Modèles d'Analyse de la Survie

Le Modèle de Cox

Pr Roch Giorgi

roch.giorgi@univ-amu.fr

SESSTIM, Faculté de Médecine, Aix-Marseille Université, Marseille, France

http://sesstim-orspaca.org

Modèles de régression

- Différentes méthodes existes pour estimer la distribution de durée de survie
- Possibilité de comparer (tester) des distributions
- Besoin de modèles de régression pour gérer simultanément plusieurs co-variables

Modèle de Cox (1)

$$\boxed{\lambda(t,\mathbf{z}) = \lambda_0(t)\exp(\boldsymbol{\beta}\mathbf{z})}$$

- $\lambda_0(t)$: taux de mortalité de base
- **z** : vecteur de covariables
- β : vecteur de paramètres associés à z

Modèle de Cox (2)

- C'est un modèle linéaire généralisé pour la probabilité de survie

Taux cumulé : $\Lambda(t,\mathbf{z}) = \Lambda_0(t)\exp\left(\boldsymbol{\beta}\mathbf{z}\right)$

$$\Lambda(t) = \int_o^t \lambda\left(u\right) du$$

Survie : $S(t,\mathbf{z}) = \exp\left(-\Lambda\left(t,\mathbf{z}\right)\right) = S_0(t)^{\exp(\boldsymbol{\beta}\mathbf{z})}$

$$\mathrm{Log}[S(t,\mathbf{z})] = -\Lambda_0(t)\exp\left(\boldsymbol{\beta}\mathbf{z}\right)$$

$$\mathrm{Log}[-\mathrm{Log}[S(t,\mathbf{z})]] = \mathrm{Log}[\Lambda_0\left(t\right)] + \boldsymbol{\beta}\mathbf{z}$$

Hypothèse des Taux Proportionnels (1)

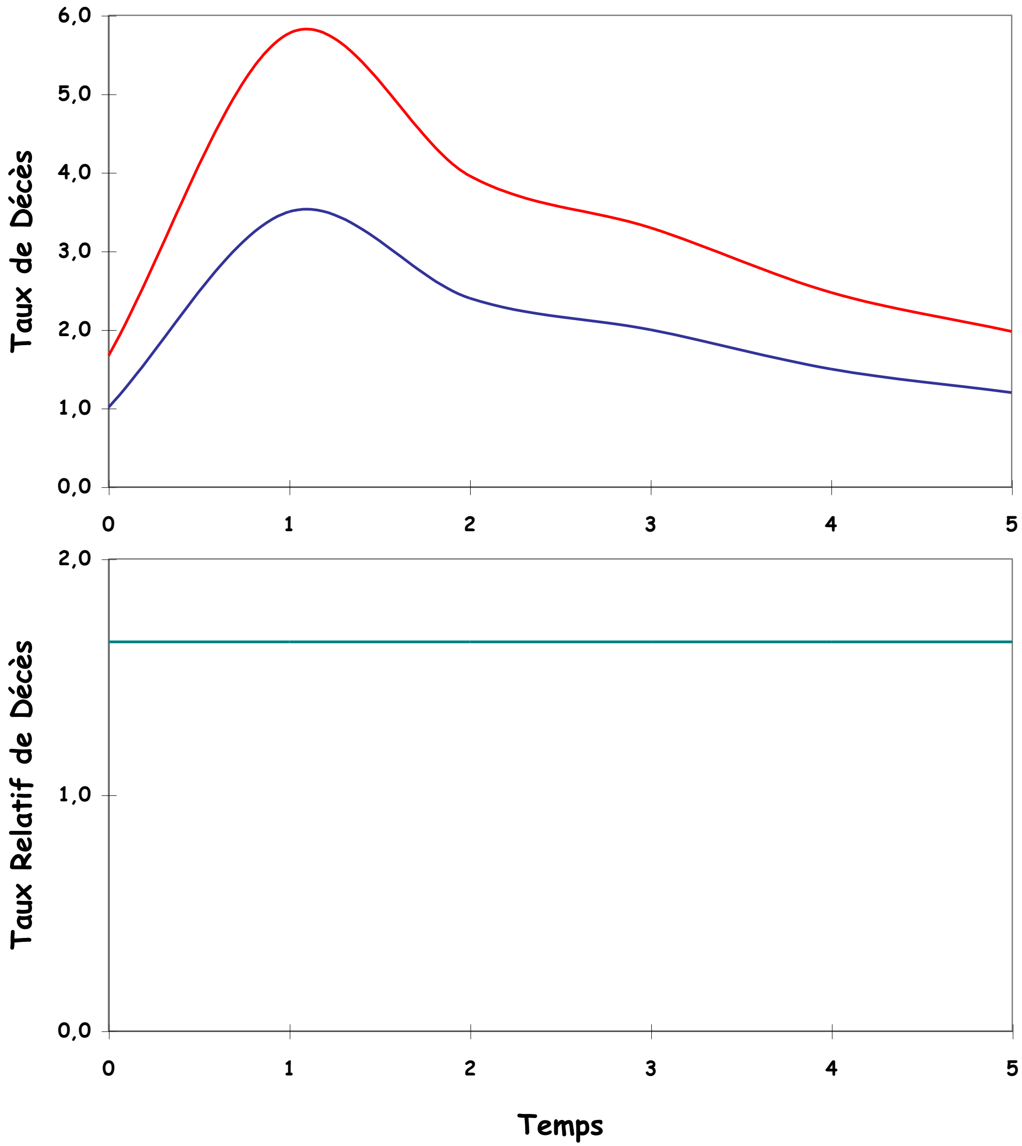
- Exemple : $z = \begin{cases} 1, \text{femme} \\ 0, \text{homme} \end{cases}$ $\quad \lambda(t, \mathbf{z}) = \lambda_0(t)\exp(\boldsymbol{\beta}\mathbf{z})$

- Taux de décès chez les femmes : $\lambda(t, z=1) = \lambda_0(t)\exp(\beta)$
- Taux de décès chez les hommes : $\lambda(t, z=0) = \lambda_0(t)$
- Taux relatif de décès des femmes r/r hommes : exp(β)

Taux Relatif de décès indépendant du temps

$$\boxed{\frac{\lambda(t, z_1, \ldots, z_i, \ldots, z_m)}{\lambda(t, z_1, \ldots, 0, \ldots, z_m)} = \exp(\beta_i z_i)}$$

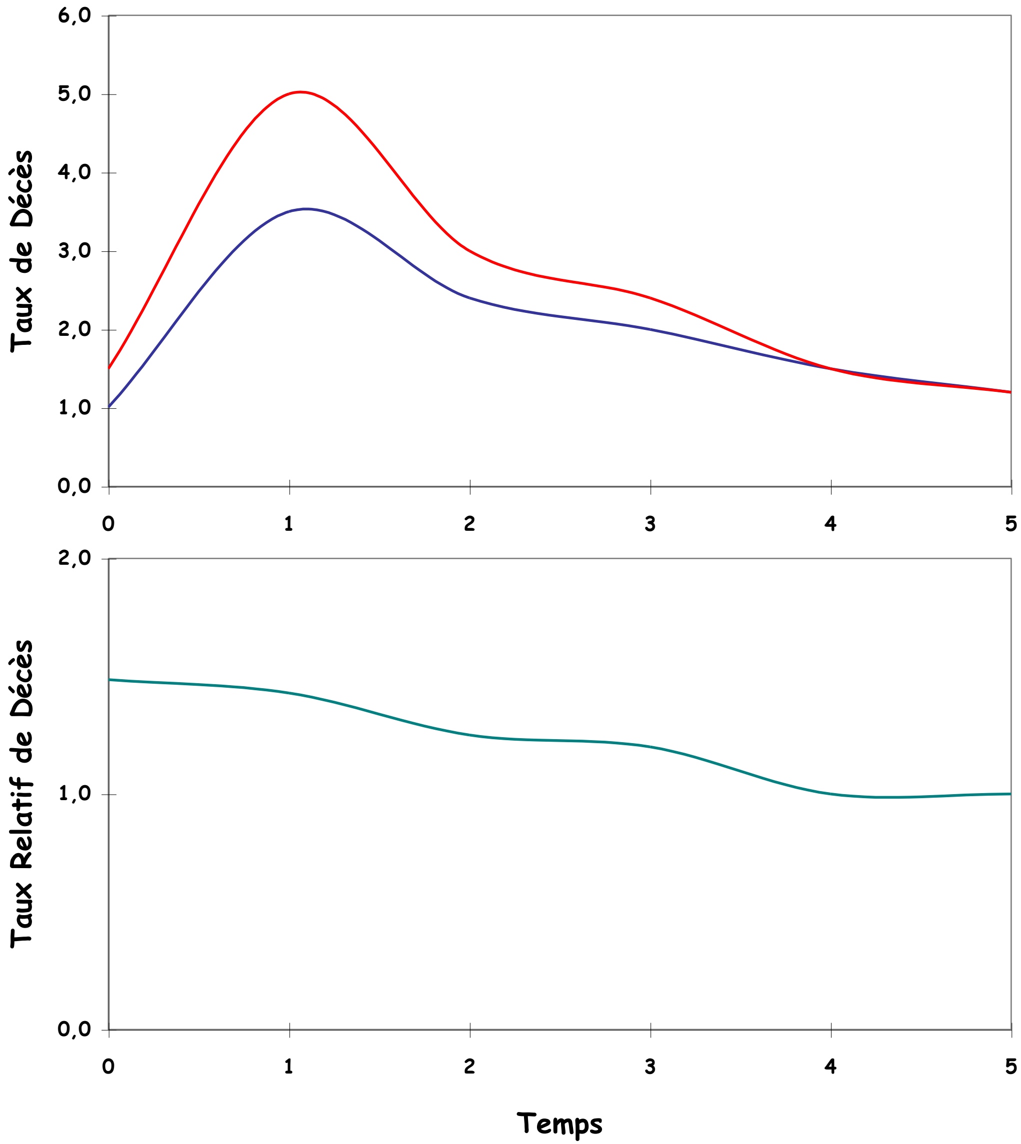
Hypothèse des Taux Proportionnels (2)



$$\boxed{\lambda(t, z=1) = \exp(\beta)\lambda_0(t)}$$

$$\boxed{\lambda(t, z=0) = \lambda_0(t)}$$

Hypothèse des Taux Proportionnels (3)



$$\boxed{\lambda(t, z=1) = \exp\left(\beta(t)\right)\lambda_0(t)}$$

$$\boxed{\lambda(t, z=0) = \lambda_0(t)}$$

Hypothèse de Linéarité

- Exemple : $z = \text{age}$

$$\lambda(t,\mathbf{z}) = \lambda_0(t)\exp(\boldsymbol{\beta}\mathbf{z})$$

$$z_1 = 26 \text{ et } z_0 = 25 \quad \text{ou} \quad z_1 = 83 \text{ et } z_0 = 82$$

On a : $$\frac{\lambda(t, z = z_1)}{\lambda(t, z = z_0)} = \exp\left(\beta\left(z_1 - z_0\right)\right)$$

et donc : $$\text{Log}\left(\frac{\lambda(t, z = z_1)}{\lambda(t, z = z_0)}\right) = \beta\left(z_1 - z_0\right)$$

Le Log du taux relatif de décès est une fonction linéaire des covariables

$$\boxed{\log\left(\frac{\lambda(t, z_1, \ldots, z_{i1}, \ldots, z_m)}{\lambda(t, z_1, \ldots, z_{i0}, \ldots, z_m)}\right) = \beta_i\left(z_{i1} - z_{i0}\right)}$$

Modèle de Cox

$$\lambda(t,\mathbf{z}) = \lambda_0(t)\exp(\boldsymbol{\beta}\mathbf{z})$$

- $\exp(\beta_i)$: taux relatif des sujets pour lesquels z_i=1 par rapport à ceux pour lesquels z_i=0, toutes choses égales par ailleurs
  - $\exp(\beta_i) > 1$: effet néfaste
  - $\exp(\beta_i) = 1$: pas d'effet
  - $\exp(\beta_i) < 1$: effet protecteur
- $\lambda_0(t)$: taux de mortalité de base ($\mathbf{z}$=0)
- Estimation des paramètres : méthode du maximum de vraisemblance

Maximum de Vraisemblance

- Vraisemblance d'une valeur donnée
  - Probabilité d'obtenir une valeur telle que celle observée
- Estimateur du maximum de vraisemblance
  - Estimateur qui associe aux observations la valeur pour laquelle la probabilité de l'observation est la plus forte dans le modèle
- Vraisemblance d'un modèle
  - Valeur de la vraisemblance des estimations du maximum de vraisemblance de ses paramètres

Vraisemblance Partielle de Cox (1)

- A l'instant t_i (i=1,…,n décès), il y a $\mathcal{R}_i$ individus encore à risque
- La probabilité de décès en t_i de chaque sujets j est

$$\lambda_0\left(t_i\right)\exp\left(\beta z_j\right)\Delta t$$

- La probabilité que ce soit le sujet i qui décède est

$$v_i(\beta) = \frac{\lambda_0\left(t_i\right)e^{\beta z_i}\Delta t}{\sum_{j\in\mathcal{R}_i}\lambda_0\left(t_i\right)e^{\beta z_j}\Delta t} = \frac{e^{\beta z_i}}{\sum_{j\in\mathcal{R}_i}e^{\beta z_j}}$$

$$\boxed{V(\beta) = \prod_{i=1}^{n} v_i\left(\beta\right) = \prod_{i=1}^{n}\frac{e^{\beta z_i}}{\sum_{j\in\mathcal{R}_i}e^{\beta z_j}}}$$

Vraisemblance Partielle de Cox (2)

- Les censures ne participent pas au calcul de la vraisemblance :
  - Hypothèse de censures non-informatives
  - Hypothèse d'indépendance entre les temps de censures et les temps de décès

- La vraisemblance partielle ne dépend pas de $\lambda_0(t)$

$$V(\beta) = \prod_{i=1}^{n} v_i(\beta) = \prod_{i=1}^{n} \frac{e^{\beta z_i}}{\sum_{j \in \mathcal{R}_i} e^{\beta z_j}}$$

Estimation des Paramètres (β)

- Maximisation de la log-vraisemblance

$$L(\beta) = \sum_{i=1}^{n} \left[\beta z_i - \log \left(\sum_{j \in \mathcal{R}_i} e^{\beta z_j} \right) \right]$$

- L'estimation du maximum de vraisemblance est la valeur $\hat{\beta}$ de β qui rend maximum L(β) (ou V(β))

- Au maximum : $U\left(\hat{\beta}\right) = \dfrac{\partial L\left(\hat{\beta}\right)}{\partial \beta} = 0$

- On a, pour la k^{ème} composante du vecteur score :

$$U_k(\beta) = \sum_{i=1}^{n} [z_{ki} - \frac{\sum_{j \in \mathcal{R}_i} e^{\beta\ z_j} z_{kj}}{\sum_{j \in \mathcal{R}_i} e^{\beta\ z_j}}] = \sum_{i=1}^{n} [z_{ki} - \bar{z}_{ki}(\beta)]$$

Estimation des Paramètres

- Cox : *a priori* pour les β
- Possibilité d'estimation du taux cumulé de mortalité de base : généralisation de l'estimateur de Nelson (d/n)

$$\boxed{\hat{\Lambda}_0(t) = \sum_{t_i<t} \frac{d_i}{\sum_{j\in\Re_i} e^{\hat{\beta} z_j}}}$$

- Estimation de la fonction de survie

$$\boxed{\hat{S}\left(t_i, \mathbf{z}\right) = \exp\left\{-\hat{\Lambda}_0\left(t_i\right)\exp\left(\hat{\boldsymbol{\beta}}\mathbf{z}\right)\right\}}$$

Tests de l'Hypothèse Nulle des β (1)

$$H_0 : \beta = \beta^{(0)}$$

Dans le cas d'une seule variable

- Wald (maximum de vraisemblance)

$$\hat{\beta}^2 \big/ Var\left(\hat{\beta}\right) \sim \chi^2 \text{ à 1 ddl}$$

- Rapport de vraisemblance

$$2\left(L\left(\hat{\beta}\right) - L\left(\beta^{(0)}\right)\right) \sim \chi^2 \text{ à 1 ddl}$$

- Score

$$U\left(\beta^{(0)}\right)^2 \big/ Var\left[U\left(\beta^{(0)}\right)\right] \sim \chi^2 \text{ à 1 ddl}$$

Tests de l'Hypothèse Nulle des β

$H_0 : \beta = \beta^{(0)}$ $\quad\quad$ $\beta = 1,\ldots,p$

Généralisation

- Wald (maximum de vraisemblance)

$$\boxed{\left(\hat{\beta}-\beta^{(0)}\right)^T I\left(\hat{\beta}\right)^{-1}\left(\hat{\beta}-\beta^{(0)}\right)} \sim \chi^2 \text{ à p ddl}$$

- Rapport de vraisemblance

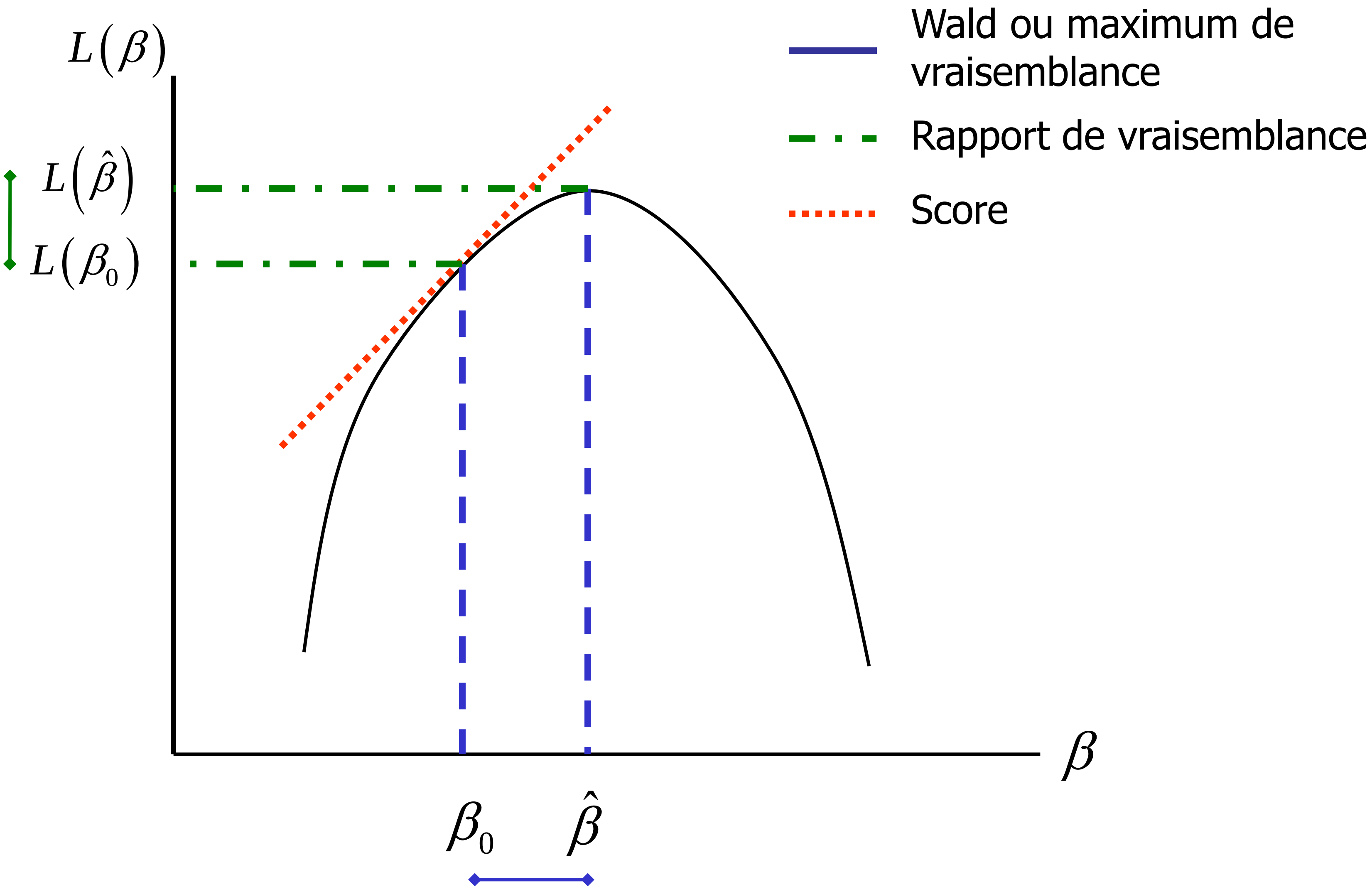
$$\boxed{2\left(L\left(\hat{\beta}\right)-L\left(\beta^{(0)}\right)\right)} \sim \chi^2 \text{ à p ddl}$$

- Score

$$\boxed{U^T\left(\beta^{(0)}\right) I\left(\beta^{(0)}\right)^{-1} U\left(\beta^{(0)}\right)} \sim \chi^2 \text{ à p ddl}$$

où I est la matrice d'information de Fisher

Représentation Graphique des Tests



Exemple (Peto, 1979) : Données

Temps	Traitement	Fonction rénale	Temps participation	Traitement	Fonction rénale
8	A	AN	220	A	N
8	A	N	365*	A	N
13	B	AN	632	B	N
18	B	AN	700	B	N
23	B	AN	852*	A	N
52	A	AN	1296	B	N
63	A	AN	1296*	A	N
63	A	AN	1328*	A	N
70	B	N	1460*	A	N
76	B	N	1976*	A	N
180	B	N	1990*	B	N
195	B	N	2240*	B	N
210	B	N			

* Censures ; N : normale ; AN : anormale

Exemple (Peto, 1979) : Traitement

Modèle : $\lambda(t,\mathbf{z}) = \lambda_0(t)\exp(\beta_1 z_1)$ avec z_1=1 si traitement B

```
     coef exp(coef) se(coef)    z     p
TRT 0.561      1.75     0.51 1.1 0.27

    exp(coef) exp(-coef) lower .95 upper .95
TRT      1.75      0.571     0.645      4.76

Log Vraisemblance initiale = -46.9
Log Vraisemblance finale   = -46.3

Likelihood ratio test= 1.26  on 1 df,    p=0.261
Wald test            = 1.21  on 1 df,    p=0.271
Score (logrank) test = 1.24  on 1 df,    p=0.265
```

$2(-46.3 + 46.9)$

$0.561^2/0.51^2$

Exemple (Peto, 1979) : Fonction Rénale

Modèle : $\lambda(t,\mathbf{z}) = \lambda_0(t)\exp(\beta_2 z_2)$ avec z_2=1 si fonction rénale AN

```
   coef exp(coef) se(coef)    z       p
FR 3.64      38.1      1.1 3.31 0.00094

   exp(coef) exp(-coef) lower .95 upper .95
FR      38.1     0.0262      4.41       330

Log Vraisemblance initiale = -46.9
Log Vraisemblance finale   = -37.6

Likelihood ratio test= 18.7  on 1 df,   p=0.0000152
Wald test            = 10.9  on 1 df,   p=0.000939
Score (logrank) test = 24.9  on 1 df,   p=5.96e-007
```

Exemple (Peto, 1979) : Ajustement

Modèle : $\lambda(t,\mathbf{z}) = \lambda_0(t)\exp(\beta_1 z_1 + \beta_2 z_2)$

z_1=1 si traitement B et z_2=1 si fonction rénale AN

```
    coef  exp(coef)  se(coef)     z        p
TRT 1.22        3.4     0.598  2.05  0.04100
 FR 4.28       72.1     1.191  3.59  0.00033

    exp(coef)  exp(-coef)  lower .95  upper .95
TRT       3.4      0.2945       1.05         11
 FR      72.1      0.0139       6.98        745

Log Vraisemblance initiale = -46.9
Log Vraisemblance finale   = -35.2

Likelihood ratio test= 23.5  on 2 df,   p=7.86e-006
Wald test            = 13.9  on 2 df,   p=0.000982
Score (logrank) test = 28.3  on 2 df,   p=7.32e-007
```

Codage des Variables Catégorielles (1)

$$\lambda(t,\mathbf{z}) = \lambda_0(t)\exp(\beta_1 z_1 + \beta_2 z_2 + \beta_3 z_3)$$

	Z1	Z2	Z3
Stade 1	0	0	0
Stade 2	1	0	0
Stade 3	0	1	0
Stade 4	0	0	1

$\lambda_0(t)$: taux de décès pour les patients en stade 1

$\lambda_1(t,\mathbf{z}) = \lambda_0(t)\exp(\beta_1 z_1)$ pour les patients en stade 2

$\lambda_2(t,\mathbf{z}) = \lambda_0(t)\exp(\beta_2 z_2)$ pour les patients en stade 3

$\lambda_3(t,\mathbf{z}) = \lambda_0(t)\exp(\beta_3 z_3)$ pour les patients en stade 4

$\exp(\beta_i z_i)$: taux relatif de décès pour les patients en stade *i* par rapport aux patients stade 1

Codage des Variables Catégorielles (2)

$$\lambda(t,\mathbf{z}) = \lambda_0(t)\exp(\beta_1 z_1 + \beta_2 z_2 + \beta_3 z_3)$$

	Z1	Z2	Z3
Stade 1	0	0	0
Stade 2	1	0	0
Stade 3	1	1	0
Stade 4	1	1	1

$\lambda_0(t)$: taux de décès pour les patients en stade 1

$\lambda_1(t,\mathbf{z}) = \lambda_0(t)\exp(\beta_1 z_1)$ en stade 2

$\lambda_2(t,\mathbf{z}) = \lambda_0(t)\exp(\beta_1 z_1 + \beta_2 z_2)$ en stade 3

$\lambda_3(t,\mathbf{z}) = \lambda_0(t)\exp(\beta_1 z_1 + \beta_2 z_2 + \beta_3 z_3)$ en stade 4

$\exp(\beta_i z_i)$: taux relatif de décès pour les patients en stade *i+1* par rapport aux patients stade *i*

Codage des Variables Quantitatives

- Exprimée dans son unité
  - Hypothèse de linéarité
  - Transformation de la variable telle que le taux de mortalité augmente linéairement avec f(variable)

- Regroupement par classes
  - Perte d'information
  - Hypothèse des taux proportionnels

- L'étude des « résidus » permet d'aider dans ce choix

Modèle de Cox Stratifié (1)

$$\boxed{\lambda(t,\mathbf{z}) = \lambda_{0k}(t)\exp(\boldsymbol{\beta}\mathbf{z})}$$

- Stratification sur une variable catégorielle (le centre dans un essais thérapeutique, ...) à K classes
- Les strates répartissent les sujets dans des groupes disjoints
- Le taux de base est différent dans chaque strates
- Le taux relatif des autres covariables est identique dans chacune des strates

Modèle de Cox Stratifié (2)

- Vraisemblance du modèle stratifié

$$\boxed{l(\beta) = \sum_{k=1}^{K} l_k(\beta)}$$

- Le vecteur score devient

$$\boxed{U(\beta) = \sum_{k=1}^{K} U_k(\beta)}$$

- Matrice d'information de Fisher

$$\boxed{I(\beta) = \sum_{k=1}^{K} I_k(\beta)}$$

Modèle de Cox Stratifié (3)

- Avantages
  - Produit un ajustement naturel pour une variable de confusion
  - Ne repose plus sur l’hypothèse de proportionnalité puisque l’on a 1 modèle de Cox par strates
- Inconvénients
  - Pas d’estimation directe de l’importance de l’effet de la strate
  - La précision dans l’estimation des coefficients et la puissance de l’analyse diminue avec le nombre de strate

Modèle Ajusté - Modèle Stratifié

x : variable quantitative
$\mathbf{z}$: variable qualitative à 3 classes ($\mathbf{z}$ = z_1, z_2)

Modèle Ajusté	Modèle Stratifié
$\lambda(t, x, \mathbf{z}) = \lambda(t, 0, 0)\exp(\beta \mathbf{x} + \gamma \mathbf{z})$	$\lambda(t, x) = \lambda(t, 0)\exp(\beta x)$
$\lambda_1(t, x) = \lambda(t, 0, 0)\exp(\beta x)$	$\lambda_1(t, x) = \lambda_1(t, 0)\exp(\beta x)$
$\lambda_2(t, x) = \lambda(t, 0, 0)\exp(\beta x)\exp(\gamma_1)$	$\lambda_2(t, x) = \lambda_2(t, 0)\exp(\beta x)$
$\lambda_3(t, x) = \lambda(t, 0, 0)\exp(\beta x)\exp(\gamma_2)$	$\lambda_3(t, x) = \lambda_3(t, 0)\exp(\beta x)$
$\exp(\gamma_i)$: taux relatifs du modèle (Proportionnalité)	Un modèles de Cox dans chaque strate

Exemple (Peto, 1979) : Ajusté - Stratifié

Modèle ajusté

```
    coef exp(coef) se(coef)     z       p
TRT 1.22       3.4     0.598 2.05 0.04100
 FR 4.28      72.1     1.191 3.59 0.00033

    exp(coef) exp(-coef) lower .95 upper .95
TRT       3.4     0.2945      1.05        11
 FR      72.1     0.0139      6.98       745

Log Vraisemblance initiale = -46.9
Log Vraisemblance finale   = -35.2

Likelihood ratio test= 23.5  on 2 df,   p=7.86e-006
Wald test            = 13.9  on 2 df,   p=0.000982
Score (logrank) test = 28.3  on 2 df,   p=7.32e-007
```

Modèle stratifié sur la FR

```
    coef exp(coef) se(coef)     z     p
TRT 1.46      4.32      0.66 2.22 0.026

    exp(coef) exp(-coef) lower .95 upper .95
TRT      4.32      0.231      1.19      15.8

Log Vraisemblance initiale = -33.9
Log Vraisemblance finale   = -30.2

Likelihood ratio test= 6.07  on 1 df,   p=0.0137
Wald test            = 4.93  on 1 df,   p=0.0265
Score (logrank) test = 5.79  on 1 df,   p=0.0161
```

Résidus

- Permettent d'étudier la relation fonctionnelle entre une variable et les taux de décès
- On recherche une transformation de la variable z telle que la variable résultante – résidus – obéisse à la même loi pour tous les sujets

- Si z a un effet de la forme f(z), alors ses résidus sont approximativement proportionnels à f(z)

⇒ Méthodes graphiques

Résidus Martingales

- Ils comparent, pour un sujet *i*, l'observation de l'événement (δ_i) à celle qui est attendue, conditionnellement au modèle testé, et mesurée par le taux cumulé de la population

$$\boxed{res_i = \delta_i - \hat{\Lambda}(t_i)}$$

- Évaluation de la forme : représentation du nuage de points (z_i ; res_i) et superposition de f(z)

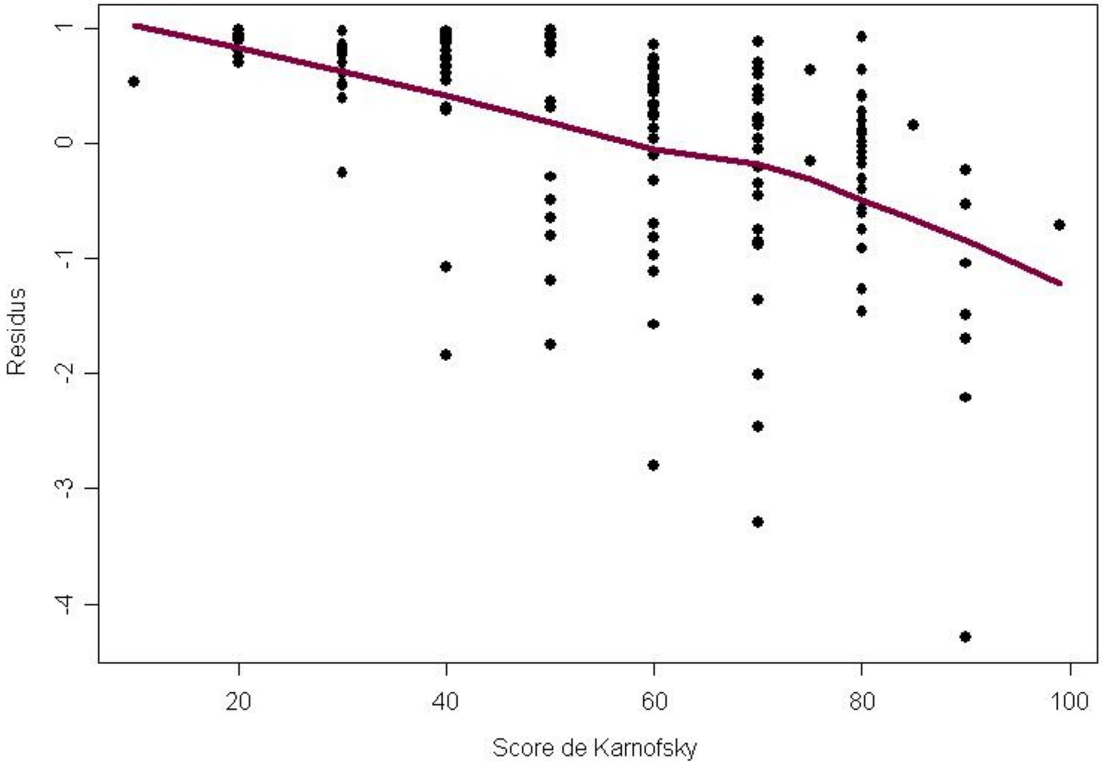
Exemple : Cancer du Poumon (1)

Données : Veteran's Administration lung cancer trial, Kalbfleisch-Prentice,1980

- Traitement : standard ou test
- Score pronostic de Karnofsky : 0-100 (- ; +)
- Age : années
- Traitement antérieur : oui – non
- TDiagnostic : temps entre le diagnostic et l'entrée dans l'étude
- Type de cellules : 4 types différents

Exemple : Cancer du Poumon (2)

- Résidus martingales



Résidus de Schoenfeld

- Correspondent à la contribution au score de chaque décès
- Une covariable, pas d'ex-aequo : contribution du $i^{\text{ème}}$ décès (si ex-aequo, somme des résidus)

$$\boxed{z_i - \bar{z}_i(\hat{\beta})}$$

- Plusieurs covariables : chaque covariable fournit sont résidu

$$\boxed{z_{ki} - \bar{z}_{ki}(\hat{\beta})}$$

Résidus Standardisés de Schoenfeld

- Résidus de Schoenfled divisés par leur variance
- Permettent de vérifier l'hypothèse de proportionnalité des taux de décès
  - Test
  - Représentation graphique

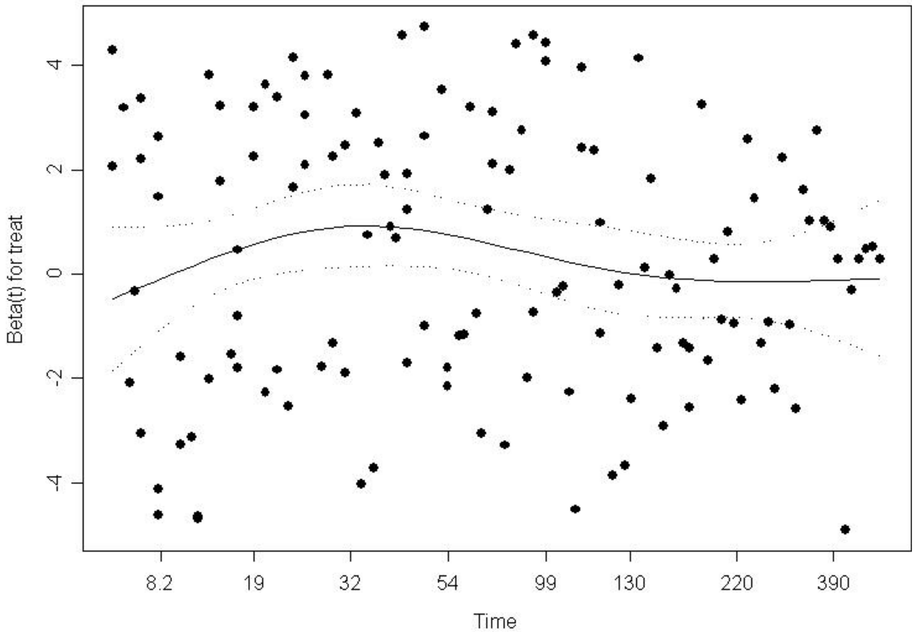
Exemple : Cancer du Poumon (3)

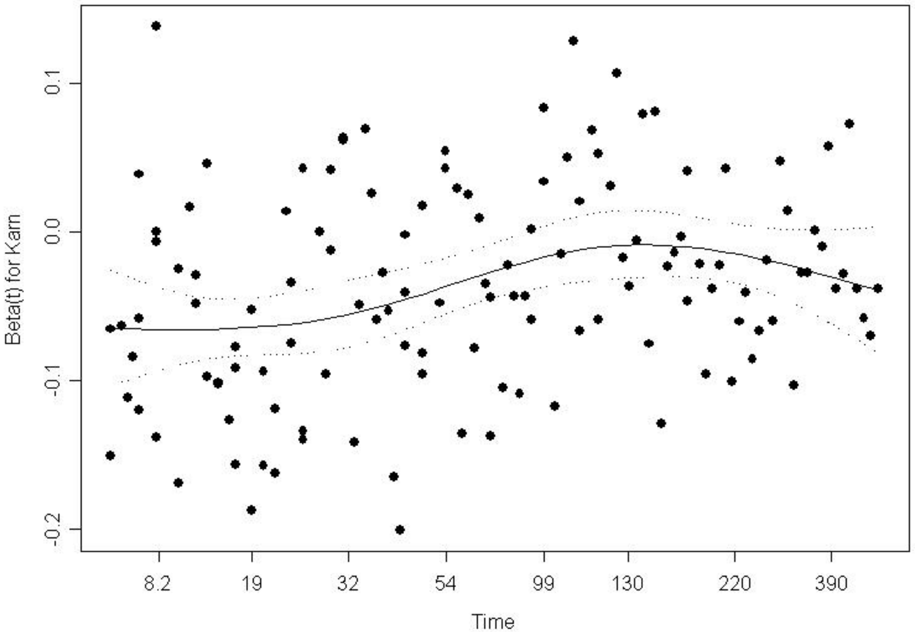
- Test des résidus standardisés de Schoenfeld

	rho	chisq	p
Traitement	-0.0607	0.545	0.46024
Age	0.1734	4.634	0.03134
Karnofsky	0.2568	9.146	0.00249
Diag.time	0.1542	2.891	0.08909
priorTRT	-0.1574	3.476	0.06226
GLOBAL	NA	13.488	0.01921

Exemple : Cancer du Poumon (4)

- Représentation graphique des résidus standardisés de Schoenfeld





Taux Relatifs Dépendants du Temps (1)

- Le modèle de Cox impose que l'effet estimé soit le même au cours du temps (proportionnalité) ; pas toujours vérifié

- Dans ce cas

$$\lambda(t,\mathbf{z}) = \lambda_0(t)\exp(\boldsymbol{\beta}\mathbf{z})$$

- Devient

$$\boxed{\lambda(t,\mathbf{z}) = \lambda_0(t)\exp\left(\sum_{i=1}^{p}\beta_i(t)z\right)}$$

Taux Relatifs Dépendants du Temps (2)

Diagnostic

- Méthode graphique : log(-log(S))

- Résidus de Schoenfeld

Taux Relatifs Dépendants du Temps (3)

Prise en compte

- Stratifier sur la variable
  - \+ Simple
  - \- Pas de test, variables qualitatives seulement, puissance
- Partitionner le temps (proportionnel par morceaux)
- Estimer les paramètres du modèles avec des fonctions dépendantes du temps

Références

- Cox DR. Regression models and life tables. *Journal of the Royal Statistical Society, Series B* 1972; 34: 187-220.
- Kalbfleisch JD, Prentice RL. The statistical analysis of failure time data. Wiley, Ney York, 1980.
- Therneau T, Grambsch PM. Modeling survival data: Extending the Cox model. New York: Springer-Verlag 2000.