acompanhamento em estudos longitudinais.
- 3 Viés de Informação: erro sistemático na classificação/medição das variáveis sob estudo.
- 4 Etc.

## Fator de Confusão

Definição: Um terceiro fator que está associado tanto com a exposição/covariável quanto com a resposta/doença, mas não se encontra no elo causal entre eles.



## Fator de Confusão

- Duas condições para caracterizar um fator de confusão:
  - Ser associado com a covariável/exposição sem ser sua consequência.
  - Estar associado com o resposta/desfecho independente da exposição.

## Confundimento: Exemplos

- Idade na associação entre fumo e câncer de pulmão.
- Fumo na associação entre café e câncer de pulmão.
- (contra-exemplo: no elo causal?) Colesterol na associação entre dieta e infarto.

## Validação do Estudo

- Validade Interna: sujeito a confundimento e viés;
- Validade Externa: representatividade da amostra.

Sujeito a critérios de inclusão e exclusão do estudo.

## Validade do Estudo/Amostra

- 1 Critério de inclusão e exclusão restritivo  $\implies$  população pequena
  - Validade Interna: aumenta;
  - Validade Externa: diminui.
- 2 Critério de inclusão e exclusão flexível  $\implies$  população grande
  - Validade Interna: diminui.
  - Validade Externa: aumenta.

## 1 Resposta

- Contínua  $\implies$  Análise de Sobrevivência (presença de censura);
- Categórica, Discreta.

## 2 Covariáveis

- Contínua ou categórica.

## Exemplo: Leucemia e Mortalidade

- Pacientes com Leucemia (Feigl e Zelen, 1965).
- Livro: Cox e Snell (1981, Applied Statistics: Principles and Examples.), p. 148.
- $Y$ : tempo do diagnóstico da leucemia até a morte (em semanas).
- única covariável  $X$ :  $\log_{10}$ (contagem de células brancas no diagnóstico).
- Objetivo: descrever a (possível) relação entre  $Y$  e  $X$ .

Analise estes dados utilizando o seu conhecimento de estatística (regressão linear/inferência).



## Exemplo: Leucemia e Mortalidade

```
#
# Dados sem Censura
# Leucemia (Feigl e Zelen, 1965)
# Livro: Cox e Snell (1981), p. 148
# Y: tempo do diagnóstico até a morte (em semanas)
# X: log10(contagem de células brancas no diagnóstico)
# n=17
# Objetivo: descrever a relação entre Y e X
#=====
#
y<-c(65,156,100,134,16,108,121,4,39,143,56,26,22,1,1,5,65)
x<-c(3.36,2.88,3.63,3.41,3.78,4.02,4,4.23,3.73,3.85,
3.97,4.51,4.54,5,5,4.72,5)
plot(x,y,xlab="log10 leucócitos", ylab="tempo até a morte")
```

## Exemplo: Leucemia e Mortalidade

- Modelo 1 - linear-normal

$$E[Y] = \beta_0 + \beta_1 X$$

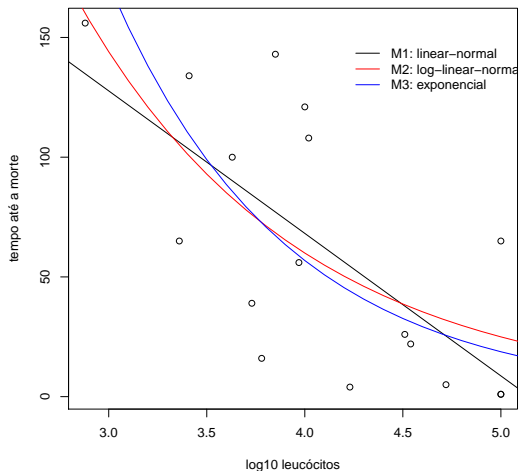
- Modelo 2 - log-linear - normal

$$\log E[Y] = \beta_0 + \beta_1 X$$

- Modelo 3 - log-linear-exponencial

$$E[Y] = \exp(\beta_0 + \beta_1 X)$$

## Exemplo: Leucemia e Mortalidade



BIC (menor melhor): M1:180,8; M2:180,9; e M3:173,5.

## ANÁLISE DE SOBREVIVÊNCIA: CARACTERÍSTICAS

- ▶ **Resposta:** tempo até a ocorrência de um evento de interesse;
  - tempo inicial (linha de base);
  - escala de medida;
  - definição do evento.
  
- ▶ **Presença de Censura.**

## TIPOS DE CENSURA e TRUNCAMENTO

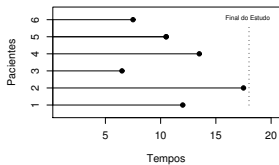
- Censura à direita: Típica
- Censura à esquerda: tempo registrado maior que o tempo de falha.
- Censura Intervalar: o evento ocorreu em um intervalo.

TRUNCAMENTOS: condição que exclui certos indivíduos do estudo.

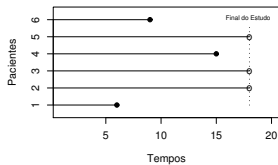
- Truncamento à Esquerda.
- Truncamento à Direita

# Censura à Direita

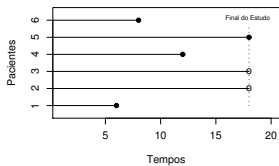
(a) Dados completos



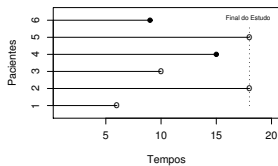
(b) Dados com censura tipo I



(c) Dados com censura tipo II



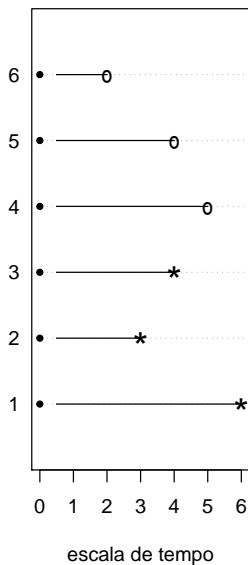
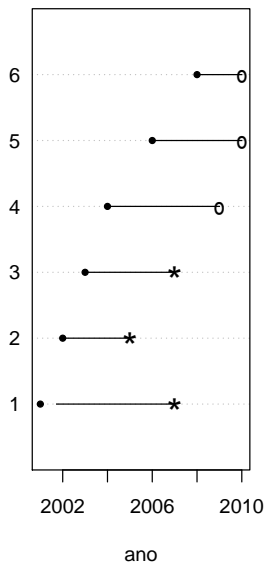
(d) Dados com censura aleatória



## Escala de Tempo

- Tempo de duração: típica.
- Idade.
- Calendário.
- Carga (engenharia).

## Escala de Tempo Típica





## EXEMPLOS

- tempo do diagnóstico da doença até a morte do paciente ou da sua cura;
- tempo até a recorrência de crimes ou prisões;
- tempo até a ocorrência do primeiro sinistro em uma empresa de seguros;
- mudança de empregos, promoções ou aposentadorias;
- mortalidade infantil, casamento, separações ou migrações;
- tempo até a quebra/falha de um componente elétrico.

## ORIGINAL ARTICLE

## Clopidogrel with Aspirin in Acute Minor Stroke or Transient Ischemic Attack

Yongjun Wang, M.D., Yilong Wang, M.D., Ph.D., Xingquan Zhao, M.D., Ph.D., Liping Liu, M.D., Ph.D., David Wang, D.O., F.A.H.A., F.A.A.N., Chunxue Wang, M.D., Ph.D., Chen Wang, M.D., Hao Li, Ph.D., Xia Meng, M.D., Ph.D., Liyang Cui, M.D., Ph.D., Jianping Jia, M.D., Ph.D., Qiang Dong, M.D., Ph.D., Anding Xu, M.D., Ph.D., Jinsheng Zeng, M.D., Ph.D., Yansheng Li, M.D., Ph.D., Zhimin Wang, M.D., Haiqin Xia, M.D., and S. Claiborne Johnston, M.D., Ph.D., for the CHANCE Investigators\*

## ABSTRACT

## BACKGROUND

Stroke is common during the first few weeks after a transient ischemic attack (TIA) or minor ischemic stroke. Combination therapy with clopidogrel and aspirin may provide greater protection against subsequent stroke than aspirin alone.

## METHODS

In a randomized, double-blind, placebo-controlled trial conducted at 114 centers in China, we randomly assigned 5170 patients within 24 hours after the onset of minor ischemic stroke or high-risk TIA to combination therapy with clopidogrel and aspirin (clopidogrel at an initial dose of 300 mg, followed by 75 mg per day for 90 days, plus aspirin at a dose of 75 mg per day for the first 21 days) or to placebo plus aspirin (75 mg per day for 90 days). All participants received open-label aspirin at a clinician-determined dose of 75 to 300 mg on day 1. The primary outcome was stroke (ischemic or hemorrhagic) during 90 days of follow-up in an **intention-to-treat analysis**. Treatment differences were assessed with the use of a Cox proportional-hazards model, with study center as a random effect.

## RESULTS

Stroke occurred in 8.2% of patients in the clopidogrel–aspirin group, as compared with 11.7% of those in the aspirin group (hazard ratio, 0.68; 95% confidence interval, 0.57 to 0.81;  $P < 0.001$ ). Moderate or severe hemorrhage occurred in seven patients (0.3%) in the clopidogrel–aspirin group and in eight (0.3%) in the aspirin group ( $P = 0.73$ ); the rate of hemorrhagic stroke was 0.3% in each group.

## CONCLUSIONS

Among patients with **TIA or minor stroke** who can be treated **within 24 hours** after the onset of symptoms, the combination of clopidogrel and aspirin is superior to aspirin alone for reducing the risk of stroke in the first 90 days and does not increase the risk of hemorrhage. (Funded by the Ministry of Science and Technology of the People's Republic of China; CHANCE ClinicalTrials.gov number, NCT00979589.)

## Dados de Hepatite (Gregory et al., 1976)

- Pacientes com Hepatite Viral Aguda;
- Objetivo: investigar o efeito da terapia com esteróide;
- Estudo Clínico Aleatorizado;
- Vinte e nove pacientes com esta doença foram aleatorizados para receber um placebo ou o tratamento com esteróide.
- Cada paciente foi acompanhado por 16 semanas ou até a morte (evento de interesse) ou até a perda de acompanhamento.

## Dados de Hepatite (Gregory et al., 1976)

- Os tempos de sobrevivência observados, em semanas, para os dois grupos (+ indica censura).

Grupo	Tempo de sobrevivência em semanas
Controle	1+, 2+, 3, 3, 3+, 5+, 5+, 16+, 16+, 16+, 16+, 16+, 16+, 16+, 16+
Esteróide	1, 1, 1, 1+, 4+, 5, 7, 8, 10, 10+, 12+, 16+, 16+, 16+

## Representação Probabilística do Mecanismo de Censura Aleatória

- $T$ : Tempo de Falha;
- $C$ : Tempo de Censura;
- $T$  e  $C$  independentes (mecanismo não-informativo);
- Os valores observados são:

$$t = \min(T, C)$$

e

$$\delta = \begin{cases} 1, & T \leq C \\ 0, & T > C. \end{cases}$$

## ESPECIFICAÇÃO DA RESPOSTA $T$

- Função de Sobrevivência

$$S(t) = P(T \geq t)$$

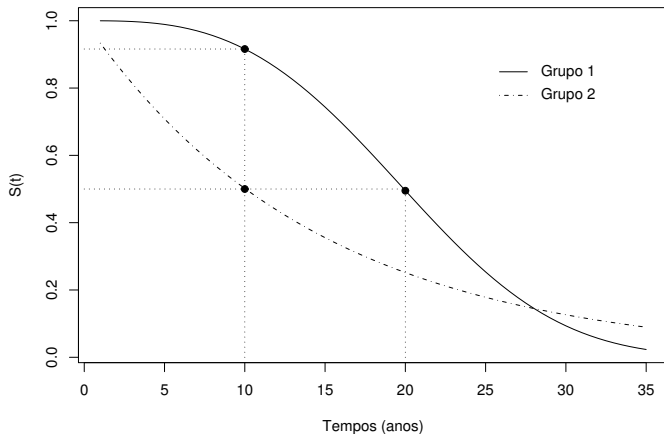
- Função de Taxa de Falha

$$\lambda(t) = \lim_{\Delta t \rightarrow 0} \frac{P(t \leq T < t + \Delta t / T \geq t)}{\Delta t}$$

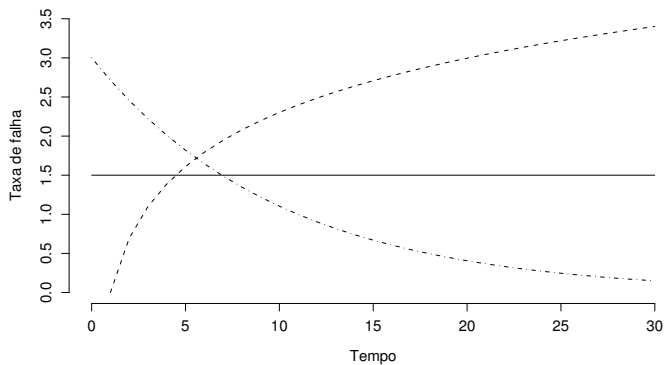
- Função de Taxa de Falha Acumulada

$$\Lambda(t) = \int_0^t \lambda(u) du$$

## Exemplo: Funções de Sobrevivência

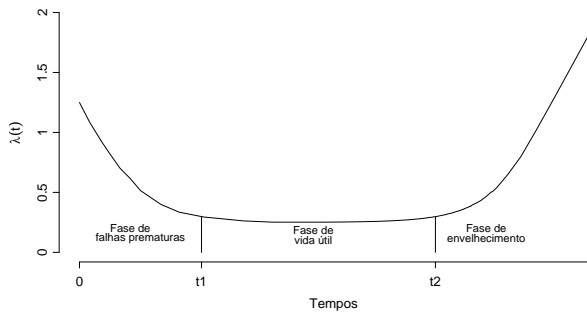


## Exemplo: Funções de Taxas de Falha





## Função de Taxa de Falha: Tipo Banheira



## Relações entre as Funções



$$\lambda(t) = \frac{f(t)}{S(t)}$$



$$\Lambda(t) = -\log S(t)$$

## Tempo Médio de Vida e Vida Média Residual

- Tempo Médio de Vida

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

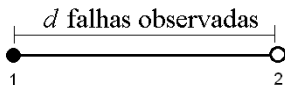
- Vida Média Residual

$$vmr(t) = E(T - t | T > t) = \frac{\int_t^{\infty} S(u) du}{S(t)}$$

## Estimação Sobrevivência vs Taxa de Falha: Sem Censura

### Situação

Em um estudo contendo  $N$  indivíduos cujo tempo é dado em anos, no intervalo de  $[1, 2)$  anos foram observadas  $d$  falhas:



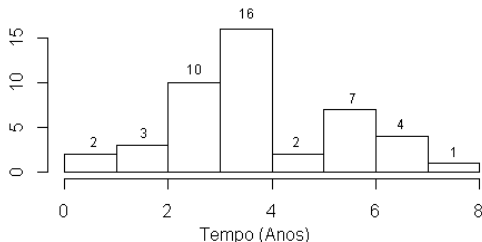
- A função de sobrevivência avaliada no tempo  $t = 1$  é estimada por:

$$\hat{S}(1) = \frac{\text{n}^\circ \text{ de indivíduos que não falharam até o tempo } t=1}{N}$$

- A taxa de falha no intervalo  $[1; 2)$  é estimada por:

$$\hat{\lambda}([1, 2)) = \frac{\text{n}^\circ \text{ de falhas observadas em } [1, 2) = d}{\text{n}^\circ \text{ de indivíduos que não falharam até o tempo } t=1} \times \frac{1}{\text{ano}}$$

## Exemplo: 45 unidades acompanhadas por 8 anos



**Histograma dos tempos de falha observados**

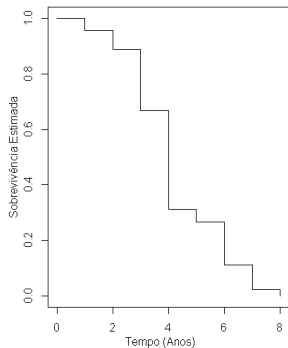
t	Intervalo	Sobrevivência	Taxa de falha (1/ano)
0	0-1	1,00	0,04
1	1-2	0,96	0,07
2	2-3	0,89	0,25
3	3-4	0,67	0,53
4	4-5	0,31	0,14
5	5-6	0,27	0,58
6	6-7	0,11	0,80
7	7-8	0,02	1,00

$$\bullet \hat{S}(4) = \frac{2+7+4+1}{45} = \frac{14}{45} = 0,31$$

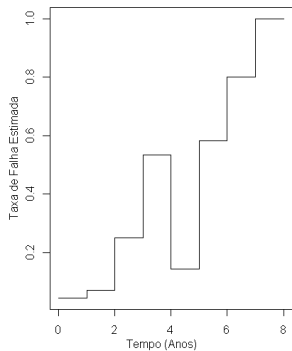
$$\bullet \hat{\lambda}([5, 6)) = \frac{7}{7+4+1} = \frac{7}{12} = 0,583/\text{ano}$$

# Funções de Sobrevivência e Taxa de Falha

## Sobrevivência Estimada



## Taxa de Falha Estimada



## Função de Taxa de Falha

$$\lambda(t) = \lim_{\Delta t \rightarrow 0} \frac{P(t \leq T < t + \Delta t | T \geq t)}{\Delta t}$$

- $\lambda(t) > 0$ ;
- Descreve como a taxa instantânea de falha muda com o tempo;
- O numerador representa a probabilidade de que o evento vá ocorrer no intervalo  $[t, t + \Delta t)$  dado que não ocorreu antes de  $t$ ;
- A divisão por  $\Delta t$  garante uma taxa de ocorrência por unidade de tempo.
- Difícil de ser estimada de forma não-paramétrica.

## Descrição de Dados de Sobrevida - Técnicas Não-Paramétricas

- 1 Estimar  $\lambda(t)$  e  $f(t)$  é muito difícil (splines/kernel).
- 2 Estimar a Função de Sobrevida  $S(t)$ 
  - Estimador de Kaplan-Meier.
  - Estimador de Nelson-Aalen.
- 3 Comparar Curvas de Sobrevida:
  - Teste log-rank.
  - Teste de Wilcoxon.
  - Outros testes: famílias de testes.



## Função de Sobrevivência Empírica (ausência de censuras)

$$\hat{S}(t) = \frac{\text{no. de observações que não falharam até o tempo } t}{\text{no. total de observações no estudo}}.$$

$\hat{S}(t)$  é uma função escada com degraus nos tempos observados de falha de tamanho  $1/n$ , em que  $n$  é o tamanho da amostra.

## Função de Sobrevida Empírica

- O procedimento para obter a estimativa de curvas de sobrevivência envolve uma sequência de passos;
- ou seja, o próximo passo depende do anterior;
- como ilustração, o exemplo do grupo esteróide dos dados de hepatite, em que aconteceram mortes na primeira e quinta semanas:

$$\begin{aligned} S(5) &= P(T \geq 5) = P(T \geq 1, T \geq 5) \\ &= P(T \geq 1)P(T \geq 5 | T \geq 1) \\ &= (1 - P(T < 1))(1 - P(1 \leq T < 5 | T \geq 1)). \end{aligned}$$

## Estimador de Kaplan-Meier

De forma a construir o estimador de Kaplan-Meier, ou estimador limite-produto, vamos assumir que:

- o comprimento do intervalo é infinitesimal (muito, muito pequeno).
- $S(t)$  é, então, o produto de infinitos termos da forma

$$1 - q_u = 1 - P(u- < T \leq u, | T \geq u-).$$

- No entanto, somente aqueles intervalos que incluem falha vão contribuir para a estimação de  $S(t)$ . Os demais vão contribuir com o valor 1 no produtório.
- Esta é a razão do nome limite produto para o estimador de Kaplan-Meier.

## Estimador de Kaplan-Meier

Em teoria estamos assumindo massa para os tempos de falha e tratando  $S(t)$  como contínua à esquerda. Kaplan e Meier (1958) mostraram que o estimador de máxima verossilhança para  $q_j$  é:

$$\hat{q}_j = \frac{\text{no. de falhas em } t_j}{\text{no. de observações sob risco em } t_{j-}},$$

para  $j = 1, \dots, k$ ; em que  $k$  é o número de falhas.

## Construção do Estimador de Kaplan-Meier

- 1 Ordenar os tempos distintos de falha

$$t_1 < t_2 < \dots < t_k$$

- 2 Utilizando a seguinte notação:

- $d_i$ : número de falhas no tempo  $t_i$ ;
- $n_i$ : número de observações sob risco (não falhou e não foi censurado) até o tempo  $t_i$  (exclusive).

O estimador de Kaplan-Meier é

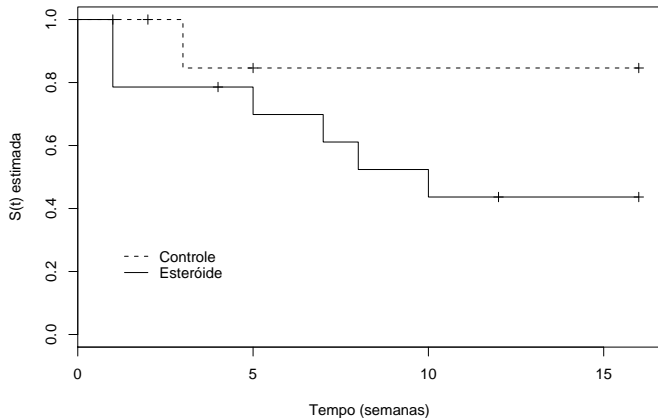
$$\hat{S}(t) = \prod_{i/t_i < t} \left( \frac{n_i - d_i}{n_i} \right) = \prod_{i/t_i < t} \left( 1 - \frac{d_i}{n_i} \right).$$

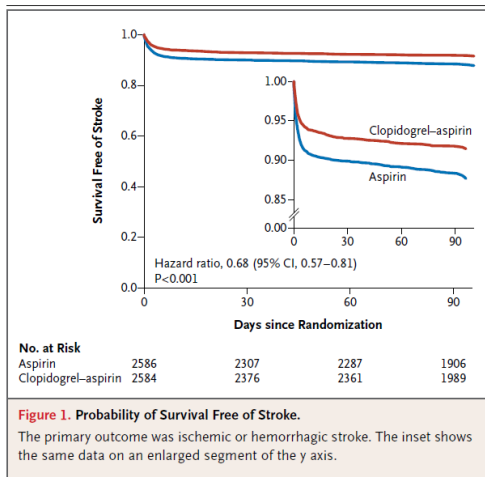
## ESTIMATIVAS DE KAPLAN-MEIER

### Exemplo da Hepátite: grupo esteróide.

Tempo	No. sob risco	No. de falhas	$\hat{q}_i$	$\hat{S}(t)$
$t_i$	$n_i$	$d_i$		
1				
5				
7				
8				
10				

## Exemplo da Hepátite: Kaplan-Meier para os dois grupos: placebo e esteróide.







## Estimador de Kaplan-Meier

- O estimador de Kaplan-Meier é uma função escada com degraus em cada tempo distinto de falha.
- Na ausência de censuras o estimador de Kaplan-Meier se reduz a um menos a distribuição empírica.
- O estimador de KM corresponde a uma função de sobrevivência de uma distribuição discreta, com massa nos tempos de falha.

## Observação sobre Empates

- No exemplo da hepatite houve empates. Ou seja, eventos que ocorreram na mesma semana.
- Existem dois possíveis mecanismos geradores de empates.
  - Mais comum: Processo de medição imperfeito devido: registro, arredondamento, imprecisão, etc. Este é o caso do exemplo de hepatite.
  - Os dados são genuinamente discretos, os empates são reais.
- No primeiro caso, os empates podem ser quebrados de forma aleatória. No entanto, em termos práticos, as diferenças numéricas usualmente são pequenas e sem importância.
- O segundo caso deve ser analisado com cuidado. Este é o tópico do cap. 8 (Colosimo e Giolo, 2006).
- Maiores informações em Aalen et al. (2008) e Therneau e Grambsch (2000).

## ESTIMADOR DE NELSON-AALEN

Uma outra forma de expressar a função de sobrevivência é a seguinte

$$S(t) = \exp(-\Lambda(t)).$$

Um estimador para  $\Lambda(t)$  foi proposto por Nelson(1969; 1972):

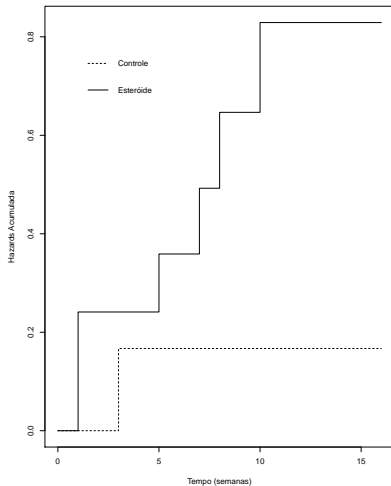
$$\tilde{\Lambda}(t) = \sum_{i/t_i < t} \left( \frac{d_i}{n_i} \right).$$

O estimador aproximado de Nelson-Aalen para a função de sobrevivência é dado por

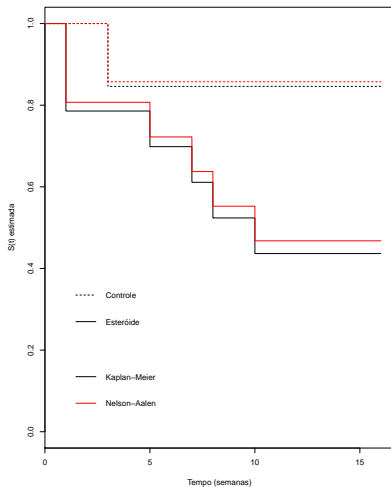
$$\tilde{S}(t) = \exp(-\tilde{\Lambda}(t)).$$

Aalen (1975, 1978) estudou suas propriedades assintóticas usando processos de contagem.

## Exemplo da Hepátite: Função de Taxa de Acumulada estimada para os dois grupos: placebo e esteróide.



## Exemplo da Hepátite: KM e NA para os dois grupos: placebo e esteróide.



## ESTIMADOR DE NELSON-AALEN

- Devemos ter um cuidado especial com o estimador de Nelson-Aalen para  $S(t)$ .



$$S(t) = \exp(-\Lambda(t)).$$

é uma relação válida para  $T$  absolutamente contínua.

- O estimador de Nelson-Aalen corresponde a uma função de taxa de falha acumulada de uma distribuição discreta, com massa nos tempos de falha.
- O estimador de KM está relacionado ao de NA da mesma forma que a função de sobrevivência se relaciona com a taxa de falha acumulada.

## Variância - Kaplan-Meier

A variância assintótica do estimador Kaplan-Meier é dada pela fórmula de Greenwood (ver Kalbfleisch e Prentice, 1980, p. 12-14):

$$\widehat{Var}(\widehat{S}(t)) = \widehat{S}(t)^2 \sum_{i/t_i < t} \frac{d_i}{n_i(n_i - d_i)}.$$

A estimativa da variância  $\widehat{S}(6)$  é

$$\widehat{Var}(\widehat{S}(6)) = 0,698^2 \left[ \frac{3}{14 \times 11} + \frac{1}{9 \times 8} \right] = 0,0163 = 0,128^2.$$

IC para  $S(6)$  :  $0,698 \pm 196 \times 0,128 = (0,448; 0,948)$ .

PROBLEMA: para valores extremos de  $t$  o intervalo de confiança pode apresentar limite inferior negativo ou limite superior maior que um.

## Variância - Kaplan-Meier

Uma SOLUÇÃO é usar uma transformação de  $S(t)$ . Por exemplo, a variância assintótica (método delta) de

$$\hat{U}(t) = \log[-\log(\hat{S}(t))]$$

é

$$\widehat{Var}(\hat{U}(t)) = \frac{\sum_{i/t_i < t} \frac{d_i}{n_i(n_i - d_i)}}{\left[ \sum_{i/t_i < t} \log\left(\frac{n_i - d_i}{n_i}\right) \right]^2}$$

Um intervalo aproximado de 95% de confiança para  $S(t)$  é

$$\hat{S}(t)^{\exp(\pm 1,96 \sqrt{\widehat{Var}(\hat{U}(t))})}$$

que assume valores no intervalo  $[0, 1]$ . O que resulta no intervalo  $(0,38; 0,88)$  de 95% de confiança para  $S(6)$ .

Obs. O R utiliza a transformação logarítmica como default.



## Variância - Nelson-Aalen

A variância assintótica do estimador de Nelson-Aalen é dada por (ver Aalen, Borgan e Gjessing, 2008, p. 84-85):

$$\widehat{Var}(\widehat{\Lambda}(t)) = \sum_{i/t_i < t} \frac{(n_i - d_i)d_i}{n_i^3}.$$

## Estimação de Quantidades de Interesse

### 1 Fração de Falha ou Probabilidade de Sobrevivência

- Estimador de Kaplan-Meier ou de Nelson-Aalen;
- Interpolação pode ser útil (Colosimo e colegas, 2002, JSCS);
- Variância estimada pela fórmula de Greenwood. Transformações podem ser úteis.

### 2 Tempo médio de vida.

### 3 Percentis

- Utilizar a inversa do Estimador de Kaplan-Meier ou de Nelson-Aalen;
- Interpolação é bastante útil (Colosimo e colegas, 2002, JSCS);
- Variância difícil de ser estimada.

## Estimação do Tempo Médio de Vida

$$\mu = E[T] = \int_0^{\infty} S(t) dt$$

Uma estimativa para  $\mu$  é substituir  $S(t)$  por  $\hat{S}(t)$ . A integral se transforma em uma soma de áreas de retângulos.

### OBSERVAÇÕES:

- 1 Na ausência de censuras  $\hat{\mu}$  é a média amostral;
- 2 Esta estimativa é apropriada quando a maior observação é uma falha.

## Propostas de Solução (maior observação é uma censura):

- 1 Terminar na maior observação (Efron, 67) (subestimando);
- 2 Propor um valor máximo ( $\tau$ ) de observação razoável para o estudo e assumir:

$$\mu = E[T] = \int_0^{\tau} S(t) dt$$

- 3 Melhor proposta: não utilizar o tempo médio de vida.

## Variância do Estimador de $\mu = E[T]$

$$\widehat{Var}(\widehat{\mu}) = \sum_{i=1}^{k-1} (A_i)^2 \frac{d_i}{n_i(n_i - d_i)}$$

em que  $A_i = \widehat{S}(t_i)(t_{i+1} - t_i) \dots \widehat{S}(t_{k-1})(t_k - t_{k-1})$

Veja exemplo em Colosimo e Giolo (2006; pgs. 51-55).

## Estimador dos Percentis ( $\hat{t}_p$ )

- Utilizar a inversa do Estimador de Kaplan-Meier ou de Nelson-Aalen para obter uma estimativa do percentil de ordem  $p$ .
- O Kaplan-Meier é uma função escada e, portanto, não atinge  $\hat{S}(t_p) = 1 - p$ .
- Definimos  $\hat{t}_p = \min \hat{S}(t) < 1 - p$  ;
- Variância assintótica difícil de ser estimada.

## Variância do Estimador dos Percentis ( $\hat{t}_p$ )

$$\text{Var}[\hat{t}_p] = \frac{\text{Var}(\hat{S}(\hat{t}_p))}{f^2(\hat{t}_p)}$$

Uma estimativa para  $\text{Var}[\hat{t}_p]$  é difícil de ser obtida pois depende  $f(\hat{t}_p)$ .

Propostas de Soluções:

- 1 Utilizar uma estimativa não-paramétrica para  $f(\cdot)$ , por exemplo, do tipo kernel:

$$\hat{f}(t) = \frac{\hat{S}(t - b) - \hat{S}(t + b)}{2b}$$

em que,  $b$  é o tamanho da janela.

- 2 Brookmeier e Crowley (1982) invertendo a região de rejeição um teste de hipóteses que não depende de  $f(\cdot)$ . Ou seja, **inverter o IC de  $S(t)$** .
- 3 Bootstrap.

## Comparação de Curvas de Sobrevida

- logrank (Mantel, 1966)
- Wilcoxon (Gehan, 1965)
- Outros testes.



## Teste Logrank (dois grupos)

$$H_0 : S_1(t) = S_2(t)$$

para todo  $t$  no período de acompanhamento.

- Sejam  $t_1 < t_2 < \dots < t_k$  os tempos de falha distintos obtido pela combinação das duas amostras.
- No tempo  $t_j$  acontecem  $d_j$  falhas e  $n_j$  indivíduos estão sob risco em  $t_j^-$  da amostra combinada.
- Ou seja,  $d_{ij}$  e  $n_{ij}$  na amostra  $i$ ;  $i = 1, 2$  e  $j = 1, \dots, k$ .

	Grupos		
	1	2	
Falha	$d_{1j}$	$d_{2j}$	$d_j$
Não Falha	$n_{1j} - d_{1j}$	$n_{2j} - d_{2j}$	$n_j - d_j$
	$n_{1j}$	$n_{2j}$	$n_j$

## Teste Logrank (dois grupos)

- Condicional à experiência de falha e censura até o tempo  $t_j$  (fixando as marginais de coluna) e ao número de falhas no tempo  $t_j$  (fixando as marginais de linha), a distribuição de  $d_{2j}$  é uma hipergeométrica, sob  $H_0$ .
- - A média de  $d_{2j}$  é  $w_{2j} = n_{2j}d_jn_j^{-1}$  e
  - a variância de  $d_{2j}$  é  $(V_j)_2 = n_{2j}(n_j - n_{2j})d_j(n_j - d_j)n_j^{-2}(n_j - 1)^{-1}$ .
- A estatística  $d_{2j} - w_{2j}$  tem média zero e variância  $(V_j)_2$ .
- Assumindo independência das  $k$  tabelas de contingência, a estatística

$$T = \frac{\left[ \sum_{j=1}^k (d_{2j} - w_{2j}) \right]^2}{\sum_{j=1}^k (V_j)_2}$$

tem, sob  $H_0$ , uma distribuição qui-quadrado com 1 grau de liberdade para grandes amostras.

## Teste Logrank - Dados da Hepátite

O valor do teste logrank para a comparação entre os dois grupos dos dados de hepatite é

$$T = 3,67$$

o que implica em um valor  $p = 0,055$ , indicando uma diferença entre as duas curvas de sobrevivência.

## Família de Testes

$$S = \frac{\left[ \sum_{j=1}^k u_j (d_{2j} - w_{2j}) \right]^2}{\sum_{j=1}^k u_j^2 (V_j)_2},$$

- Logrank:  $u_j = 1, j = 1, \dots, k$ .
- Wilcoxon:  $u_j = n_j$ .
- Tarone e Ware:  $u_j = \sqrt{n_j}$ .

Obs.: os pesos determinam como são ponderadas diferenças ao longo do período de acompanhamento.

## Família de pesos de Harrington-Fleming (1982)

$$u_j = \left[ \widehat{S}(t_{j-1}) \right]^\rho.$$

Uma família de pesos dinâmicos pois o peso em  $t_j$  é o valor do Kaplan-Meier em  $t_{j-1}$  elevado a potência  $\rho$ .

- Se  $\rho = 0$ , obtemos  $u_j = 1$  e temos o teste logrank.
- Se  $\rho = 1$ , então o peso é o Kaplan-Meier no tempo de falha anterior, que é aproximadamente o teste de Wilcoxon.
- O R utiliza esta família de testes no seu comando `survdiff`.

## Teste Logrank - Dados da Hepátite

Os resultados para os dados de hepatite.

Teste	Estatística (valor-p)
Logrank	3,67 (0,055)
Wilcoxon	3,19 (0,074)
Tarone-Ware	3,43 (0,064)

## Generalização do Teste Logrank ( $r > 2$ grupos)

$$H_0 : S_1(t) = S_2(t) = \dots = S_r(t)$$

para todo  $t$  no período de acompanhamento.

Arranjando os dados em uma tabela de contingência com no caso anterior para o tempo da  $j$ -ésima falha  $t_j$

	Grupos					
	1	2	...	r		
Falha	$d_{1j}$	$d_{2j}$	...	$d_{rj}$	$d_j$	
Não Falha	$n_{1j} - d_{1j}$	$n_{2j} - d_{2j}$	...	$n_{rj} - d_{rj}$	$n_j - d_j$	
	$n_{1j}$	$n_{2j}$	...	$n_{rj}$	$n_j$	

## Teste Logrank ( $r > 2$ grupos)

- Vamos seguir a mesma ideia de dois grupos.
- Ou seja, condicionar na experiência de falha e censura até o tempo  $t_j$  e fixando as marginais de coluna e linha.
- A distribuição de  $v'_j = (d_{2j} - w_{2j}, \dots, d_{rj} - w_{rj})$  é uma hipergeométrica multivariada, sob  $H_0$ .
- Isto é,

$$v'_j = (d_{2j} - w_{2j}, \dots, d_{rj} - w_{rj}),$$

$$v' = \sum_{j=1}^k v'_j \quad \text{e} \quad V = \sum_{j=1}^k V_j$$

em que  $V_j$  é a matriz de variância-covariância  $(r - 1 \times r - 1)$  da distribuição hipergeométrica.



## Teste Logrank ( $r > 2$ grupos)

Temos que, a forma quadrática,

$$T = v' V^{-1} v$$

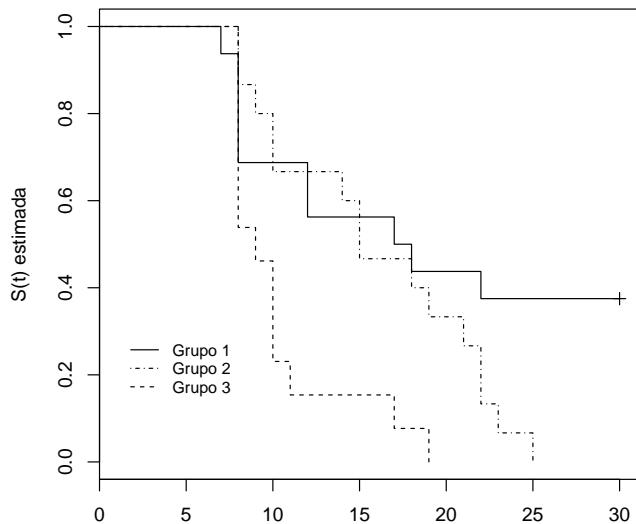
tem, sob  $H_0$ , uma distribuição qui-quadrado com  $r - 1$  graus de liberdade para grandes amostras.

Obs. Se  $H_0$  for rejeitada é necessário realizar comparações múltiplas para identificar quais grupos se diferem. Usualmente, utilizamos o método de Bonferroni.

## Dados de Malária (pag. 14, Colosimo e Giolo, 2006)

- Estudo experimental com camundongos conduzido no Centro de Pesquisas Renée Rachou, FioCruz, MG.
- 44 camundongos foram infectados pela malária (*Plasmodium berguei*).
- Os camundongos foram aleatoriamente alocados em três grupos:
  - Grupo 1: infectado também pela esquistossomose e imunizado.
  - Grupo 2: controle.
  - Grupo 3: infectado também pela esquistossomose.
- Dados disponíveis na pag. 14 (Colosimo e Giolo, 2006).

## Exemplo: KM - Dados de Malária



## Exemplo: Logrank - Dados de Malária

$$H_0 : S_1(t) = S_2(t) = S_3(t)$$

- $T = 12,6$  (logrank) com 2 degrees of freedom,  $p = 0,00187$
- Buscar diferenças utilizando o teste dois a dois com  $\alpha = 0,05/3 = 0,017$ .
  - 1-2: valor-p = 0,112.
  - 2-3: valor-p = 0,0047
  - 1-3: valor-p = 0,005.
- Os grupos 1 e 2 não se diferem mas ambos são significativamente diferentes do grupo 3.

### 1 RESPOSTA: duas colunas

- Tempo de vida;
- Indicador de Falha.

### 2 VARIÁVEIS EXPLICATIVAS OU COVARIÁVEIS: uma em cada coluna

## 1 VANTAGENS

- Fácil de entender;
- Suposições fracas (não impõe distribuição para  $T$ ).

## 2 DESVANTAGENS

- Pouco eficientes;
- Díficil de incluir covariáveis na análise estatística.