

Regresión de Cox

Objetivos de los modelos de regresión

Predictivo

- **Predecir** lo mejor posible **la variable dependiente**, usando un conjunto de variables independientes

Estimativo (explicativo)

- **Estimar la relación** de una o más variables independientes con la variable dependiente.

El modelo de regresión de Cox se usa sobre todo con objetivo estimativo.

Regresión de Cox

Información disponible

Objetivo del estudio

Análisis

Estado actual del paciente,
covariables, sexo,
localización del tumor...

Efecto sobre la supervivencia **a un tiempo determinado**

Regresión Logística

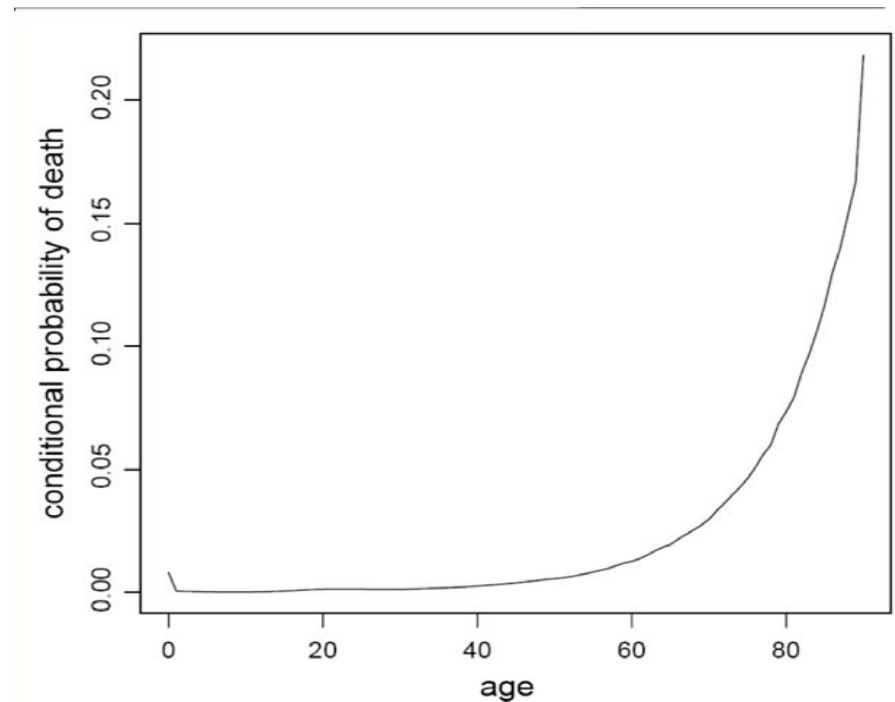
Tiempo de supervivencia,
covariables, sexo,
localización del tumor...

Efecto sobre la supervivencia **a lo largo de todo el periodo**

Regresión de Cox

Regresión de Cox

Función de riesgo, $h(t)$, riesgo de que un paciente no sobreviva un intervalo de tiempo muy pequeño, si estaba vivo al comienzo del intervalo.



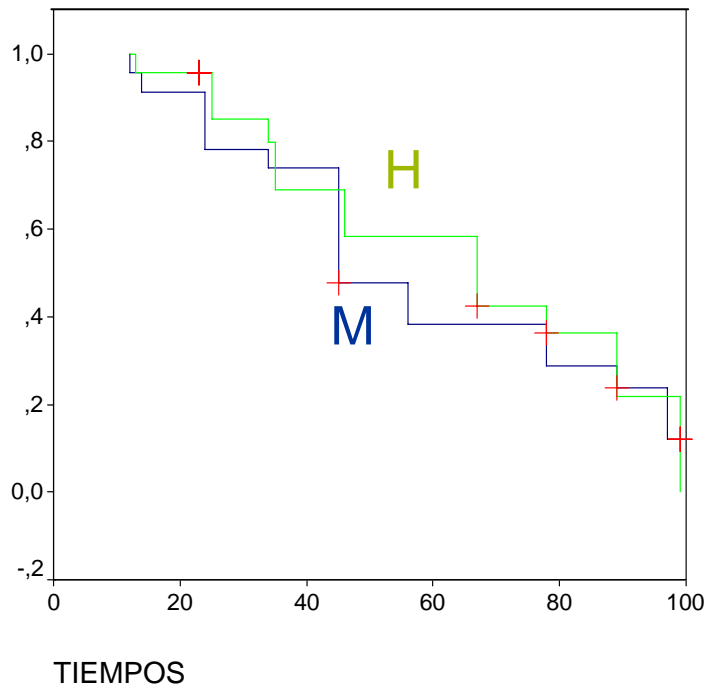
Fuente: Steve Selvin

Ejemplo de modelo de riesgo para una población humana.

Regresión de Cox

- Condición de riesgos proporcionales

La relación entre los riesgos de los distintos grupos se mantenga constante en el tiempo



$$\frac{h_i(t)}{h_0(t)}$$

~~constante no depende del tiempo~~

— No se incluye en el modelo. Estratificar

Regresión de Cox

Univariante

$$\frac{h_i(t)}{h_0(t)} = \exp(\beta_k z_{ik})$$

$h_0(t)$ = Función de riesgo basal

Multivariante: Tratamiento, sexo, localización del tumor, nódulos...

$$\frac{h_i(t)}{h_0(t)} = \exp(\beta_1 z_{i1} + \beta_2 z_{i2} + \dots + \beta_k z_{ik}) \quad i = 1, \dots, n$$

H_0 : La covariable z_k no modifica la supervivencia

H_a : La covariable z_k modifica la supervivencia

① Test de Wald

② Hazard Ratio

③ IC(Hazard Ratio)

$$\frac{h_i(t)}{h_0(t)} = \exp(\beta)$$

IC(95%)=(LI,LS)

Regresión de Cox

Univariante

$$\frac{h_i(t)}{h_0(t)} = \exp(\beta_k z_{ik})$$

Multivariante: Tratamiento, sexo, localización del tumor, nódulos...

$$\frac{h_i(t)}{h_0(t)} = \exp(\beta_1 z_{i1} + \beta_2 z_{i2} + \dots + \beta_k z_{ik}) \quad i = 1, \dots, n$$

H_0 : La covariable z_k no modifica la supervivencia

H_a : La covariable z_k modifica la supervivencia

① Test de Wald

P-value > 0.05

② Hazard Ratio

$$\frac{h_i(t)}{h_0(t)} = \exp(\beta)$$

③ IC(Hazard Ratio)

IC(95%)=(LI,LS)

LI < 1 < LS

Regresión de Cox

Variable	Pemetrexed (n = 283)	Docetaxel (n = 288)	HR	95% CI	P
Progression-free survival			0.97	0.82 to 1.16	.759‡
Median, monthst	2.9	2.9			
Range, months	0-18.2	0-19.5			
Time-to-progression	6.4	10.4	0.9	0.80 to 1.17	.721‡
Median, monthst	3.4	3.5			
Range, months	0.5-18.2	0.3-19.5			
Patients censored, %	24.7	27.8			
Time-to-treatment failure			0.84	0.71 to 0.997	.046‡
Median, monthst	2.3	2.1			
Range, monthst	0.0-18.2	0.0-13.1			
Patients censored, %	1.4	1.7			
Duration of response			0.77	0.40 to 1.47	.427‡
Median, monthst	4.6	5.3			
Range, monthst	2.1-15.3	1.7-11.7			
Patients censored, %	25.0	16.7			
Duration of clinical benefit			0.91	0.71 to 1.16	.450‡
Median, monthst	5.4	5.2			
Range, monthst	1.2-18.2	1.5-14.6			
Patients censored, %	10.3	13.9			
Time-to-response			NA	NA	.105§
Median, months	1.7	2.9			
Range, months	1.2-4.3	1.4-7.8			

Abbreviations: ITT, intent-to-treat; HR, hazard ratio; NA, not assessable.

*Pemetrexed (n = 282) in time-to-treatment failure analysis.

†Median time-to-event value calculated using Kaplan-Meier method.

‡Comparison of hazard ratio between treatment arms using the Cox Proportional Hazard model.

§Analysis of variance P value.

Regresión de Cox

Univariante

$$\frac{h_i(t)}{h_0(t)} = \exp(\beta_k z_{ik})$$

$h_0(t)$ = Función de riesgo basal

Multivariante: Tratamiento, sexo, localización del tumor, nódulos...

$$\frac{h_i(t)}{h_0(t)} = \exp(\beta_1 z_{i1} + \beta_2 z_{i2} + \dots + \beta_k z_{ik}) \quad i = 1, \dots, n$$

H_0 : La covariable z_k no modifica la supervivencia

H_a : La covariable z_k modifica la supervivencia

① Test de Wald

P-value < 0.05

② Hazard Ratio

$$\frac{h_i(t)}{h_0(t)} = \exp(\beta)$$

③ IC(Hazard Ratio)

IC(95%)=(LI,LS)

LI > 1 ò LS < 1

Regresión de Cox

Table 2. Summary of Time-To Event-Variables (ITT)

Variable	Pemetrexed Group* (n = 283)	Docetaxel Group (n = 288)	HR	95% CI	P
Progression-free survival			0.97	0.82 to 1.16	.759‡
Median, months†	2.9	2.9			
Range, months	0-18.2	0-19.5			
Patients censored, %	6.4	10.4			
Time-to-progression			0.97	0.80 to 1.17	.721‡
Median, months†	3.4	3.5			
Range, months	0.5-18.2	0.3-19.5			
Patients censored, %	24.7	27.8			
Time-to-treatment failure			0.71	0.49 to 0.9957	.046‡
Median, months†	2.3	2.1			
Range, months†	0.0-18.2	0.0-13.1			
Patients censored, %	1.4	1.7			
Duration of response			0.77	0.40 to 1.47	.427‡
Median, months†	4.6	5.3			
Range, months†	2.1-15.3	1.7-11.7			
Patients censored, %	25.0	16.7			
Duration of clinical benefit			0.91	0.71 to 1.16	.450‡
Median, months†	5.4	5.2			
Range, months†	1.2-18.2	1.5-14.6			
Patients censored, %	10.3	13.9			
Time-to-response			NA	NA	.105§
Median, months	1.7	2.9			
Range, months	1.2-4.3	1.4-7.8			

Abbreviations: ITT, intent-to-treat; HR, hazard ratio; NA, not assessable.

*Pemetrexed (n = 282) in time-to-treatment failure analysis.

†Median time-to-event value calculated using Kaplan-Meier method.

‡Comparison of hazard ratio between treatment arms using the Cox Proportional Hazard model.

§Analysis of variance P value.

2 Hazard Ratio

$$\frac{h_{Pemetrexed}(t)}{h_{Docetaxel}(t)} = \exp(\beta)$$

• Tratamiento

- sexo,
- localización del tumor
- nódulos..

<1

**Menos riesgo con
Pemetrexed que con
Docetaxel**

=1

No hay diferencias

>1

**Más riesgo con
Pemetrexed que con
Docetaxel**

**Menos riesgo con
Pemetrexed que con
Docetaxed**

Table 2. Summary of Time-To Event-Variables (ITT)

Variable	Pemetrexed Group* (n = 283)	Docetaxel Group (n = 288)	HR	95% CI	P
Progression-free survival			0.97	0.82 to 1.16	.759‡
Median, months†	2.9	2.9			
Range, months	0-18.2	0-19.5			
Patients censored, %	6.4	10.4			
Time-to-progression			0.97	0.80 to 1.17	.721‡
Median, months†	3.4	3.5			
Range, months	0.5-18.2	0.3-19.5			
Patients censored, %	24.7	27.8			
Time-to-treatment failure			0.84	0.71 to 0.997	.046‡
Median, months†	2.3	2.1			
Range, months†	0.0-18.2	0.0-13.1			
Patients censored, %	1.4	1.7			
Duration of response			0.77	0.40 to 1.47	.427‡
Median, months†	4.6	5.3			
Range, months†	2.1-15.3	1.7-11.7			
Patients censored, %	25.0	16.7			
Duration of clinical benefit			0.91	0.71 to 1.16	.450‡
Median, months†	5.4	5.2			
Range, months†	1.2-18.2	1.5-14.6			
Patients censored, %	10.3	13.9			
Time-to-response			NA	NA	.105§
Median, months	1.7	2.9			
Range, months	1.2-4.3	1.4-7.8			

Time-to-treatment failure

0.84

Abbreviations: ITT, intent-to-treat; HR, hazard ratio; NA, not assessable.

*Pemetrexed (n = 282) in time-to-treatment failure analysis.

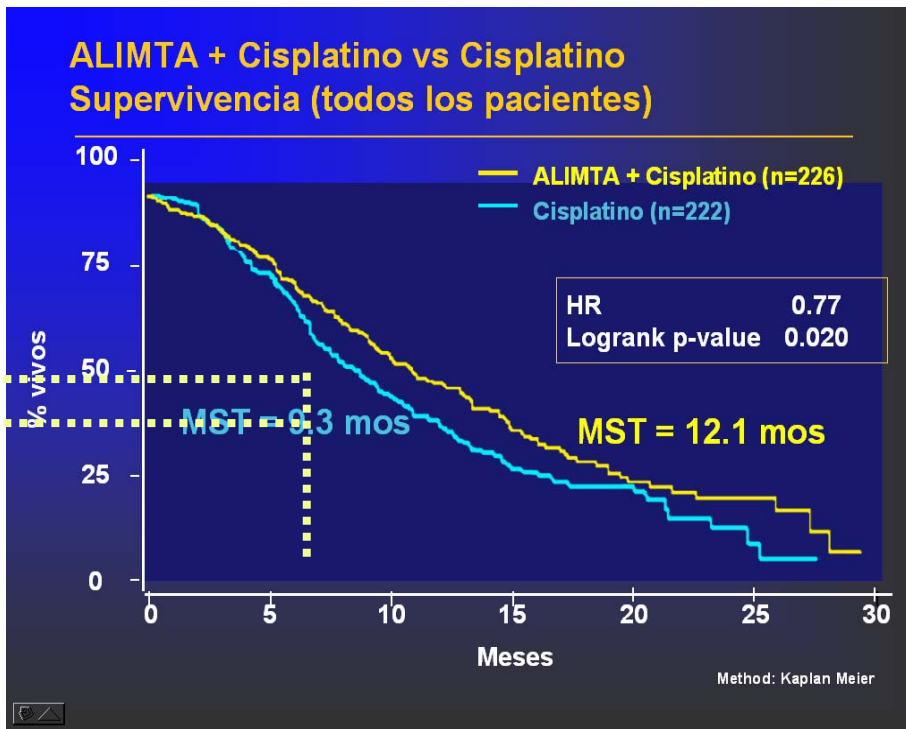
†Median time-to-event value calculated using Kaplan-Meier method.

‡Comparison of hazard ratio between treatment arms using the Cox Proportional Hazard model.

§Analysis of variance P value.

Regresión de Cox

Pacientes con mesioteloma



$$\hat{S}(15)$$

- Pemetrexed+Cis. ~37%
- Cis ~ 28%