

Icke-proportionella hazarder i Coxmodeller

Christel Häggström, christel.haggstrom@regionvasterbotten.se

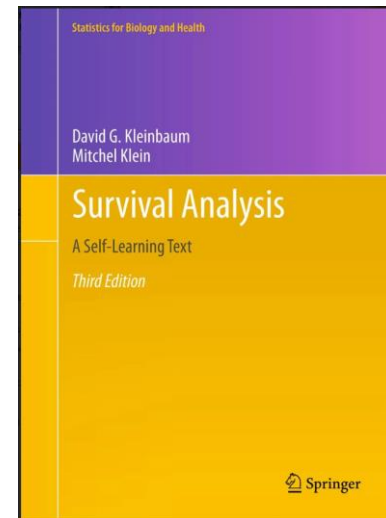
Registercentrum Norr, Region Västerbotten &

Institutionen för folkhälsa och klinisk medicin, Umeå Universitet

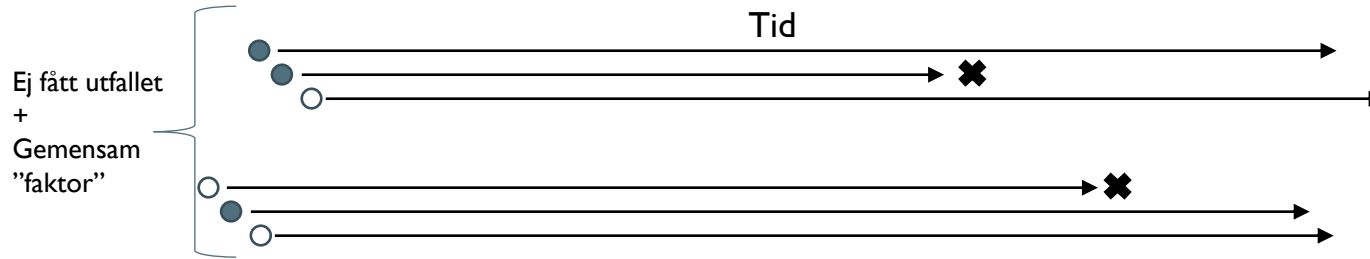
Tack till Henrik Holmberg för bilder från presentation om överlevnadsanalys

Agenda

- Kohortstudier basics
- Analystid – inte bara överlevnad
- Coxmodellen
- Vad menas med proportional hazards assumption?
- Hur kontrollera proportional hazard assumption?
- Hur hantera icke-proportionella hazarder?
- Exempel från studier: BMI och risk för bröstcancer
- Exempel från studier: Metabola faktorer och risk för prostatacancer



Kohortdesign



Start av uppföljning: Mätning av exponering

● = exponerad

○ = ej exponerad

Slut av uppföljning: När utfallet inträffar

✕ = Utfall av intresse

Tid=ålder, kalendertid, tid från diagnos, etc

Cohort study design

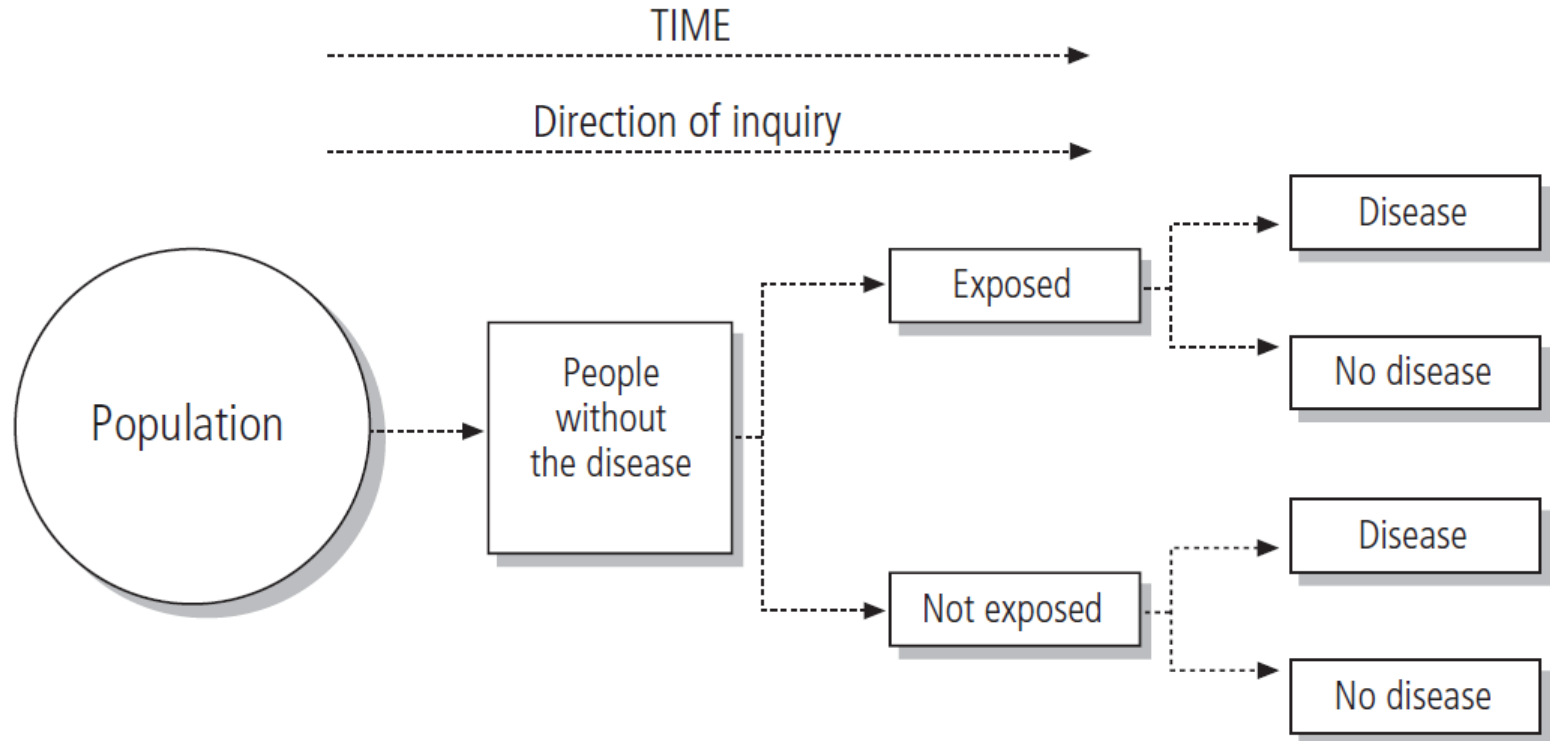


Figure screenshot from Basic Epidemiology book by the WHO

Överlevnadsanalys, men inte bara överlevnad

Vad analyserar vi med den här typen av analys?

Tid till händelse (behöver inte vara död).

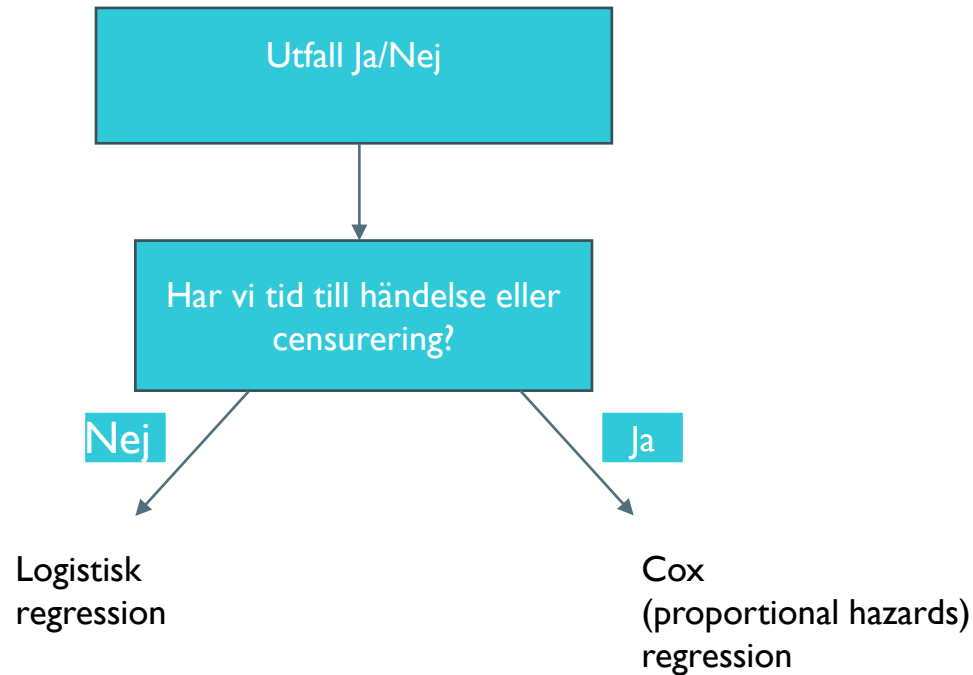
Tid till censurering

→ bara "tid under risk" räknas.

Kallas även

Event history analysis eller *time to event analysis*

Logistisk eller cox



Överlevnadsanalys Utfall

Studera tiden till att utfallet av intresse inträffar.

Ex.

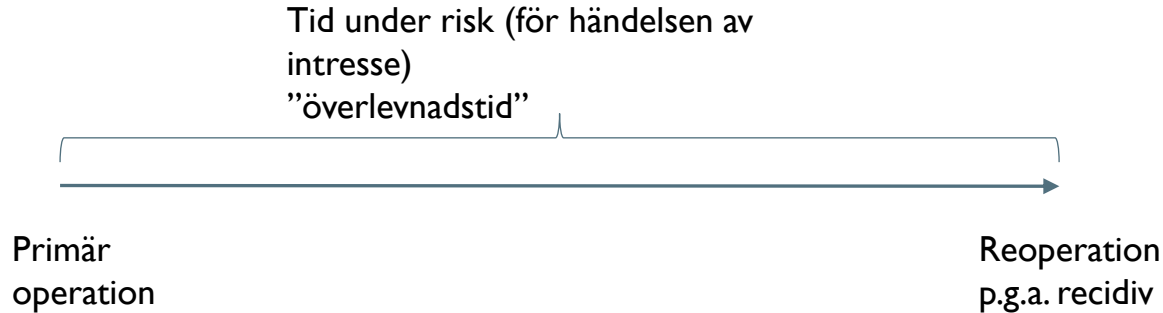
- Tid från randomisering till död i en klinisk studie.
- Tid från operation till reoperation p.g.a. recidiv.
- Tid från hälsokontroll till cancerdiagnos i observationsstudie

Utfallet alltid dikotomt, har händelsen inträffat (Ja/Nej)

Till skillnad från logistisk regression är det nu tiden till händelse eller censurering som är det viktiga.

Krav på utfallet

Om vi vill studera tid från operation till reoperation p.g.a. recidiv skulle det kunna se ut så här.



Start och slut måste vara väldefinierade händelser

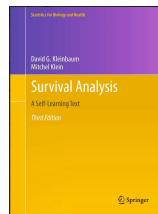
Tid under risk

- Då individer inkluderas börjar de vara under risk och följs tills händelsen av intresse inträffar eller att de censureras.
- Hazard relaterar antal händelser till den tid studie kohorten följs.
- Jämförs hazarden över två grupper beräknas en hazardkvot (hazard ratio) HR, kallas ofta relativ risk vilket inte alltid är helt korrekt (jag har också gjort det!)
- Jämföra hazarder går att göra med Cox proportional hazard regression som kan justeras för kovariater

Coxmodellen antaganden

- Proportionella hazarder?
- Effekten är konstant över tiden i studien
- Ex. ett läkemedel halverar risken för död
(Effekten måste vara konstant över uppföljningstiden.)

The PH assumption requires that the *HR* is constant over time, or equivalently, that the hazard for one individual is proportional to the hazard for any other individual, where the proportionality constant is independent of time.



Korsade hazardfunktioner
→ ej proportional hazards

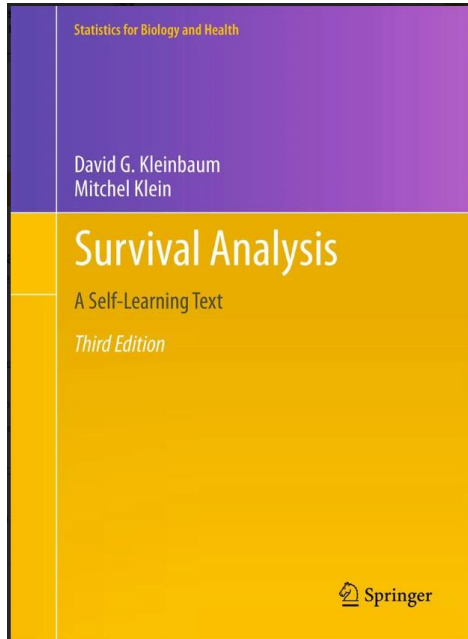
Brott mot antagandet kan medföra att modellen är felaktig.

Checka proportional-hazards antagandet

Kap 4

4

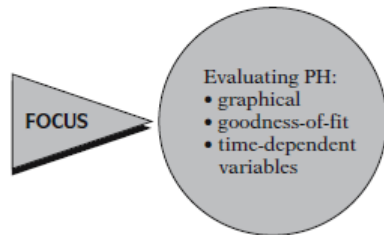
Evaluating the Proportional Hazards Assumption



Checka proportional-hazards antagandet

134 4. Evaluating the Proportional Hazards Assumption

Presentation



This presentation describes three approaches for evaluating the proportional hazards (PH) assumption of the Cox model—a graphical procedure, a goodness-of-fit testing procedure, and a procedure that involves the use of time-dependent variables.

Grafiskt:

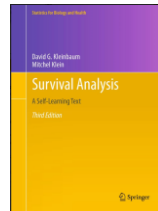
- Kolla på $-\ln(-\ln(\text{survival}))$, är de parallella?
- Kolla på observed vs predicted kurvor, är de nära varandra?

Test för "Goodness of fit":

- Behöver stora dataset, ger ett p-värde för varje variabel i modellen, samt ett "globalt test"

Tidsberoende variabler

- Kolla interaktion med tid (produktterm med någon funktion av tiden)



Hur tolka proportional-hazards checkandet?

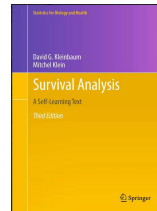
Grafiskt:

- kolla på $-\ln(-\ln(\text{survival}))$ överlevnadskurvor, är de parallella?
→ K&K rekommendation (sid 142):

How parallel is parallel?

Recommend:

- subjective decision
- conservative strategy: assume PH is OK unless strong evidence of nonparallelism



Exempel:

Urinblåsecancer, ($n \approx 30\,000$)

2 variabler: risk kategorier vid diagnos (3 kategorier: icke-invasiv, invasiv, metastatisk) + kön (man, kvinna)

Utfall: Död av urinblåsecancer.

Tidsskala: Tid från diagnos.

Hur tolka proportional-hazards checkandet?

Exempel:

Urinblåsecancer, (n=~30 000)

2 variabler: risk kategorier vid diagnos (BC_typ, 3 kategorier: icke-invasiv [NIMBC], invasiv [MIBC], metastatisk [MBC]) + kön (2 kategorier: man, kvinna)

Utfall: Död av urinblåsecancer.

Tidsskala: Tid från diagnos.

Stata kommandon:

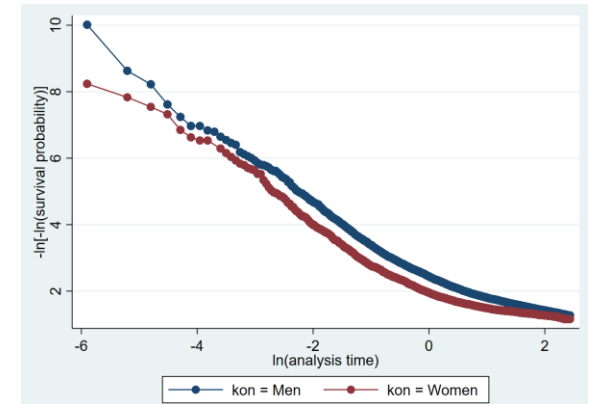
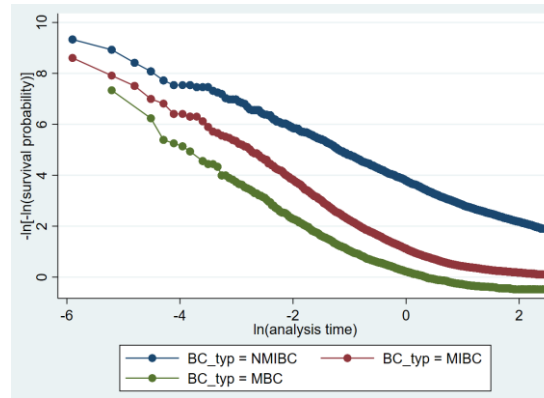
```
stset fu_time, fail (bladder_cancer_death==1)
```

```
stcox i.BC_typ i.kon
```

```
stphplot, by(BC_typ )
```

```
stphplot, by(kon )
```

_t	Haz. ratio	Std. err.	z	P> z	[95% conf. interval]	
BC_typ						
MIBC	8.976905	.2912484	67.64	0.000	8.42384	9.566282
MBC	21.22839	.8782885	73.85	0.000	19.57492	23.02152
kon						
Women	1.175323	.0365971	5.19	0.000	1.105739	1.249286



Hur tolka proportional-hazards checkandet?

Grafiskt:

Kolla på observed vs predicted kurvor, är de nära varandra?

→ Dela upp variabler i kategorier – plotta KM kurvor för kategorier

→ K & K rekommendation (sid 145):

Exempel: Urinblåsecancer, (n=~30 000), forts

Stata kommandon forts:

stcoxkm, by(BC_typ) separate

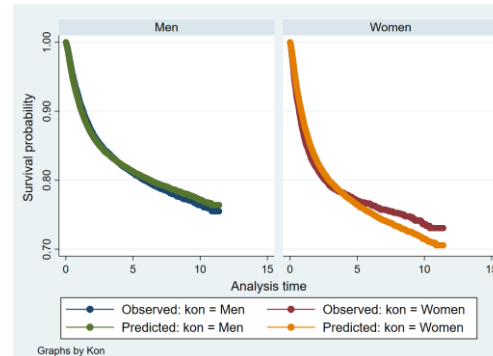
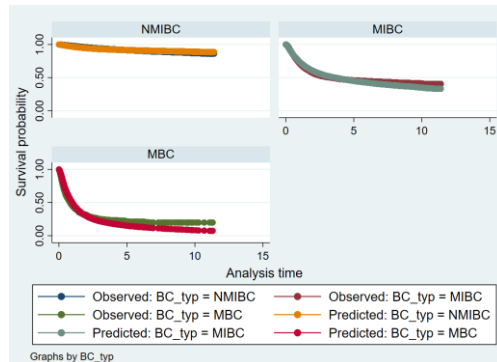
stcoxkm, by(kon) separate

If observed and expected plots are:

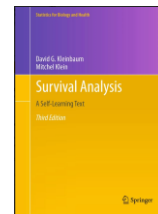
- **close**, complies with PH assumption
- **discrepant**, PH assumption violated

Drawback: How close is close?

Recommend: PH not satisfied *only* when plots are strongly discrepant.



Hur tolka proportional-hazards checkandet? (forts)



Test för "Goodness of fit":

- Behöver stora dataset, ger ett p-värde för varje variabel i modellen, samt ett "globalt test"

→ K & K:

- global kan inlämmand vara "för" globalt
- olika varianter av Schoenfelds test/Schoenfelds residualer
- K&K rekommenderar både grafiskt och test för Goodness of fit

The GOF approach provides a single test statistic for each variable being assessed. This approach is not as subjective as the graphical approach nor as cumbersome computationally as the time-dependent variable approach. Nevertheless, a GOF test may be too "global" in that it may not detect specific departures from the PH assumption that may be observed from the other two approaches.

Statistical Tests

Null is never proven

- May say not enough evidence to reject

p-value can be driven by sample size

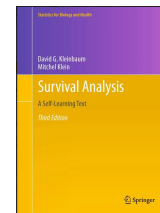
- Small sample—gross violation of null may not be significant
- Large sample—slight violation of null may be highly significant

Test—more objective

Graph—more objective, but can detect specific violations

Recommend—Use both graphs and tests

Hur tolka proportional-hazards checkandet? (forts)



Exempel: Urinblåsecancer, (n=~30 000), forts

Stata kommandon forts:

estat phtest

estat phtest, detail

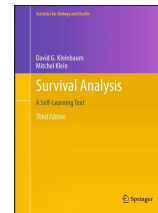
```
. estat phtest, detail
```

Test of proportional-hazards assumption

Time function: Analysis time

	rho	chi2	df	Prob>chi2
1b.BC_typ	.	.	1	.
2.BC_typ	-0.23701	264.64	1	0.0000
3.BC_typ	-0.21197	203.62	1	0.0000
1b.kon	.	.	1	.
2.kon	-0.09121	40.92	1	0.0000
Global test		367.53	3	0.0000

Hur tolka proportional-hazards checkandet? (forts)



Tidsberoende variabler

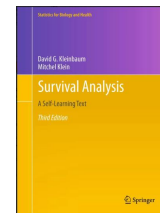
- Kolla interaktion med tid (produktterm med någon funktion av tiden)
- K & K (s 156) Nackdel: Testar enbart för den specifika funktionen av tiden!

EXAMPLE

$$h(t, \mathbf{X}) = h_0(t) \exp[\beta_1 \text{Scx} + \beta_2 (\text{Scx} \times t)]$$

$\beta_2 \neq 0 \Rightarrow$ PH assumption violated

Hur tolka proportional-hazards checkandet? (forts)



Exempel: Urinblåsecancer, (n=~30 000), forts

Stata kommandon forts:

```
stcox i.BC_typ i.kon, tvc(i.BC_typ) texp(_t)
```

```
stcox i.BC_typ i.kon, tvc(i.kon) texp(_t)
```

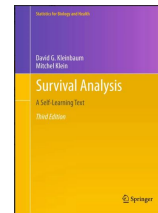
	_t	Haz. ratio	Std. err.	z	P> z	[95% conf. interval]	
main	BC_typ						
	MIBC	15.71374	.7889675	54.86	0.000	14.24104	17.33873
	MBC	45.84437	2.973425	58.98	0.000	40.37177	52.0588
kon	Women	1.165693	.0363032	4.92	0.000	1.096668	1.239062
tvc	BC_typ						
	MIBC	.7356715	.0158996	-14.20	0.000	.7051596	.7675036
	MBC	.5482237	.0270353	-12.19	0.000	.4977157	.6038571

Note: Variables in tv equation interacted with _t.

	_t	Haz. ratio	Std. err.	z	P> z	[95% conf. interval]	
main	BC_typ						
	MIBC	8.960375	.2907905	67.57	0.000	8.408184	9.548831
	MBC	21.17724	.8767608	73.74	0.000	19.52669	22.9673
kon	Women	1.442765	.0605514	8.73	0.000	1.328837	1.566462
tvc	kon						
	Women	.8664573	.0180964	-6.86	0.000	.8317051	.9026616

Note: Variables in tv equation interacted with _t.

Hur tolka proportional-hazards checkandet? (forts)



Det finns olika metoder för att kontrollera proportional hazard antagandet, bland annat:

- Grafiskt
- Goodness- of-fit test (Schoenfelds)
- Tidsberoende kovariater

K & K rekommenderar att använda minst 2 av metoderna för att kontrollera proportional hazards antagandet!

Hur kontrollera PH antagandet i praktiken? (översikt av kommandon)

Bellera et al. *BMC Medical Research Methodology* 2010, **10**:20
<http://www.biomedcentral.com/1471-2288/10/20>



RESEARCH ARTICLE

Open Access

Variables with time-varying effects and the Cox model: Some statistical concepts illustrated with a prognostic factor study in breast cancer

Carine A Bellera^{1,5*}, Gaëtan MacGrogan², Marc Simone Mathoulin-Pélissier^{1,5}

stphplot

stcoxkm

estat phtest, detail

stcox, tvcoption

Table 2 Statistical software

	<i>R/Splus</i> ®	<i>SAS</i> ®	<i>SPSS</i> ®	<i>Stata</i> ®
Graphical checks	survfit function	lifestest procedure	Survt command	sts command
Time-by-covariate interactions	programming required.	phreg procedure (definition of interactions)/test statement.	time program command (definition of interactions)/cox reg command.	tvc option/stcox command
Scaled Schoenfeld residuals	cox.zph function	phreg procedure/ressch option	Not directly available/programming required	stphtest command
Cumulative residuals	Timereg/gof libraries/cum.residuals function	phreg procedure/assess statement/ph option	Not directly available/programming required	Not directly available/programming required

Hantera icke proportionella hazarder

- Stratifiera i Coxmodellen (vanligast och enklast? Men "gömmer" eventuell viktig information)
- "Klippa" upp tiden i delar som var för sig uppfyller antagandet.
- Interaktion med tid:
 - Linjär interaktion
 - Splines
- **Viktigt! Finns det någon biologisk/medicinsk rimlighet??**



Exempel: BMI och risk för bröstcancer (kvinnor)

Metabolic Syndrome and Breast Cancer in the Me-Can (Metabolic Syndrome and Cancer) Project FREE

Tone Bjørge ; Annekatrin Lukanova; Håkan Jonsson; Steinar Tretli; Hanno Ulmer; Jonas Manjer; Tanja Stocks; Randi Selmer; Gabriele Nagel; Martin Almquist; Hans Concin; Göran Hallmans; Christel Häggström; Pär Stattin; Anders Engeland

Table 3. Relative risks of breast cancer incidence and mortality for continuous z-scores with 95% CIs obtained in Cox regression analyses, stratified by attained age

Exposure	RR (95% CI)*	RR (95% CI)†	RR (95% CI)*	RR (95% CI)†	RR (95% CI)*	RR (95% CI)†
	Attained age <50 y		Attained age 50-59 y		Attained age ≥60 y	
Breast cancer incidence						
BMI	0.86 (0.80-0.92)	0.87 (0.80-0.95)	0.96 (0.90-1.02)	0.96 (0.88-1.05)	1.07 (1.02-1.13)	1.03 (0.97-1.10)

Start: Datum för hälsokontroll/mätning

Slut:

- Datum för bröstcancer,
- Datum för censurering (död, annan cancer, slut FU)

Tidsskala: Ålder

Exponering: En enhetsökning av BMI z-score (medel=0, SD=1)

Exempel: BMI och risk för bröstcancer (kvinnor)



Cancer Epidemiology | Free Access

Linear age-course effects on the associations between body mass index, triglycerides, and female breast and male liver al replication study of 800,000 individuals

Supplementary Table 7. Hazard ratios and 95% confidence intervals from Cox models with and without linear exposure-time interactions

Endpoint	Variable in the model	Hazard ratio, normal model ^a	Hazard ratio, time-interaction model ^a
Breast cancer in women	BMI	0.98 (0.96-1.00)	0.64 (0.57-0.72)
	BMI*time		1.01 (1.01-1.01)

BMI, body mass index; TG, triglycerides.

^aHazard ratios per standard deviation increase in BMI and a time-dependent variable of the metabolic factor in linear time-interaction models, derived from Cox regression models with age as time-scale, stratified by cohort and birth cohort (six categories), and adjusted for baseline age (continuous), smoking (seven categories), and continuous Z score for BMI (except for BMI).

Exempel: BMI och risk för bröstcancer (kvinnor)

Table 2. Estimates of hazard ratios at specific ages, per standard deviation increase in BMI and triglycerides in relation to breast cancer in women and liver cancer in men, derived from results from Cox proportional hazards models in Supplementary Table 6

Age, years	Breast cancer (<i>n</i> cases = 11,723)
	HR for BMI ¹
30	0.79
40	0.85
50	0.92
60	0.99
70	1.06
80	1.14
90	1.22
Age where HR = 1 ²	62

¹Hazard ratio derived from time-interaction variable of the metabolic factor calculated in Cox models with age as time-scale, stratified for cohort and birth cohort (six categories), and adjusted for baseline age (continuous), smoking (seven categories), and continuous Z score for BMI (except for BMI).

²Time were $\exp(\log(\text{HR}) + \log(\text{HR}_{\text{time-interaction}} * \text{time})) = 1$.

Abbreviations: HR, hazard ratio; BMI, body mass index.

Exempel forts

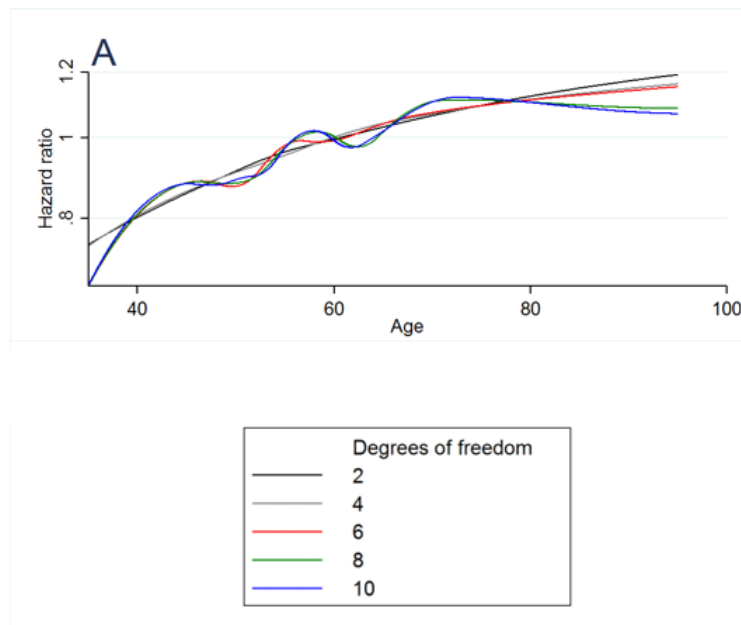
The Stata Journal (2009)
9, Number 2, pp. 265–290

Further development of flexible parametric models for survival analysis

Paul C. Lambert
Centre for Biostatistics and Genetic Epidemiology
Department of Health Sciences
University of Leicester, UK
paul.lambert@le.ac.uk

Patrick Royston
Clinical Trials Unit
Medical Research Council
London, UK
patrick.royston@ctu.mrc.ac.uk

Abstract. Royston and Parmar (2002, *Statistics in Medicine* 21: 2175–2197) developed a class of flexible parametric survival models that were programmed in Stata with the `stpm` command (Royston, 2001, *Stata Journal* 1: 1–28). In this article, we introduce a new command, `stpm2`, that extends the methodology. New features for `stpm2` include improvement in the way time-dependent covariates are modeled, with these effects far less likely to be over parameterized; the ability to incorporate expected mortality and thus fit relative survival models; and a superior `predict` command that enables simple quantification of differences between any two covariate patterns through calculation of time-dependent hazard ratios, hazard differences, and survival differences. The ideas are illustrated through a study of breast cancer survival and incidence of hip fracture in prostate cancer patients.



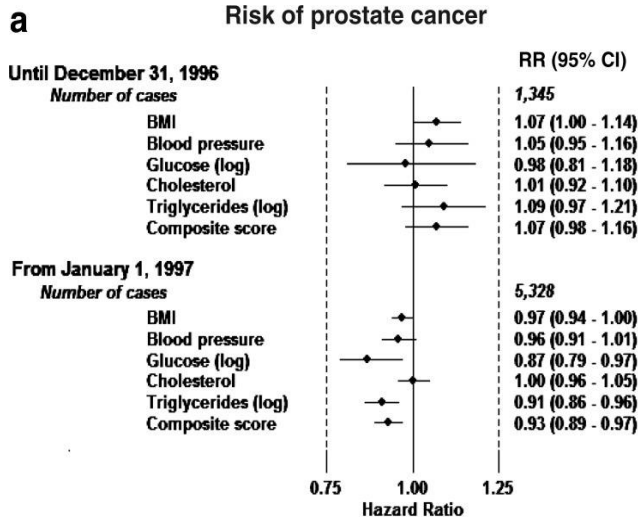
Supplementary Figure 1. Age-dependent hazard ratios for breast cancer among women per standard deviation increase in A) body mass index and B) triglycerides using different degrees of freedom for the age-dependent effect of the metabolic factors. Calculations are based on flexible parametric survival models with age as time scale, cubic splines of the age–exposure interaction, adjusted for cohort, birth cohort (six categories), baseline age (continuous), smoking (seven categories), and continuous Z score for BMI (except for BMI), with four degrees of freedom in the modeling of baseline hazard.

Exempel: Periodeffekt av prostatacancer (PSA testning introducerades – case mix förändrades)

Cancer

Original Article | [Free Access](#)

Prospective study on metabolic factors and risk of prostate cancer



Temporal trends in the association between metabolic factors and prostate cancer

Alltid samma zoom-länk: <https://umu.zoom.us/j/61397725099> (Länkar till en externa sida.)

Lunchseminarium VT 2024

10 Januari: Power (Simon Vallin)

1 Februari: Statistiska paradoxer och andra konstigheter (Gabriel Granåsen)

20 Februari: Olika sätt att uttrycka risk (Per Liv)

11 Mars: From data to decision: A guide to developing and assessing risk prediction models (in English) (Wendy Wu)

10 April: Rensning och samkörning av forskningsdata (Christel Häggström, Robert Lundqvist, Staffan Betnér)

7 Maj: Analystips för upprepade mätningar (Staffan Betnér)

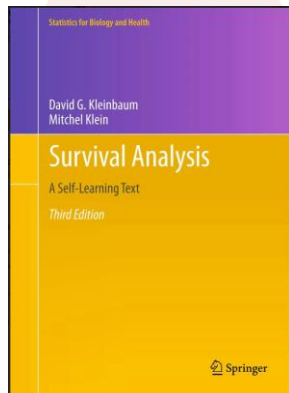
30 Maj: Korstabeller och andra jämförelse över andelar (Anna Lindam)

<https://www.canvas.umu.se/courses/2600>

Bra referenser:

Variables with time-varying effects and the Cox model: Some statistical concepts illustrated with a prognostic factor study in breast cancer

Bellera et al. BMC Medical Research Methodology 2010, 10:20



Frågor?

Tack för att du lyssnade!