

Relative Survivalmodelle und Lebenserwartung – neue Ansätze 1

Iryna Parfionava
27.06.2017

Gliederung

- Einleitung
- Relative survival
- Ansätze
 - Linear trend
 - Cure
 - Constant excess hazard
- Verlust an Lebenserwartung
- Beispielstudie

Einleitung

- *Lebenserwartung (mean survival time)*
 - Maß für Überlebensdaten
 - Berechnung der Fläche unter der Überlebenskurve
- *Lebenserwartung seit Krebsdiagnose* bis zum Tod (unabhängig von der Todesursache)
 - Fläche unter all-cause Überlebenskurve
 - geschätzte erwartete Anzahl an Lebensjahren seitdem Krebs diagnostiziert wurde
- *Verlust an Lebenserwartung* ausgelöst durch Krebs = (erwartete ohne Krebs – beobachtete bei Krebspatienten)

Einleitung

- *Verlust an Lebenserwartung*
 - nützliches Maß zur Quantifizierung der Krebsbelastung in der Gesellschaft
 - Auch auf individuellem Niveau. Interpretation: um wie viele Jahre verringert sich die Lebenserwartung eines Krebspatienten nach der Krebsdiagnose

Einleitung

- Dieses Maß wird nicht oft verwendet
 - Schätzung setzt Extrapolation des erwarteten Überlebens (Gesamtpopulation) sowie des beobachteten all-cause Überlebens (Krebspatienten) aufgrund des begrenzten „follow-up“ voraus
- *Extrapolation erwarteten Überlebens*: direkt durch Übernahme aus Gesamtpopulation
 - *für Krebspatienten*: Annahmen für „full all-cause“ Überlebenskurve schwierig zu definieren (bis zum Tod aller)

Einleitung

Mögliche Wege:

- Annahme einer parametrischen Verteilung für all-cause survival von Krebspatienten

! schwer zu finden

- Extrapolation des relativen survival und Verwendung des Zusammenhangs zwischen dem beobachteten, erwarteten und relativen survival

Excess Mortality – mortality in excess to what would be expected if the patients did not have the cancer of interest

Einleitung

- *Hakama und Hakulinen*: Extrapolation mit relativem survival für die gruppierten Daten
 - *Annahme: excess mortality konstant oder statistical cure*
- **Hier**: wie kann man o.g. Ansatz auf die individuelle Ebene übertragen durch Einsatz flexibler parametrischer Survivalmodelle
- Flexible parametrische Survivalmodelle werden zu relativem survival erweitert.

Relative survival

- In Studien zum Überleben von Krebspatienten verwendet

$$R(t) = \frac{S(t)}{S^*(t)}$$

- $R(t)$ – relative survival
- $S(t)$ – observed (all-cause) survival among the cancer patients
- $S^*(t)$ – expected survival obtained from population mortality rates
- t – time since diagnosis

Relative survival

- Hazard Analog von relative survival – excess hazard rate

$$h(t) = h^*(t) + \lambda(t)$$

- $h(t)$ – all-cause hazard among the patients
- $h^*(t)$ – expected hazard
- $\lambda(t)$ – excess hazard associated with cancer diagnosis

Relative survival

- Durch Integrieren bekommt man

$$H(t) = H^*(t) + \Lambda(t)$$

- $H(t)$ – kumulatives all-cause hazard
- $H^*(t)$ – kumulatives erwartetes hazard
- $\Lambda(t)$ – kumulatives excess hazard

- $S^*(t)$, $h^*(t)$, $H^*(t)$ - vorausgesetzt bekannt, gewonnen aus Sterberate (z.B. Sterbetafel), stratifiziert nach Alter, Geschlecht, Kalenderjahr, usw.

Relative survival

- Erweiterung durch Einbeziehung von Kovariablen

$$\mathbf{H}(\mathbf{t}; \mathbf{z}) = \mathbf{H}^*(\mathbf{t}; \mathbf{z}') + \Lambda(\mathbf{t}; \mathbf{z})$$

- \mathbf{z} – beinhaltet Patientenmerkmale, wie Alter, Geschlecht, Kalenderjahr der Diagnose, sowie auch Tumoreigenschaften wie Stufe oder Grad
- \mathbf{z}' – aus Sterberate, Teilmenge von \mathbf{z}
- Flexibles parametrisches Survivalmodell angepasst für relatives survival, modelliert kumulatives excess hazard $\Lambda(t)$ auf log-Skala durch restringierte kubische Splines.

Ansätze: Motivation

- Zur Berechnung der Lebenserwartung für Kohorten von Krebspatienten: **volle all-cause Überlebenskurve** – bekannt oder geschätzt
- Die ist selten bekannt weil:
 - Studien nicht lang genug ausgeführt, um alle Todesfälle zu betrachten
 - Oder Inklusion von alten Daten unerwünscht
- Volle all-cause Überlebenskurve schwer zu schätzen: dies erfordert Annahmen zur Überlebensfunktion über die verfügbaren Daten hinaus
- Parametrische Verteilung für Extrapolation des beobachteten survival: nicht immer gute Schätzung für all-cause Überlebenskurve, auch wenn es zu Daten am Ende des follow-up passt

3 Ansätze

1. Angenommen, dass **log-kumulatives excess hazard** jenseits der Grenzknoten einen **linearen Verlauf** hat – gegeben durch Schätzung von Modell Parameter
2. Annahme über **statistical cure** jenseits der Grenzknoten
3. Annahme über **konstanten excess hazard** jenseits der Grenzknoten

Linearer Verlauf

Auf Basis von Parametern aus dem flexiblen parametrischen Überlebensmodell kann volle relative Überlebensfunktion für beliebige interessierende Kovariablen geschätzt werden.

Relatives Überleben für Individuum j , mit Kovariablen Vektor \mathbf{z} :

$$\begin{aligned} R_j(t; \mathbf{z}_j) &= \exp(-\exp(\ln(\Lambda_j(t; \mathbf{z}_j)))) = \\ &= \exp(-\exp(s(x; \gamma_0) + \mathbf{z}_j \beta + \\ &\quad + \sum_{i=1}^D s(x; \gamma_i) z_{ij})) \end{aligned}$$

$x = \ln(t)$, $s(x; \gamma_0)$ restringierte kubische spline-Funktion, $s(x; \gamma_i)$ – spline-Funktion für i -te Zeitabhängige Effekt, D – Anzahl zeitabhängiger Effekte

Cure

- Mortalitätsrate in einer Patientengruppe kehrt zurück auf das normale Niveau. D.h. in Formel

$$H(t) = H^*(t) + \Lambda(t)$$

ist $\Lambda(t) = 0$ ab bestimmtem Zeitpunkt (**cure point**)

und noch lebende Patienten – „**statistically cured**“.

Ab cure point : allein erwartetes Überleben reicht für Extrapolation.

- Cure-Annahme einbauen durch fitten des flexiblen parametrischen cure-Modells (Spezialfall des flexiblen parametrischen Survivalmodells).

Cure: Realisation

- Log-kumulatives excess hazard konstant ab einem gewissen Zeitpunkt.
- Spline Variablen „rückwärts“ berechnet
- Parameter $\gamma_{01}=0$
- So werden alle spline-Variablen Null, außer linearer Variable $x=v_1(x) = \ln(t)$.
- Somit ist (log-)kumulatives hazard zwingend konstant (γ_{00}).

$$s(x; \gamma_0) = \gamma_{00} + \gamma_{01}v_1(x) + \gamma_{02}v_2(x) + \dots + \gamma_{0K-1}v_{K-1}(x),$$

Cure: Realisation

Volle relative Survivalfunktion wieder

$$\begin{aligned} R_j(t; z_j) &= \exp(-\exp(\ln(\Lambda_j(t; z_j)))) = \\ &= \exp(-\exp(s(x; \gamma_0) + z_j \beta + \\ &\quad + \sum_{i=1}^D s(x; \gamma_i) z_{ij})) \end{aligned}$$

Aber: erst nach Manipulationen mit Splines.

Constant excess hazard

- Für Krebsarten ohne cure point
- Excess Mortality einigermaßen konstant nach gewisser Zeit
- Ähnliches Vorgehen wie bei Cure
- Spline Variablen „rückwärts“ berechnet
- Parameter $\gamma_{01}=1$
- Somit excess hazard verläuft am Ende wie Exponentialverteilung
- Volle relative Survivalfunktion: ähnliches Vorgehen

Verlust an Lebenserwartung

LL für Individuum j :

(mean expected survival) – (mean observed survival from the time of diagnosis).

$$LL_j = \int_0^{\infty} S_j^*(u; z'_j) du - \int_0^{\infty} S_j^*(u; z'_j) R_j(u; z_j) du.$$

$S_j^*(t; z'_j)$ – aus Sterberate gewonnen, stratifiziert nach Alter, Geschlecht und anderen Kovariablen.

$R_j(t; z_j)$ – aus dem flexiblen parametrischen Survivalmodell (mit oder ohne Einschränkung auf Cure oder constant excess hazard).

Beispielstudie: Daten

- Daten aus Swedish Cancer Registry (Start: 1958)
- Patienten im Alter 50+ diagnostiziert mit Krebs:
 - Darmkrebs (colon cancer): n = 17 000
 - Brustkrebs (breast cancer): n = 22 847
 - Bösartiges Melanom (malignant melanoma): n = 2308
 - Blasenkrebs (bladder cancer): n = 8839
- In Schweden 1961 – 1970 mit follow-up bis 2010
- Bei Autopsie diagnostizierte Fälle – ausgeschlossen
- Patienten, die emigrierten – zensiert an diesem Datum

Beispielstudie: Daten

- 4 Krebsarten: zur Bewertung, wie gut das flexible parametrische Survivalmodell das Überleben für die Zeitpunkte über vorliegende Daten hinaus vorhersagt.
- *Darmkrebs* – typisches Beispiel mit statistical cure point
- *Blasenkrebs* – oft mit einem konstanten excess hazard nach gewissem Zeitpunkt
- *Melanom* – relativ hohes Überleben
- *Brustkrebs* – kommt sowie bei jüngeren als auch bei älteren Frauen vor.

Beispielstudie: Daten

- Patienten unter 50 ausgeschlossen. Grund: der verfügbare follow-up wäre nicht ausreichend zur Erfassung der vollen Survivalfunktion
- Follow-up auf 10 Jahre begrenzt
- Vergleich des **geschätzten extrapolierten Überlebens** mit dem **echten all-cause Überleben** (mit 40 J. follow-up) separat für jede Krebsart
- Alter bei Diagnose: 4 Kategorien
 - 50 – 59
 - 60 – 69
 - 70 – 79
 - 80+

Beispielstudie: Daten

- Die erwartete Survivalfunktion wird aus Sterberaten gewonnen; stratifiziert nach Alter, Geschlecht, Jahr
- Berechnet nach Ederer I Methode: Berechnung vom erwarteten Überleben für jedes Mitglied der Kohorte, von der Zeit der Diagnose bis zum Ende des follow-up.
- Anwendung der Sterberaten für jedes follow-up Jahr.
- Somit sind Alterung und Änderung der Sterberaten einbezogen

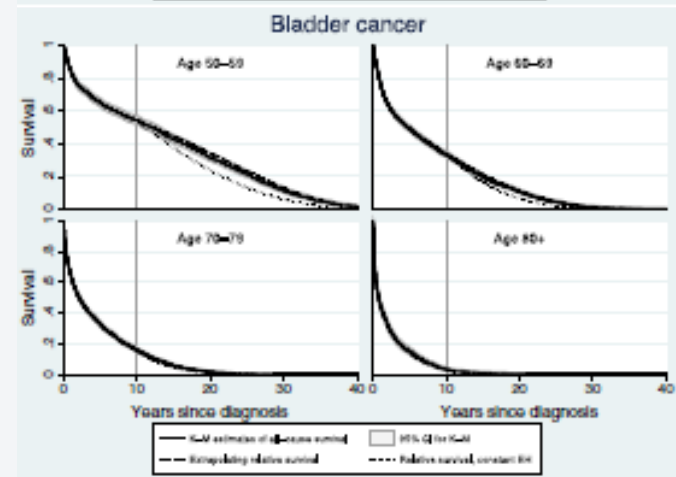
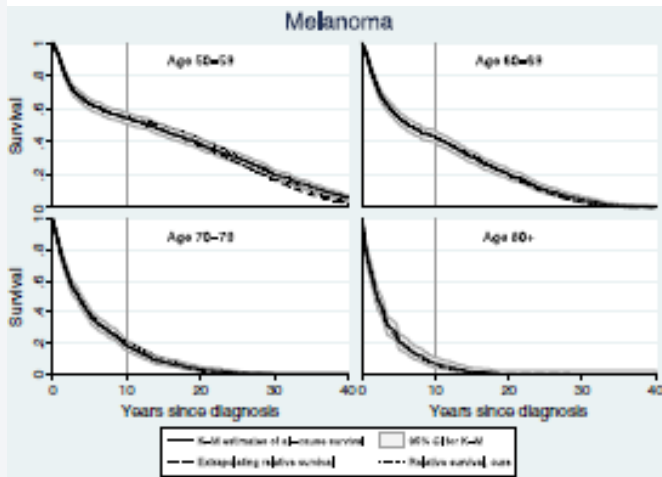
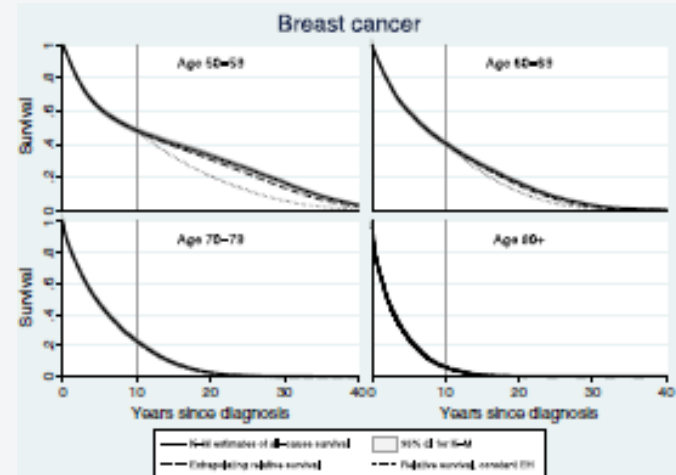
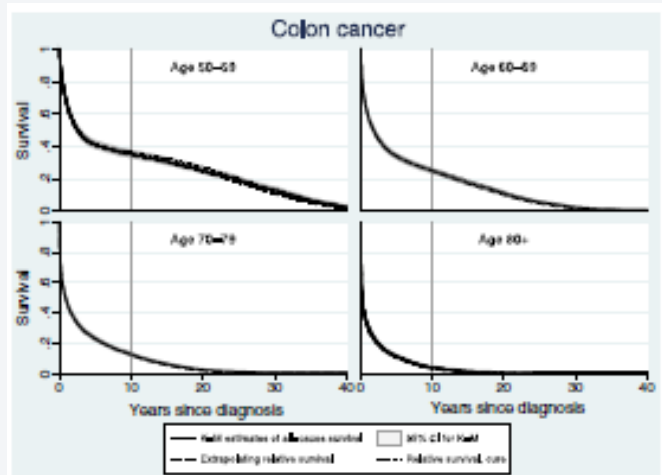
Beispielstudie: Auswertung der Extrapolation

- Vorhergesagte extrapolierte Überlebenskurve (10J. Follow-up genutzt) verglichen mit **Kaplan-Meier Schätzung für all-cause survival** (mit 40J. follow-up) mit 95%-KI für K-M Schätzungen.
- Berechnet mit gefitteten Modellen
 - für jeder Altersgruppe
 - und jeden Krebsart
- 4 verschiedene Ansätze verglichen
 - Extrapolation all-cause survival (ohne relative survival)
 - Extrapolation rel.survival – linearer Verlauf
 - Extrapolation rel.survival – cure
 - Extrapolation rel.survival – constant excess hazard

Beispielstudie: Ergebnisse

	Age group			
	50–59	60–69	70–79	80+
Colon cancer				
Mean observed survival (years)	10.4	6.32	3.54	1.79
Difference:				
All-cause extrapolated	2.96	2.13	0.71	0.004
Relative survival extrapolated	-0.43	-0.23	-0.20	-0.24
Relative survival, cure	0.10	0.07	-0.13	-0.24
Relative survival, constant excess	-3.03	-1.12	-0.40	-0.26
Relative survival, Weibull distribution	-2.17	-0.95	-0.56	-0.43
Breast cancer				
Mean observed survival (years)	14.0	10.0	6.23	3.05
Difference:				
All-cause extrapolated	1.87	1.50	0.34	0.26
Relative survival extrapolated	-0.63	-0.26	-0.05	0.18
Relative survival, cure	1.54	0.88	0.30	0.25
Relative survival, constant excess	-2.66	-0.86	-0.16	0.17
Relative survival, Weibull distribution	-1.97	-0.63	-0.10	-0.15
Melanoma				
Mean observed survival (years)	15.9	10.4	5.50	3.22
Difference:				
All-cause extrapolated	3.52	4.60	0.43	0.17
Relative survival extrapolated	-0.95	-0.14	-0.04	-0.05
Relative survival, cure	-0.12	-0.12	0.21	-0.04
Relative survival, constant excess	-3.52	-1.34	-0.24	-0.06
Relative survival, Weibull distribution	-2.61	-1.13	-0.23	-0.04
Bladder cancer				
Mean observed survival (years)	13.8	7.94	4.54	2.28
Difference:				
All-cause extrapolated	4.71	1.86	0.39	-0.12
Relative survival extrapolated	0.35	0.05	-0.10	-0.24
Relative survival, cure	1.26	0.58	0.06	-0.20
Relative survival, constant excess	-1.62	-0.63	-0.26	-0.26
Relative survival, Weibull distribution	-0.67	-0.43	-0.30	-0.34

Beispielstudie: Ergebnisse



Beispielstudie: Sensitivitätsanalyse

- Wie lang soll follow-up sein: für Jüngere - 10 Jahre

	Age group			
	50–59	60–69	70–79	80+
Colon cancer				
Mean observed survival (years)	10.4	6.32	3.54	1.79
Extrapolating from 3 years	–3.84	–1.34	–0.49	–0.32
Extrapolating from 5 years	–1.80	–0.82	–0.34	–0.28
Extrapolating from 7 years	–0.82	–0.48	–0.27	–0.25
Extrapolating from 10 years	–0.43	–0.23	–0.20	–0.24
Breast cancer				
Mean observed survival (years)	14.0	10.0	6.23	3.05
Extrapolating from 3 years	–4.65	–2.55	–0.22	0.19
Extrapolating from 5 years	–2.11	–0.20	–0.12	0.16
Extrapolating from 7 years	–1.00	–0.52	–0.04	0.16
Extrapolating from 10 years	–0.63	–0.26	–0.05	0.18
Melanoma				
Mean observed survival (years)	15.9	10.4	5.50	3.22
Extrapolating from 3 years	–4.43	–2.60	–0.27	–0.02
Extrapolating from 5 years	–2.51	–1.31	–0.56	–0.19
Extrapolating from 7 years	–1.51	–0.94	0.002	–0.07
Extrapolating from 10 years	–0.95	–0.14	–0.04	–0.05
Bladder cancer				
Mean observed survival (years)	13.8	7.94	4.54	2.28
Extrapolating from 3 years	0.99	–0.32	–0.20	–0.32
Extrapolating from 5 years	–0.46	0.16	–0.10	–0.23
Extrapolating from 7 years	–0.05	0.02	–0.08	–0.24
Extrapolating from 10 years	0.35	0.05	–0.10	–0.24

Fazit

- Verlust an Lebenserwartung wird selten angezeigt, da in gängiger Software zur Survivalanalyse nicht verfügbar.
- Die Schätzung von LL fordert Extrapolation der beobachteten Überlebenskurve über verfügbaren follow-up hinaus – problematisch.
- Obwohl größeres Interesse an der Extrapolation des all-cause survival besteht, liefert der Ansatz des relativen survival eine bessere Schätzung für die all-cause Survivalfunktion.

Quellen

- Therese M-L Andersson, Paul W. Dickman, Sandra Eloranta, Mats Lambe, Paul Lambert: *Estimating the loss in expectation of life due to cancer using flexible parametric survival models*. August 2013
- Paul C. Lambert: *Long term survival: estimation of the proportion cured*. 22.9.2010
- Paul C. Lambert, Paul W. Dickman, Christopher P. Nelson, Patrick Royston: *Modelling relative survival: flexible parametric models and the estimation of net and crude mortality*. 18.3.2009