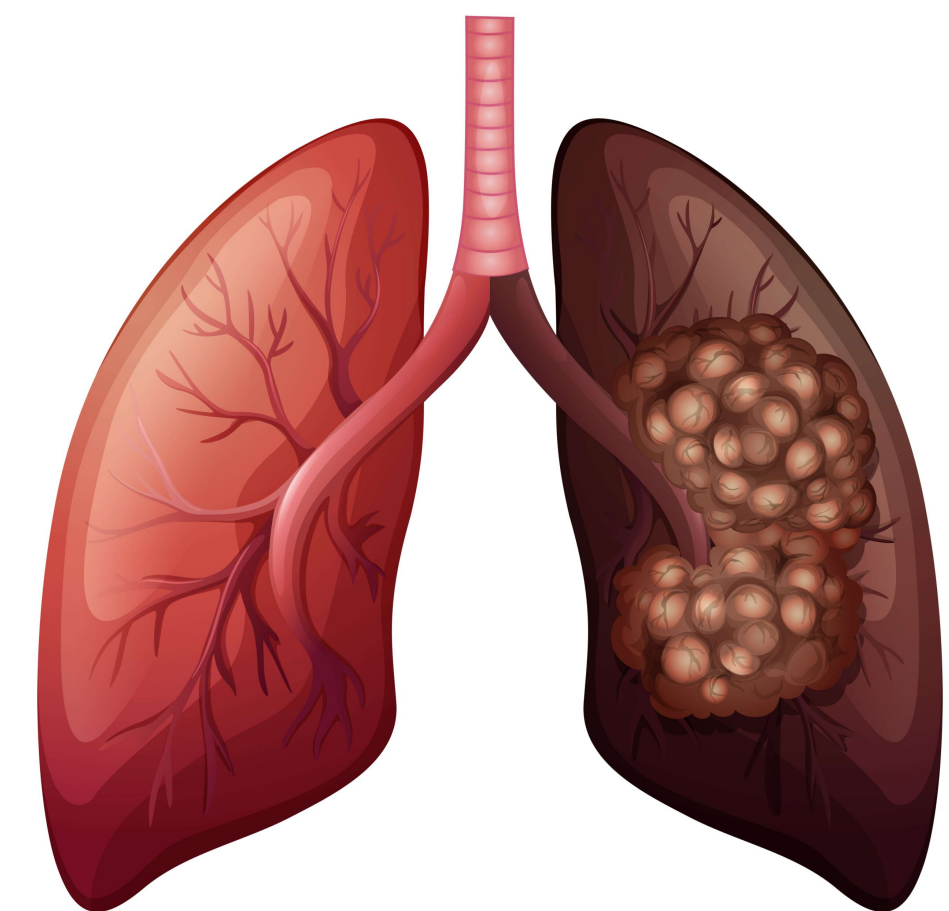


North Central Cancer Treatment Group (NCCTG) Lung Cancer



Descripción

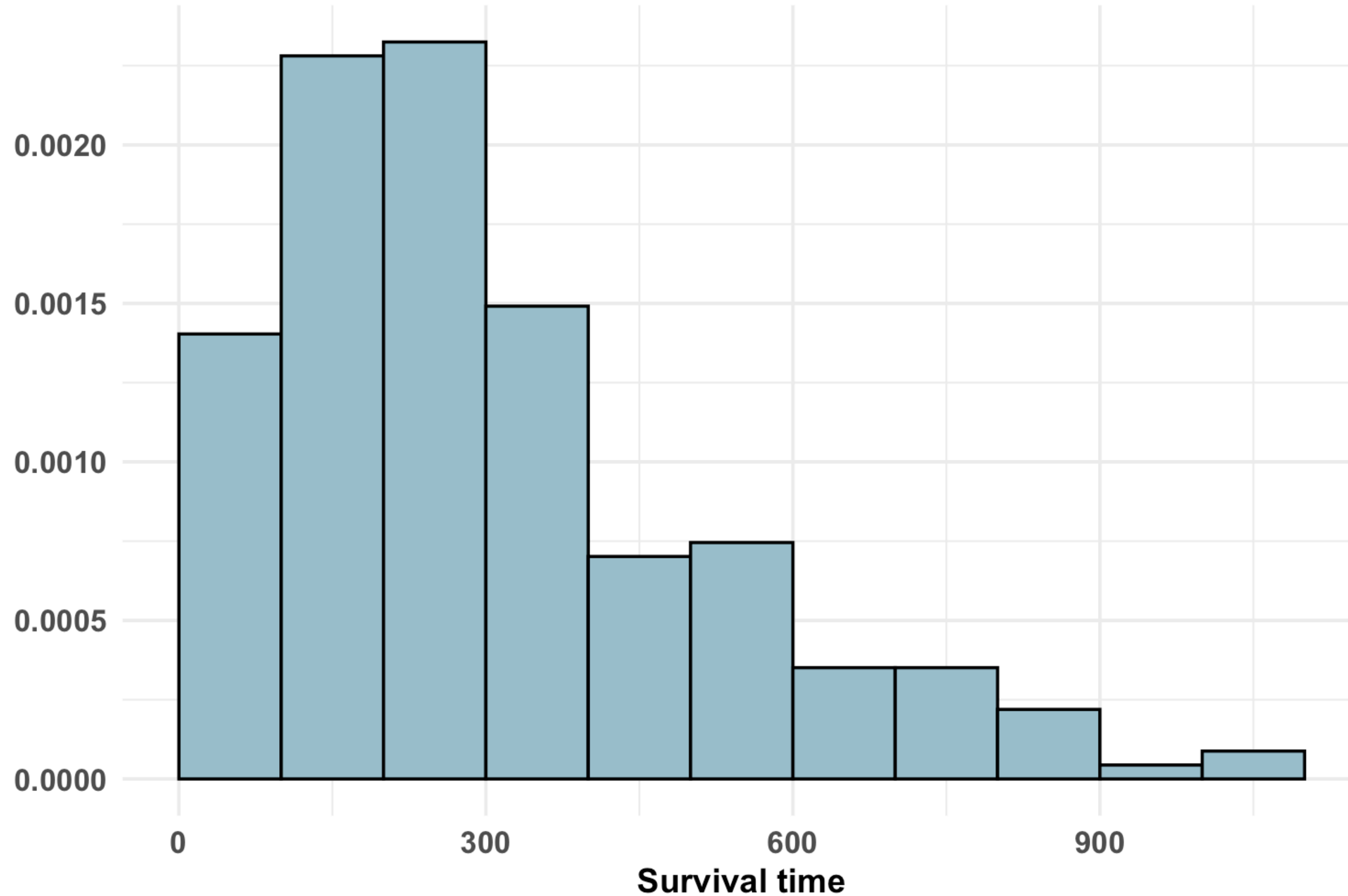
- ▶ Crecimiento anormal de las células de los pulmones
- ▶ Principal causa de muerte por cáncer en todo el mundo
- ▶ Tipos de cáncer de pulmón más comunes:
 - Cáncer de células pequeñas
 - Cáncer de células no pequeñas
- ▶ Factores de riesgo:
 - Tabaquismo
 - Exposición a radón, asbestos, arsénico.
 - Contaminación del aire
 - Historial familiar de cáncer de pulmón



NCCTG Lung Cancer

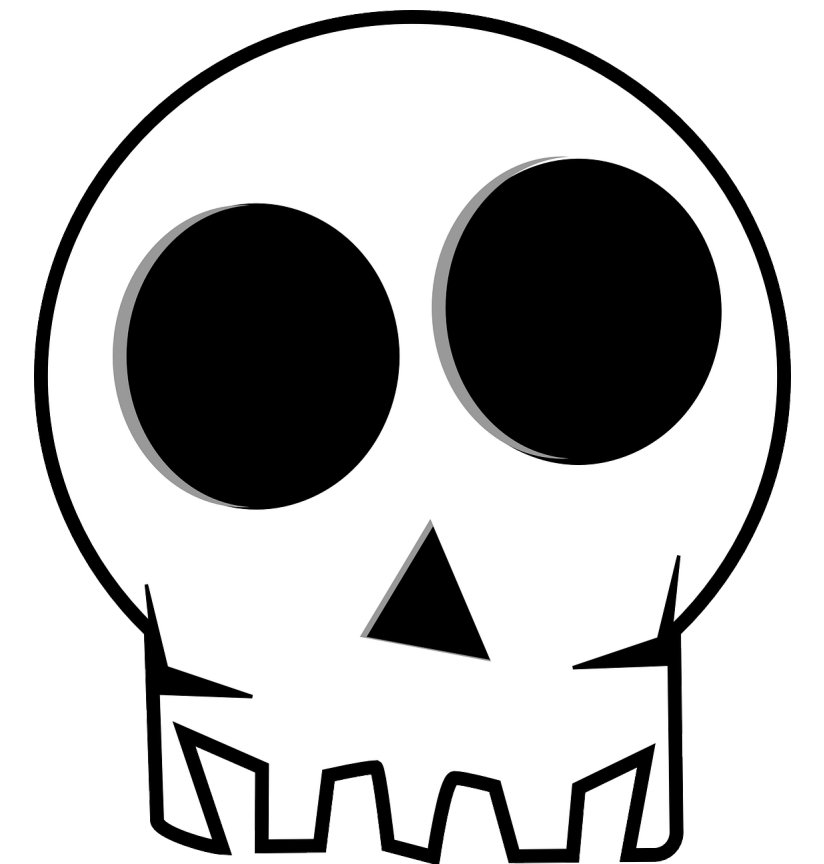
- ▶ Tiempo de supervivencia de **228** pacientes con cáncer avanzado
- ▶ Variables:
 - **inst**: Código de la institución
 - **time**: Tiempo de supervivencia en días
 - **status**: Censura (1) o muerte (2)
 - **age**: Edad en años
 - **sex**: Hombre (1) o mujer (2)
 - **ph.ecog**: ECOG score (descrito por médico)
 - **ph.karno**: Karnofsky score (descrito por médico)
 - **pat.karno**: Karnofsky score (descrito por paciente)
 - **meal.cal**: Calorías consumidas en las comidas
 - **wt.loss**: Pérdida de peso (en libras) de los últimos seis meses

Tiempos de supervivencia



Tiempos de supervivencia

- ▶ Tiempo medio de supervivencia: *305.2325 días*
- ▶ Mediana de supervivencia: *255.50 días*
- ▶ Datos censurados: *63*
- ▶ Muertes observadas: *165*

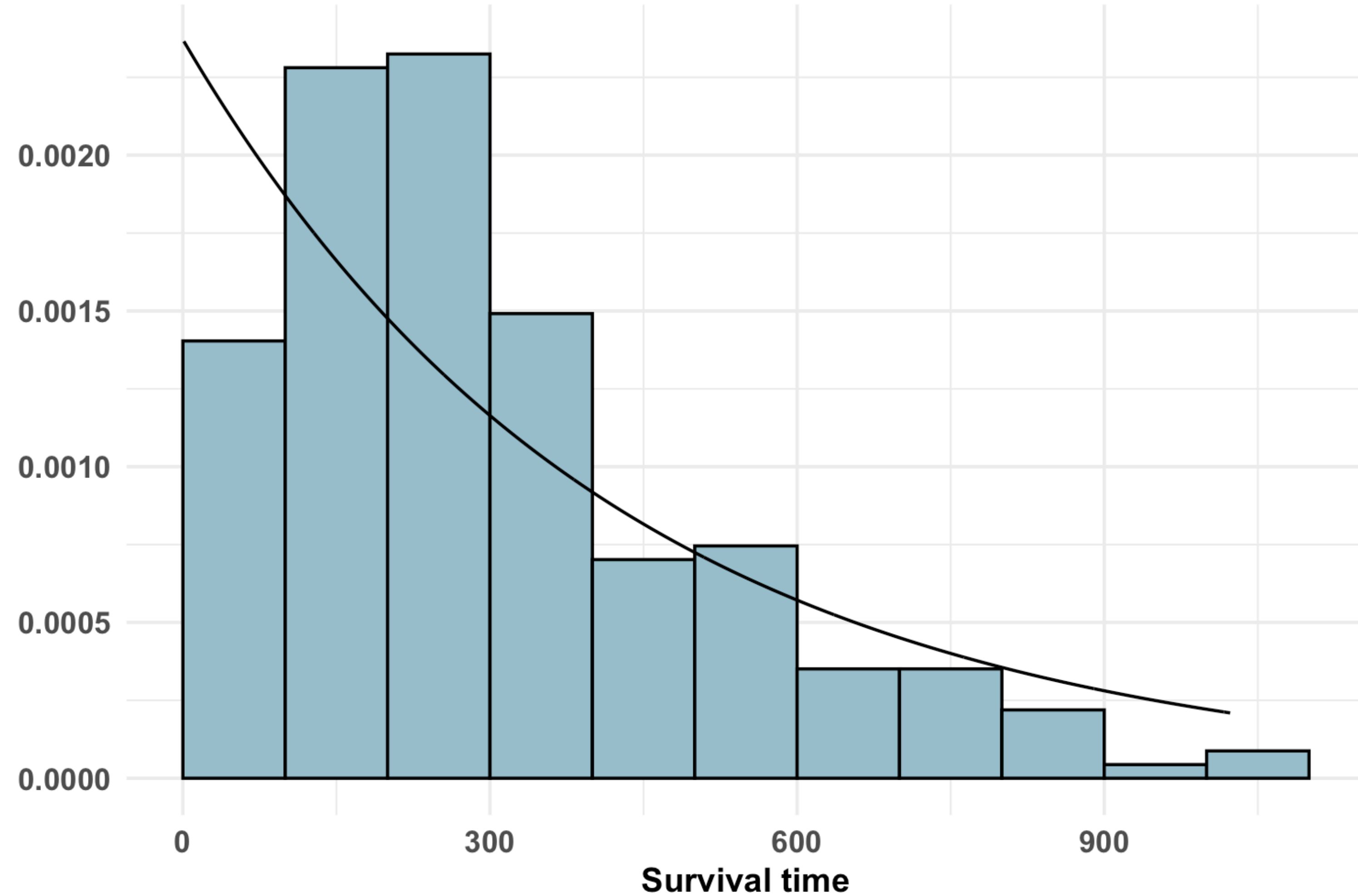


Modelos paramétricos

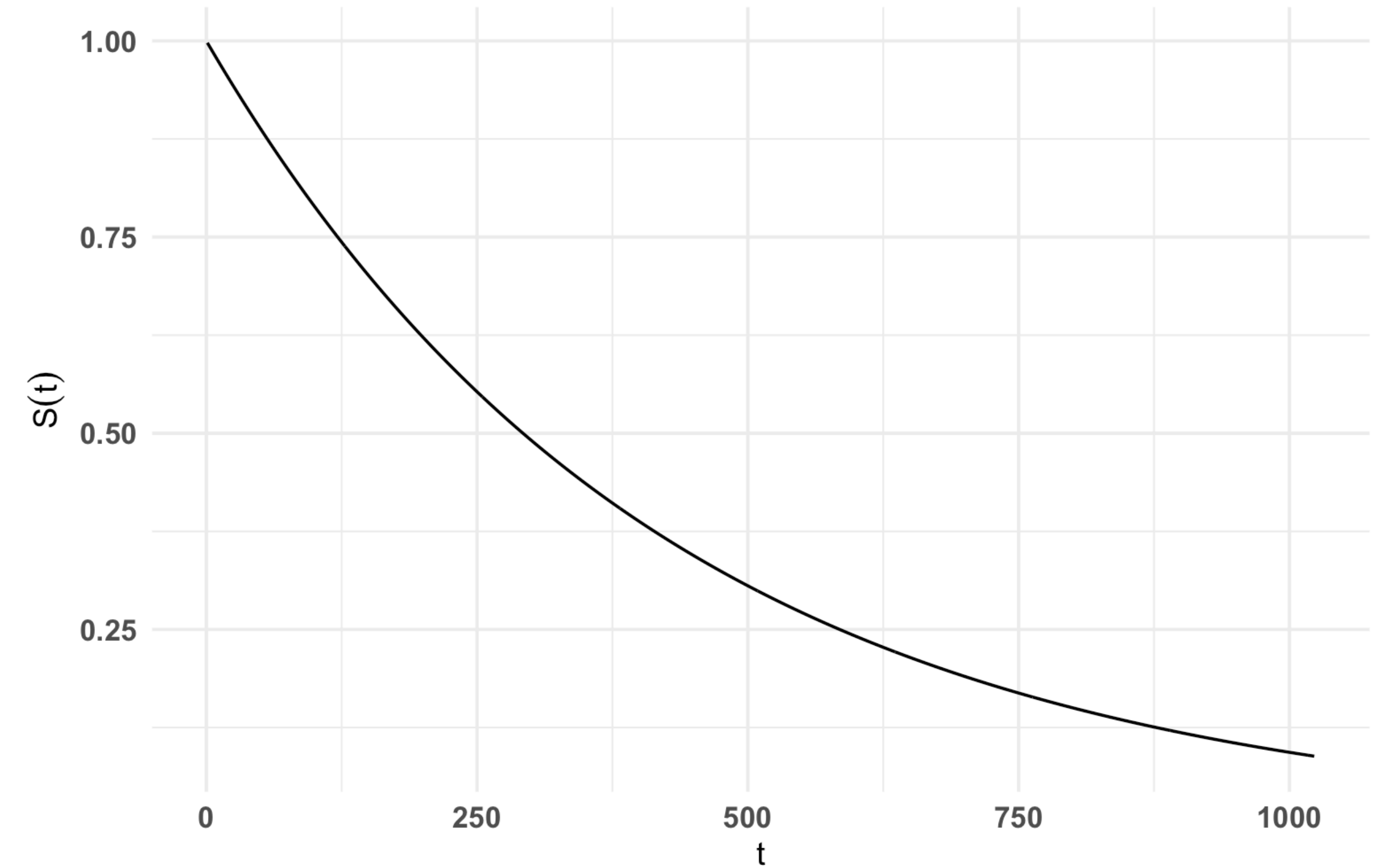
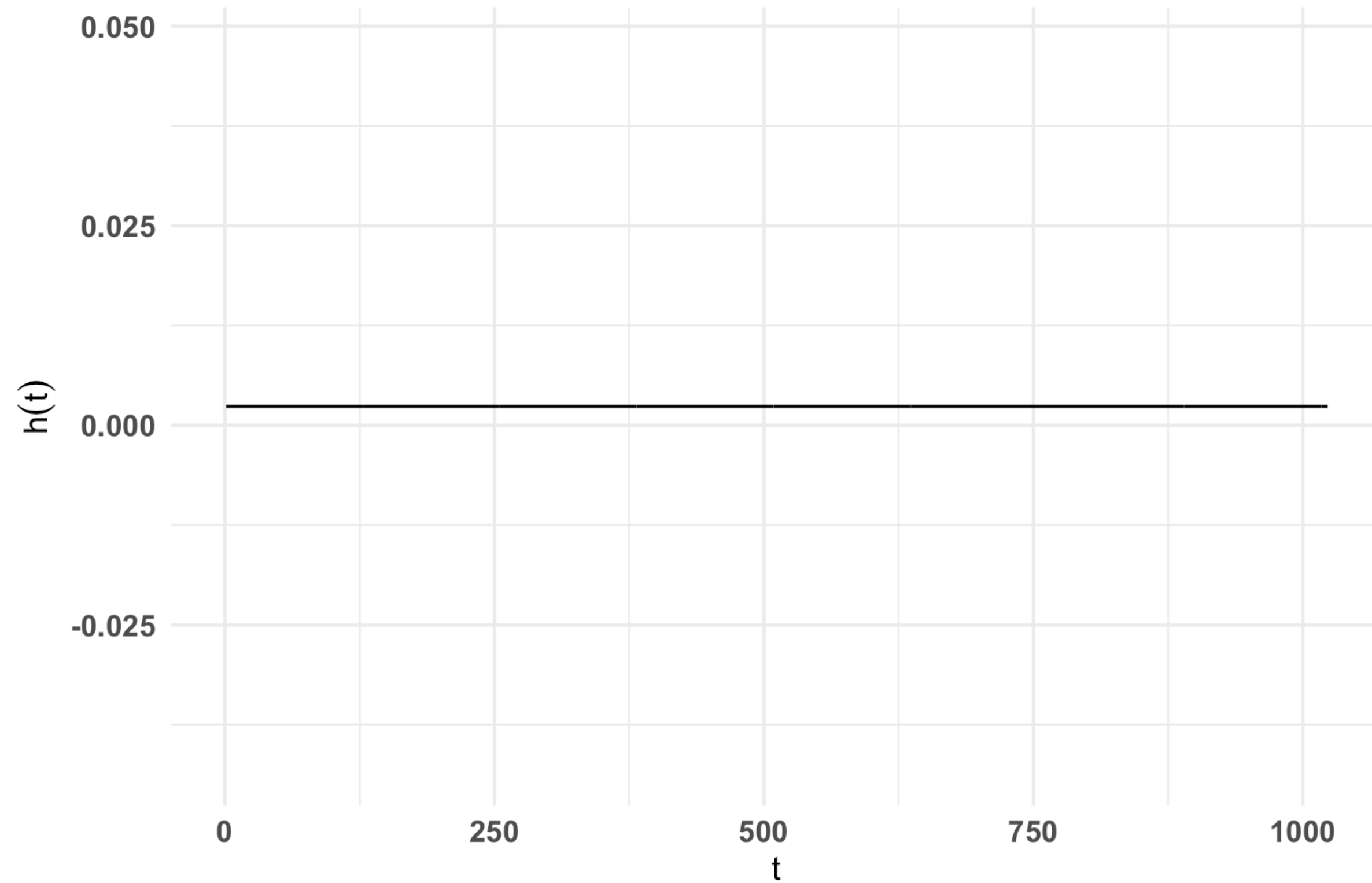
Modelo exponencial

Estimador máximo verosímil

$$\hat{\lambda} = \frac{n}{\sum_{i=1}^n t_i} = 0.002370928$$

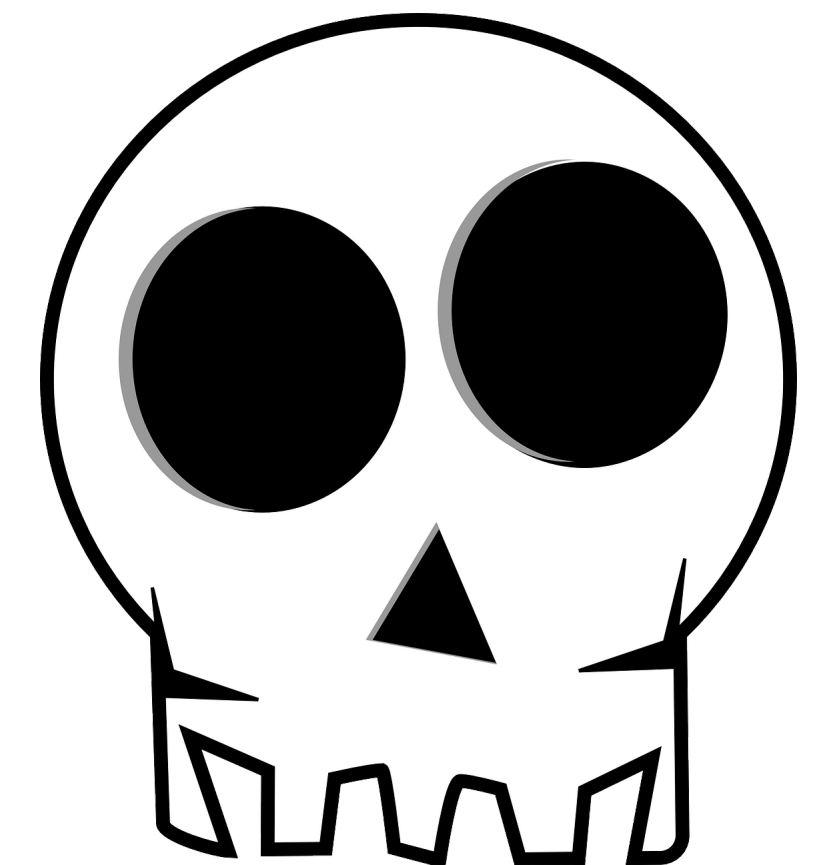


Función de riesgo y supervivencia



Características

- ▶ Tiempo medio de supervivencia: *421.7758 días*
- ▶ Mediana de supervivencia: *292.3527 (IC: 247.7446, 336.9607) días*
- ▶ AIC: *2326.676*
- ▶ BIC: *2330.106*



Modelo Weibull

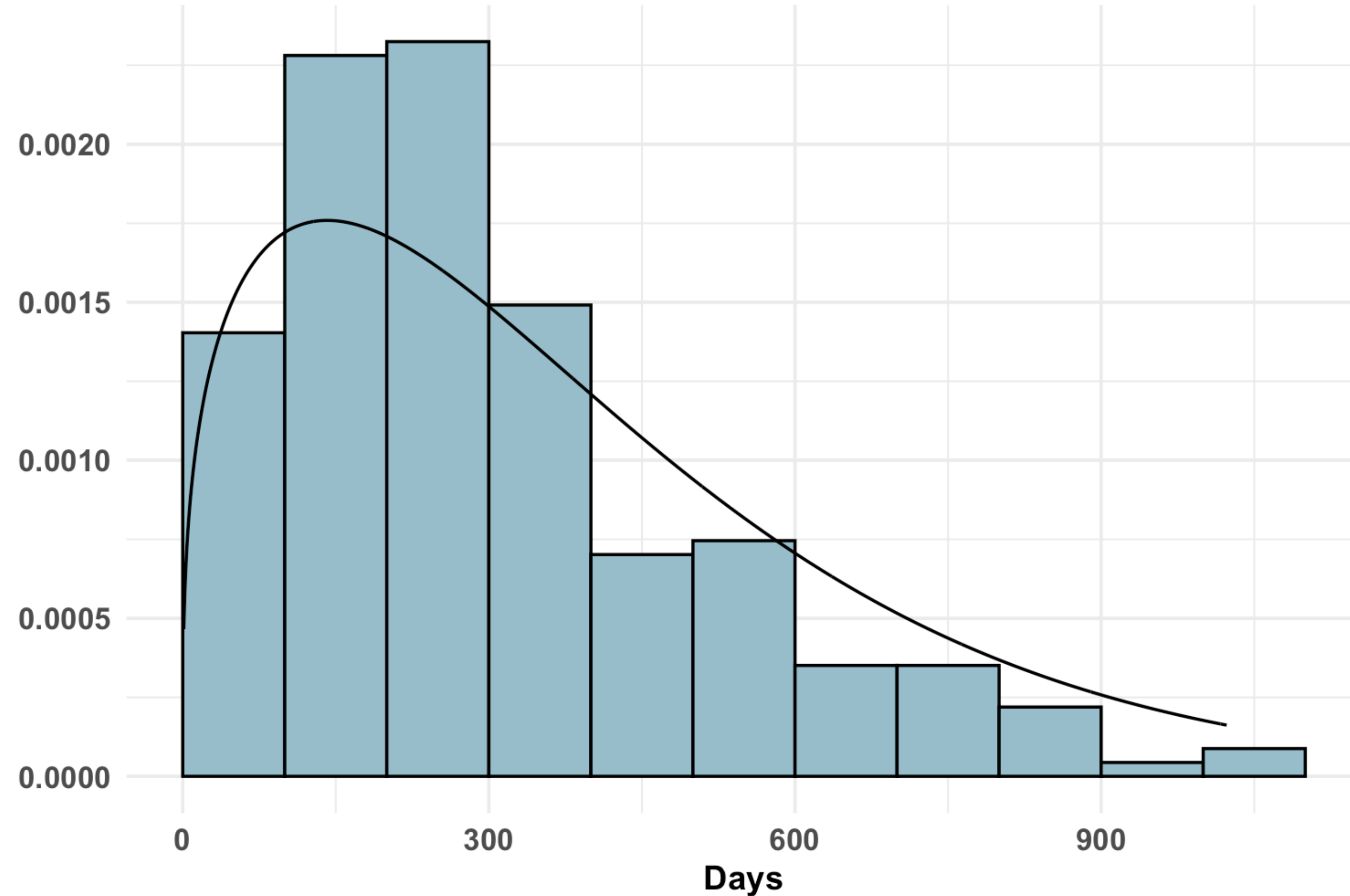
- ▶ No hay solución cerrada para los estimadores máximo verosímiles
- ▶ En **R** se tiene la función *optim* con argumentos:
 - **par** : Valores iniciales para los parámetros
 - **fn** : Función a optimizar (log-verosimilitud)
 - **method** : Rutina numérica (Nelder-Mead, BFGS, CG, **L-BFGS-B**, SANN, Brent)
 - **control** : Una lista con hiperparámetros
 - **fnscale** : Factor de escala para el problema (fijar a -1 para maximizar)
 - **ndeps** : Vector de tamaños de paso para las aproximaciones por diferencias finitas
 - **factr** : Controla la convergencia de L-BFGS-B
 - **lower y upper** : Intervalos donde se hará la optimización
 - **hessian** : Booleano para regresar la matriz hessiana (fijar a TRUE)

Modelo Weibull

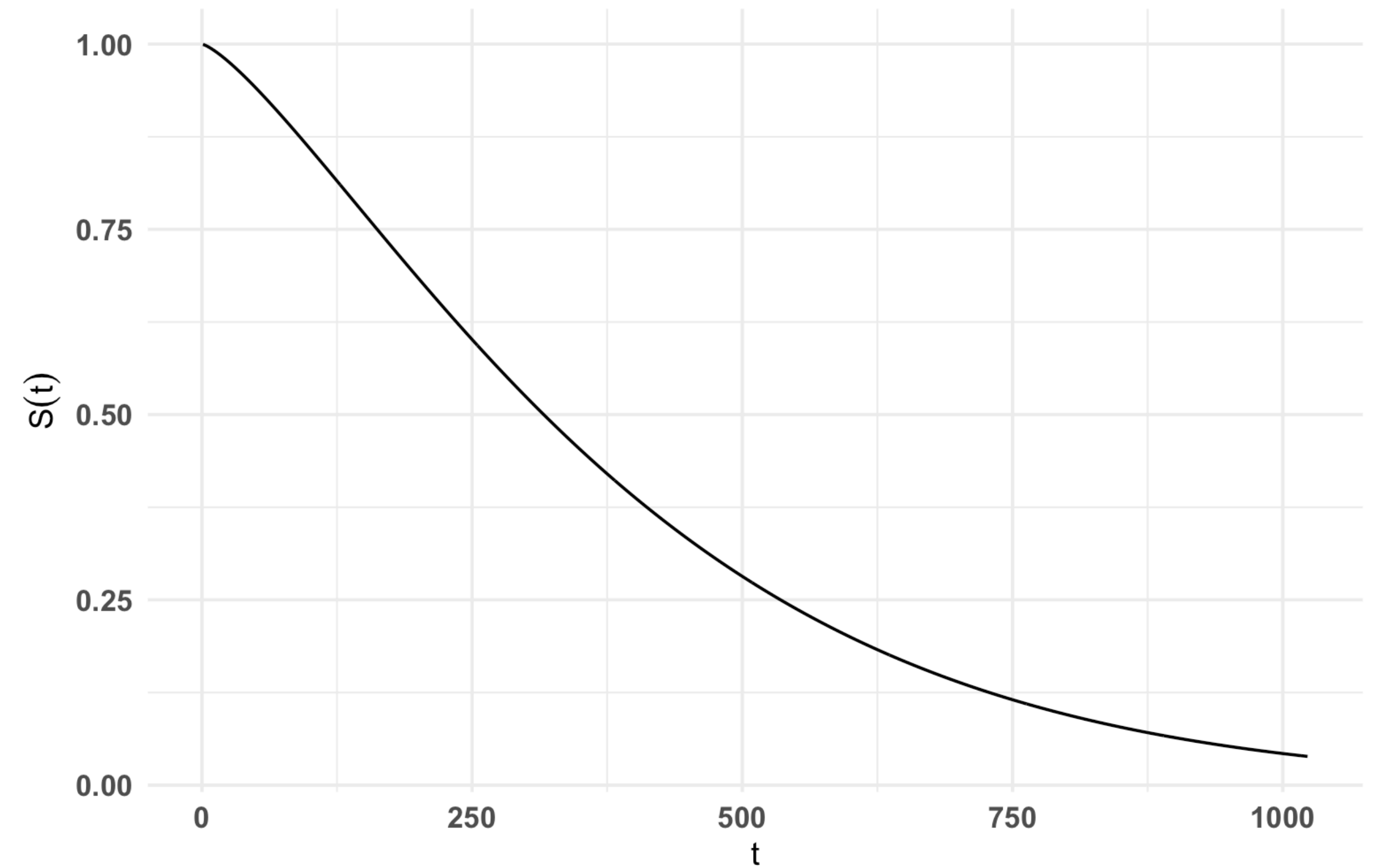
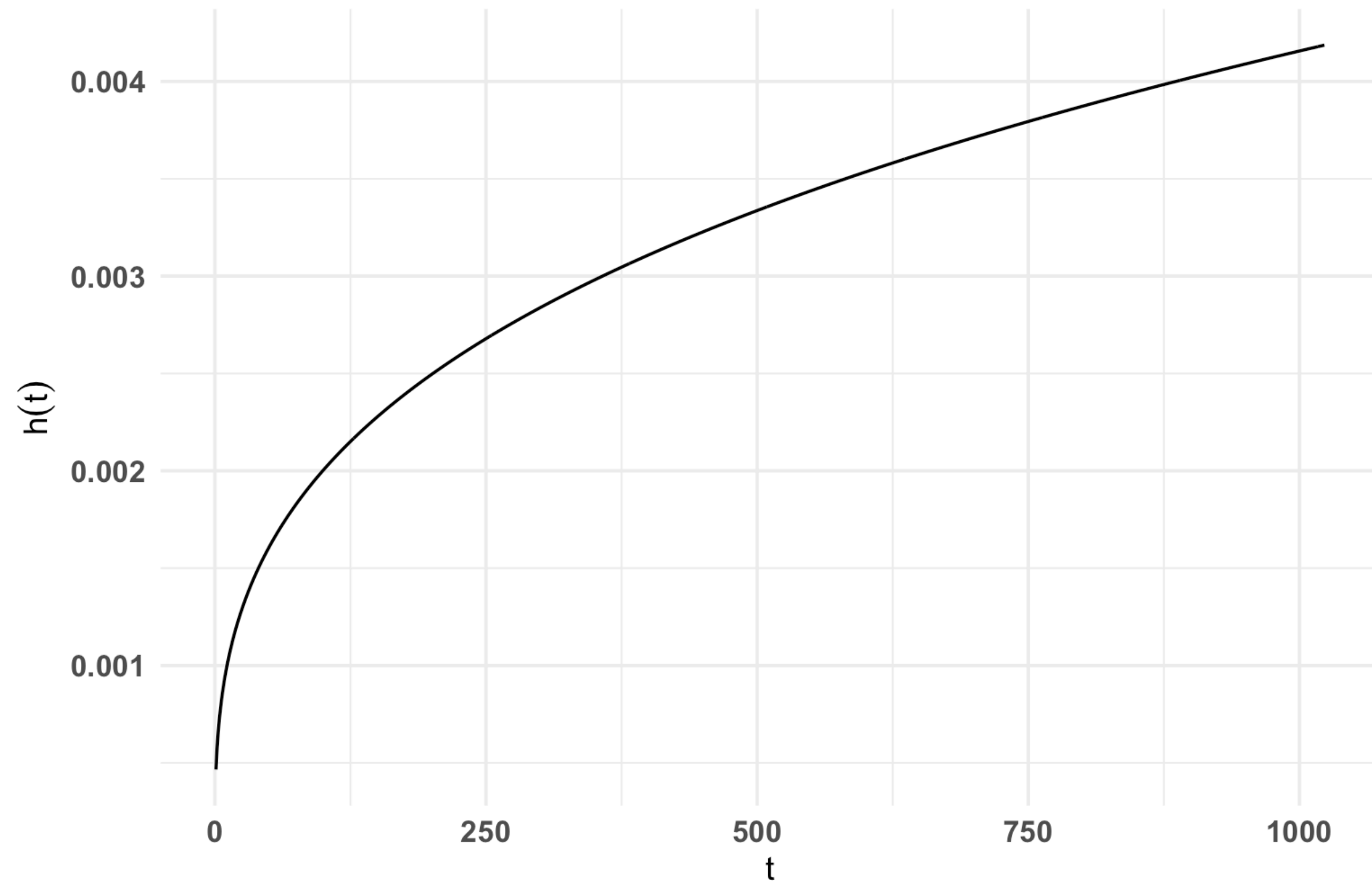
Estimadores máximo verosímil

$$\hat{\lambda} = 0.0003537599$$

$$\hat{\gamma} = 1.316822$$

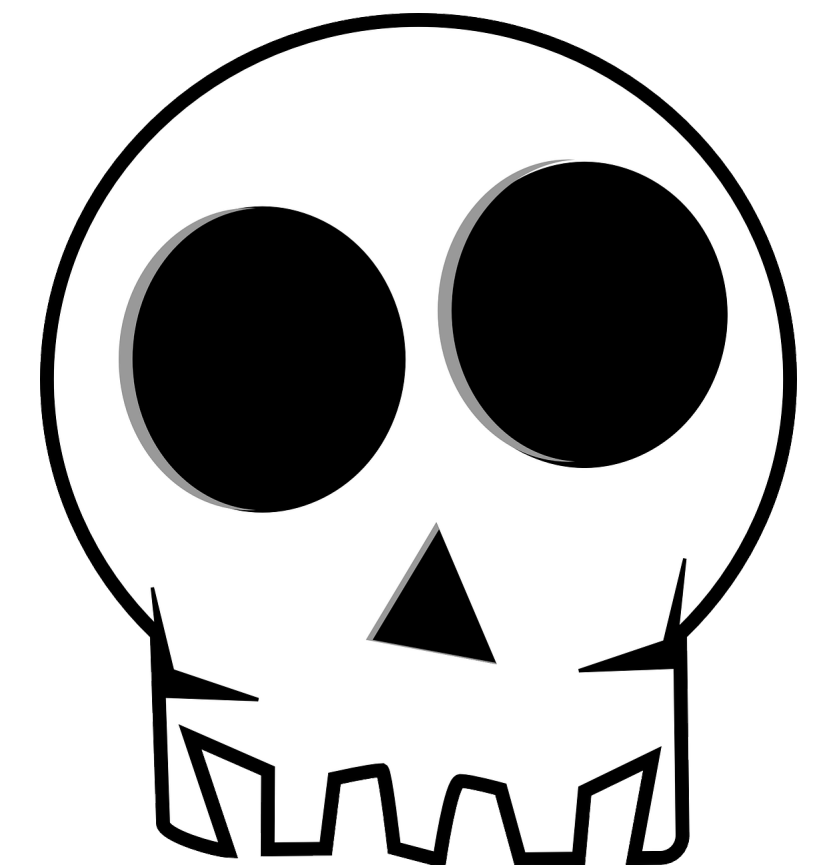


Función de riesgo y supervivencia



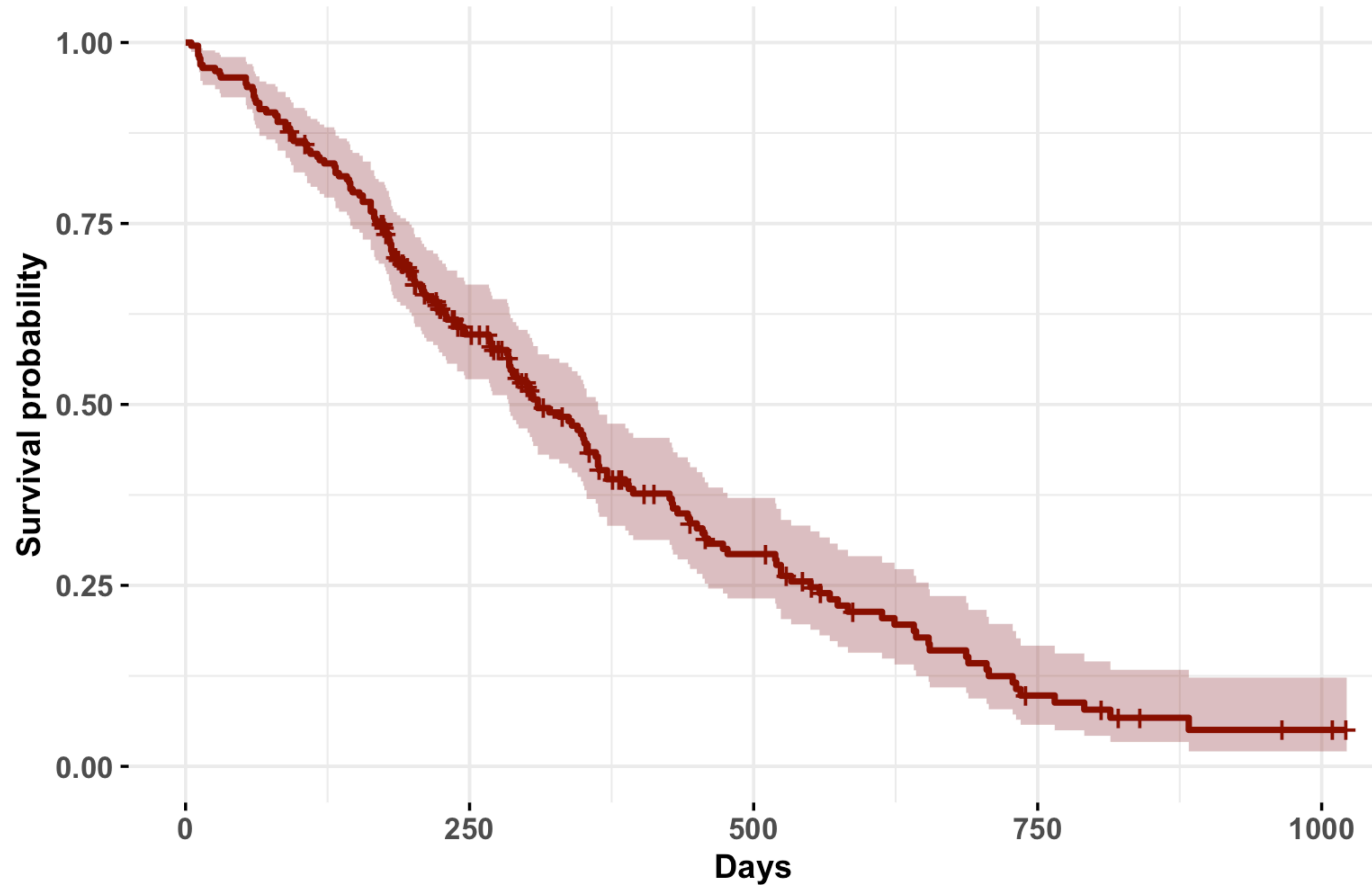
Características

- ▶ Tiempo medio de supervivencia: *384.853 días*
- ▶ Mediana de supervivencia: *316.2618 (IC: 280.0551, 357.1494) días*
- ▶ AIC: *2311.702*
- ▶ BIC: *2318.561*

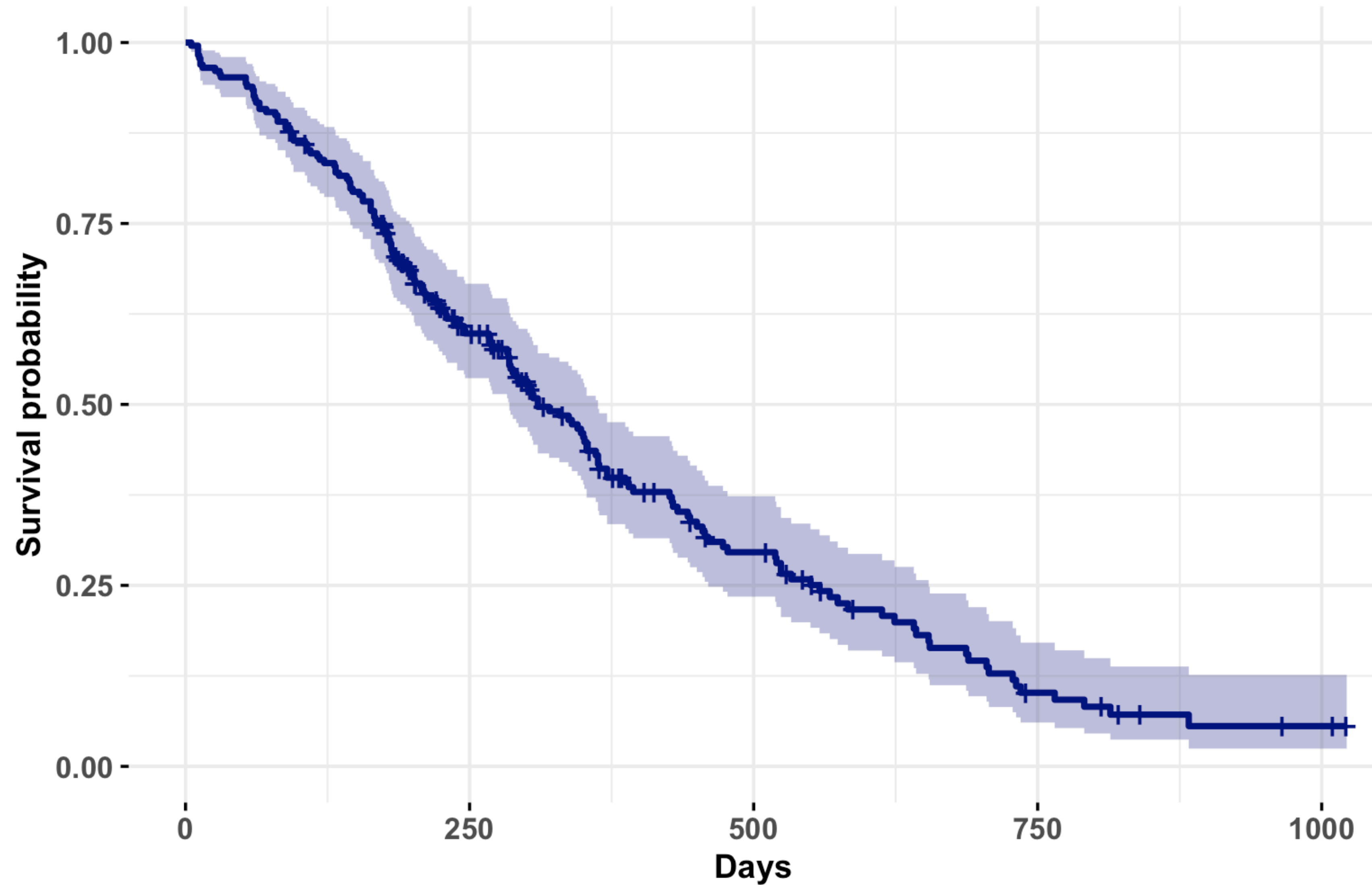


Modelos no paramétricos

Estimador Kaplan-Meier

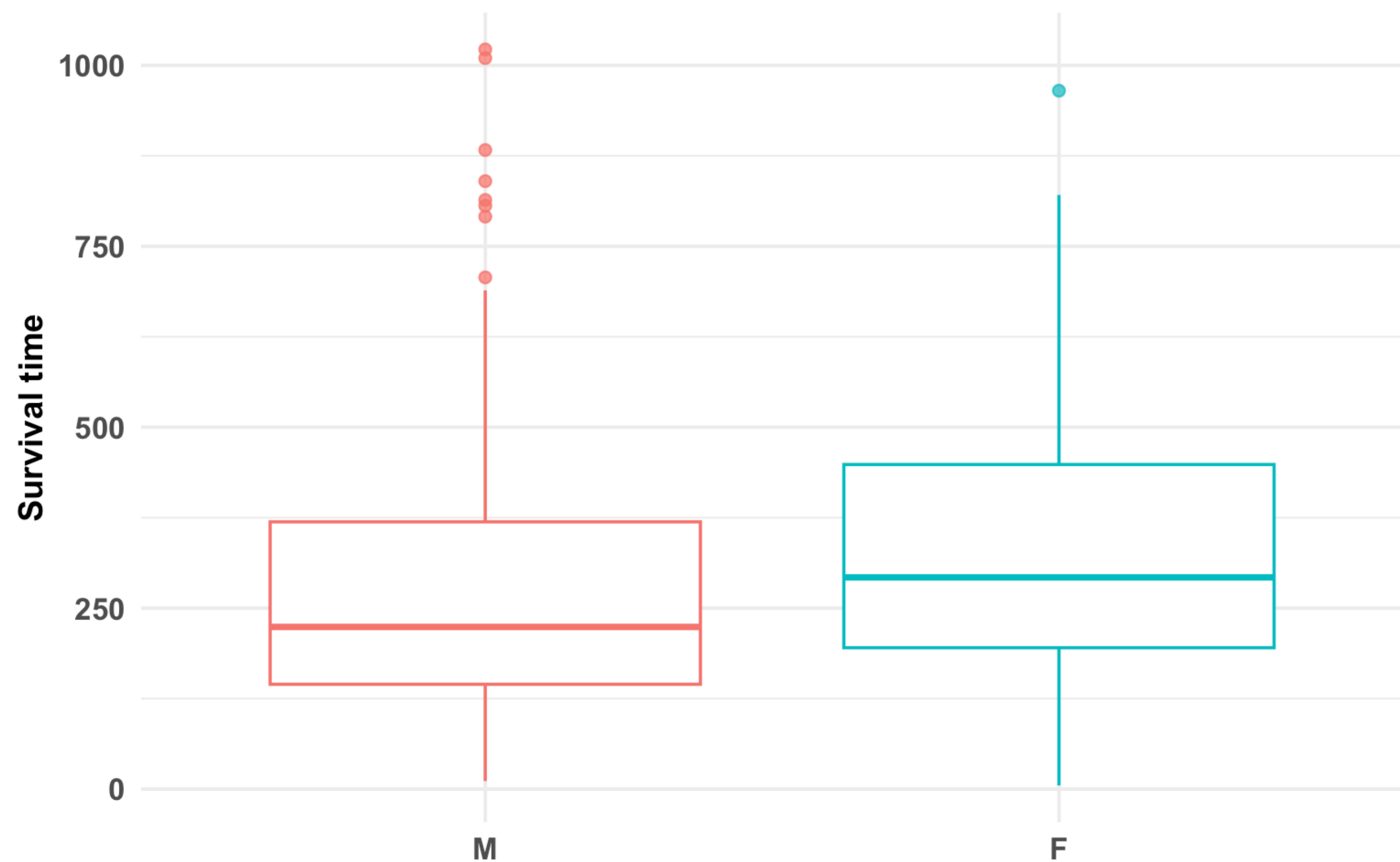


Estimador Nelson-Aalen



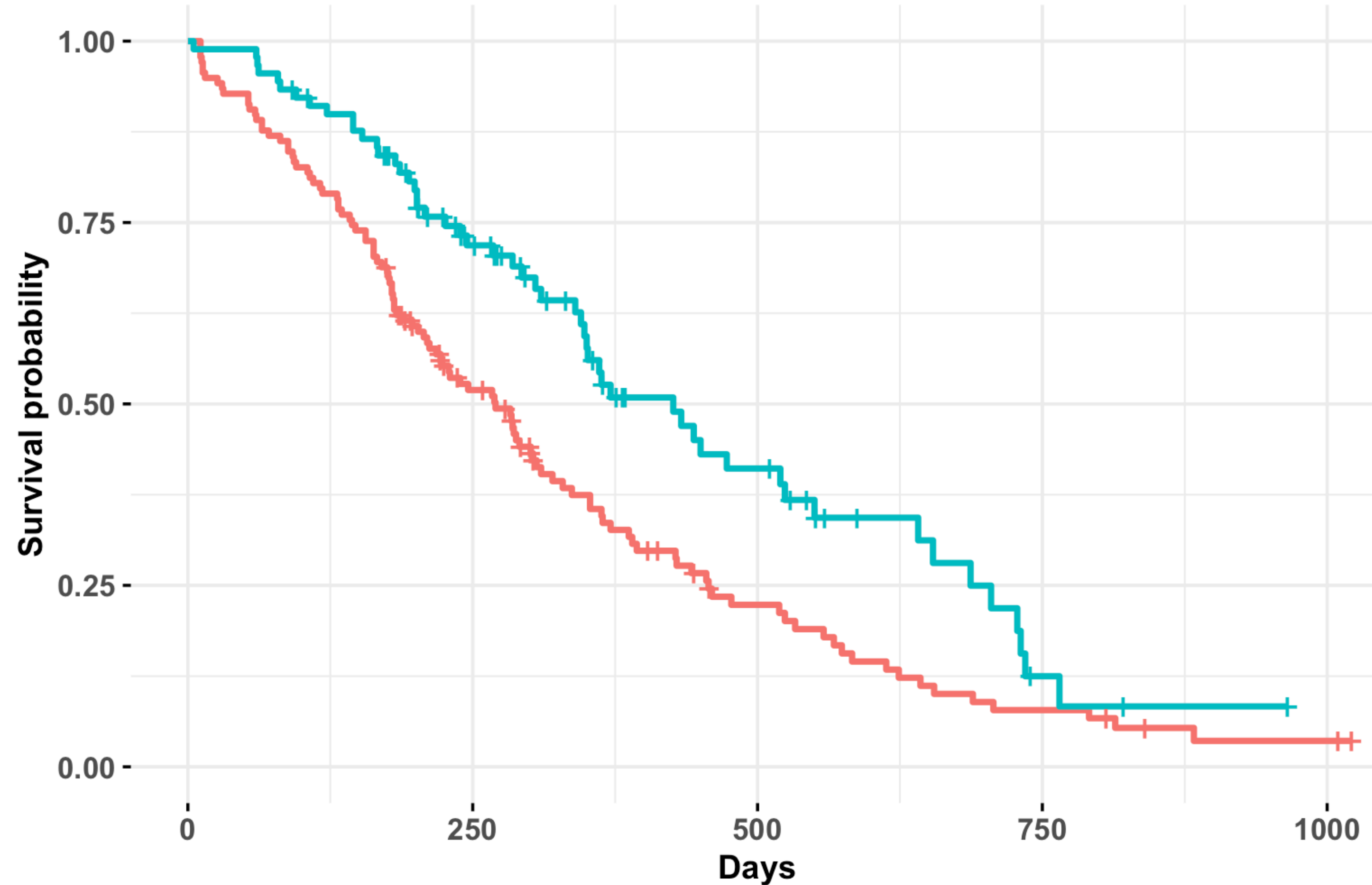
Comparar dos o más poblaciones

Supervivencia por sexo



Sexo	Media	Mínimo	Q1	Mediana	Q3	Máximo	SD
M	283.23	11	144.75	224	369.25	1022	213.05
F	338.96	5	195.25	292.5	448.50	965	203.46

Supervivencia por sexo

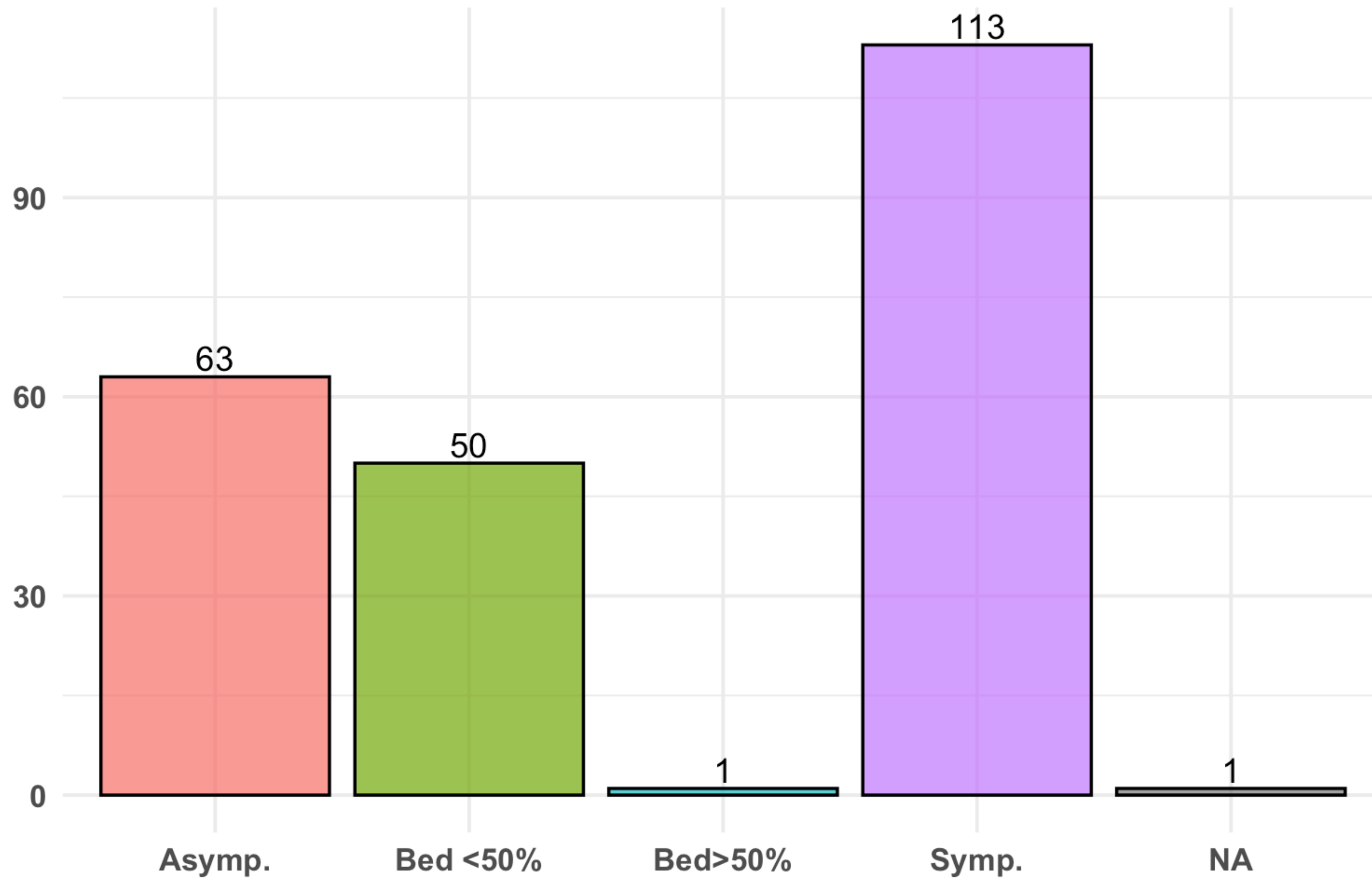


Prueba de log-rangos: $p = 0.001$

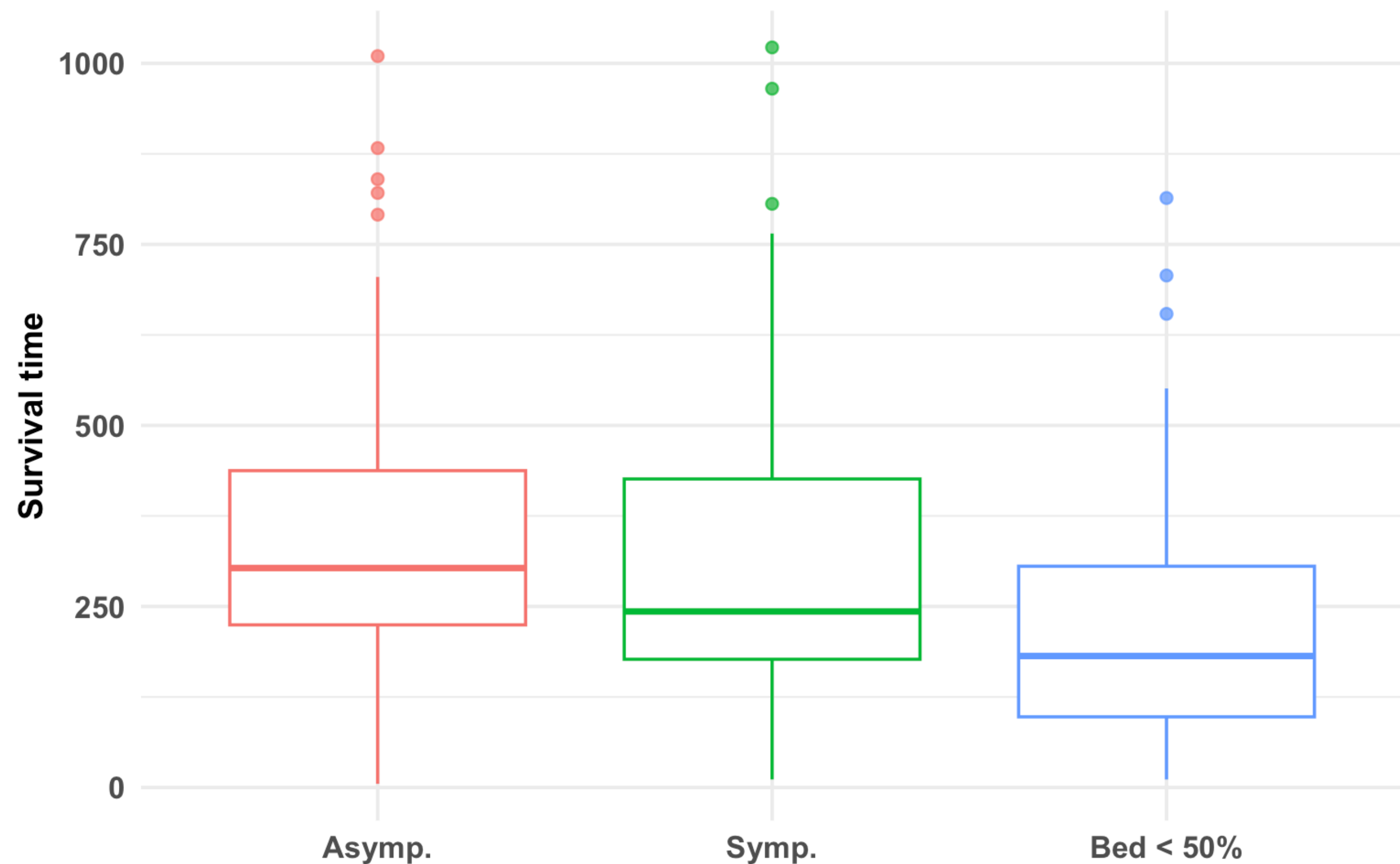
Supervivencia por ECOG

- Escala para medir el estatus funcional de un paciente
 - 0 : El paciente es asintomático
 - 1 : El paciente experimenta síntomas pero es ambulatorio
 - 2 : El paciente permanece en cama menos del 50% del día
 - 3 : El paciente permanece en cama más del 50% del día pero no está postrado en cama
 - 4 : El paciente está postrado en cama

Supervivencia por ECOG

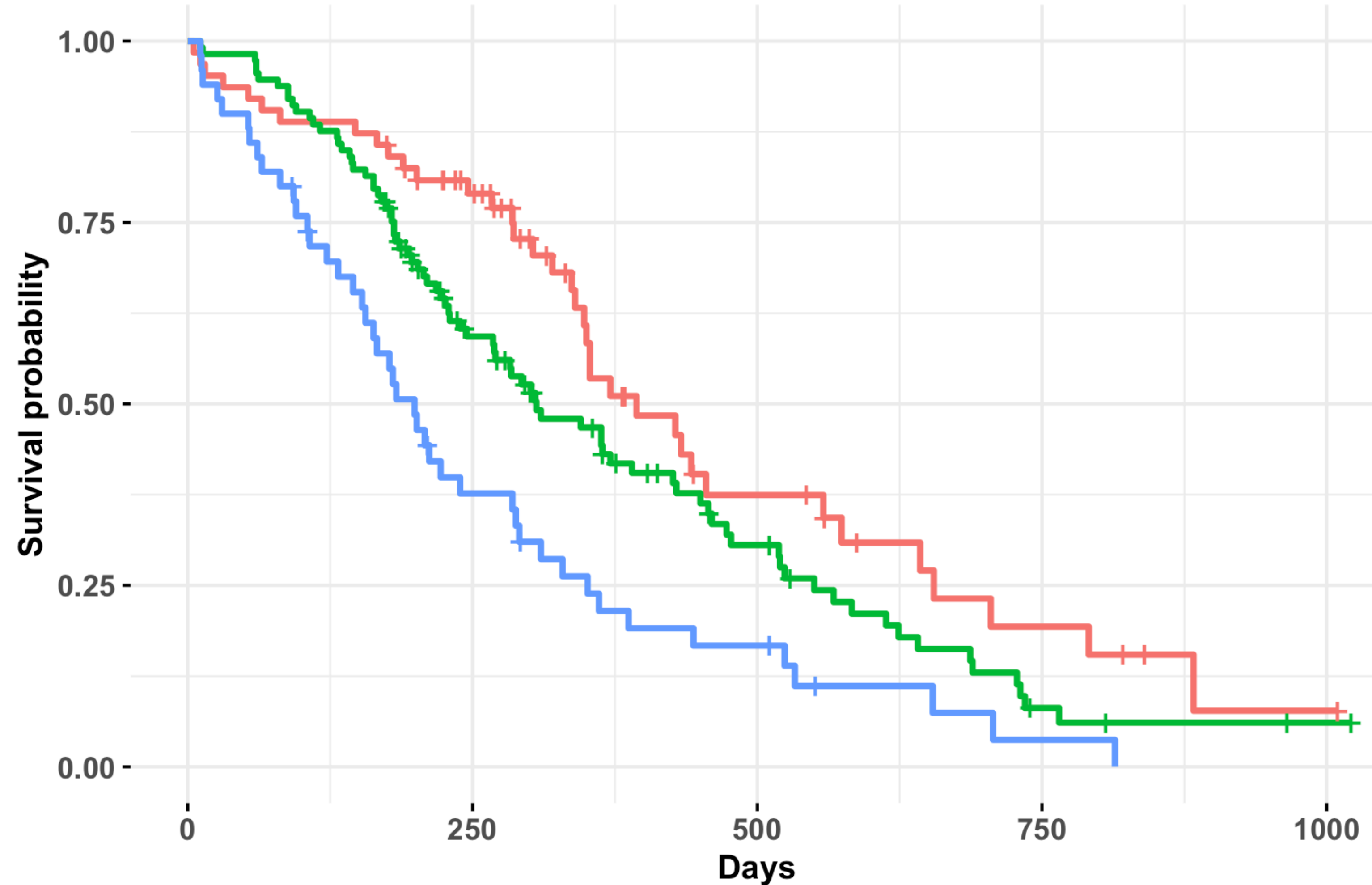


Supervivencia por ECOG



ECOG	Media	Mínimo	Q1	Mediana	Q3	Máximo	SD
Asintomático	351.87	5	224.50	303	437.5	1010	220.47
Sintomático	314.44	11	177	243	426	1022	207.08
Cama <50%	234.08	11	97.50	181.5	305.5	814	189.85

Supervivencia por ECOG



Prueba de log-rangos: $p = 0.0001$

Modelo de Cox

Modelo de Cox

- ▶ Se ajusta un modelo considerando edad, sexo, ECOG, Karnofsky, calorías consumidas en comidas y pérdida de peso
- ▶ Se tienen 167 observaciones con 120 muertes registradas

Variable	Coef.	Exp(Coef.)	Intervalo (0.95)	p-valor
Edad	0.00984	1.0099	(0.9869 , 1.0334)	0.40213
Mujer	-0.5454	0.5796	(0.3905 , 0.8602)	0.00679
Sintomático pero ambulatorio	0.646	1.9078	(1.0974 , 3.3168)	0.02206
Cama <50%	1.439	4.2175	(1.7218 , 10.3310)	0.00164
Karnofsky (médico)	0.0213	1.0224	(-0.9999 , 1.0453)	0.05079
Karnofsky (paciente)	-0.0192	0.9882	(0.9719 , 1.0047)	0.15881
Calorías consumidas	0.00003	1.0000	(0.9995 , 1.0005)	0.90334
Pérdida de peso	-0.01443	0.9857	(0.9707 , 1.0009)	0.06558

- ▶ Sólo sexo y ECOG son significativas a un nivel del 5%

Modelo de Cox

- Se ajusta un modelo considerando sexo y ECOG

Variable	Coef.	Exp(Coef.)	Intervalo (0.95)	p-valor
Mujer	-0.5447	0.580	(0.4172 , 0.8064)	0.0012
Sintomático pero ambulatorio	0.4180	1.519	(-1.0274, 2.2454)	0.0361
Cama <50%	0.9464	2.577	(1.6585 , 4.0027)	0.00002

- El riesgo es mayor para hombres
- Pacientes sintomáticos ambulatorios y en cama < 50% tienen más riesgo que los asintomáticos

Modelos de regresión paramétricos

Modelo exponencial

- ▶ Se ajusta un modelo considerando sexo y ECOG y un riesgo base exponencial

Variable	Coef.	Exp(Coef.)	Intervalo (0.95)
Mujer	-0.5096	0.6007	(0.4327 , 0.8339)
Sintomático pero ambulatorio	0.3473	1.4152	(0.9597, 2.0870)
Cama <50%	0.8392	2.3147	(1.4945 , 3.5850)

- ▶ El parámetro del riesgo exponencial está dado por $\hat{\lambda} = 0.001991$
- ▶ Pacientes sintomáticos ambulatorios y en cama < 50% tienen más riesgo que los asintomáticos

Análisis de residuales

- ▶ No es un buen ajuste

