

前立腺癌臨床試験

前立腺癌の患者さん 38 人について抗癌剤 A を用いる場合とプラシーボで比較してみました。腫瘍の大きさが予後因子です。この抗癌剤 A が統計学的に有効かどうかを検討したいと思います。

まずはデータを STATA に入力してみてください。Tsize は腫瘍の大きさを、time は観察期間（月）を、status 0 は生存、1 は死亡を意味しています。

```
list
```

	rx	tsize	time	status
1.	0	2	23	0
2.	0	3	62	0
3.	0	4	36	1
4.	0	5	52	0
5.	0	6	58	0
6.	0	7	43	0
7.	0	7	59	0
8.	0	7	67	0
9.	0	8	2	0
10.	0	8	51	0
11.	0	8	67	0
12.	0	10	24	0
13.	0	10	61	0
14.	0	18	14	1
15.	0	24	42	1
16.	0	26	69	1
17.	0	34	65	0
18.	0	37	26	1
19.	1	2	65	0
20.	1	2	70	0
21.	1	3	5	0
22.	1	3	60	0
23.	1	3	70	0
24.	1	4	45	0
25.	1	4	61	0
26.	1	4	64	0
27.	1	7	54	0
28.	1	7	55	0
29.	1	7	67	0
30.	1	8	16	0
31.	1	8	57	0
32.	1	8	66	0
33.	1	10	51	0
34.	1	15	66	0
35.	1	19	28	0
36.	1	19	68	0
37.	1	20	50	1
38.	1	21	51	0

治療群とプラシーボ群で予後因子などの特徴を比較してみてください。

```
. sort rx

. by rx: summarize

-> rx= 0
Variable |      Obs      Mean  Std. Dev.      Min      Max
-----+-----
      rx |         18          0          0          0          0
      tsize |         18    12.44444    10.68931          2          37
      time |         18    45.61111    20.46845          2          69
      status |         18    .2777778    .4608886          0          1

-> rx= 1
Variable |      Obs      Mean  Std. Dev.      Min      Max
-----+-----
      rx |         20          1          0          1          1
      tsize |         20          8.7    6.473427          2          21
      time |         20    53.45    17.93402          5          70
      status |         20          .05    .2236068          0          1

-> rx= .
Variable |      Obs      Mean  Std. Dev.      Min      Max
-----+-----
      rx |          0
      tsize |          0
      time |          0
      status |          0
```

腫瘍サイズの大きいものがプラシーボ群に多いようにも思えますが、大丈夫でしょうか？

まずは、抗癌剤 A 治療群がプラシーボ群と比較して有意かどうかについて検討します。腫瘍サイズは後で補正することにして、また時間を無視し、poisson regression model で検討してみてください。

```
. poisson status rx, exposure(time)

Iteration 0:  log likelihood = -17.115496
Iteration 1:  log likelihood = -17.115433
Iteration 2:  log likelihood = -17.115433

Poisson regression              Number of obs   =          38
                                LR chi2(1)       =           4.07
                                Prob > chi2       =           0.0436
Log likelihood = -17.115433      Pseudo R2      =           0.1063

-----+-----
      status |      Coef.  Std. Err.      z    P>|z|      [95% Conf. Interval]
-----+-----
      rx | -1.873394   1.095445    -1.710  0.087    -4.020427   .2736393
      _cons | -5.101085   .4472136   -11.406  0.000    -5.977608  -4.224563
      time | (exposure)
```

log likelihood test (LRT) では $p = 0.0436$ で有意なのですが、Wald test で

は $p = 0.087$ で有意ではありません。このような場合には LRT を優先して、治療群とプラシーボ群に有意差ありととります。

上のモデルに対して、腫瘍サイズを加えてコントロールしてください。

```
. poisson status rx tsize, exposure(time)
```

```
Iteration 0: log likelihood = -15.174747
Iteration 1: log likelihood = -14.758899
Iteration 2: log likelihood = -14.755301
Iteration 3: log likelihood = -14.755299
```

```
Poisson regression              Number of obs   =          38
                               LR chi2(2)           =          8.79
                               Prob > chi2          =          0.0123
Log likelihood = -14.755299      Pseudo R2       =          0.2295
```

status	Coef.	Std. Err.	z	P> z	[95% Conf. Interval]	
rx	-1.299631	1.168725	-1.112	0.266	-3.59029	.9910281
tsize	.077045	.0357305	2.156	0.031	.0070144	.1470756
_cons	-6.459824	.9481853	-6.813	0.000	-8.318233	-4.601415
time	(exposure)					

先に確認したように、プラシーボの方が若干腫瘍が大きめでした。よってこれを調整すると先程得た治療効果のコントラストが弱くなってしまいます。今度は有意差が無くなってしまいました。0.0123 は腫瘍サイズも含めたモデル全体を評価していますので、2つ以上の解析の際には、各因子の p 値をみる必要があります。つまり、腫瘍サイズを補正しない場合には 0.087 だったのに対して、補正後は 0.266 と p 値の増加をみています。つまり、腫瘍サイズで補正すると、抗癌剤 A による治療効果はプラシーボ群を変えないと結論することができます。


```
+-----  
(midp) Pr(k<=1) = 0.0330 (exact)  
(midp) 2*Pr(k<=1) = 0.0659 (exact)
```

通常の `ir` コマンドではなく `stir` を使用します。何故なら時間の要素が含まれているからです。ちなみに `Poisson` では `hazard ratio` は時間が経過しても一定であると仮定しています。

Kaplan-Meier 生存曲線で解析してください。50 ヶ月の時点で治療群、プラシーボ群それぞれ何%の人が生存していますか？

```
. sts list, by(rx)
```

```
      failure _d: status
analysis time _t: time
```

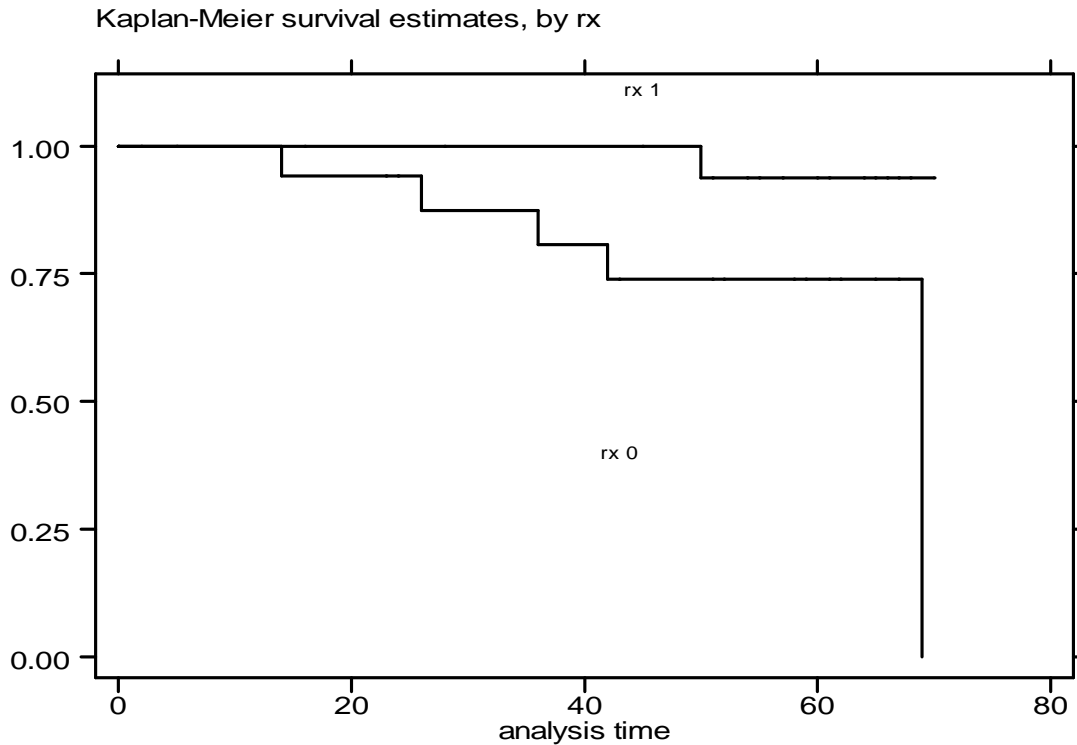
Time	Beg. Total	Net Fail	Net Lost	Survivor Function	Std. Error	[95% Conf. Int.]	

-							
rx=0							
2	18	0	1	1.0000	.	.	.
14	17	1	0	0.9412	0.0571	0.6502	0.9915
23	16	0	1	0.9412	0.0571	0.6502	0.9915
24	15	0	1	0.9412	0.0571	0.6502	0.9915
26	14	1	0	0.8739	0.0837	0.5812	0.9671
36	13	1	0	0.8067	0.1007	0.5112	0.9336
42	12	1	0	0.7395	0.1125	0.4445	0.8938
43	11	0	1	0.7395	0.1125	0.4445	0.8938
51	10	0	1	0.7395	0.1125	0.4445	0.8938
52	9	0	1	0.7395	0.1125	0.4445	0.8938
58	8	0	1	0.7395	0.1125	0.4445	0.8938
59	7	0	1	0.7395	0.1125	0.4445	0.8938
61	6	0	1	0.7395	0.1125	0.4445	0.8938
62	5	0	1	0.7395	0.1125	0.4445	0.8938
65	4	0	1	0.7395	0.1125	0.4445	0.8938
67	3	0	2	0.7395	0.1125	0.4445	0.8938
69	1	1	0	0.0000	.	.	.
rx=1							
5	20	0	1	1.0000	.	.	.
16	19	0	1	1.0000	.	.	.
28	18	0	1	1.0000	.	.	.
45	17	0	1	1.0000	.	.	.
50	16	1	0	0.9375	0.0605	0.6323	0.9910
51	15	0	2	0.9375	0.0605	0.6323	0.9910
54	13	0	1	0.9375	0.0605	0.6323	0.9910
55	12	0	1	0.9375	0.0605	0.6323	0.9910
57	11	0	1	0.9375	0.0605	0.6323	0.9910
60	10	0	1	0.9375	0.0605	0.6323	0.9910
61	9	0	1	0.9375	0.0605	0.6323	0.9910
64	8	0	1	0.9375	0.0605	0.6323	0.9910
65	7	0	1	0.9375	0.0605	0.6323	0.9910
66	6	0	2	0.9375	0.0605	0.6323	0.9910
67	4	0	1	0.9375	0.0605	0.6323	0.9910
68	3	0	1	0.9375	0.0605	0.6323	0.9910
70	2	0	2	0.9375	0.0605	0.6323	0.9910

プラシーボ : 74%
治療群 : 94%

Kaplan-Meier 生存曲線を描いてみてください。

```
. sts graph, by(rx)
      failure _d: status
      analysis time _t: time
```



Log-rank test で治療群とプラシーボ群の間に差がどうかどうか検討してください。

```
. sts test rx
      failure _d: status
      analysis time _t: time
```

Log-rank test for equality of survivor functions

rx	Events	
	observed	expected
0	5	2.47
1	1	3.53
Total	6	6.00

chi2(1) = 4.42
Pr>chi2 = 0.0355

両群間で統計学的有意差を認めました。

Mantel- Haenszel effect についても検討してみてください。

```
. stmc rx
```

```
      failure _d: status  
      analysis time _t: time
```

Mantel-Cox comparisons

Mantel-Haenszel estimates of the rate ratio
comparing rx==1 vs. rx==0
controlling for time (by clicks)

Overall Mantel-Haenszel estimate, controlling for time

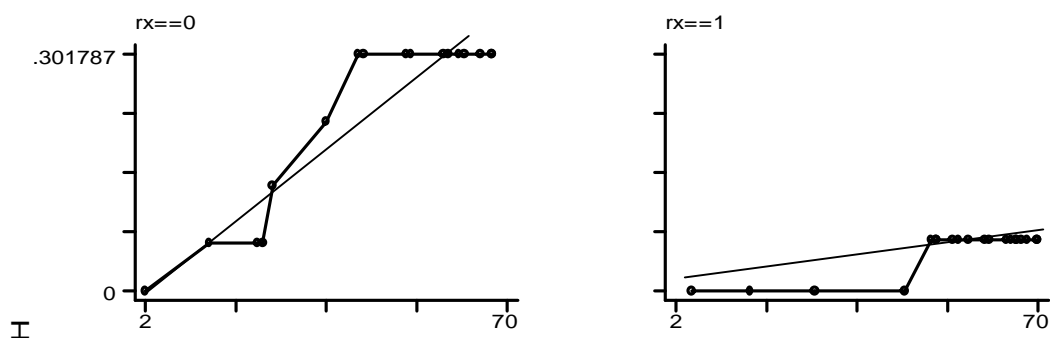
RR	chi2	P>chi2	[95% Conf. Interval]	
0.132	4.42	0.0355	0.014	1.223

log rank test と同じ結果を得ました。

Proportional Hazard Model

グラフを描く事によって constant hazard であるかどうか検証してください。この作業は何の為に行ないますか？

```
. sts gen surv=s, by(rx)
. gen H=-ln(surv)
(2 missing values generated)
. graph H time, c(1) by(rx)
```

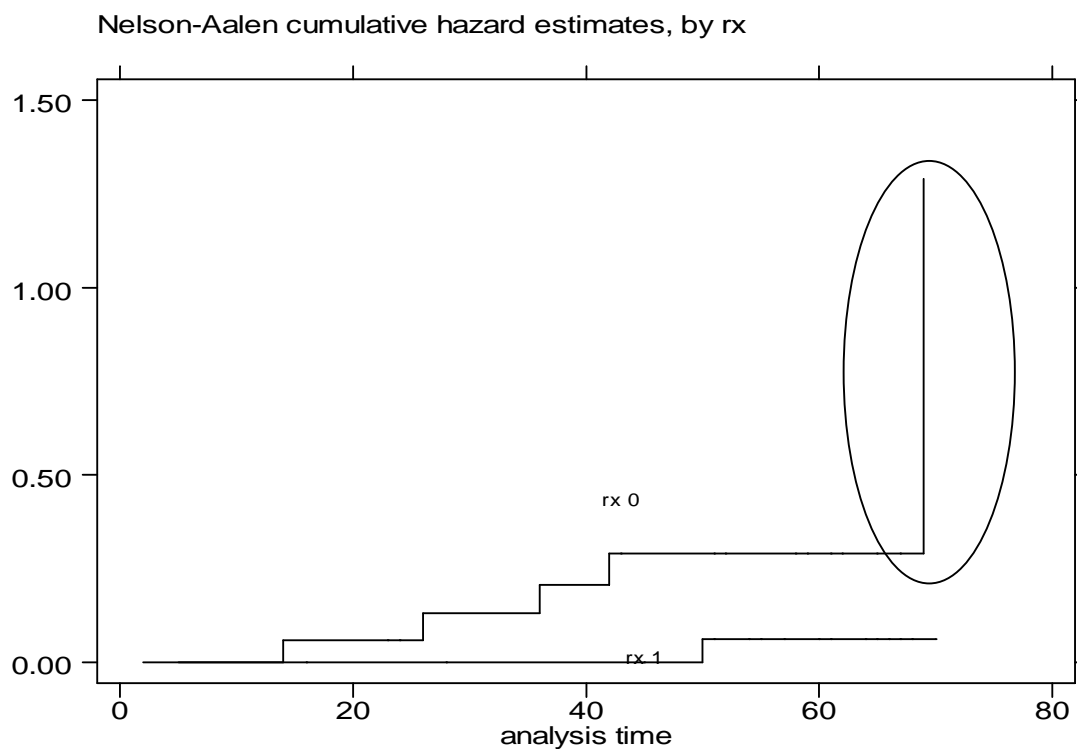


データ数が少ないと上のようにきれいなグラフにならずコンスタントかどうかははっきりしないことがあります（曲線が直線に近ければコンスタント）。もしもコンスタントととれば `poisson` を用いることができますし、そうでなければ `cox` を解析に用います。

同じ目的で Nelson-Aalen cumulative estimation を行なうこともできます。

```
. sts graph, na by(rx)

      failure _d: status
      analysis time _t: time
```



データが少な過ぎるようです。最後のマルで囲った部分のような、曲線の最後の部分が急に変化するような現象はデータ数が少ないと発生します。2つの群を合わせてもわずか6人しか死亡していません。

治療の有無に関して Cox model を用いて解析してください。

```
. stcox rx, nohr
```

```
      failure _d: status
      analysis time _t: time
```

```
Iteration 0:  log likelihood = -18.174457
Iteration 1:  log likelihood = -15.92217
Iteration 2:  log likelihood = -15.899784
Iteration 3:  log likelihood = -15.899688
Refining estimates:
Iteration 0:  log likelihood = -15.899688
```

```
Cox regression -- no ties
```

```
No. of subjects =          38          Number of obs =          38
No. of failures =           6
```

```

Time at risk      =          1890
Log likelihood    = -15.899688
LR chi2(1)       =          4.55
Prob > chi2      =          0.0329

```

```

-----
   _t |
   _d |      Coef.   Std. Err.      z    P>|z|      [95% Conf. Interval]
-----+-----
   rx | -1.977951   1.098233    -1.801  0.072    -4.130447    .1745464
-----

```

LR chi2(1) は 4.55 で有意であり、治療群はプラシーボ群より効いていることを示しています。一方 coefficient [=ln(HR)] は P=0.072 で有意ではありません。時々このようなことがあります。LR を優先します。よって治療が効いたと考えます。

Coefficiency = ln(HR) なので同じことですが、hazard rate を直接示すこともできます。

```
. stcox rx
```

```

      failure _d: status
      analysis time _t: time

```

```

Iteration 0:  log likelihood = -18.174457
Iteration 1:  log likelihood = -15.92217
Iteration 2:  log likelihood = -15.899784
Iteration 3:  log likelihood = -15.899688
Refining estimates:
Iteration 0:  log likelihood = -15.899688

```

```
Cox regression -- no ties
```

```

No. of subjects =          38          Number of obs =          38
No. of failures =           6
Time at risk    =          1890
Log likelihood  = -15.899688
LR chi2(1)     =          4.55
Prob > chi2    =          0.0329

```

```

-----
   _t |
   _d |      Haz. Ratio   Std. Err.      z    P>|z|      [95% Conf. Interval]
-----+-----
   rx |   .1383525   .1519433    -1.801  0.072    .0160757    1.190706
-----

```

当然ながら同じ結果です。Hazardrate は時間によらず一定であると仮定しています。

ここで腫瘍の大きさを考慮に入れてみましょう。先に行なった操作に tsize を加えてみてください。どのように結論できますか？

```
. lrtest, saving(null)
. stcox rx tsize, nohr
```

```

      failure _d: status
      analysis time _t: time

```

```

Iteration 0:  log likelihood = -18.174457
Iteration 1:  log likelihood = -14.525146
Iteration 2:  log likelihood = -13.93556
Iteration 3:  log likelihood = -13.886378

```

```
Iteration 4: log likelihood = -13.886337
Refining estimates:
Iteration 0: log likelihood = -13.886337
```

Cox regression -- no ties

```
No. of subjects = 38          Number of obs = 38
No. of failures = 6
Time at risk = 1890
LR chi2(2) = 8.58
Log likelihood = -13.886337    Prob > chi2 = 0.0137
```

```
-----+-----
```

	_t					
	_d	Coef.	Std. Err.	z	P> z	[95% Conf. Interval]
rx		-1.264761	1.195192	-1.058	0.290	-3.607294 1.077772
tsize		.0780272	.0394877	1.976	0.048	.0006327 .1554216

```
-----+-----
```

```
. lrtest, saving(alt)
```

```
. lrtest, model(null) using(alt)
```

```
Cox: likelihood-ratio test          chi2(1) = 4.03
Prob > chi2 = 0.0448
```

腫瘍の大きさに関する変数を加えたことによりモデルは有意に改善されました。よって腫瘍の大きさは治療効果を決定する重要な決定因子であるといえます。

同じように HR を直接解析します。

```
. stcox rx tsize
```

```
failure _d: status
analysis time _t: time
```

```
Iteration 0: log likelihood = -18.174457
Iteration 1: log likelihood = -14.525146
Iteration 2: log likelihood = -13.93556
Iteration 3: log likelihood = -13.886378
Iteration 4: log likelihood = -13.886337
Refining estimates:
Iteration 0: log likelihood = -13.886337
```

Cox regression -- no ties

```
No. of subjects = 38          Number of obs = 38
No. of failures = 6
Time at risk = 1890
LR chi2(2) = 8.58
Log likelihood = -13.886337    Prob > chi2 = 0.0137
```

```
-----+-----
```

	_t					
	_d	Haz. Ratio	Std. Err.	z	P> z	[95% Conf. Interval]
rx		.2823067	.3374107	-1.058	0.290	.0271251 2.938126
tsize		1.081152	.0426922	1.976	0.048	1.000633 1.16815

```
-----+-----
```

同じことですが LR は tsize を解析に加えたことにより改善していますので腫瘍の大きさは重要な予後因子といえます。新薬を用いる事により 82%も hazard が減少してい

ますが、 $P=0.29$ で有意ではありません。つまりPoissonで解析した結果と同様、抗癌剤Aの治療効果は証明されなかったこととなります。一方tsizeは有意です。腫瘍の大きさが 1 cm^2 増えることにより8%死亡のリスクがあがります。これは時間によって変化しないと設定しています。

今度は治療と腫瘍の大きさの相互作用について検討してみてください。

```
. xi: stcox i.rx*tsize
i.rx          Irx_0-1      (naturally coded; Irx_0 omitted)
i.rx*tsize    IrXtsi_#    (coded as above)

      failure _d: status
      analysis time _t: time

Iteration 0:  log likelihood = -18.174457
Iteration 1:  log likelihood = -15.539304
Iteration 2:  log likelihood = -13.712349
Iteration 3:  log likelihood = -12.96756
Iteration 4:  log likelihood = -12.894791
Iteration 5:  log likelihood = -12.894243
Iteration 6:  log likelihood = -12.894241
Refining estimates:
Iteration 0:  log likelihood = -12.894241

Cox regression -- no ties

No. of subjects =          38          Number of obs   =          38
No. of failures =           6
Time at risk   =        1890

Log likelihood = -12.894241          LR chi2(3)       =         10.56
                                      Prob > chi2      =         0.0144
```

_t _d	Haz. Ratio	Std. Err.	z	P> z	[95% Conf. Interval]	
Irx_1	.0001954	.002502	-0.667	0.505	2.46e-15	1.55e+07
tsize	1.065262	.0433677	1.553	0.120	.9835654	1.153744
Irx_tsize_1	1.50635	.9607832	0.642	0.521	.43153	5.258247

相互作用(effect modification)は有意ではありません。もし有意であれば、腫瘍が小さい場合だけ治療が有効であるなどといった興味深い知見を結論付けることができます。しかし本解析はあくまで練習でデータ数があまりにも少ない為、吟味することができないという方が正解でしょう。このようなeffect modificationの判定は臨床試験を評価する上で非常に重要です。

まとめ

抗癌剤Aの有効性は証明されませんでした。また腫瘍のサイズによる有効性も証明されませんでした。一方、この腫瘍の予後は腫瘍サイズに影響されることが判りました。