
Phân tích sự kiện: Đồng biến phụ thuộc theo thời gian

Mark Stevenson

Faculty of Veterinary and Agricultural Sciences

The University of Melbourne, Parkville Victoria 3010 Australia

[mark.stevenson1 @unimelb.edu.au](mailto:mark.stevenson1@unimelb.edu.au)

Nội dung

- Giới thiệu
- Mô hình Piecewise Cox
- Dữ liệu cấy ghép tim của ĐH Stanford

Giới thiệu

- Kiểm định giả định mỗi nguy theo tỷ lệ
 1. Vẽ biểu đồ $\log[-\log S(t)]$ theo thời gian cho mỗi tầng dữ liệu của biến số giải thích: Nếu giả định CPH có hiệu lực, các đường biểu đồ sẽ là các đường song song
 2. Giới thiệu thuật ngữ tương tác phụ thuộc theo thời gian đối với biến số giải thích: Nếu giả định CPH có hiệu lực, thuật ngữ tương tác sẽ không có ý nghĩa [chi tiết trong phần sau]
 3. Vẽ biểu đồ số dư theo thời gian: Nếu giả định CPH có hiệu lực, số dư Schoenfeld sẽ phân tán xung quanh giá trị 0 và có độ dốc bằng 0

Giới thiệu

Những gì chúng ta đang đề cập ở đây là khi ảnh hưởng của đồng biến thay đổi theo thời gian

- Các phương pháp xử lý với mối nguy không theo tỷ lệ
 1. Phân tầng
 2. Đồng biến phụ thuộc theo thời gian
- Chúng ta xử lý như thế nào khi biến số giải thích thay đổi theo thời gian?
 - Các phương pháp lặp lại trên một đối tượng
 - Thay đổi đối tượng xử lý

Nội dung

- Giới thiệu
- Mô hình Piecewise Cox
- Dữ liệu cấy ghép tim của ĐH Stanford

Mô hình Piecewise Cox

- Biến số giải thích thay đổi theo thời gian
 - Giai đoạn tồn tại đối với mỗi cá thể được chia thành chuỗi ‘sinh tồn’ ngắn theo thời gian bắt đầu và kết thúc, trong các giá trị đồng biến duy trì cố định
 - Sử dụng dữ liệu `addict` và giả sử một liều methadone được giảm 50% sau 365 ngày tham gia chương trình

id	start	stop	status	clinic	prison	dose
1	0	365	0	1	0	50
1	365	428	1	1	0	25
2	0	275	1	1	1	55
3	0	262	1	1	0	55
4	0	183	1	1	0	30
5	0	259	1	1	1	65

Mô hình Piecewise Cox

- Phương pháp tiếp cận này được gọi là hàm mối nguy theo tỷ lệ từng bước hoặc piecewise Cox model
- Trong mỗi khoảng
 - Đối tượng được theo dõi hoặc chết trong khoảng thời gian điều trị (được mã hóa là theo dõi hoặc chết)
 - Đối tượng sống sót qua mỗi khoảng thời gian được theo dõi tại thời điểm kết thúc khoảng thời gian

id	start	stop	status	clinic	prison	dose
1	0	365	0	1	0	50
1	365	428	1	1	0	25
2	0	275	1	1	1	55
3	0	262	1	1	0	55
4	0	183	1	1	0	30
5	0	259	1	1	1	65

Mô hình Piecewise Cox

- Mỗi quan tâm là các quan sát khi được sắp xếp theo cách này có mối 'tương quan' (chỉ ra rằng cần có giải pháp đối với mối tương quan này)
 - Không vấn đề, vì khả năng một phần được tính dựa cho mỗi ca tử vong hoặc sự kiện theo thời gian, bao gồm tổng số quan sát hiện hữu hoặc nguy cơ tại ngày cụ thể xảy ra sự kiện
 - Do khoảng thời gian cho mỗi cá thể cụ thể không bị trùng lặp, khả năng xảy ra nhiều nhất sẽ là chỉ một quan sát cho mỗi cá thể

Nội dung

- Giới thiệu
- Mô hình Piecewise Cox
- Dữ liệu cấy ghép tim của ĐH Stanford



Dữ liệu cấy ghép tim của Đại học Stanford

- Nghiên cứu cấy ghép tim của ĐH Stanford
 - Câu hỏi: bệnh nhân được cấy ghép tim trong sớm có thể sống lâu hơn những người không được cấy ghép hay không?

Tài liệu tham khảo: Crowley J and Hu M (1977) Covariance analysis of heart transplant data. Journal of the American Statistical Association 78: 277 - 281.

```
library(survival); setwd("D:\\TEMP");
dat <- read.table("heart.csv", header =
head(dat);
```

Entered the program on day 0 and died, day 0

Entered the program on day 0 and died

Tham gia chương trình vào ngày 0, đợi 1 ngày và sau đó được cấy ghép. Tử vong sau 16 ngày.

id	start	stop	event	age	year		
1	0	50	1	-17.155373	0.1232033	0	0
2	0	6	1	3.835729	0.2546201	0	0
3	0	1	0	6.297057	0.2655715	0	0
3	1	16	1	6.297057	0.2655715	0	1
4	0	36	0	-7.737166	0.4900753	0	0
4	36	39	1	-7.737166	0.4900753	0	1

id: Số định danh bệnh nhân.

start: số ngày từ khi bắt đầu tham gia chương trình.

stop: số ngày từ khi tham gia đến khi xảy ra sự kiện.

event: 0 = được theo dõi, 1 = tử vong.

age: tuổi theo năm trừ 48.

year: ngày chấp thuận tham gia chương trình (số năm tính từ 1/10/1967).

surgery: 0 = chưa từng phẫu thuật, 1 = đã từng phẫu thuật.

transplant: 0 = không cấy ghép, 1 = cấy ghép.

Dữ liệu cấy ghép tim của Đại học Stanford

- Phương pháp 1: phân nhóm theo tình trạng cấy ghép


```
heart.cph01 <- coxph(Surv(start, stop, event) ~ age + surgery +
strata(transplant), data = dat, method = "breslow");
summary(heart.cph01);
```

Call:

```
coxph(formula = Surv(start, stop, event) ~ age + surgery +
strata(transplant), data = dat, method = "breslow")
```

n= 172

	coef	exp(coef)	se(coef)	z
age	0.0321	1.033	0.0141	2.28
surgery	-0.7678	0.464	0.3619	-2.12

Phẫu thuật tim trước khi chấp thuận tham gia chương trình làm giảm nguy cơ tử vong hằng ngày xuống 0.45 (95% CI 0.23 – 0.94).

	exp(coef)	exp(-coef)	lower .95	upper .95
age	1.033	0.968	1.005	1.062
surgery	0.464	2.155	0.228	0.943

Rsquare= 0.062 (max possible= 0.953)

Likelihood ratio test= 10.9 on 2 df, p=0.00422

Wald test = 9.85 on 2 df, p=0.00725

Score (logrank) test = 10.2 on 2 df, p=0.0061

Dữ liệu cấy ghép tim của Đại học Stanford

- Phương pháp 1: phân nhóm theo tình trạng cấy ghép
- Phương pháp 2: tình trạng cấy ghép là đồng biến phụ thuộc thời gian (age/tuổi và surgery/phẫu thuật là biến số giải thích)


```
options(contrasts = c("contr.treatment", "contr.poly"));
heart.cph02 <- coxph(Surv(start, stop, event) ~ (age + surgery) *
transplant, data = dat, method = "breslow");
summary(heart.cph02);
```

	coef	exp(coef)	se(coef)	z	p
age	0.0138	1.014	0.0181	0.763	0.45
surgery	-0.5457	0.579	0.6109	-0.893	0.37
transplant	0.1181	1.125	0.3277	0.360	0.72
age:transplant	0.0348	1.035	0.0273	1.276	0.20
surgery:transplant	-0.2916	0.747	0.7502	-0.389	0.70

Đối với các bệnh nhân được cấy ghép, phẫu thuật tim trước khi chấp thuận tham gia chương trình làm giảm nguy cơ tử vong theo ngày xuống 0.75 (95% CI 0.17 – 3.30).

	exp(coef)	exp(-coef)	0.952	2.11
age	1.014	0.986		
surgery	0.579	1.726		
transplant	1.125	0.889		
age:transplant	1.035	0.966	0.982	1.09
surgery:transplant	0.747	1.339	0.169	3.30

```
Rsquare= 0.07      (max possible= 0.969 )
Likelihood ratio test= 12.4  on 5 df,      p=0.0291
Wald test          = 11.6  on 5 df,      p=0.0402
Score (logrank) test = 12.0  on 5 df,      p=0.0345
```

Dữ liệu cấy ghép tim của Đại học Stanford

- Phương pháp 1: phân nhóm theo tình trạng cấy ghép
- Phương pháp 2: tình trạng cấy ghép là đồng biến phụ thuộc thời gian (tuổi và phẫu thuật là biến số giải thích)
- Phương pháp 3: tình trạng tình trạng cấy ghép là đồng biến phụ thuộc thời gian (age/tuổi và year/năm là biến số giải thích)

```
heart.cph03 <- coxph(Surv(start, stop, event) ~ (age + year) *
transplant, data = dat, method = "breslow");
summary(heart.cph03);
```

	coef	exp(coef)	se(coef)	z	p
age	0.0155	1.016	0.0173	0.895	0.3700
year	-0.2735	0.761	0.1058	-2.585	0.0097
transplant	-0.5884	0.555	0.5427	-1.084	0.2800
age:transplant	0.0339	1.034	0.0279	1.211	0.2300
year:transplant	0.2013	1.223	0.1425	1.413	0.1600

	exp(coef)	exp(-coef)	lower .95	upper .95
age	1.016	0.985	0.982	1.051
year	0.761	1.315	0.618	0.936
transplant	0.555	1.801	0.192	1.609
age:transplant	1.034	0.967	0.979	1.093
year:transplant	1.223	0.818	0.925	1.617

Rsquare= 0.083 (max possible= 0.969)

Likelihood ratio test= 14.8 on 5 df, p=0.0111

Wald test = 13.8 on 5 df, p=0.0172

Score (logrank) test = 14.0 on 5 df, p=0.0153

Biến số	Coefficient (SE)	P	Tỷ số nguy cơ (95%)
Age/Tuổi	0.0155 (0.0173)	0.37	1.02 (0.98 – 1.05)
Year/Năm	-0.2735 (0.1058)	<0.01	0.76 (0.62 – 0.94)
Transplant/Cấy ghép	-0.5884 (0.5427)	0.28	0.55 (0.19 – 1.61)
Age × transplant	0.0339 (0.0279)	0.23	1.03 (0.98 – 1.09) ^a
Year × transplant	0.2013 (0.1425)	0.16	1.22 (0.92 – 1.62)

^a Giải thích: So với tham chiếu (bệnh nhân không cấy ghép), bệnh nhân được cấy ghép có nguy cơ tử vong theo mỗi năm tuổi tăng lên là 1.02 (95% CI 0.98 – 1.09).

Biến số	Coefficient (SE)	P	Tỷ số nguy cơ (95%)
Age/Tuổi	0.0155 (0.0173)	0.37	1.02 (0.98 – 1.05)
Year/Năm	-0.2735 (0.1058)	<0.01	0.76 (0.62 – 0.94)
Transplant/Cấy ghép	-0.5884 (0.5427)	0.28	0.55 (0.19 – 1.61)
Age × transplant	0.0339 (0.0279)	0.23	1.03 (0.98 – 1.09) ^a
Year × transplant	0.2013 (0.1425)	0.16	1.22 (0.92 – 1.62)

^a Giải thích: So với tham chiếu (bệnh nhân không cấy ghép), bệnh nhân được cấy ghép có nguy cơ tử vong theo mỗi năm tuổi tăng lên là 1.02 (95% CI 0.98 – 1.09).

Một đơn vị tuổi tăng lên tại thời điểm bắt đầu tham gia chương trình làm tăng nguy cơ tử vong lên 1.02 lần.

Biến số	Coefficient (SE)	P	Tỷ số nguy cơ (95%)
Age/Tuổi	0.0155 (0.0173)	0.37	1.02 (0.98 – 1.05)
Year/Năm	-0.2735 (0.1058)	<0.01	0.76 (0.62 – 0.94)
Transplant/Cấy ghép	-0.5884 (0.5427)	0.28	0.55 (0.19 – 1.61)
Age × transplant	0.0339 (0.0279)	0.23	1.03 (0.98 – 1.09) ^a
Year × transplant	0.2013 (0.1425)	0.16	1.22 (0.92 – 1.62)

^a Giải thích: So với tham chiếu (bệnh nhân không cấy ghép), bệnh nhân được cấy ghép có nguy cơ tử vong theo mỗi năm tuổi tăng lên là 1.02 (95% CI 0.98 – 1.09).

Nguy cơ tử vong giảm nếu bệnh nhân chấp thuận tham gia chương trình sớm. Có sự gia tăng ↑ ‘chất lượng’ bệnh nhân theo thời gian.

Biến số	Coefficient (SE)	P	Tỷ số nguy cơ (95%)
Age/Tuổi	0.0155 (0.0173)	0.37	1.02 (0.98 – 1.05)
Year/Năm	-0.2735 (0.1058)	<0.01	0.76 (0.62 – 0.94)
Transplant/Cấy ghép	-0.5884 (0.5427)	0.28	0.55 (0.19 – 1.61)
Age × transplant	0.0339 (0.0279)	0.23	1.03 (0.98 – 1.09) ^a
Year × transplant	0.2013 (0.1425)	0.16	1.22 (0.92 – 1.62)

^a Giải thích: So với tham chiếu (bệnh nhân không cấy ghép), bệnh nhân được cấy ghép có nguy cơ tử vong theo mỗi năm tuổi tăng lên là 1.02 (95% CI 0.98 – 1.09).

Trong suốt giai đoạn nghiên cứu, cấy ghép có hiệu quả có lợi đối với sự duy trì cuộc sống.

Biến số	Coefficient (SE)	P	Tỷ số nguy cơ (95%)
Age/Tuổi	0.0155 (0.0173)	0.37	1.02 (0.98 – 1.05)
Year/Năm	-0.2735 (0.1058)	<0.01	0.76 (0.62 – 0.94)
Transplant/Cấy ghép	-0.5884 (0.5427)	0.28	0.55 (0.19 – 1.61)
Age × transplant	0.0339 (0.0279)	0.23	1.03 (0.98 – 1.09) ^a
Year × transplant	0.2013 (0.1425)	0.16	1.22 (0.92 – 1.62)

^a Giải thích: So với tham chiếu (bệnh nhân không cấy ghép), bệnh nhân được cấy ghép có nguy cơ tử vong theo mỗi năm tuổi tăng lên là 1.02 (95% CI 0.98 – 1.09).

Đối với bệnh nhân được cấy ghép, sự gia tăng mỗi đơn vị tuổi tại thời điểm chấp thuận tham gia chương trình có mối liên quan làm gia tăng nguy cơ tử vong

Biến số	Coefficient (SE)	P	Tỷ số nguy cơ (95%)
Age/Tuổi	0.0155 (0.0173)	0.37	1.02 (0.98 – 1.05)
Year/Năm	-0.2735 (0.1058)	<0.01	0.76 (0.62 – 0.94)
Transplant/Cấy ghép	-0.5884 (0.5427)	0.28	0.55 (0.19 – 1.61)
Age × transplant	0.0339 (0.0279)	0.23	1.03 (0.98 – 1.09) ^a
Year × transplant	0.2013 (0.1425)	0.16	1.22 (0.92 – 1.62)

^a Giải thích: So với tham chiếu (bệnh nhân không cấy ghép), bệnh nhân được cấy ghép có nguy cơ tử vong theo mỗi năm tuổi tăng lên là 1.02 (95% CI 0.98 – 1.09).

Tuy nhiên, khoảng thời gian để chấp thuận cấy ghép kéo dài làm tăng nguy cơ tử vong. Sự sống của bệnh nhân được cấy ghép không được cải thiện theo tỷ lệ tương ứng với chất lượng bệnh nhân.

Dữ liệu cấy ghép tim của Đại học Stanford

- Vẽ biểu đồ theo thời gian đối với những người:
 - 50 tuổi khi chấp thuận tham gia chương trình
 - Có phẫu thuật tim trước đó
 - Trong danh sách đợi cấy ghép trong 6 tháng

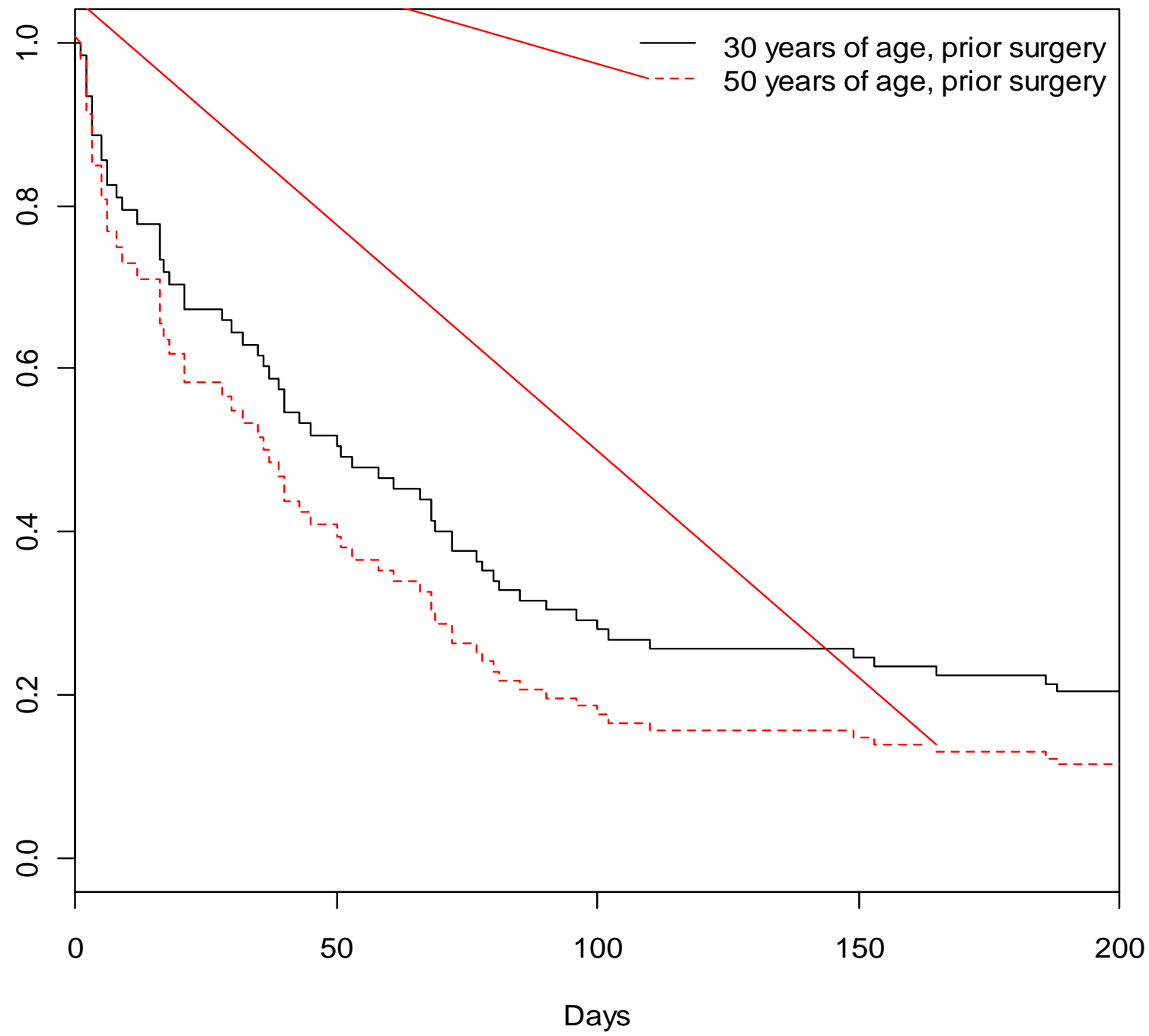
```
age30.dat <- data.frame(start = 0, stop = 183, age = 30 - 48, year =  
0, surgery = 1, transplant = 0)  
age50.dat <- data.frame(start = 0, stop = 183, age = 50 - 48, year =  
0, surgery = 1, transplant = 0)  
head(age50.dat)
```

```
start  stop  event  age  year  surgery  transplant  
0      183    1     2    0        1          0
```

```
surv30 <- survfit(heart.cph03, newdata = age30.dat, individual =  
FALSE, se = FALSE)  
surv50 <- survfit(heart.cph03, newdata = age50.dat, individual =  
FALSE, se = FALSE)
```

```
plot(surv30, lwd = 1, lty = 1, xlim = c(0, 200), xlab = "Days")  
lines(surv50, lwd = 1, lty = 2, type = "s", col = "red")  
legend(x = "topright", legend = c("30 years of age, prior surgery",  
"50 years of age, prior surgery"), col = c("black", "red"), lwd =  
c(1,1), lty = c(1,2), bty = "n")
```

Stanford heart transplant data (Crowley and Hu 1977). Biểu đồ dự đoán theo thời gian đối với bệnh nhân ở độ tuổi 30 tại thời điểm tham gia chương trình cấy ghép và bệnh nhân ở độ tuổi 50 tại thời điểm tham gia chương trình.



Nội dung

- Giới thiệu
- Mô hình Piecewise Cox
- Dữ liệu cấy ghép tim của ĐH Stanford



COMMONWEALTH OF AUSTRALIA

Copyright Regulations 1969

WARNING

This material has been reproduced and communicated to you by or on behalf of the University of Melbourne pursuant to Part VB of the *Copyright Act 1968 (the Act)*. The material in this communication may be subject to copyright under the Act. Any further copying or communication of this material by you may be the subject of copyright protection under the Act.

Do not remove this notice.