

El modelo aditivo de Aalen. Una alternativa al modelo de riesgos proporcionales

Itxaso Alayo

Director: Klaus Langohr

Co-directora: Guadalupe Gómez Melis

9 de septiembre de 2016



Institut Hospital del Mar
d'Investigacions Mèdiques



Outline

- 1 Modelo de Cox
- 2 Modelo aditivo de Aalen
- 3 Datos
- 4 Resultados
- 5 Conclusiones

Modelo de Cox

Modelo de Cox

$$\begin{aligned}\lambda(t|\mathbf{X}) &= \lambda_0(t) \exp \{ \beta' \mathbf{X} \} \\ &= \lambda_0(t) \exp \{ \beta_1 X_1 + \beta_2 X_2 + \dots + \beta_p X_p \}\end{aligned}$$

Modelo de Cox

Modelo de Cox

$$\begin{aligned}\lambda(t|\mathbf{X}) &= \lambda_0(t) \exp \{ \beta' \mathbf{X} \} \\ &= \lambda_0(t) \exp \{ \beta_1 X_1 + \beta_2 X_2 + \dots + \beta_p X_p \}\end{aligned}$$

Modelo de Cox estratificado

$$\begin{aligned}\lambda_j(t|\mathbf{X}) &= \lambda_{0j}(t) \exp \{ \beta' \mathbf{X} \} \\ &= \lambda_{0j}(t) \exp \{ \beta_1 X_1 + \beta_2 X_2 + \dots + \beta_p X_p \}\end{aligned}$$

Modelo de Cox

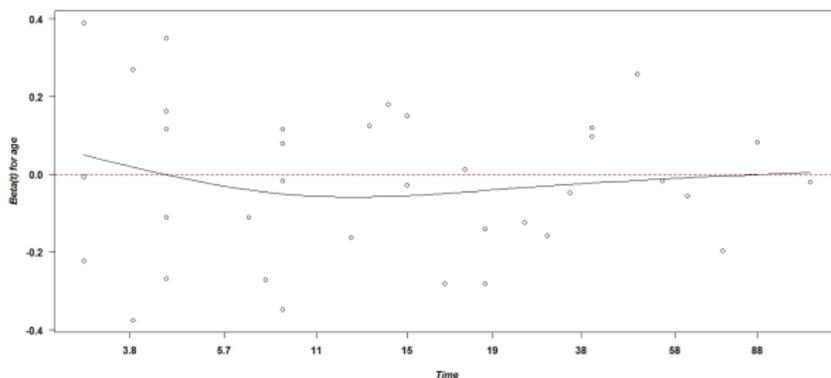
Validación del modelo de Cox

Validación mediante los residuos de Schoenfeld

- Analíticamente :

$$r_{SC_{ik}}(t) = \delta_i J_i(t) \{X_{ik} - \bar{X}_k(T_i)\}$$

- Gráficamente



Modelo aditivo de Aalen

Modelo aditivo de Aalen

$$\begin{aligned}\lambda(t|\mathbf{X}(t)) &= I(t)\mathbf{X}(t)^T\boldsymbol{\beta}(t) \\ &= I(t)(X_1(t)\beta_1(t) + \dots + X_p(t)\beta_p(t))\end{aligned}$$

Modelo aditivo de Aalen

Modelo aditivo de Aalen

$$\begin{aligned}\lambda(t|\mathbf{X}(t)) &= I(t)\mathbf{X}(t)^T\boldsymbol{\beta}(t) \\ &= I(t)(X_1(t)\beta_1(t) + \dots + X_p(t)\beta_p(t))\end{aligned}$$

Modelo aditivo de Aalen semiparamétrico

$$\lambda(t|\mathbf{X}(t), Z) = I(t)\{\mathbf{X}(t)^T\boldsymbol{\beta}(t) + Z_i^T(t)\boldsymbol{\gamma}\}$$

Modelo aditivo de Aalen

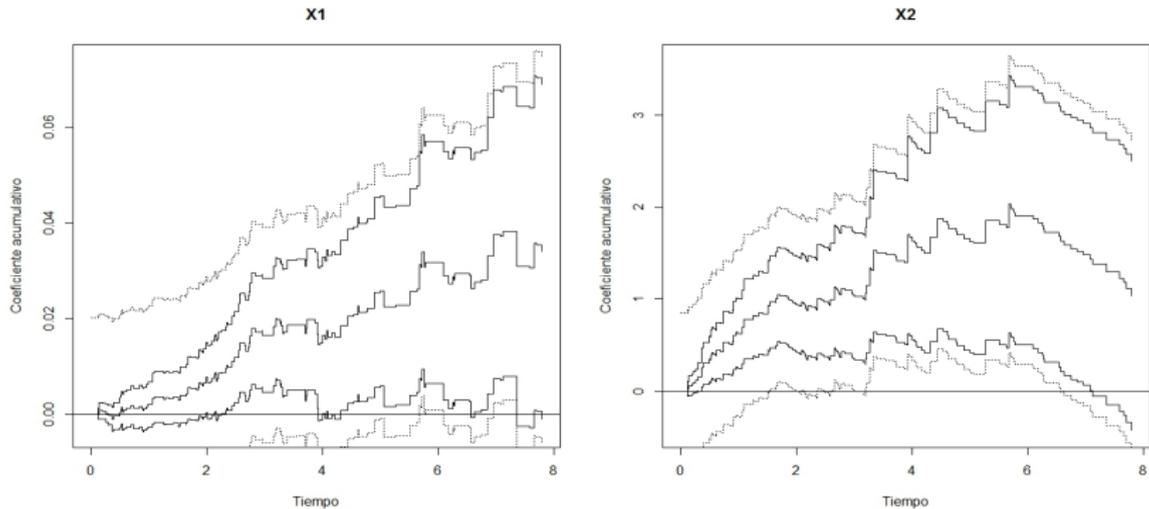


Figura: Estimación de la función de regresión acumulada del modelo aditivo de Aalen de las variables X_1 y X_2 .

Modelo aditivo de Aalen

Hipótesis del modelo

Hipótesis de interés:

- Existencia de efecto de las covariables

$$H_{01} : \beta_p(t) = 0 \quad \text{para todo } t$$

$$H_{01} : B_p(t) = 0 \quad \text{para todo } t$$

- Tipo de efecto de las covariables

$$H_{02} : \beta_p(t) = \gamma \quad \text{para todo } t$$

$$H_{02} : B_p(t) = \gamma t \quad \text{para todo } t$$

Datos

Cáncer

- El cáncer es la segunda causa de muerte en el mundo.
- La leucemia es un tipo de cáncer que afecta a las células de la sangre.
- En EEUU en 2016 habrá 60.140 nuevos casos de leucemia y 24.400 fallecimiento por esta enfermedad.
- Dos tipos principales de leucemia.
 - Leucemia crónica. Progresa lentamente.
 - Leucemia aguda. Progresa muy rápidamente.
 - **Leucemia linfocítica aguda (LLA).**
 - **Leucemia mieloide aguda (LMA)**
 - **Leucemia monocítica aguda.**

Resultados

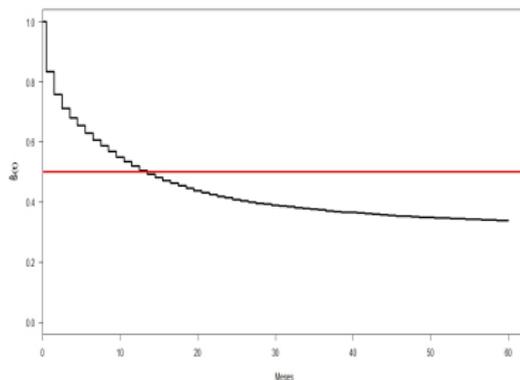
Supervivencia

Variable	Categoría	Mediana (meses)	IC (95 %)	Supervivencia
Género	Hombre	13.5	(13.5, 14.5)	42.5 %
	Mujer	13.5	(12.5, 13.5)	42.76 %
Edad al diagnóstico	<14 años	NA	NA	80 %
	[14,45)	NA	NA	51.11 %
	[45,65)	12.5	(11.5, 12.5)	37.34 %
	≥ 65	3.5	(3.5, 3.5)	28 %
Tipo de leucemia aguda	Linfocítica	NA	NA	67 %
	Mieloide	7.5	(7.5, 8.5)	34.46 %
	Monocítica	6.5	(5.5, 7.5)	30.53 %
	Otras	4.5	(4.5, 5.5)	38.05 %
Año del diagnóstico	[1973,1980)	9.5	(8.5, 9.5)	32.91 %
	[1980-1990)	11.5	(11.5, 12.5)	38.14 %
	[1990-2000)	12.5	(11.5, 13.5)	40.76 %
	[2000-2012]	18.5	(17.5, 19.5)	49.25 %

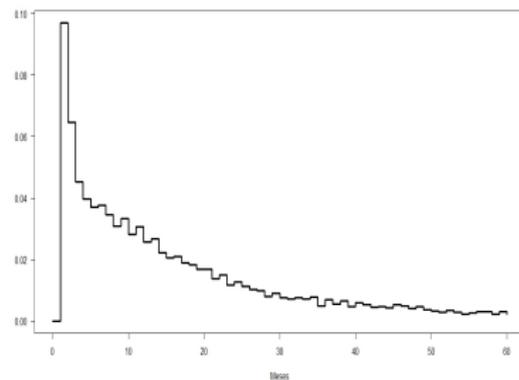
Tabla: Mediana del tiempo de supervivencia y probabilidad de sobrevivir a los 5 años. La muestra utilizada es de 50,572 individuos.

Resultados

Función de supervivencia y función de riesgo



(a) Función de supervivencia estimada.



(b) Función de riesgo.

Resultados

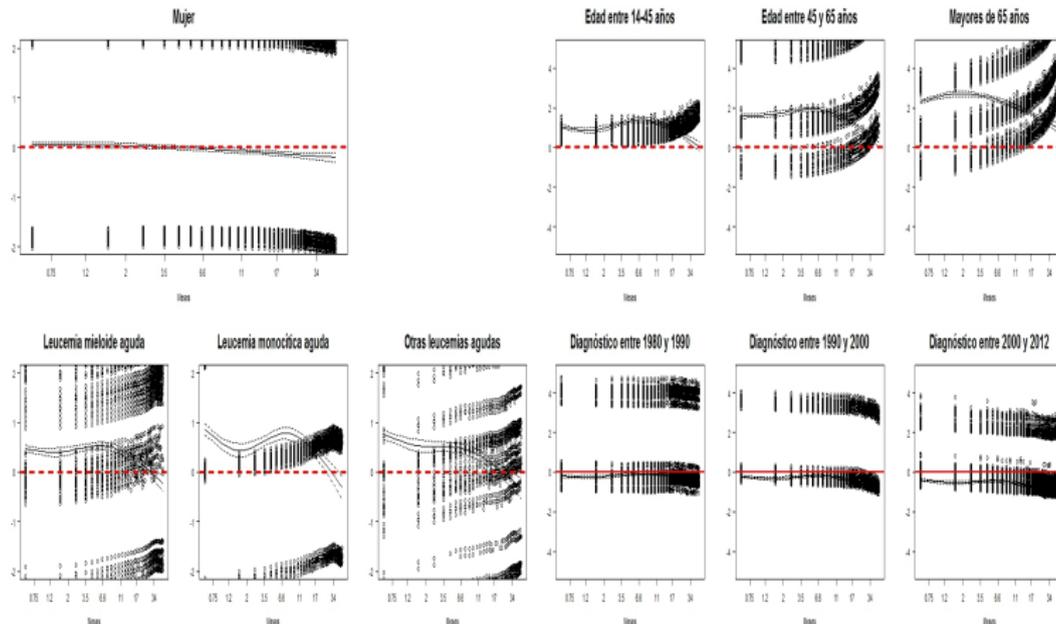
Resultados según el modelo de Cox

Variable		Coefficiente	HR	IC(95 %)	P-valor
Género	Mujer	-0.013	0.987	(0.965, 1.010)	0.277
Tipo de leucemia aguda	Mieloide	0.391	1.478	(1.421, 1.536)	$< 2e^{-16}$
	Monocítica	0.601	1.823	(1.714, 1.939)	$< 2e^{-16}$
	Otra	0.458	1.581	(1.498, 1.668)	$< 2e^{-16}$
Edad al diagnóstico	[14 – 45)	1.031	2.805	(2.642, 2.978)	$< 2e^{-16}$
	[45 – 65)	1.554	4.732	(4.456, 5.025)	$< 2e^{-16}$
	≥ 65	2.225	9.258	(8.731, 9.816)	$< 2e^{-16}$
Año del diagnóstico	[1980, 1990)	-0.179	0.836	(0.804, 0.869)	$< 2e^{-16}$
	[1990, 2000)	-0.309	0.735	(0.707, 0.763)	$< 2e^{-16}$
	[2000, 2012]	-0.549	0.577	(0.557, 0.599)	$< 2e^{-16}$

Tabla: Resultados del modelo de Cox. Las categorías de referencia son hombre, con leucemia linfocítica aguda, menor de 14 años y diagnosticado entre los años 1973 y 1980.

Resultados

Validación del modelo de Cox



Resultados

Resultados según el modelo de Cox estratificado

Variable		Coficiente	HR	IC(95 %)	P-valor
Género	Mujer	-0.012	0.988	(0.966, 1.012)	0.32
Edad al diagnóstico	[14 – 45)	1.090	2.975	(2.8, 3.160)	$< 2e^{-16}$
	[45 – 65)	1.619	5.046	(4.746, 5.364)	$< 2e^{-16}$
	≥ 65	2.276	9.739	(9.176, 10.338)	$< 2e^{-16}$
Año del diagnóstico	[1980, 1990)	-0.18	0.836	(0.804, 0.869)	$< 2e^{-16}$
	[1990, 2000)	-0.309	0.734	(0.707, 0.763)	$< 2e^{-16}$
	[2000, 2012]	-0.549	0.577	(0.557, 0.599)	$< 2e^{-16}$

Tabla: Resultados del modelo de Cox estratificado por tipo de leucemia aguda.

Resultados

Validación del modelo de Cox estratificado

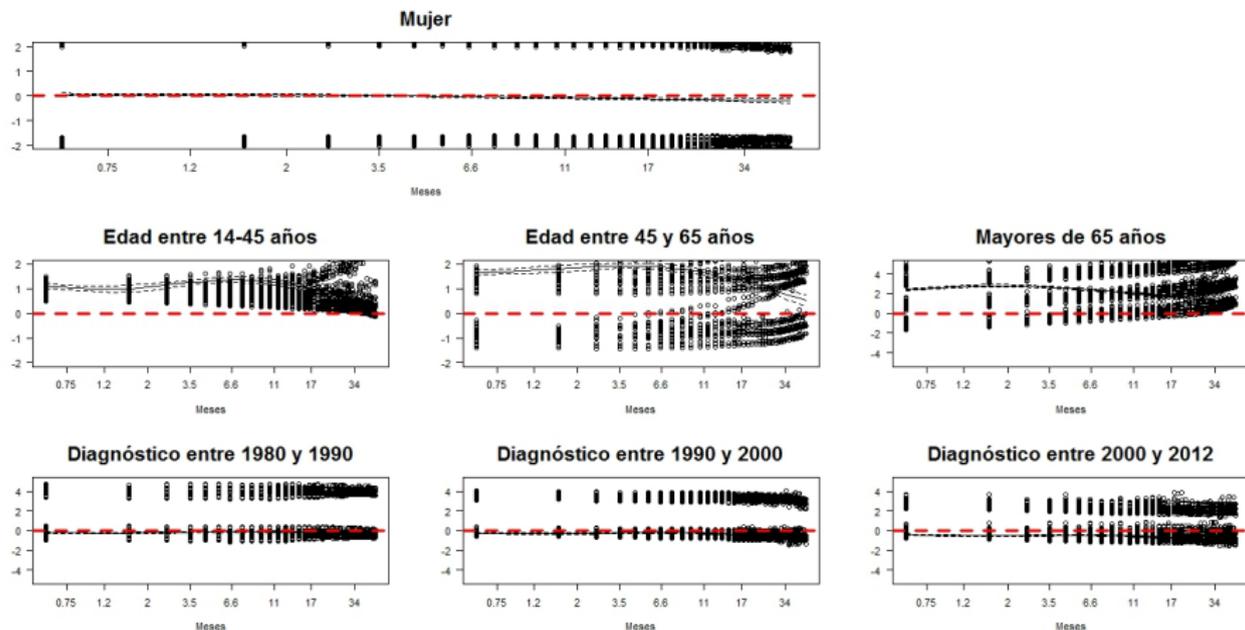
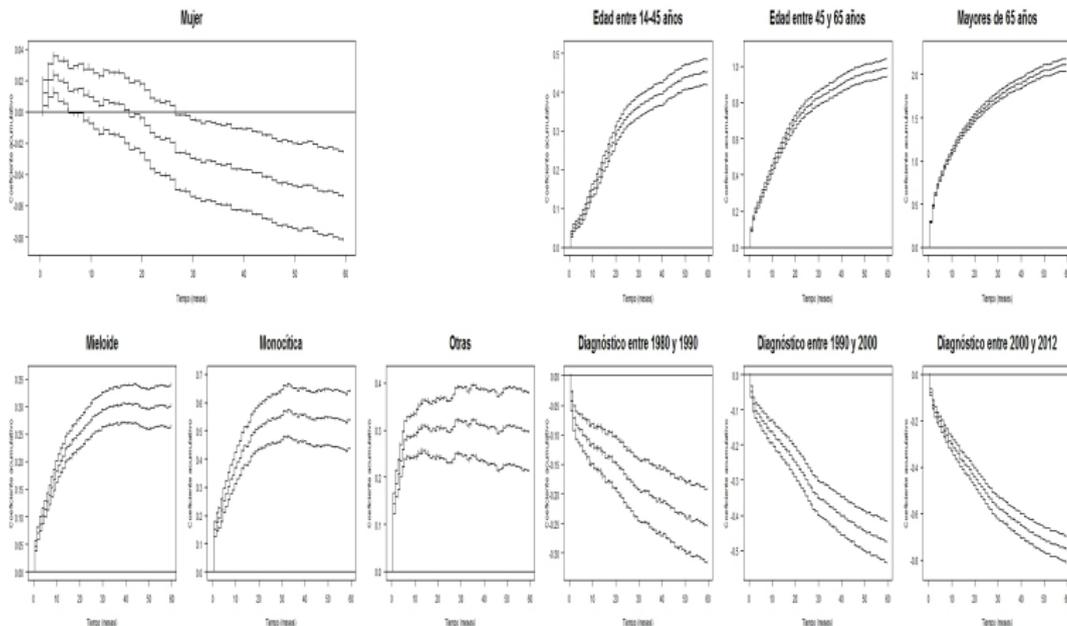


Figura: Residuos de Schoenfeld del modelo de Cox estratificado.

Resultados

Resultados según el modelo aditivo de Aalen



Resultados

Resultados según el modelo aditivo de Aalen

$$H_{01} : \beta_p(t) \equiv 0$$

$$H_{02} : \beta_p(t) \equiv \gamma$$

Variable		Test de significación	Kolmogorov-Smirnov	Cramer von Mises
Género	Mujer	$< 2e^{-16}$	0.003	0.022
Tipo de leucemia aguda	Mieloide	$< 2e^{-16}$	$< 2e^{-16}$	$< 2e^{-16}$
	Monocítica	$< 2e^{-16}$	$< 2e^{-16}$	$< 2e^{-16}$
	Otra	$< e^{-16}$	$< 2e^{-16}$	$< 2e^{-16}$
Edad al diagnóstico	[14 – 45)	$< 2e^{-16}$	$< 2e^{-16}$	$< 2e^{-16}$
	[45 – 65)	$< 2e^{-16}$	$< 2e^{-16}$	$< 2e^{-16}$
	≥ 65	$< 2e^{-16}$	$< 2e^{-16}$	$< 2e^{-16}$
Año del diagnóstico	[1980, 1990)	$< 2e^{-16}$	$< 2e^{-16}$	$< 2e^{-16}$
	[1990, 2000)	$< 2e^{-16}$	$< 2e^{-16}$	$< 2e^{-16}$
	[2000, 2012]	$< 2e^{-16}$	$< 2e^{-16}$	$< 2e^{-16}$

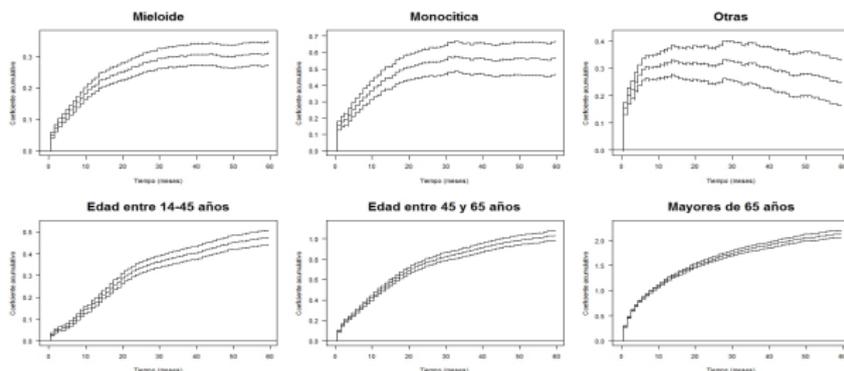
Tabla: Efectos aditivos de las covariables bajo el modelo aditivo de Aalen.

Resultados

Resultados según el modelo aditivo de Aalen semiparamétrico

Variable		Coefficiente	HR	ES	P-valor
Género	Mujer	0.00	1	0.00	0.28
Año del diagnóstico	[1980, 1990]	-0.007	0.993	0.001	$< 2e^{-16}$
	[1990, 2000]	-0.011	0.989	0.001	$< 2e^{-16}$
	[2000, 2012]	-0.018	0.982	0.001	$< 2e^{-16}$

Tabla: Resultados de las covariables paramétricas del modelo de Aalen semiparamétrico.



Resultados

Comparación entre los dos modelos

Variable		β	β^*	P-valor	P-valor*
Género	Mujer	-0.013	0.00	0.277	0.28
Tipo de leucemia aguda	Mieloide	0.391	-	$< 2e^{-16}$	$< 2e^{-16}$
	Monocítica	0.601	-	$< 2e^{-16}$	$< 2e^{-16}$
	Otra	0.458	-	$< 2e^{-16}$	$< 2e^{-16}$
Edad al diagnóstico	[14 – 45)	1.031	-	$< 2e^{-16}$	$< 2e^{-16}$
	[45 – 65)	1.554	-	$< 2e^{-16}$	$< 2e^{-16}$
	≥ 65	2.225	-	$< 2e^{-16}$	$< 2e^{-16}$
Año del diagnóstico	[1980, 1990)	-0.179	-0.007	$< 2e^{-16}$	$< 2e^{-16}$
	[1990, 2000)	-0.309	-0.011	$< 2e^{-16}$	$< 2e^{-16}$
	[2000, 2012]	-0.549	-0.018	$< 2e^{-16}$	$< 2e^{-16}$

Tabla: Comparación de los resultados del modelo de Cox y el modelo semiparamétrico de Aalen*.

Conclusiones

Conclusiones de la supervivencia en la leucemia aguda

- Ambos modelos obtienen el mismo signo de los coeficientes estimados.
- Los factores de riesgo en la leucemia aguda son: el tipo de leucemia aguda, la edad del paciente al diagnóstico y el año en que son diagnosticados.
- Las covariables tipo de leucemia aguda y edad en el diagnóstico son covariables dependientes del tiempo.

Conclusiones

Conclusiones de la comparación de los modelos

- El modelo aditivo de Aalen da más información cuando los efectos de las covariables varían en el tiempo.
- Si no se cumplen los riesgos proporcionales del modelo de Cox, el modelo aditivo de Aalen es una buena alternativa.
- Si los riesgos proporcionales se cumplen los dos modelos son apropiados.

Eskerrik asko!
Moltes gràcies!
Thank you for your attention!

Modelo aditivo de Aalen

Estimación de los parámetros

- Se centra en la función de regresión acumulada.
- Los coeficientes se estiman calculando el estimador de la integral del coeficiente de regresión

$$B(t) = \int_0^t \beta(s) ds$$

- Estimador de $B(t)$

$$d\hat{B}(t) = X^-(t)dN(t)$$

$$\hat{B}(t) = \int_0^t X^-(s)dN(s).$$