



Universidad de Valladolid

Facultad de Ciencias

Grado en estadística

**Análisis de supervivencia en pacientes con
mieloma múltiple en Castilla y León**

Alumna: Andrea Pérez Álvarez

Tutora: Itziar Fernández Martínez

Cotutor: Fernando Escalante Barrigón

Agradecimientos

Me gustaría agradecer al igual que destacar la ayuda y entrega de mi tutora Itziar, así como las contribuciones del Dr. Escalante desde la unidad de investigación del CAULE durante este trabajo.

Dar las gracias también, a todos aquellos que me habéis apoyado y me habéis hecho ser mejor durante estos años, en especial a Eduardo y Paloma, pero también a mis compañeros de Padova, que aunque en la distancia, en los últimos años de esta bonita etapa siempre habéis estado ahí.

A ti, Alberto, gracias porque día a día me animas y me das fuerza para sacar lo mejor de mí.

Y por último, dar las gracias a mi madre por su paciencia y ayuda cuando todo me sobrepasaba.

Resumen

Más de 13 millones de personas son diagnosticadas de algún cáncer en todo el mundo. Esta enfermedad es la segunda causa de muerte en la población general, según la Organización Mundial de la Salud (OMS). Actualmente, existen más de 200 tipos de cánceres distintos.

Uno de ellos es el mieloma múltiple (MM), un cáncer hematológico que se produce por una proliferación anómala de células plasmáticas en la médula ósea, que provocan daño a múltiples niveles: daño en el hueso, anemia o insuficiencia renal, entre otras manifestaciones clínicas.

La esperanza de vida de estos pacientes está relacionada con factores de riesgos bien establecidos, tanto modificables como no modificables. Las opciones de tratamiento no solo dependen de las características de la enfermedad, sino que cada vez se relaciona más con los datos del paciente, como edad, funcionalidad, estado general, dispersión geográfica y equidad así como la existencia y acceso a nuevos fármacos, entre otras.

El objetivo de este trabajo es, mediante un análisis de supervivencia, estudiar el impacto de estas variables clínicas en una serie de pacientes con MM de Castilla y León (CyL).

Por otro lado, en los análisis de supervivencia no sólo es importante estimar y modelizar la probabilidad de sobrevivir, sino que comparar las funciones de supervivencia en diferentes grupos puede ser muy útil. Hay diferentes aproximaciones metodológicas para realizar estas comparaciones. En este trabajo también se han evaluado, a partir de un estudio de simulación, dos test de hipótesis que sirven para contrastar la igualdad de curvas de supervivencia en datos con censuras por la derecha.

Palabras claves: Mieloma Múltiple, Análisis de supervivencia, Estimador de Kaplan-Meier, Modelo de regresión de Cox, Test de Log-Rank, Test de Peto & Peto.

Abstract

More than 13 million of people are diagnosed with cancer all over the world. This illness is the second cause of death in the general population, according to the World Health Organization (WHO). Nowadays, there are more than 200 types of different cancers.

One of them is Multiple Myeloma (MM), a haematological cancer caused by an anomalous proliferation of plasmatic cells in the bone marrow, which causes damage at multiple levels: bone damage, anaemia or kidney, among other clinical manifestations.

The life expectancy of these patients is related to well-established risk factors, both modifiable and non-modifiable. The treatment options do not only depend on the disease characteristics but are also increasingly related to the characteristics of the patient, such as age, functionality, general condition, geographic dispersion and equity and access to new drugs, among others.

The aim of this project is, through a survival analysis, to study the impact of this clinical factors in a group of patients with MM from Castilla y León (CyL).

On the other hand, in survival analysis, estimating and modelling the survival probability is important, but comparing the survival of different groups can be very useful. In such cases, there are different methodological approaches to make these comparisons. In this work, two hypotheses tests designed for testing the equality of survival curves in right-censoring data have been also evaluated.

Key words: Multiple Myeloma, Survival analysis, Kaplan-Meier estimator, Cox regression model, Log-Rank test, Peto & Peto test.

Índice

| | |
|---|----|
| Resumen | 1 |
| Abstract | 2 |
| Índice de tablas..... | 5 |
| Índice de figuras | 6 |
| Acrónimos..... | 7 |
| 1. Introducción | 9 |
| 1.1. Motivación del trabajo..... | 9 |
| 1.1. Objetivos | 10 |
| 1.3. Estructura del documento | 10 |
| 2. Mieloma Múltiple..... | 11 |
| 2.1. Descripción de la enfermedad | 11 |
| 2.2. Posibles factores que afectan a la enfermedad | 11 |
| 2.3. Diagnóstico..... | 12 |
| 2.4. Tratamiento | 13 |
| 3. Metodología..... | 15 |
| 3.1. Marco teórico..... | 15 |
| 3.1.1. Conceptos básicos de análisis de supervivencia | 15 |
| 3.1.1.1. Tiempo de supervivencia | 15 |
| 3.1.1.2. Censura..... | 15 |
| 3.1.2. Introducción al análisis de supervivencia | 16 |
| 3.1.2.1. Función de supervivencia | 16 |
| 3.1.2.1. Función de riesgo (Hazard function)..... | 16 |
| 3.1.3. Estimador de Kaplan-Meier | 17 |
| 3.1.4. Comparación de funciones de supervivencia..... | 18 |
| 3.1.4.1. Test de rangos logarítmicos (Log-Rank)..... | 19 |
| 3.1.4.2. Test de Peto & Peto..... | 20 |
| 3.1.5. Modelo de cox | 20 |
| 3.1.5.1. Razón de riesgos (Hazard Ratio, HR)..... | 21 |
| 3.1.5.2. Residuos de Schoenfeld..... | 22 |
| 3.1.5.3. Método de selección de variables..... | 22 |
| 3.2. Estudio de simulación..... | 23 |
| 3.3. Base de datos..... | 23 |
| 3.3.1. Depuración de los datos | 25 |
| 4. Resultados..... | 27 |
| 4.1. Estudio de simulación..... | 27 |

| | | |
|----------|--|----|
| 4.2. | Resultados de los datos de Mieloma Múltiple en Castilla y León | 28 |
| 4.2.1. | Análisis descriptivo | 28 |
| 4.2.2. | Análisis de supervivencia..... | 31 |
| 4.2.2.1. | Sexo del paciente | 32 |
| 4.2.2.2. | LDH alterada | 32 |
| 4.2.2.3. | Citogenética | 33 |
| 4.2.2.4. | ISS | 34 |
| 4.2.2.5. | ISS-R..... | 35 |
| 4.2.2.6. | Tamaño de la ciudad donde está ubicado el hospital..... | 35 |
| 4.2.3. | Análisis del ECOG para cada grupo de edad | 36 |
| 4.2.3.1. | Pacientes con 65 años o menos..... | 36 |
| 4.2.3.2. | Pacientes con edades entre 66 y 74 años | 37 |
| 4.2.3.3. | Pacientes con edades entre 75 y 79 años | 39 |
| 4.2.3.4. | Pacientes con 80 o más años..... | 40 |
| 4.2.4. | Modelo de Cox para los mayores de 80 años | 41 |
| 5. | Conclusiones | 43 |
| | Referencias bibliográficas | 45 |
| | Anexos | 47 |
| | Anexo 1. Código de R para el estudio de simulación..... | 47 |
| | Anexo 2. Salida de R para comprobar la igualdad de supervivencia entre grupos en la primera eliminación..... | 49 |
| | Anexo 3. Salida de R para comprobar la igualdad de supervivencia entre grupos en la segunda eliminación..... | 50 |
| | Anexo 4. Salida de R para el modelo de Cox con el algoritmo stepwise..... | 51 |

Índice de tablas

| | |
|--|----|
| Tabla 1. Estadía de los pacientes según ISS y ISS-R. | 12 |
| Tabla 2. Número de ocurrencias del evento en el instante de tiempo t_j para dos grupos 1 y 2..... | 18 |
| Tabla 3. Distribuciones utilizadas para generar los tiempos de seguimiento en el estudio de simulación. | 23 |
| Tabla 4. Variables de la base de datos a estudiar..... | 25 |
| Tabla 5. Tasa de error tipo I obtenidas en los distintos escenarios del estudio de simulación..... | 27 |
| Tabla 6. Análisis descriptivo de la edad de DX para cada sexo. | 28 |
| Tabla 7. Proporción de pacientes en cada una de las categorías. | 30 |
| Tabla 8. Incidencia anual del MM por provincias de CyL. | 30 |
| Tabla 9. Análisis descriptivo de la edad de DX para cada uno de los ECOG. | 31 |
| Tabla 10. Resultados del test Log-Rank y Peto & Peto comparando 2 a 2 para citogenética. | 33 |
| Tabla 11. Resultados del test Log-Rank y Peto & Peto comparando 2 a 2 para ISS.. | 34 |
| Tabla 12. Resultados del test Log-Rank y Peto & Peto comparando 2 a 2 para ISS-R. | 35 |
| Tabla 13. Resultados del test Log-Rank y Peto & Peto comparando 2 a 2 para los grupos de ECOG en pacientes diagnosticados con 65 o menos años. | 37 |
| Tabla 14. Resultados del test Log-Rank y Peto & Peto comparando 2 a 2 para los grupos de ECOG en pacientes diagnosticados desde los 66 hasta los 74 años. | 38 |
| Tabla 15. Resultados del test Log-Rank y Peto & Peto comparando 2 a 2 para grupo de ECOG en pacientes diagnosticados desde los 75 hasta los 79 años. | 39 |
| Tabla 16. Resultados del test Log-Rank y Peto & Peto comparando 2 a 2 para grupo de ECOG en pacientes diagnosticados con 80 o más años. | 40 |
| Tabla 17. Resultados del test Log-Rank y Peto & Peto comparando 2 a 2 para los grupos de ISS-R en los mayores de 80 años. | 41 |

Índice de figuras

| | |
|---|----|
| Figura 1. Distribución por edad en el DX..... | 28 |
| Figura 2. Supervivencia global en meses..... | 31 |
| Figura 3. Supervivencia en meses para los grupos de sexo. | 32 |
| Figura 4. Supervivencia en meses y HR para los grupos de LDH alterada. | 33 |
| Figura 5. Supervivencia en meses y HR para los nuevos grupos de citogenética..... | 33 |
| Figura 6. Supervivencia en meses y HR para los grupos de ISS. | 34 |
| Figura 7. Supervivencia en meses y HR para los grupos de ISS-R..... | 35 |
| Figura 8. Supervivencia en meses para los grupos de hospital..... | 36 |
| Figura 9. Supervivencia en meses y HR para los nuevos grupos de ECOG en pacientes diagnosticados con 65 o menos años. | 37 |
| Figura 10. Supervivencia en meses y HR para los nuevos grupos de ECOG en pacientes diagnosticados desde los 66 hasta los 74 años. | 38 |
| Figura 11. Supervivencia en meses y HR para los grupos de ECOG en los pacientes diagnosticados desde los 75 hasta los 79 años. | 39 |
| Figura 12. Supervivencia en meses y HR para los grupos de ECOG en pacientes diagnosticados con 80 o más años. | 40 |
| Figura 13. Supervivencia en meses para los grupos de ISS-R en los pacientes mayores de 80 años. | 41 |
| Figura 14. Residuos de Schoenfeld y HR para el modelo de Cox. | 42 |

Acrónimos

CRAB, hipercalcemia, insuficiencia Renal, Anemia o lesiones óseas (*Bones*)

CyL, Castilla y León.

DT, Desviación Típica.

DX, Diagnóstico.

ECOG, Escala para medir la calidad de vida de un paciente (*Eastern Cooperative Oncology Group*).

FISH, Hibridación fluorescente in situ.

GAMMCYL, Grupo de Estudio de Gammapatías Monoclonales de Castilla y León.

HR, Hazard Ratio.

INE, Instituto Nacional de Estadística.

ISS, Sistema Internacional de Estadiaje (*International Staging System*).

ISS-R, Sistema Internacional de Estadiaje revisado.

LDH, Lactado DesHidrogenasa.

MM, Mieloma Múltiple.

OMS, Organización Mundial de la Salud.

SEHH, Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia.

1. Introducción

1.1. Motivación del trabajo

En el entorno de la medicina y la biología es muy frecuente que el objetivo de muchos estudios sea conocer el momento de ocurrencia de un evento de interés. Este objetivo se refiere a modelizar el tiempo que transcurre hasta que sucede dicho evento. El análisis de supervivencia es una forma de modelizar este tiempo.

El evento que suele considerarse de interés es el momento de fallecimiento de un paciente. Sin embargo, no es el único, sino que en muchos casos el evento de interés es el momento en el que se produce la recaída a una enfermedad, desarrollo de una enfermedad, aparición de una complicación, entre otras. Al periodo de tiempo que tarda en ocurrir el evento de interés se le llama tiempo de supervivencia. Muchos de los datos que se obtienen de estudios clínicos se refieren a tiempos de supervivencia, lo que motiva la realización de este trabajo como un estudio sobre la aplicación de este tipo de análisis a unos datos reales.

El Mieloma Múltiple (MM) es el segundo tipo de cáncer hematológico más frecuente [1]. Representa el 10% de los casos en España. Anualmente son diagnosticados entre 3 a 5 pacientes por cada 100000 habitantes con esta patología. [2]

La Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia (SEHH) no cuenta con datos fiables sobre esta enfermedad, ya que no existen datos epidemiológicos de MM recogidos ni contrastados en el servicio nacional de salud ni en los distintos servicios regionales de salud españoles. A nivel mundial, solo sus homólogos suecos cuentan con datos, y entre estos, se observan por ejemplo que en la última década la prevalencia del MM en Suecia se ha triplicado. [2]

Aunque es un cáncer incurable, la supervivencia ha aumentado en los últimos años gracias a, entre otras medidas, el diagnóstico (DX) y tratamiento precoces, así como a la aparición de agentes antimieloma y esquemas de tratamiento más seguros y eficaces.

Clásicamente los pacientes menores de 65 años recibían un tratamiento que contemplaba la realización de un trasplante autólogo de sangre periférica, con tasas de respuesta y supervivencia cada vez mayores, mientras que los mayores de 65 años recibían distintos esquemas de tratamiento que perseguían la cronificación de la enfermedad.

El tratamiento y el pronóstico vital de las personas mayores diagnosticadas de MM viene condicionada no sólo por la enfermedad y los factores de riesgo basales, sino que también de otras variables como estado basal, nivel de dependencia, comorbilidades, fragilidad o factores socioeconómicos entre otros.

Actualmente se han desarrollado guías de práctica clínica con la finalidad de ayudar a los profesionales a evaluar, monitorizar y tratar de una manera homogénea a los pacientes con MM. Entre ellas está la hematoguía, creada por el Grupo de Estudio de Gammopatías Monoclonales de Castilla y León (GAMMCYL) [3].

La falta de información sobre esta enfermedad en Castilla y León (CyL), motiva el interés de realizar un estudio de la evolución de los pacientes que sufren esta enfermedad, para

umentar el conocimiento sobre esta población y mejorar la calidad de atención de los pacientes.

1.2. Objetivos

El objetivo principal de este trabajo es el estudio de la supervivencia de los pacientes con MM en CyL. Para ello se han planteado los siguientes objetivos complementarios:

- Integrar y homogeneizar la información recogida por GAMMCYL.
- Estimar y comparar la supervivencia de los pacientes con MM atendiendo a distintas características en el momento del DX.
- Comparar la supervivencia de los pacientes según su calidad de vida y edad. La calidad de vida se cuantificará utilizando la escala *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG). [4]
- Estudiar la influencia de varias variables relacionadas con la enfermedad en la supervivencia de los pacientes con más de 80 años.

Además, se ha llevado a cabo un estudio de simulación para evaluar los contrastes Log-Rank y Peto & Peto, dos contrastes frecuentemente utilizados para evaluar la diferencia entre grupos en cuanto a su función de supervivencia.

Para llevar a cabo el análisis se utilizará el software estadístico R. [5]

1.3. Estructura del documento

La memoria de este trabajo consta de las siguientes secciones:

- Sección 1: Introducción y motivación del trabajo.
- Sección 2: Descripción de la enfermedad del MM, su DX y tratamiento.
- Sección 3: Metodología, donde se describen los métodos de análisis de supervivencia y herramientas elegidas para llevar a cabo el análisis estadístico, así como la descripción del estudio de simulación y de los datos sobre MM que se analizarán.
- Sección 4: Resultados, tanto del estudio de simulación como de los datos de MM
- Sección 5: Conclusiones obtenidas tras el análisis de resultados.
- Referencias y anexos: como anexos, se incluye alguno de los programas y salidas de R que resultan de interés.

2. Mieloma Múltiple

2.1. Descripción de la enfermedad

El MM es un tipo de cáncer que afecta a las células plasmáticas. Estas células son un componente importante del sistema inmunológico del cuerpo y, junto con otros tipos de células de este sistema, tratan de combatir infecciones y otras enfermedades. Estas células también tienen un papel importante en la reparación de los huesos.

Las células plasmáticas normales se encuentran en la médula ósea y producen anticuerpos llamados inmunoglobulinas. Cuando las células plasmáticas se vuelven cancerosas crecen fuera de control y producen un anticuerpo anormal que se conoce por varios nombres: inmunoglobulina monoclonal, proteína monoclonal (proteína M), pico M o paraproteína. Tanto las células como la proteína monoclonal se sintetizan y se liberan pudiendo ocasionar daño orgánico caracterizado por: hipercalcemia, insuficiencia Renal, Anemia o lesiones óseas (CRAB)

La médula ósea de los pacientes que presentan MM está formada en gran parte por células plasmáticas cancerosas. Por ello se disminuye la producción de células sanguíneas en la médula ósea, al igual que se presenta un decrecimiento de la cantidad de anticuerpos normales que se generan.

Los síntomas más frecuentes son el dolor óseo persistente, la insuficiencia renal y la anemia. También en las pruebas rutinarias de laboratorio se encuentra un aumento de la concentración de las proteínas totales en sangre, proteinuria, anemia o insuficiencia renal de causa desconocida. Son comunes las fracturas patológicas, fracturas que ocurren sin ningún traumatismo o con traumatismo mínimo. [6]

2.2. Posibles factores que afectan a la enfermedad

Según el hematólogo Carlos Fernández de Larrea Rodríguez [7] los factores relacionados con el riesgo de MM son:

- Edad avanzada. El riesgo aumenta con la edad. La mayoría de las personas diagnosticadas de esta enfermedad tienen al menos 65 años, siendo la edad más común de inicio de la enfermedad el rango entre los 65 y 70 años
- Sexo. Es ligeramente más frecuente en hombres que en mujeres.
- Radiación. Las personas que se hallan expuestas a altos niveles de radiación tienen un mayor riesgo.
- Herencia. La enfermedad se presenta con más frecuencia en algunas familias.
- Células sanguíneas. Tener una enfermedad asintomática de las células plasmáticas, tales como, gammapatía monoclonal de significado incierto, MM indolente, plasmocitoma solitario y amiloidosis de cadenas ligeras, supone un mayor riesgo.

2.3. Diagnóstico

Para un DX de esta enfermedad son necesarias las siguientes pruebas:

- Pruebas de laboratorio:
 - Hemograma completo y examen de frotis de sangre periférica.
 - Bioquímica sérica: donde se incluye la lactado deshidrogenasa (LDH), albúmina y beta2-microglobulina que después, en caso de confirmarse la enfermedad, estos ayudaran a estratificar a los pacientes según el estadio. (Tabla 1).
 - Estudio de proteínas en suero y orina.
- Pruebas de imagen.
- Estudio de médula ósea, donde se confirmará el DX y se ampliará el estudio con técnicas especiales como citometría de flujo o realización de estudios citogenéticos.

Se empieza a sospechar de la enfermedad en pacientes con más de 40 años con un dolor óseo sin ninguna causa y en reposo.

En el 80% de los pacientes se detecta anemia, alrededor del 10% presentan hipercalcemia en el momento de DX.

En caso de confirmarse el DX se estratifican a los pacientes en tres diferentes estadios (Tabla 1), para ello se utilizarán los valores obtenidos en la bioquímica sérica de beta-2-microglobulina, albúmina y LDH, así como el resultado de la citogenética.

| SISTEMA INTERNACIONAL DE ESTADIAJE (ISS) | |
|--|---|
| Estadio | Criterios |
| I | Beta-2-microglobulina < 3.5 y albumina ≥ 3.5 |
| II | No se cumple ni I ni III |
| III | Beta-2-microglobulina ≥ 5.5 |
| SISTEMA INTERNACIONAL DE ESTADIAJE REVISADO (ISS-R) | |
| Estadio | Criterios |
| I | ISS-I, sin citogenética adversa ¹ ni LDH alterada ² |
| II | No se cumple ni I ni III |
| III | ISS-III y citogenética adversa o LDH alterada |

Tabla 1. Estadaje de los pacientes según ISS y ISS-R.

Un paciente tiene un pronóstico desfavorable si en el momento de DX tiene un ISS-R III, es decir, bajos niveles de albumina, altos de beta-2-microglobulina, LDH elevada y alteraciones citogenéticas. También se observa una mala evolución en aquellos

¹ Una citogenética adversa se obtiene cuando el resultado del test Hibridación fluorescente in situ (FISH) es: t(4;14), t(14;16) o p53.

² La LDH está alterada cuando su valor es superior al máximo del intervalo considerado normal. Este nivel cambia dependiendo del aparato utilizado para analizar la muestra de sangre.

pacientes que presentan una insuficiencia renal, a menos que esta mejore con el tratamiento. Finalmente, esta enfermedad es fatal.

2.4. Tratamiento

El tratamiento del paciente con MM contempla la administración de tratamiento dirigido a eliminar las células plasmáticas patológicas que ocasionan el daño, con la mayor eficacia y la mínima toxicidad posible.

Además de este tratamiento antimieloma, es necesario complementar lo con tratamientos de soporte para minimizar la sintomatología y complicaciones que se derivan de la enfermedad como insuficiencia renal, dolor, hipocalcemia o anemia.

El tratamiento de los pacientes más jóvenes (menores de 65 años) consiste en realizar un tratamiento de inducción, eficaz, rápido y potente, con un número limitado de ciclos (4-6), previo a la realización de un trasplante y un tratamiento de mantenimiento hasta la progresión del MM o la intolerancia al tratamiento.

En los pacientes mayores de 65 años la decisión del tipo de tratamiento depende más de las características del paciente que de las características de la enfermedad, persiguiendo un control adecuado de la enfermedad con la mínima toxicidad posible. La mayoría de los tratamientos en este escenario son indefinidos con períodos de duración variable de abstención terapéutica.

3. Metodología

3.1. Marco teórico

En esta sección se introducen algunas definiciones básicas realizadas con el análisis de supervivencia y se describe la metodología estadística utilizada para la estimación de la supervivencia, su modelización y la validez de los modelos propuestos.

3.1.1. Conceptos básicos de análisis de supervivencia

3.1.1.1. *Tiempo de supervivencia*

Como ya se ha mencionado, el análisis de supervivencia se centra en la ocurrencia de un evento de interés. El tiempo de estudio para un individuo es lo que se define como tiempo de supervivencia. Este tiempo (años, meses, días, horas, ...) transcurre entre un momento inicial, en el que el individuo entra a formar parte del estudio, hasta un momento final, en el que sale de él, bien sea por la ocurrencia del evento o por que ha finalizado el tiempo de seguimiento sin que el evento haya tenido lugar.

Para cada individuo, el evento solo puede ocurrir una vez.

3.1.1.2. *Censura*

Cuando es posible observar de forma exacta el tiempo en el que ocurre el evento de interés, denotado por T , se habla de datos no censurados.

Muy habitualmente, los tiempos de seguimientos de los individuos estarán incompletos. Cuando el motivo sea el hecho de que no se observa el evento de interés durante el tiempo de seguimiento del individuo se denomina censura. Una censura puede ser:

- Censura por la derecha: Sucede que, durante el tiempo de seguimiento del individuo (normalmente considerado finito), no se produce el evento que se desea observar, sin saber si trascurrido ese tiempo el evento ocurrirá o no. Es el mecanismo de censura más común siendo algunas de las posibles causas que el individuo abandone el estudio o se haya procedido otro evento que imposibilite que el evento de interés ocurra.
- Censura por la izquierda: Sucede cuando el evento de interés ha ocurrido antes de que comience el tiempo de seguimiento.
- Censura por intervalo: Sucede cuando se desconoce el momento exacto en el que ocurre el evento de interés. Únicamente se sabe que ocurre en un intervalo de tiempo.

En este trabajo, se consideran únicamente censuras por la derecha, asumiendo que, si un dato está censurado, es porque el evento de interés no ha ocurrido en el tiempo de seguimiento.

3.1.2. Introducción al análisis de supervivencia

El análisis de supervivencia tiene como objetivo modelar, estimar y predecir la variable tiempo desde el comienzo del seguimiento del individuo hasta la ocurrencia de un evento de interés.

En lo que sigue se denota por T a la variable aleatoria que mide el tiempo en el que ocurre el evento de interés. Para cada individuo, $i = 1, \dots, n$ el dato de supervivencia es de la forma (t_i, δ_i) donde t_i representa el tiempo de observación y $\delta_i = 1$ si el evento de interés ha ocurrido y $\delta_i = 0$ en caso contrario.

En el análisis de supervivencia se trabaja con dos funciones importantes, la función de supervivencia y la función de riesgo.

3.1.2.1. Función de supervivencia

La función de supervivencia se define como la probabilidad de que un individuo “sobreviva”, es decir, que no se observe el evento de interés durante su seguimiento, al menos hasta el tiempo t . Formalmente,

Sea T una variable aleatoria no negativa con función de densidad $f(t)$ y función de distribución $F(t)$, la función de supervivencia $S(t)$ se define como:

$$S(t) = 1 - F(t) = P(T > t) = \int_t^{\infty} f(u) du$$

Se asume que la probabilidad de sobrevivir en el tiempo 0 es 1 mientras que en un tiempo infinito es 0. Es decir,

$$S(0) = 1 \text{ y } S(t) = 0 \text{ cuando } t \rightarrow \infty$$

3.1.2.2. Función de riesgo (Hazard function)

La función de riesgo cuantifica la probabilidad de que a un individuo le ocurra el evento de interés en el siguiente instante de tiempo Δt condicionado a que no le ha ocurrido hasta el instante t . Es decir,

$$h(t) = \lim_{\Delta t \rightarrow 0} \frac{P(t \leq T \leq t + \Delta t \mid T > t)}{\Delta t}$$

Utilizando la definición de probabilidad condicionada,

$$h(t) = \lim_{\Delta t \rightarrow 0} \frac{P((t \leq T \leq t + \Delta t) \cap (T > t))}{P(T > t) \cdot \Delta t} = \lim_{\Delta t \rightarrow 0} \frac{P(t \leq T \leq t + \Delta t)}{P(T > t) \cdot \Delta t}$$

Y dado que,

$$P(t \leq T \leq t + \Delta t) = \int_t^{t+\Delta t} f(u) du = F(t + \Delta t) - F(t)$$

Y que la derivada de una función es el límite del valor del cociente diferencial,

$$h(t) = \lim_{\Delta t \rightarrow 0} \frac{F(t + \Delta t) - F(t)}{\Delta t} \cdot \frac{1}{P(T > t)} = \frac{F'(t)}{S(t)} = \frac{f(t)}{S(t)}$$

También se utiliza la función de riesgo acumulado como:

$$H(t) = \int_0^t h(u) du = -\log(S(t))$$

Lo que permite obtener otra expresión para la función de supervivencia,

$$S(t) = \exp\{-H(t)\}$$

3.1.3. Estimador de Kaplan-Meier

Para estimar la función de supervivencia $S(t)$ comúnmente se utiliza el estimador de Kaplan-Meier, un método no paramétrico, para cuya aplicación no se necesita establecer ninguna asunción sobre la distribución de la variable aleatoria T , y que considera la posibilidad de presentar censuras. Este estimador se define como,

$$\widehat{S}_{km}(t_{(j)}) = \prod_{i=1}^j \frac{n_i - d_i}{n_i}$$

Donde:

- $t_{(i)}$ representa el i -ésimo momento de ocurrencia de evento.
- n_i es el número de individuos a riesgo en el instante $t_{(i)}$.
- d_i es el número de eventos de interés en el instante $t_{(i)}$.

Es una función decreciente. En el instante inicial $t = 0$, el estimador es 1, $\widehat{S}_{km}(0) = 1$.

Se define el error estándar de este estimador como:

$$SE[\widehat{S}_{km}(t)] = \widehat{S}_{km}(t) \sqrt{\sum_{i=1}^t \frac{d_i}{n_i(n_i - d_i)}}$$

Con muestras grandes este estimador sigue una distribución aproximadamente normal, por lo que podemos construir intervalos de confianza de nivel $1 - \alpha$.

$$\widehat{S}_{km}(t) \pm z_{1-\alpha/2} SE[\widehat{S}_{km}(t)]$$

Donde $z_{1-\alpha/2}$ es el valor crítico de la normal, el valor de la abscisa que deja a la derecha un área igual a $1 - \alpha/2$.

Dada la relación entre la función de supervivencia y la función de riesgo acumulada, también se puede estimar $H(t)$ con el estimador de Kaplan-Meier:

$$\widehat{H}_{km}(t) = -\ln[\widehat{S}_{km}(t)], t \geq 0$$

3.1.4. Comparación de funciones de supervivencia

Mantel-Haenszel [8] propusieron un estadístico, basado en tablas de contingencia, que permite contrastar la hipótesis nula de que no existen diferencias ente la función de supervivencia entre K grupos considerados, $H_0: S_1(t) = S_2(t) = \dots S_K(t)$.

A continuación, se ilustra el caso más sencillo en el que el objetivo es la comparación de dos funciones de supervivencia.

El objetivo es comparar las curvas de supervivencia estimadas en dos grupos de individuos. Los datos de supervivencia para el instante de tiempo t_j con $j = 1, \dots, J$ pueden resumirse tal y como se muestra en la Tabla 2. Esta tabla 2×2 puede obtenerse repetidamente para cada uno de los instantes en los que ocurre el evento de interés, y lo valores observados y esperados obtenidos a partir de estas tablas pueden utilizarse para llevar a cabo el contraste.

| Grupo | Número de eventos | Número de individuos a riesgo | Total |
|--------------|-------------------|-------------------------------|-------------------|
| 1 | d_{1j} | n_{1j} | $n_{1j} + d_{1j}$ |
| 2 | d_{2j} | n_{2j} | $n_{2j} + d_{2j}$ |
| Total | d_j | n_j | $n_j + d_j$ |

Tabla 2. Número de ocurrencias del evento en el instante de tiempo t_j para dos grupos 1y 2.

El estadístico test general se basará en las diferencias entre los valores observados y esperados:

$$Z = \frac{\left(\sum_{j=1}^J w_j (O_{ij} - E_{ij})\right)^2}{\text{Var}\left(\sum_{j=1}^J w_j (O_{ij} - E_{ij})\right)}$$

Donde:

- i denota el grupo y j el tiempo en el que ocurre el evento.
- O_{ij} es el número de eventos observados en el grupo i -ésimo en el momento j -ésimo, $O_{ij} = d_{ij}$.
- E_{ij} es el número de eventos esperados en el grupo i -ésimo en el momento j -ésimo, $E_{ij} = d_j \frac{n_{ij}}{n_j}$.

Por lo tanto,

$$Z = \frac{\left(\sum_{j=1}^J w_j \left(d_{ij} - d_j \frac{n_{ij}}{n_j}\right)\right)^2}{\sum_{j=1}^J w_j^2 \frac{n_{1j} n_{2j} d_j (n_j - d_j)}{n_j^2 (n_j - 1)}}$$

En general, este estadístico tiene una distribución chi-cuadrado con $K - 1$ grados de libertad, donde K es el número de grupos a comparar. Considerar distintos pesos da lugar a distintos contrastes. Como parte de este trabajo, se compararán a través de un estudio de simulación los contrastes de Log-Rank y Peto & Peto.

3.1.4.1. Test de rangos logarítmicos (Log-Rank)

El test de rangos logarítmicos da el mismo peso a todos los momentos temporales [9], es decir $w_j = 1$. Es el contraste más comúnmente utilizado y, en el caso de dos grupos, se basa en el estadístico test,

$$Z_{LR} = \frac{\left(\sum_{j=1}^J \left(d_{ij} - d_j \frac{n_{ij}}{n_j}\right)\right)^2}{\sum_{j=1}^J \frac{n_{1j} n_{2j} d_j (n_j - d_j)}{n_j^2 (n_j - 1)}}$$

Este contraste asume que las funciones de riesgo para los grupos son paralelas. Compara los resultados en todo el tiempo de seguimiento y puede no ser adecuado para detectar diferencias entre los grupos que ocurran de forma temprana/tardía [10].

3.1.4.2. Test de Peto & Peto

El test de Peto & Peto asigna pesos que dependen del percentil estimado en la distribución del tiempo de supervivencia. Los eventos que ocurren pronto, cuando la función de supervivencia estimada es grande, tienen pesos mayores, mientras que aquellos que ocurren en la cola derecha de la distribución tienen pesos menores [11]. En este caso $w_j = \tilde{S}(t_j)$, donde $\tilde{S}(t) = \prod_{t_j < t} \left(1 - \frac{d_j}{n_{j+1}}\right)$. Así, para la comparación de dos grupos el estadístico test es,

$$Z_{PP} = \frac{\left(\sum_{j=1}^J \tilde{S}(t_j) \left(d_{ij} - d_j \frac{n_{ij}}{n_j}\right)\right)^2}{\sum_{j=1}^J \tilde{S}(t_j)^2 \frac{n_{1j}n_{2j}d_j(n_j - d_j)}{n_j^2(n_j - 1)}}$$

Este contraste es útil cuando las funciones de riesgo no son proporcionales [12]. Hace la asunción de que la distribución de censuras es similar en los grupos considerados. Cuando esta asunción no es cierta es más eficiente el contraste de Log-Rank [13].

3.1.5. Modelo de Cox

Hasta ahora solo habíamos hablado de la supervivencia en función del tiempo. Pero también es interesante evaluar el efecto de otras variables que pueden estar asociadas con el evento de interés.

El modelo de Cox, o modelo de riesgos proporcionales de Cox, permite estimar la relación entre la función de riesgo $h(t; X)$ y un conjunto de variables explicativas fijas X_1, X_2, \dots, X_p . Concretamente, el modelo de regresión de Cox se define como

$$h(t; X) = h_0(t) \exp\{\beta^T X\} = h_0(t) \exp\{\beta_1 X_1 + \beta_2 X_2 + \dots + \beta_p X_p\}$$

La función $h_0(t)$ es la llamada función de riesgo base y $\beta^T = (\beta_1, \beta_2, \dots, \beta_p)$ es el vector de los coeficientes de la regresión.

Este modelo es considerado semiparamétrico dado a que tiene una parte paramétrica y otra no paramétrica.

- La parte paramétrica, $\exp\{\beta^T X\}$, llamada función de riesgo relativo describe la relación entre las variables independientes y el riesgo.
- La parte no paramétrica es la función de riesgo base, $h_0(t)$, que depende del tiempo y es la misma para cada uno de los individuos. Es una función arbitraria.

Los parámetros $\hat{\beta}$ se estiman utilizando la función de verosimilitud parcial [14] que permite estimar los coeficientes de la regresión sin que sea necesario especificar la función de riesgo base $h_0(t)$. Esta función está definida como:

$$L_P(\boldsymbol{\beta}) = \prod_{j=1}^n \left(\frac{\exp\{\boldsymbol{\beta}^T X_j\}}{\sum_{i \in R(t_j)} \exp\{\boldsymbol{\beta}^T X_i\}} \right)^{\delta_j}$$

Donde:

- $\delta_j = 1$ si la observación j -ésima es censurada y 0 en caso contrario.
- t_j es el instante de tiempo donde ocurren el evento de interés para el individuo j -ésimo.
- $R(t_j) = \{i: t_i > t_j\}$ es el conjunto de los individuos a riesgo en el instante de tiempo t_j , es decir, aquellos que permanecen en el estudio y aún no han presentado el evento de interés.

Puesto que δ_j es 0 cuando la observación j está censurada, la función de verosimilitud parcial puede escribirse,

$$L_P(\boldsymbol{\beta}) = \prod_{j=1}^J \frac{\exp\{\boldsymbol{\beta}^T X_j\}}{\sum_{i \in R(t_j)} \exp\{\boldsymbol{\beta}^T X_i\}}$$

Donde J son los tiempos de los eventos observados, $t_1 \leq t_2 \leq \dots \leq t_J$.

La estimación de los parámetros $\boldsymbol{\beta}$ se obtiene maximizando la función de verosimilitud parcial sin necesidad de estimar la función de riesgo base $h_0(t)$.

3.1.5.1. Razón de riesgos (Hazard Ratio, HR)

El modelo de regresión de Cox también se conoce como modelo de riesgos proporcionales, ya que asume que el cociente entre el riesgo para dos individuos con el mismo vector de covariables es constante en el tiempo.

$$HR = \frac{h(t; X)}{h(t; X^*)} = \exp\{\boldsymbol{\beta}^T (X - X^*)\} = \text{constante}$$

Este cociente se conoce como razón de riesgos (*Hazard Ratio* (HR)) y es utilizado frecuentemente para interpretar los resultados obtenidos del modelo de regresión, ya que la interpretación de su valor es similar a la de las odds-ratio:

- Si es menor que 1: cuantifica cuántas veces es menor el riesgo entre individuos con perfil X que X^* , ya que $h(t; X) < h(t; X^*)$.
- Si es 1: $h(t; X) = h(t; X^*)$
- Si es mayor que 1: Cuantifica cuántas veces es mayor el riesgo entre individuos con perfil X que X^* .

3.1.5.2. Residuos de Schoenfeld

En los modelos de regresión de Cox, igual que en cualquier modelo estadístico, se puede utilizar el análisis de los residuos para evaluar la validez del modelo verificando los supuestos de dicho modelo.

En este trabajo se utilizan los residuos de Schoenfeld definidos como,

$$s_{ik}(\beta) = X_{ik}(t_i) - \bar{X}_k(\beta, t_i)$$

La matriz de los residuos de Schoenfeld tendrá una fila por cada evento ocurrido y una columna por variable independiente.

Estos residuos son útiles para verificar el supuesto de riesgos proporcionales en el modelo de Cox. Siempre que el modelo sea correcto, el gráfico de dispersión que representa estos residuos frente al tiempo de supervivencia observado debe ser un *plot* nulo, con las observaciones repartidas aleatoriamente alrededor de la recta $Y = 0$.

3.1.5.3. Método de selección de variables

Una de las cuestiones que interesa, cuando ajustamos un modelo de regresión de Cox es establecer un modelo en el que solamente se consideren las variables independientes más relevantes, aquellas que resultan significativas a la hora de explicar el comportamiento del riesgo.

Los métodos más comunes de selección de variables son: el de pasos sucesivos (*stepwise*), el de introducción progresiva (*forward*) y el de pasos sucesivos (*backward*).

- Eliminación hacia atrás (*backward*). Inicialmente se considera el modelo con todas las variables explicativas y en cada paso del proceso se elimina la variable menos influyente.
- Selección hacia adelante (*forward*). Las variables se introducen secuencialmente en el modelo. La primera variable que se introduce es la de mayor influencia sobre la variable dependiente, que sólo se incluirá en el modelo si cumple un criterio de entrada relacionado con su significación. En cada paso se incluye la variable que, cumpliendo el criterio de entrada, más información aporta al modelo. El procedimiento termina cuando ya no quedan variables que cumplan el criterio de entrada.
- Pasos sucesivos (*stepwise*). Este modelo es una combinación de los procedimientos anteriores. En cada paso se exploran las variables incluidas por si deben salir y las no seleccionadas por si deben entrar en el modelo. El método termina cuando ya no hay más variables candidatas a ser incluidas o eliminadas.

En este trabajo se ha utilizado el método *stepwise* para seleccionar las variables explicativas relevantes, con un nivel de significación, tanto para salida como entrada de variables, de 0.15.

3.2. Estudio de simulación

En este estudio de simulación, se evalúan dos contrastes de comparación de curvas de supervivencia: el test de Log-Rank y el test de Peto & Peto, ambos utilizados en el caso de considerar dos grupos de individuos cuyos datos de supervivencia tienen censuras por la derecha.

Evaluamos estos dos contrastes en términos de la tasa de error de tipo I en el caso de que la ocurrencia de los eventos de interés se distribuye de forma similar a lo largo del tiempo de seguimiento en los dos grupos y considerando varias distribuciones para este tiempo de seguimiento. Un error tipo I es un falso positivo, es decir, este tipo de error sucede si un contraste de hipótesis rechaza la hipótesis nula cuando en realidad no es cierta. En esta simulación, la hipótesis nula será siempre verdadera por diseño, por lo que, si no cometiésemos error tipo I, nuestros contrastes nunca rechazarían la hipótesis nula. Sin embargo, en cualquier contraste, lo estándar es rechazar la hipótesis nula según un nivel de significación nominal fijo, α . En este estado fijamos $\alpha = 0.05$, de forma que tasas de error de tipo I que estén cerca de este valor nominal indicarán que el contraste correspondiente funciona bien, ya que no se simula una diferencia real entre los dos grupos.

El estudio de simulación se ha llevado a cabo a partir de 1000 réplicas de grupos con tamaños $n = 10, 30, 50$ y 100 . Los tiempos de seguimiento se han generado aleatoriamente de las distribuciones Weibull, Log-normal, exponencial y normal inversa con diferentes parámetros de forma resumidos en la Tabla 3. Estas distribuciones, junto con sus parámetros, han sido elegidas por ser las más frecuentemente utilizadas en estudios de simulación de esta naturaleza, puesto que han demostrado ser las distribuciones que mejor se ajustan a los tiempos de seguimiento observados [15].

La ocurrencia del evento de interés se ha generado de una distribución binomial de parámetro $p = 0.5$.

La simulación se realizó utilizando el paquete `survminer` [16] de R. El código está disponible en el Anexo 1.

| Distribución | Parámetros | |
|----------------|------------|---------------|
| | Forma | Escala |
| Weibull | 1, 2, 3 | 1.5, 2.5, 3.5 |
| Log-normal | 0 | 1, 2, 3 |
| Exponencial | ----- | 0.5, 1, 1.5 |
| Normal inversa | 0.5 | 1, 2, 3 |

Tabla 3. Distribuciones utilizadas para generar los tiempos de seguimiento en el estudio de simulación.

3.3. Base de datos

El estudio se lleva a cabo con los datos recogidos en 12 centros asistenciales de CyL, gracias al grupo de estudio de gammapatías de esta comunidad, perteneciente a la sociedad castellanoleonesa de hematología y hemoterapia. Se dispone inicialmente de 2030 pacientes diagnosticados con MM entre los años 1988 y 2020. En ella se incluyen los datos para cada paciente de las variables que se definen en la Tabla 4.

| Variable | Niveles | Descripción |
|---------------------|---|--|
| Edad | Variable continua (meses) | Meses desde su nacimiento hasta la actualidad o muerte. |
| Sexo | Mujer Hombre | Sexo del paciente. |
| Edad diagnostico | Variable continua (Años) | Años desde su nacimiento hasta la fecha de diagnóstico. |
| Hospital | H. clínico de Salamanca H. clínico de Valladolid H. del Bierzo (Ponferrada) H. del Rio Carrión (Palencia) H. Rio Hortega (Valladolid) H. general de Segovia H. general de Soria H. general Yagüe (Burgos) H. Ntra. Sra. de Sonsoles (Ávila) H. Virgen Blanca (León) H. Virgen de la concha (Zamora) H. Virgen del puerto (Plasencia) | Los 12 posibles hospitales de procedencia de los pacientes. Pertenecientes a la comunidad autónoma de CyL. |
| LDH Alterada | Si No No Hay LDH: no se ha medido No Hay Max: no se ha anotado el máximo de la maquina No Hay LDH, Max: no tenemos ninguno de los dos valores | Indica si los niveles de LDH en el momento del DX estaban por encima del máximo del límite de normalidad. |
| Albumina | Variable continua (g/dl) | Nivel en sangre. |
| Beta2microglobulina | Variable continua (mg/l) | Nivel en sangre. |
| ISS | ISS-I ISS-II ISS-III No hay dato | Estadio de la enfermedad según la Tabla 1. |
| ISS-R | ISS-R-I ISS-R-II ISS-R-III No hay dato | Estadio revisado de la enfermedad según la Tabla 1. |
| Citogenética | Adversa Alterada: ni adversa ni normal Normal No hay dato | Categoriza los resultados del FISH. |

| Variable | Niveles | Descripción |
|-------------------------|---|--|
| ECOG | 0: vida normal 1: no puede trabajos arduos 2: realiza solo las necesidades personales 3: necesita ayuda para las necesidades personales 4: permanece en cama todo el día No hay dato | Escala que mide la calidad de vida del paciente. |
| Censor | Vivo Muerto | Exitus o no del paciente durante el seguimiento. |
| Tiempo de supervivencia | Variable continua (meses) | Tiempo desde que fue diagnosticado hasta exitus. |

Tabla 4. Variables de la base de datos a estudiar.

Para poder evaluar la supervivencia de las variables continuas edad de DX y fecha de DX se han categorizado.

Para la edad se han formado los siguientes grupos:

- **<65**. Pacientes con 65 años o menos en la fecha de DX.
- **(65-75)**. Pacientes con una edad entre 66 y 74 años en la fecha de DX.
- **[75-80)**. Pacientes con 75 a 79 años el día del DX.
- **>80**. Pacientes con 80 años o más en a fecha de DX.

Mientras que para la fecha de DX se han utilizado los quinquenios:

- **1995**. El DX fue entre los años 1988 y 1995 ambos incluidos.
- **2000**. El DX fue entre los años 1996 y 2000 ambos incluidos.
- **2005**. El DX fue entre los años 2001 y 2005 ambos incluidos.
- **2010**. El DX fue entre los años 2006 y 2010 ambos incluidos.
- **2015**. El DX fue entre los años 2011 y 2015 ambos incluidos.
- **2020**. El DX fue entre los años 2016 y 2020 ambos incluidos.

3.3.1. Depuración de los datos

En algunos pacientes no se disponía de la información relativa a las fechas importantes para el estudio, como la fecha de nacimiento, exitus o DX. De otros no se sabía su estado actual, es decir, si estaba vivo o muerto. Mientras que otros pacientes no se podían clasificar por ISS-R ya que no contaban con los datos que se necesitan para realizar este estadiaje. Con lo cual se decide eliminar estos individuos. Finalmente, la muestra analizada cuenta con 1174 pacientes. A continuación, se describe el proceso de evaluación de los individuos que se han eliminado. Se ha comparado la función de supervivencia de estos con el resto para considerar si con su eliminación se podría estar introduciendo algún sesgo en esta estimación.

1. Se eliminaron 77 pacientes sin información en las variables: LDH alterada, albumina, beta2microglobulina, ISS, ISS-R, citogenética y ECOG. Tanto el test de Log-Rank como el de Peto & Peto no rechazan la igualdad de curvas de supervivencia (Log-Rank p valor = 0.1; Peto & Peto p valor = 0.4). (Anexo 2)
2. A continuación, se eliminaron aquellos individuos que no se pudieron clasificar por ISS-R, 779 pacientes. Al realizar el test Log-Rank (p valor = 0.7) y Peto & Peto (p valor = 1), se obtienen p valores altos por lo que no se rechaza la hipótesis nula de igualdad de curvas de supervivencia. (Anexo 3)

En la muestra final, seguirá habiendo pacientes de los que no se tiene el dato de LDH alterada o citogenética en aquellos casos que tienen una clasificación ISS-II e ISS-R-II válida.

4. Resultados

4.1. Estudio de simulación

Las tasas de error tipo I obtenidas a partir del estudio de simulación se muestran en la Tabla 5. En este caso, en el que el evento de interés ocurre con igual probabilidad a lo largo de todo el periodo de seguimiento, la tasa de error tipo I, tanto del test de Log-Rank como del Peto & Peto está cerca del valor nominal de 0.05 para todas las distribuciones.

| Distribución | n=30 | | n=50 | | n=100 | | n=200 | |
|-------------------|----------|-------------|----------|-------------|----------|-------------|----------|-------------|
| | Log-Rank | Peto & Peto |
| Weibull (1,1.5) | 0.070 | 0.063 | 0.056 | 0.053 | 0.047 | 0.054 | 0.055 | 0.057 |
| Weibull (1,2.5) | 0.056 | 0.052 | 0.034 | 0.037 | 0.054 | 0.050 | 0.053 | 0.054 |
| Weibull (1,3.5) | 0.044 | 0.041 | 0.057 | 0.058 | 0.062 | 0.053 | 0.049 | 0.040 |
| Weibull (2,1.5) | 0.057 | 0.059 | 0.057 | 0.054 | 0.052 | 0.065 | 0.054 | 0.059 |
| Weibull (2,2.5) | 0.061 | 0.065 | 0.075 | 0.055 | 0.063 | 0.061 | 0.045 | 0.046 |
| Weibull (2,3.5) | 0.039 | 0.041 | 0.047 | 0.046 | 0.048 | 0.053 | 0.053 | 0.046 |
| Weibull (3,1.5) | 0.034 | 0.036 | 0.066 | 0.064 | 0.039 | 0.043 | 0.049 | 0.046 |
| Weibull (3,2.5) | 0.066 | 0.062 | 0.048 | 0.056 | 0.057 | 0.054 | 0.054 | 0.044 |
| Weibull (3,3.5) | 0.054 | 0.055 | 0.050 | 0.051 | 0.047 | 0.040 | 0.062 | 0.062 |
| Log-normal (0,1) | 0.053 | 0.053 | 0.061 | 0.058 | 0.050 | 0.046 | 0.040 | 0.041 |
| Log-normal (0,2) | 0.053 | 0.051 | 0.050 | 0.051 | 0.059 | 0.059 | 0.044 | 0.044 |
| Log-normal (0,3) | 0.045 | 0.054 | 0.054 | 0.056 | 0.055 | 0.063 | 0.049 | 0.039 |
| Exp (0.5) | 0.044 | 0.037 | 0.055 | 0.053 | 0.068 | 0.064 | 0.055 | 0.049 |
| Exp (1) | 0.046 | 0.045 | 0.064 | 0.058 | 0.049 | 0.046 | 0.049 | 0.049 |
| Exp (1.5) | 0.050 | 0.045 | 0.049 | 0.049 | 0.036 | 0.038 | 0.055 | 0.056 |
| invNormal (0.5,1) | 0.056 | 0.050 | 0.056 | 0.050 | 0.045 | 0.039 | 0.052 | 0.050 |
| invNormal (0.5,2) | 0.050 | 0.048 | 0.054 | 0.052 | 0.055 | 0.059 | 0.052 | 0.050 |
| invNormal (0.5,3) | 0.052 | 0.043 | 0.052 | 0.052 | 0.044 | 0.048 | 0.048 | 0.050 |

Tabla 5. Tasa de error tipo I obtenidas en los distintos escenarios del estudio de simulación.

4.2. Resultados de los datos de Mieloma Múltiple en Castilla y León

4.2.1. Análisis descriptivo

En este apartado se lleva a cabo un resumen descriptivo del conjunto de datos para cada una de las variables descritas en el apartado 3.3.

La muestra está formada por 1174 pacientes, de los cuales sólo el 34.92% (410) continuaban vivos finalizado el seguimiento. La mediana de edad es de 74 años, mientras que la media de edad es 71.6 con una desviación típica (DT) de 10.72 años. La muestra está balanceada respecto del sexo del paciente, con un 55.71% (654) de hombres. A pesar de que según se ha reportado en la literatura, el MM es más frecuente en hombres [6], esta situación no se refleja en esta muestra.

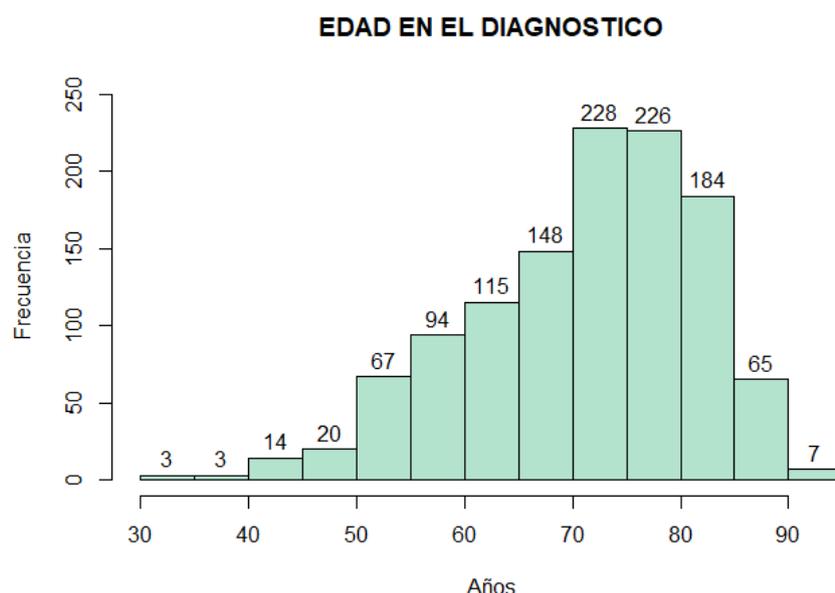


Figura 1. Distribución por edad en el DX.

En cuanto a la edad en el momento del DX para cada los distintos sexos no se encuentran diferencias (Tabla 6), siendo la media de 70 ± 11.18 para los varones y 72 ± 10 para las mujeres.

| Sexo | Percentil 5 | Primer cuartil | Mediana | Media | DT | Tercer cuartil | Percentil 95 | Total |
|--------|-------------|----------------|---------|-------|-------|----------------|--------------|-------|
| Hombre | 51 | 63 | 73 | 70.77 | 11.18 | 79.75 | 86 | 654 |
| Mujer | 54 | 67 | 74 | 72.63 | 10.02 | 80 | 86 | 520 |

Tabla 6. Análisis descriptivo de la edad de DX para cada sexo.

En los análisis posteriores, se considera la variable edad categorizada en grupos de edad según sus cuartiles.

Del 9.28% (109) de los pacientes no podemos decir nada en cuanto a la LDH alterada ya sea porque no se tiene la información sobre la LDH (2.73%), no se anotó el máximo del aparato con el que se midió (0.68%) o ninguno de estos (5.88%). Casi el 60% (702) no tiene la LDH por encima del nivel máximo del intervalo de normalidad, un 30.92% (363) sí lo tiene superior. En el caso de la Citogenética, no contamos con el dato del 25.13% (295) de la muestra, solo el 6.64% (78) tienen como resultado una citogenética adversa. Con los criterios explicados en la Tabla 1 se obtiene la estratificación ISS, que en este caso contamos con el 13.88% (163) de pacientes clasificados como ISS-I, este es el grupo minoritario, como ISS-II tenemos al 50.85% (597), por ello es el grupo mayoritario, y por último se clasifican como ISS-III al 35.26% (414). Con la Tabla 1 también obtenemos la agrupación por ISS-R, vemos que el grupo mayoritario es el II, con 67.97% (798), a continuación, el III y por último el I con 18.48% (217) y 13.54% (159), respectivamente.

En el caso de la clasificación por ECOG, la proporción de pacientes observados en cada grupo disminuye a medida que aumenta la gravedad, con un rango entre 36.88% para el grupo de menor gravedad (ECOG 0) y un 1.87% para el de gravedad mayor (ECOG 4). Inicialmente, el año del DX se recogió en quinquenios entre 1988 y 2000. Sin embargo, en los primeros años de esta serie, se recogieron pocos pacientes, por lo que se decide agrupar en el primer intervalo todos los DX anteriores a 1995, contando sólo con un 0.43% (5) de las observaciones. Mayoritariamente, los DX se produjeron entre 2011 y 2015 (n = 402; 34.24%). Más frecuentemente, el MM fue diagnosticado en menores de 75 años, siendo menos frecuente entre los 75 y 79 años (n = 238; 20.27%).

| | | N | % | IC95% para el % |
|----------------------|----------|----------|----------|------------------------|
| Sobreviven | | 410 | 34.92 | (32.21-37.84) |
| Sexo: Hombres | | 654 | 55.71 | (52.81-58.57) |
| LDH alterada | Si | 363 | 30.92 | (28.28-33.56) |
| | No | 702 | 59.79 | (56.99-62.60) |
| | N/D | 109 | 9.28 | (7.62-10.94) |
| Citogenetica | Normal | 422 | 35.94 | (33.20-38.69) |
| | Alterada | 379 | 32.28 | (29.61-34.96) |
| | Adversa | 78 | 6.64 | (5.22-8.07) |
| | N/D | 295 | 25.13 | (22.65-27.61) |
| ISS | I | 163 | 13.88 | (11.91-15.86) |
| | II | 597 | 50.85 | (47.99-53.71) |
| | III | 414 | 35.26 | (32.53-38) |
| ISS-R | I | 159 | 13.54 | (11.59-15.50) |
| | II | 798 | 67.97 | (65.30-70.64) |
| | III | 217 | 18.48 | (16.26-20.7) |
| ECOG | 0 | 433 | 37.13 | (34.37-39.9) |
| | 1 | 371 | 31.82 | (29.15-34.48) |
| | 2 | 249 | 21.35 | (19.01-23.7) |
| | 3 | 91 | 7.75 | (6.22-9.28) |
| | 4 | 22 | 1.87 | (1.09-2.65) |
| | N/D | 8 | 0.68 | (0.21-1.15) |

| | | N | % | IC95% para el % |
|------------------|-----------|----------|----------|------------------------|
| Año de DX | 1988-1995 | 5 | 0.42 | (0.05-0.8) |
| | 1996-2000 | 45 | 3.83 | (2.73-4.93) |
| | 2001-2005 | 224 | 19.08 | (16.83-21.33) |
| | 2006-2010 | 279 | 23.76 | (21.33-26.2) |
| | 2011-2015 | 402 | 34.24 | (31.53-36.96) |
| | 2016-2020 | 219 | 18.65 | (16.42-20.88) |
| Edad | <65 | 316 | 26.92 | (24.38-29.45) |
| | 66-74 | 317 | 27 | (24.46-29.54) |
| | 75-79 | 238 | 20.27 | (17.97-22.57) |
| | >80 | 303 | 25.81 | (23.31-28.31) |

Tabla 7. Proporción de pacientes en cada una de las categorías.

Tras este primer análisis, y con el fin de evitar grupos de muy baja frecuencia, se decide agrupar las categorías de ECOG 3 y 4, así como los pacientes diagnosticados antes del 1995 con los del 2000.

Como cabe esperar, son las ciudades grandes en las que se tiene un número mayor de enfermos de MM: León (174), Salamanca (245) y los dos hospitales de Valladolid (Río Hortega = 133, Clínico = 120).

Puesto que los hospitales se distribuyen por áreas de salud que no tienen por qué coincidir exactamente con la provincia, para poder estimar la incidencia anual por provincias de CyL, se agrupan los datos recogidos en los hospitales de las provincias de León (León y Ponferrada) y de Valladolid (Hospital Clínico y Hospital Río Hortega).

La incidencia de MM se ha estimado a partir de la población media en la provincia correspondiente, en el periodo en el que han sido diagnosticados los pacientes en estas con los datos recogidos por el Instituto Nacional de Estadística (INE).

| Provincia | Periodo | Población media | Pacientes MM | Incidencia media anual (100000) |
|-------------------|----------------|------------------------|---------------------|--|
| Ávila | 2000-2018 | 166428 | 81 | 2.13 |
| Burgos | 2000-2017 | 363440 | 41 | 0.59 |
| León | 1994-2017 | 492175 | 226 | 2 |
| Palencia | 2000-2018 | 170801 | 36 | 1.05 |
| Salamanca | 1991-2018 | 346984 | 245 | 3.07 |
| Segovia | 1999-2018 | 156213 | 111 | 3.38 |
| Soria | 2010-2018 | 91770 | 21 | 2.29 |
| Valladolid | 1996-2018 | 516553 | 253 | 2.13 |
| Zamora | 2000-2018 | 191581 | 86 | 2.14 |

Tabla 8. Incidencia anual del MM por provincias de CyL.

Tal y como se observa en la Tabla 8, las provincias de Segovia (3.38 por 100.000 habitantes) y Salamanca (3.07 por 100.000 habitantes) son las que muestran una mayor incidencia anual de MM en CyL, mientras que en la provincia de Burgos tiene la menor (0.59 por 100.000 habitantes).

Para esta variable se opta por seleccionar aquellos hospitales con más pacientes diagnosticados de MM frente al resto. La clasificación final quedaría más homogénea. 57.24% (672) para los hospitales de León, Salamanca y los dos de Valladolid, frente a 42.76% (502) de los demás hospitales.

La edad en el momento del DX tiene una distribución similar en los distintos grupos de ECOG considerados, la mediana para todos los grupos se encuentra entorno a los 73 años, que es muy similar a la edad media (Tabla 9).

| ECOG | Percentil 5 | Primer cuartil | Mediana | Media | DT | Tercer cuartil | Percentil 95 | Total |
|------|-------------|----------------|---------|-------|-------|----------------|--------------|-------|
| 0 | 51 | 65 | 73 | 71.29 | 10.74 | 80 | 85 | 433 |
| 1 | 51.5 | 62.5 | 73 | 70.34 | 11.15 | 79 | 85 | 371 |
| 2 | 54 | 67 | 75 | 73.22 | 10.08 | 80 | 87 | 249 |
| 3-4 | 56 | 67 | 73 | 73.02 | 9.7 | 80.5 | 86.5 | 91 |

Tabla 9. Análisis descriptivo de la edad de DX para cada uno de los ECOG.

4.2.2. Análisis de supervivencia

En esta sección se estima la supervivencia global utilizando el estimador Kaplan-Meier, y se evalúa la influencia de las distintas variables categóricas consideradas. Cuando exista una diferencia entre grupos se estiman los HR.

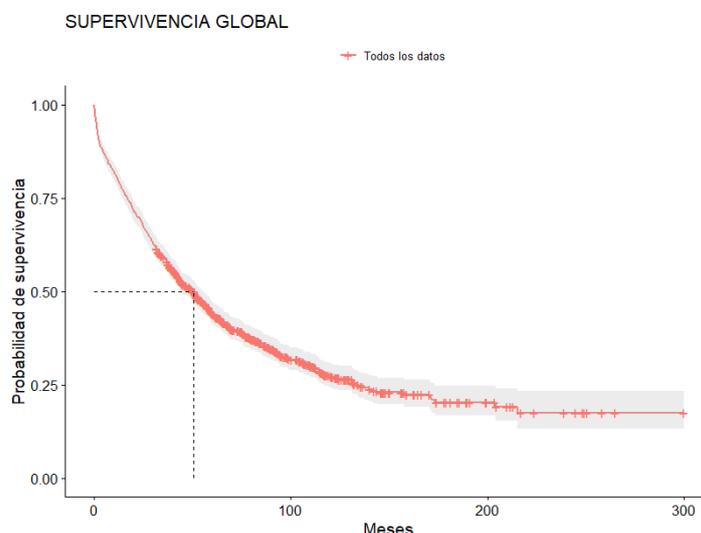


Figura 2. Supervivencia global en meses.

En la Figura 2 se representa la función de supervivencia obtenida de la estimación sobre el conjunto de datos completo, sin incluir ninguna de las variables explicativas. Claramente la probabilidad de supervivencia al MM disminuye con el tiempo, siendo la mediana de 50.53 meses (IC95% 44.03-55.4 meses), es decir, que se espera que la mitad de los pacientes con MM sobrevivan al menos algo más de 4 años. Tres cuartos

de los enfermos de MM llegan a vivir al menos un año y medio, mientras que el 25% puede llegar a vivir algo más de 11 años.

A continuación, se evaluarán por separado cada una de las variables explicativas consideradas.

4.2.2.1. Sexo del paciente

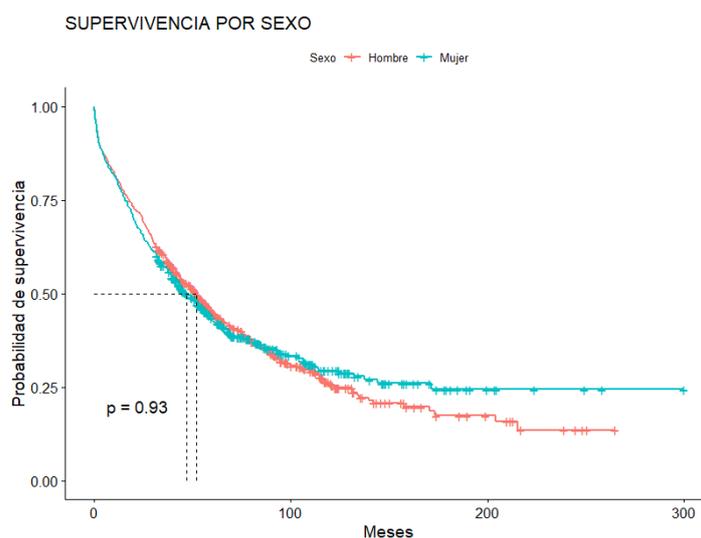


Figura 3. Supervivencia en meses para los grupos de sexo.

No se observan diferencias entre las curvas de supervivencia (Figura 3) estimadas para cada uno de los sexos. El test Log-Rank no rechaza la hipótesis nula de igualdad de funciones de supervivencia entre hombres y mujeres (p valor = 0.93). Las medianas del tiempo de supervivencia al MM son similares, 51.67 y 47.03 meses para hombres y mujeres respectivamente.

4.2.2.2. LDH alterada

Se observan curvas de supervivencia muy diferentes según si la LDH está o no alterada (Figura 4). La supervivencia del 50% de los pacientes con MM es menor para aquellos que tienen la LDH alterada en el momento del DX: 27 meses frente a los 70.47 meses de aquellos que no tienen la LDH alterada (Log-Rank p valor < 0.0001).

El riesgo de muerte (Figura 4) para aquellos que tienen la LDH alterada es más doble que para aquellos que no lo tienen alterada (HR = 2.2; IC95%: 1.9-2.6).

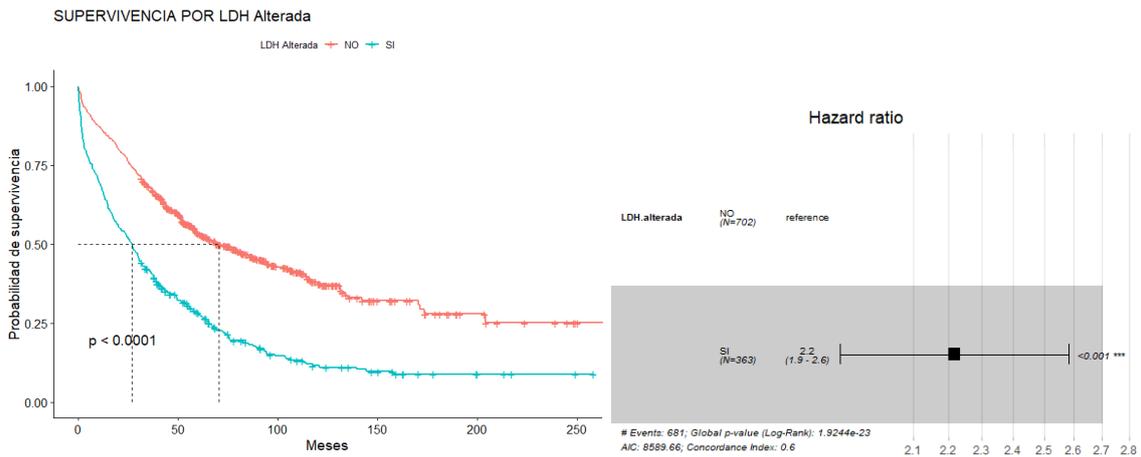


Figura 4. Supervivencia en meses y HR para los grupos de LDH alterada.

4.2.2.3. Citogenética

Inicialmente se consideran tres grupos según la citogenética, normal, alterada o adversa. Existen diferencias en las funciones de supervivencia estimadas de manera global (Log-Rank p valor < 0.0001), sin embargo, al evaluar las diferencias dos a dos (Tabla 10) se observa que en los grupos con citogenética alterada y adversa las curvas de supervivencia son similares (Log-Rank p valor = 0.8807; Peto & Peto p valor = 0.82472). Por lo tanto, se decide reagrupar a los pacientes distinguiendo únicamente dos niveles: citogenética normal vs citogenética alterada o adversa.

| | Log-Rank | | Peto & Peto | |
|----------|----------|----------|-------------|----------|
| | Normal | Alterado | Normal | Alterado |
| Alterado | 0.00057 | - | 0.0015 | - |
| Adversa | 0.0891 | 0.8807 | 0.07815 | 0.82472 |

Tabla 10. Resultados del test Log-Rank y Peto & Peto comparando 2 a 2 para citogenética.

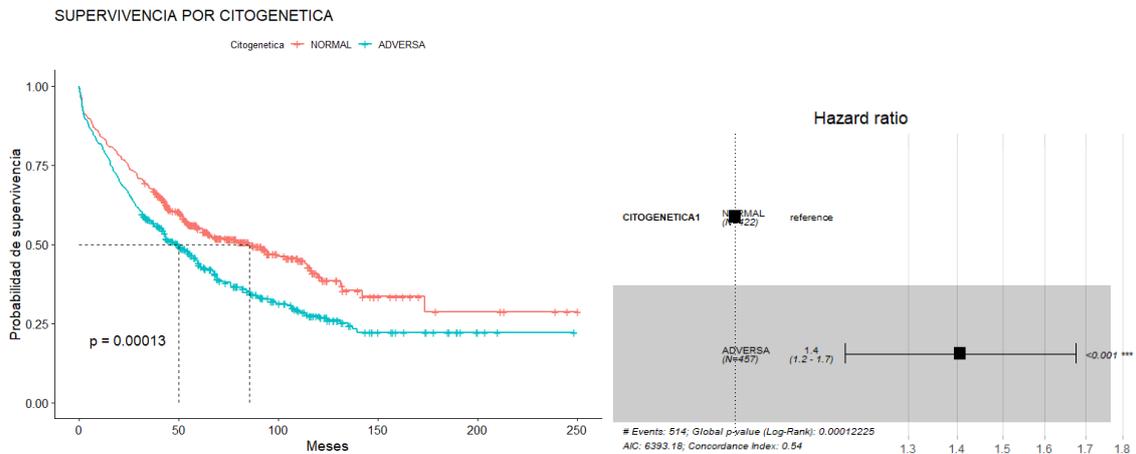


Figura 5. Supervivencia en meses y HR para los nuevos grupos de citogenética.

Tras esta reagrupación (Figura 5) se espera que la mitad de los pacientes de MM con citogenética normal sobrevivan al menos 85.5 meses, mientras que entre aquellos con resultado alterado o adverso la supervivencia mediana es, tan sólo de 49.87 meses. La diferencia entre las curvas de supervivencia estimada es estadísticamente significativa (Log-Rank p valor = 0.00013).

El HR que obtenemos es 1.4 (IC95%: 1.2-1.7), esto nos indica que los pacientes de MM con citogenética alterada o adversa tienen 40% más riesgo de muerte aquellos con una citogenética normal.

4.2.2.4. ISS

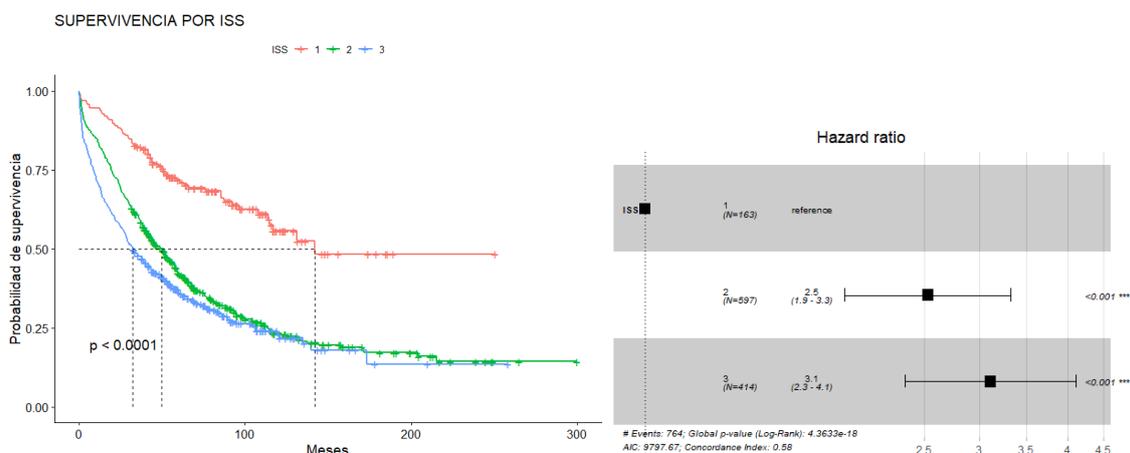


Figura 6. Supervivencia en meses y HR para los grupos de ISS.

En la Figura 6 se puede observar cómo mayores valores de ISS implican estimaciones de supervivencia menores en todo el tiempo evaluado (Log-Rank p valor <math>< 0.0001</math>) Concretamente, la supervivencia mediana disminuye de manera importante a medida que aumenta el estadio de ISS, siendo 142 meses para los pacientes clasificados como ISS-I, 49 meses para los clasificados como ISS-II, y de tan sólo 32 meses en el caso de ISS-III. La Tabla 11 muestra las comparaciones entre pares de curvas utilizando los estadísticos Log-Rank y Peto & Peto. En todos los casos, se rechaza la hipótesis de igualdad de funciones de supervivencia.

| | Log-Rank | | Peto & Peto | |
|---------|-----------------------|--------|-----------------------|---------|
| | ISS-I | ISS-II | ISS-I | ISS-II |
| ISS-II | <math>< 0.0001</math> | - | <math>< 0.0001</math> | - |
| ISS-III | <math>< 0.0001</math> | 0.008 | <math>< 0.0001</math> | 0.00013 |

Tabla 11. Resultados del test Log-Rank y Peto & Peto comparando 2 a 2 para ISS.

Cuantificando el riesgo de muerte con los HR respecto de los pacientes de MM clasificados como ISS-I, se obtiene un 150% más de riesgo para aquellos pacientes con ISS-II (HR = 2.5; IC95%: 1.9-3.3) y un 210% más para los clasificados como ISS-III (HR = 3.1; IC95%: 2.3-4.1).

4.2.2.5. ISS-R

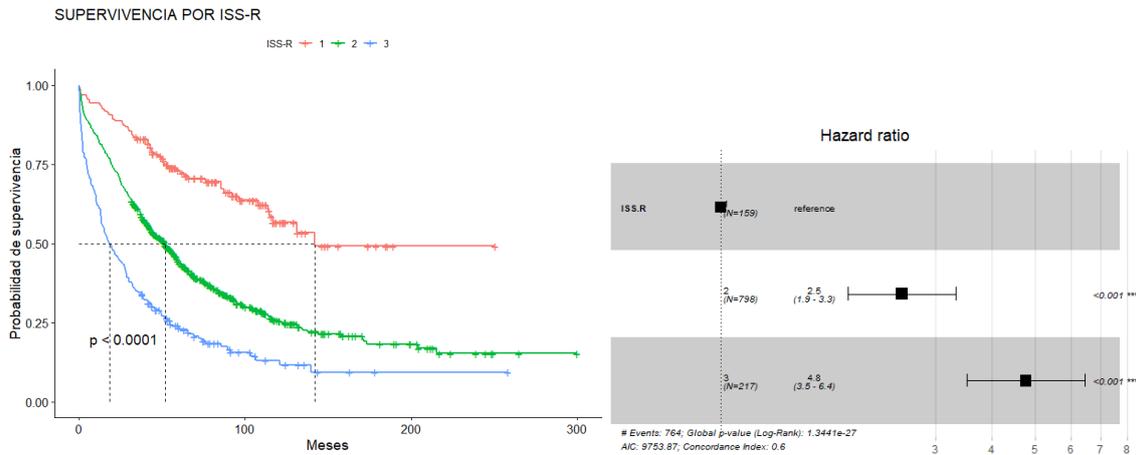


Figura 7. Supervivencia en meses y HR para los grupos de ISS-R.

Para los grupos de ISS-R (Figura 7) se observa un comportamiento similar al visto para la clasificación ISS (Figura 6), Las tres curvas de supervivencia son distintas entre sí (Log-Rank p valor < 0.0001), con supervivencia mediana muy distinta, 142, 51 y 18 meses, para los grupos ISS-R-I, II y III, respectivamente. Todas las comparaciones dos a dos resultan estadísticamente significativas. (Tabla 12).

| | Log-Rank | | Peto & Peto | |
|-----------|------------|------------|-------------|------------|
| | ISS-R-I | ISS-R-II | ISS-R-I | ISS-R-II |
| ISS-R-II | < 0.0001 | - | < 0.0001 | - |
| ISS-R-III | < 0.0001 | < 0.0001 | < 0.0001 | < 0.0001 |

Tabla 12. Resultados del test Log-Rank y Peto & Peto comparando 2 a 2 para ISS-R.

Los HR también aumentan a medida que aumenta el estadio (Figura 7), indican que los pacientes clasificados como ISS-R-II tienen 150% más de riesgo de muerte (HR = 2.5; IC95%: 1.9-3.3) y aquellos clasificados como ISS-R-III tienen 380% veces más de riesgo (HR = 4.8; IC95%: 3.5-6.4), ambos respecto a los pacientes con un ISS-R-I.

4.2.2.6. Tamaño de la ciudad donde está ubicado el hospital

Por último, considerando el tamaño de la ciudad donde está ubicado el hospital donde fue diagnosticado el paciente no se observan diferencias en las curvas de supervivencia (Figura 8). Esto lo corrobora el test Log-Rank ya que no se puede rechazar la hipótesis nula de igualdad de curvas de supervivencia (p valor = 0.18).

SUPERVIVENCIA POR TAMAÑO HOSPITAL

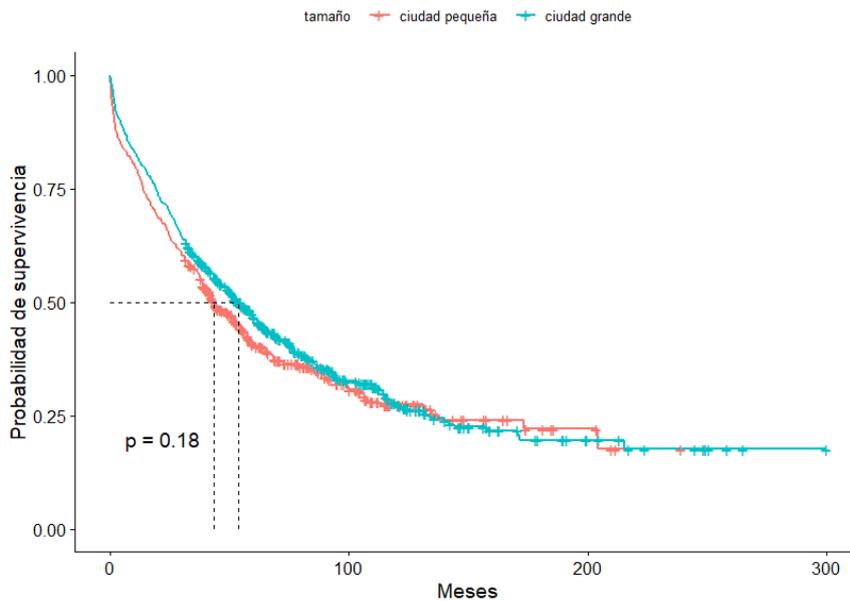


Figura 8. Supervivencia en meses para los grupos de hospital.

Las supervivencias medianas son diferentes: 43 meses en ciudades pequeñas y 53 meses en ciudades grandes, mientras que en los cuartiles estas diferencias son más pequeñas. El 75% de los pacientes viven al menos 137 meses en ciudad pequeña y 133 meses en una grande. El 25% de los pacientes viven al menos 13 meses en una ciudad pequeña y 19 meses en una grande.

4.2.3. Análisis del ECOG para cada grupo de edad

Lo que se quiere comprobar en esta sección es si la supervivencia es igual para los pacientes de diferente calidad de vida, pero en el mismo grupo de edad en el momento de DX, es decir, seleccionando aquellos pacientes de un grupo de edad al DX estudiar la supervivencia de cada grupo de ECOG. Además, se calcularán los riesgos de muerte para cada uno de los grupos de ECOG cuando su supervivencia sea diferente.

4.2.3.1. Pacientes con 65 años o menos

En este caso contamos con 316 pacientes, como ya se había mencionado en el punto 4.2.1. se tiene un menor tamaño muestral cuanto peor es la calidad de vida del paciente, en este caso el rango varía de 38.92% en ECOG 0 a 6.96% en ECOG 3-4.

Se observan curvas distantes para los pacientes con 65 años o menos en el momento del DX, aunque hay una similitud entre las dos curvas de supervivencia de menor ECOG y las dos de las de mayores ECOG.

| | Log-Rank | | | Peto & Peto | | |
|-----|----------|------|--------|-------------|--------|--------|
| | 0 | 1 | 2 | 0 | 1 | 2 |
| 1 | 0.113 | - | - | 0.0845 | - | - |
| 2 | 0.0065 | 0.08 | - | 0.0018 | 0.0611 | - |
| 3-4 | 0.0065 | 0.08 | 0.5745 | 0.0018 | 0.0237 | 0.2806 |

Tabla 13. Resultados del test Log-Rank y Peto & Peto comparando 2 a 2 para los grupos de ECOG en pacientes diagnosticados con 65 o menos años.

Cuando se realiza el test para comprobar la igualdad de curvas de supervivencia se rechaza la hipótesis nula para todos los grupos (p valor = 0.0011), mientras que cuando se comparan dos a dos (Tabla 13) esto no sucede en el caso de los grupos ECOG 0 y ECOG 1 ya que el p valor no es significativo tanto realizándolo con el método Log-Rank (p valor = 0.113) como con Peto & Peto (p valor = 0.0845). Al igual que para ECOG 2 y ECOG 3-4 con p valores nada significativos (Log-Rank p valor = 0.5745; Peto & Peto p valor = 0.2806).

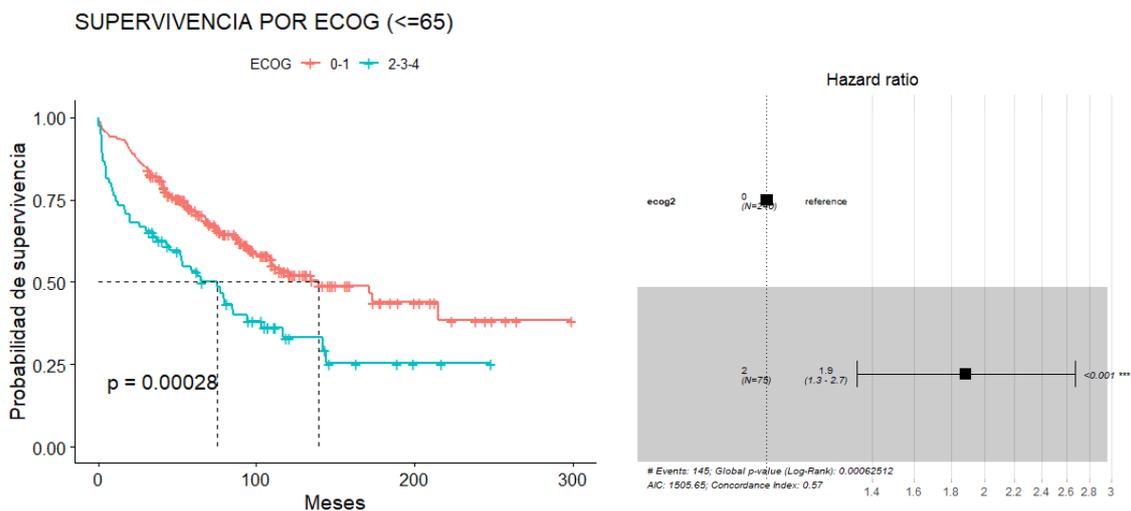


Figura 9. Supervivencia en meses y HR para los nuevos grupos de ECOG en pacientes diagnosticados con 65 o menos años.

Tras la reagrupación de los diferentes ECOG que se comportaban igual, Se obtienen 2 curvas de supervivencia diferentes, al igual que los riesgos de muerte (Figura 9). Las medianas de supervivencia de los diferentes grupos de ECOG son distantes, el 50% de los pacientes con ECOG 0 o 1 viven al menos 139 meses, mientras que aquellos con ECOG 2, 3 o 4 viven al menos 75 meses.

En cuanto a los riesgos de muerte, los pacientes con ECOG 2, 3 o 4 tienen 90% más de riesgo de muerte ($HR = 1.9$; $IC95\%: 1.3-2.7$) que aquellos con ECOG 0 o 1.

4.2.3.2. Pacientes con edades entre 66 y 74 años

En este grupo se encuentran 317 pacientes que fueron diagnosticados cuando tenían entre 66 y 74 años. Las proporciones de pacientes disminuyen en cuanto peor es su

calidad de vida, se tiene que el 36.9% de ellos están clasificados con ECOG 0 mientras que solo el 11.36% se clasifican como ECOG 3 o 4.

Se observan claras similitudes entre las curvas de supervivencia de los grupos ECOG 0 y ECOG 1, al igual que para las de ECOG 2 y ECOG 3-4 para aquellos pacientes diagnosticados de MM entre los 66 a los 74 años en el momento del DX.

| | Log-Rank | | | Peto & Peto | | |
|-----|----------|---------|-------|-------------|---------|--------|
| | 0 | 1 | 2 | 0 | 1 | 2 |
| 1 | 0.19057 | - | - | 0.2769 | - | - |
| 2 | <0.0001 | <0.0001 | - | <0.0001 | <0.0001 | - |
| 3-4 | 0.00011 | 0.00707 | 0.442 | <0.0001 | 0.0013 | 0.9783 |

Tabla 14. Resultados del test Log-Rank y Peto & Peto comparando 2 a 2 para los grupos de ECOG en pacientes diagnosticados desde los 66 hasta los 74 años.

Al realizar el test para la comparación de curvas de supervivencia se rechaza la hipótesis nula (p valor < 0.0001) mientras que al realizar las comparaciones dos a dos (Tabla 14) esta hipótesis no se puede rechazar para ECOG 0 con ECOG 1 (Log-Rank p valor = 0.19057; Peto & Peto p valor = 0.2769) ni para ECOG 2 con ECOG 3-4 (Log-Rank p valor = 0.442; Peto & Peto p valor = 0.9783).

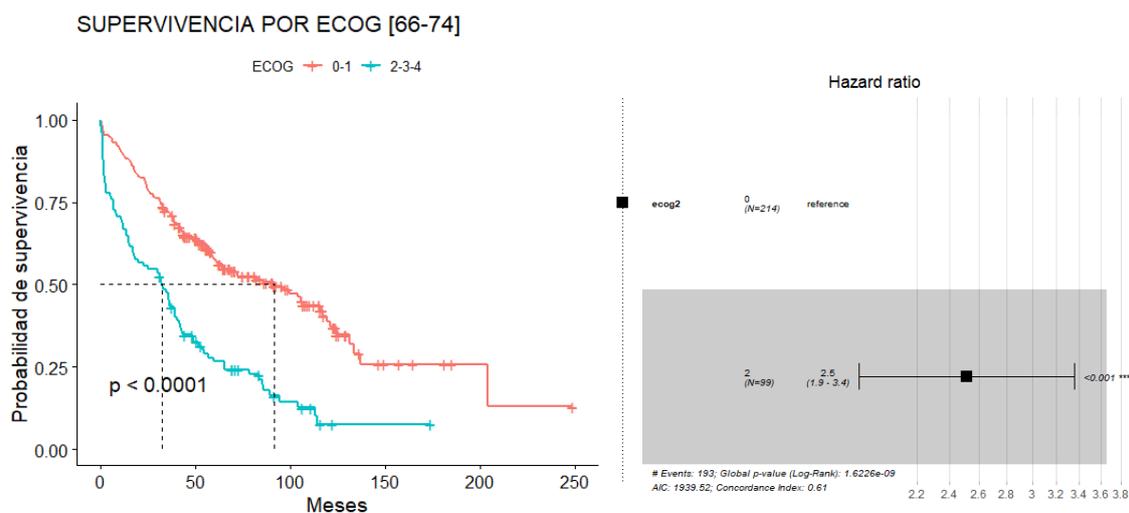


Figura 10. Supervivencia en meses y HR para los nuevos grupos de ECOG en pacientes diagnosticados desde los 66 hasta los 74 años.

Tras realizar la reagrupación para estos pacientes (Figura 10), se obtienen las medianas de supervivencia que son 92 meses para aquellos con ECOG 0 o 1 y 32 meses para los que tienen ECOG 2, 3 o 4. En cuanto al riesgo de muerte es 150% superior para los pacientes con ECOG 2, 3 o 4 respecto a los que tienen ECOG 0 o 1 (HR = 2.5; IC95%: 1.9-3.4)

4.2.3.3. Pacientes con edades entre 75 y 79 años

Se tienen 238 pacientes que fueron diagnosticados de MM con una edad entre 75 y 79 años, en este caso también se tiene una menor proporción de pacientes cuanto peor es su calidad de vida, teniendo solo clasificados como ECOG 3-4 al 8.82% mientras que los clasificados como ECOG 0 representan al 34.83%.

Para los pacientes diagnosticados de MM con edades comprendidas entre los 75 a los 79 años, se observa una curva muy distante, aquella de ECOG 3-4, de las otras tres curvas que están sobrepuestas. La mediana de supervivencia de los pacientes con ECOG 3-4 es de 4 meses, mientras que el resto tienen una mediana muy similar, entorno a los 40 meses.

| | Log-Rank | | | Peto & Peto | | |
|-----|----------|-------|-------|-------------|---------|---------|
| | 0 | 1 | 2 | 0 | 1 | 2 |
| 1 | 0.134 | - | - | 0.3166 | - | - |
| 2 | 0.078 | 0.4 | - | 0.1189 | 0.3166 | - |
| 3-4 | <0.0001 | 0.001 | 0.016 | <0.0001 | 0.00014 | 0.00282 |

Tabla 15. Resultados del test Log-Rank y Peto & Peto comparando 2 a 2 para grupo ECOG en pacientes diagnosticados desde los 75 hasta los 79 años.

Se puede rechazar la hipótesis nula de igualdad de curvas de supervivencia para todo el conjunto de curvas (p valor < 0.0001), pero esto no sucede cuando comparamos las curvas dos a dos (Tabla 15) se obtienen p valores altos tanto utilizando Log-Rank como Peto & Peto para los grupos de ECOG 0, 1 y 2.

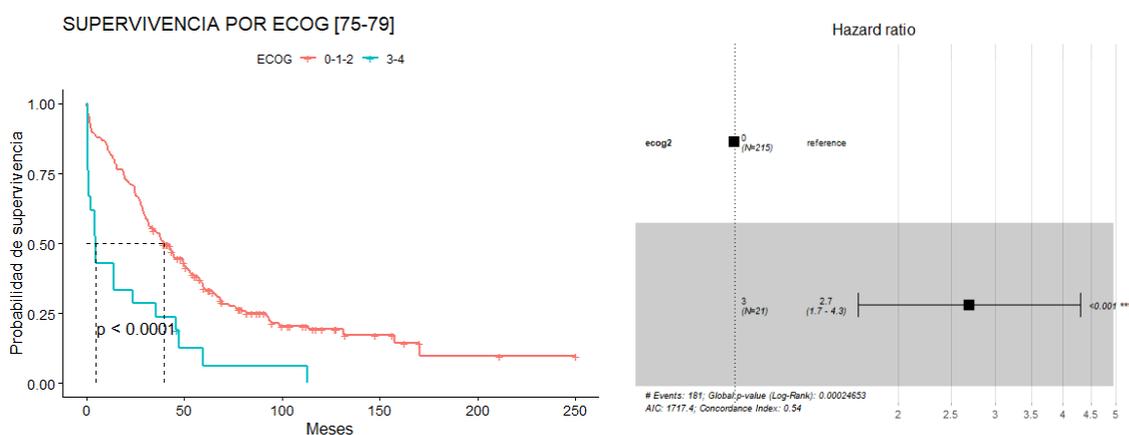


Figura 11. Supervivencia en meses y HR para los grupos de ECOG en los pacientes diagnosticados desde los 75 hasta los 79 años.

Tras la reagrupación, quedan los pacientes divididos en dos grupos, ECOG 0-1-2 y ECOG 3-4 (Figura 11). Estas dos curvas de supervivencia son claramente diferentes, la mediana de supervivencia de la nueva categoría se encuentra en 39.4 meses.

En cuanto al riesgo de muerte, es 170% mayor para los pacientes que su ECOG en el DX es peor ($HR = 2.7$; $IC95\%: 1.7-4.3$), frente a aquellos con un ECOG 0, 1 o 2 en el momento de DX.

4.2.3.4. Pacientes con 80 o más años

En este grupo contamos con 303 pacientes el 36.3% de estos tienen una mejor calidad de vida mientras que el 11.22% tiene un ECOG 3-4.

Considerando los pacientes diagnosticados de MM con 80 o más años divididos por los diferentes ECOG, se observa que las curvas de supervivencia para ECOG 1 y ECOG 2 están sobrepuestas a lo largo de todo el periodo y la mediana de supervivencia es de 25 meses para ambos grupos.

| | Log-Rank | | | Peto & Peto | | |
|-----|----------|-------|-------|-------------|-------|-------|
| | 0 | 1 | 2 | 0 | 1 | 2 |
| 1 | 0.014 | - | - | 0.126 | - | - |
| 2 | 0.11 | 0.466 | - | 0.145 | 0.93 | - |
| 3-4 | 0.014 | 0.468 | 0.285 | 0.028 | 0.126 | 0.126 |

Tabla 16. Resultados del test Log-Rank y Peto & Peto comparando 2 a 2 para grupo ECOG en pacientes diagnosticados con 80 o más años.

El resultado del test Log-Rank para comparar todas las curvas de supervivencia es que se rechaza la hipótesis nula (p valor = 0.0018), pero al realizar este test y el test Peto & Peto comparando las curvas dos a dos (Tabla 16), se obtienen p valores altos para ECOG 1, ECOG 2 y ECOG 3-4 por lo que no se puede rechazar la hipótesis nula.

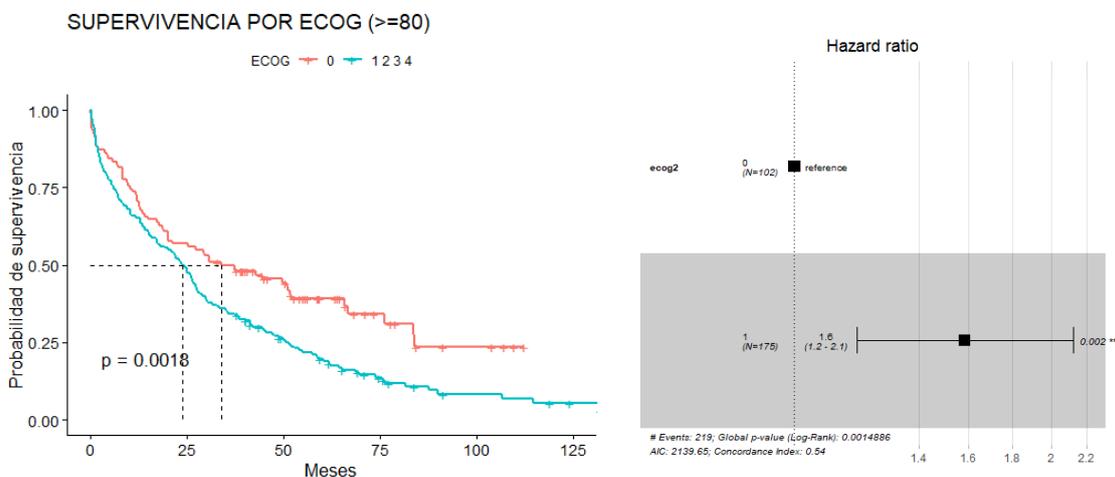


Figura 12. Supervivencia en meses y HR para los grupos de ECOG en los pacientes diagnosticados con 80 o más años.

Tras la reagrupación de los pacientes diagnosticados de MM con 80 o más años en dos grupos, ECOG 0 y ECOG 1-2-3-4 (Figura 12), se obtienen dos curvas de supervivencia diferentes, con medianas distantes. La mitad de los pacientes con una calidad de vida mejor (ECOG 0) viven al menos 34 meses, mientras que aquellos con una peor calidad de vida en el momento de DX (ECOG 1-2-3-4) viven al menos 24 meses.

El riesgo de muerte para los pacientes con peor calidad de vida (ECOG 1-2-3-4) en el momento de DX es 60% (HR = 1.6; IC95%: 1.2-2.) mayor que para aquellos con un ECOG 0.

4.2.4. Modelo de Cox para los mayores de 80 años

Como sabemos, los pacientes con 80 años o más en el momento de DX normalmente no optan al trasplante por ello se quiere saber cuáles son las variables que influyen en la supervivencia de estos.

Contamos con 303 pacientes con 80 o más años en el momento de DX.

Tanto el ISS-R como el ECOG sufren una reorganización ya que varias categorías se comportan igual en cuanto a la supervivencia. La reorganización de la variable ECOG se ha visto en el punto 4.2.3.4. a continuación se verá la de ISS-R.

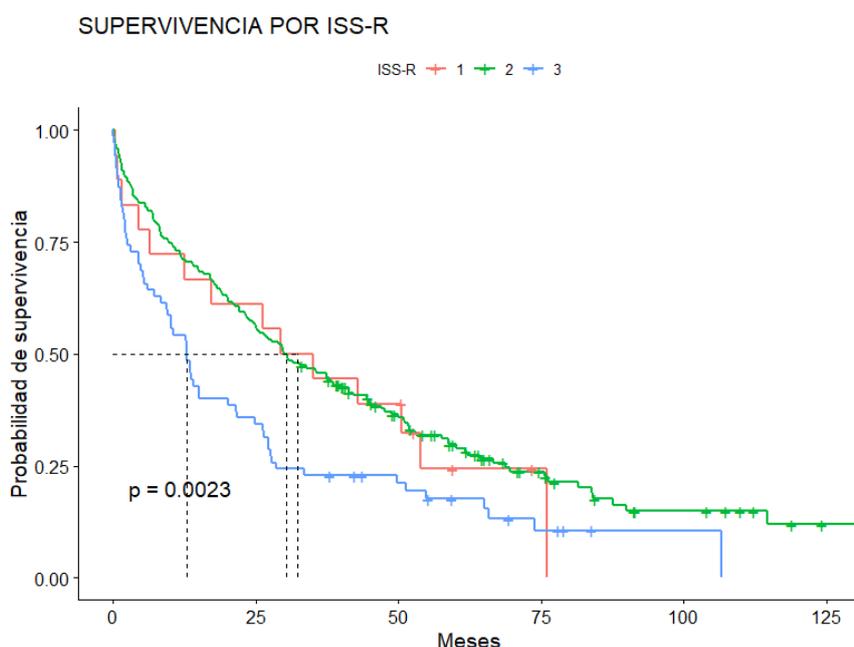


Figura 13. Supervivencia en meses para los grupos de ISS-R en los pacientes mayores de 80 años.

Se observa en la Figura 13 como las medianas de ISS-R-I e ISS-R-II para los pacientes de 80 o más años en el momento de DX son similares, en torno a los 31 meses, mientras que la curva de ISS-R-III es distante en la mediana.

Los p valores obtenidos para el test de igualdad de curvas de supervivencia, tanto con Log-Rank como con Peto & Peto, indican que no existen diferencias para ISS-R-I e ISS-R-II (Tabla 17), ya que estos son altos y no se puede rechazar la hipótesis nula.

| | Log-Rank | | Peto & Peto | |
|-----------|----------|----------|-------------|----------|
| | ISS-R-I | ISS-R-II | ISS-R-I | ISS-R-II |
| ISS-R-II | 0.7093 | - | 0.78504 | - |
| ISS-R-III | 0.2966 | 0.0015 | 0.2068 | 0.00045 |

Tabla 17. Resultados del test Log-Rank y Peto & Peto comparando 2 a 2 para los grupos de ISS-R en los mayores de 80 años.

Se obtiene un modelo de Cox utilizando un algoritmo de selección *stepwise*, en el que se han introducido como variables predictoras, la edad del paciente en el momento del DX, el sexo, la LDH alterada, la citogenética, así como el ISS y el ISS-R y por último el ECOG. La salida de R del algoritmo se puede consultar en el Anexo 4.

El modelo final de Cox cuenta con las variables LDH alterada (p valor <0.001), edad (p valor <0.001) y ECOG (p valor = 0.00964), ya que todas ellas son significativas además de que cumplen las asunciones realizadas en este modelo. Esto se comprueba con los residuos de Schoenfeld (Figura 14), todos los p valores, tanto el de cada una de las variables, edad de DX (p valor = 0.4467), LDH alterada (p valor = 0.8223) y ECOG (p valor = 0.0735), como el global (p valor = 0.294), son mayores que el nivel de significación.

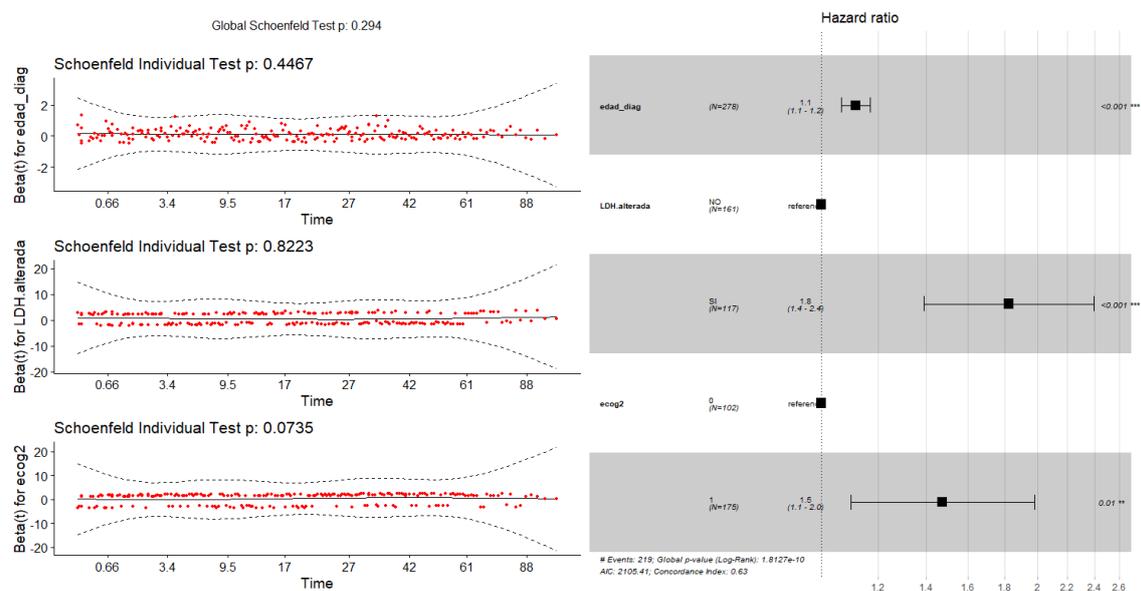


Figura 14. Residuos de Schoenfeld y HR para el modelo de Cox.

En cuanto a los riesgos de muerte de los pacientes de 80 o más años con MM (Figura 14) se tiene que el aumento de un año en la edad de DX el riesgo es un 10% mayor (HR = 1.1; IC95%: 1.1-1.2), en cuanto a los pacientes con LDH alterada el riesgo es casi el doble que para aquellos que no la tienen alterada (HR = 1.8; IC95%: 1.4-2.4) y, por último, los pacientes con un ECOG diferente a 0 tienen 50% más de riesgo de muerte frente a aquellos con un ECOG 0 (HR = 1.5; IC95%: 1.1-2).

5. Conclusiones

En lo que respecta al estudio de simulación:

- En el caso en el que el evento de interés ocurre con igual probabilidad a lo largo de todo el periodo de seguimiento, la tasa de error tipo I, tanto del test Log-Rank como del Peto & Peto está cerca del valor nominal de 0.05 para todas las distribuciones, por lo que ambos contrastes tienen un buen comportamiento.

En cuanto a la muestra de MM en CyL:

- Se observa una frecuencia en la enfermedad similar en hombres y mujeres en contra de lo que se ha observado en otras poblaciones.
- La supervivencia es similar entre sexos y distintos hospitales de CyL.
- No ocurre lo mismo con la incidencia de MM, observándose bastante dispersión. La incidencia varía entre 0.59 por 100000 habitantes en la provincia de Burgos y 3.38 por 100000 habitantes en Segovia
- En el caso de la supervivencia para los diferentes resultados de la citogenética se tiene que la supervivencia es similar en los grupos con resultados alterados y adversos. Esta supervivencia es menor que en los pacientes que mostraron una citogenética normal.
- En cuanto al ECOG en cada uno de los grupos de edad se ha visto que cuanto mejor es la calidad de vida del paciente mayor es su supervivencia.
- Para los pacientes con 80 años o más, las características que influyen en la supervivencia son la edad, la LDH alterada y el ECOG en el momento del DX, teniendo mayor supervivencia aquellos enfermos más jóvenes con una LDH normal y una mejor calidad de vida.

Por último, hay que añadir que el presente trabajo puede ser una introducción a estudios más relevantes a nivel estadístico con un análisis más exhaustivo, todo ello para servir de apoyo clínico.

Referencias bibliográficas

- [1] SEHH. (2021, Septiembre 1). Nuevos fármacos y terapias avanzadas completarán el arsenal terapéutico frente al mieloma múltiple. Recuperado el 1 de octubre de: https://www.sehh.es/images/stories/recursos/2021/09/01/NdP_D%C3%ADa_Mundial_del_Mieloma_M%C3%BAltiple_2021_okok.pdf
- [2] SEHH. (2019, Septiembre 2). Los hematólogos de España quieren contar con datos poblacionales fiables sobre el mieloma múltiple. Recuperado el 1 de octubre de: https://sehh.es/images/stories/recursos/2019/09/02/NdP_D%C3%ADa_Mundial_del_Mieloma_M%C3%BAltiple_2019.pdf
- [3] Aguilar Franco, C., Báñez García, A., Dávila Valls, J., Escalante Barringón, F., García de Coca, A., García Mateo, A. González de la Calle, V., Labrador Gómez, J., & Serra Toral, F. (2020). *Hematogúa mieloma*. GAMMCYL.
- [4] Oken, M.M., Creech, R.H., Tormey, D.C., Horton, J., Davis, T.E., McFadden, E.T., Carbone, P.P. (1982): *Toxicity And Response Criteria Of The Eastern Cooperative Oncology Group*. Am J Clin Oncol 5:649-655.
- [5] R Core Team (2022). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical
- [6] Fernández de Larrea Rodríguez, C., & García Barriga, G. (2018, Febrero 20). *Signos y síntomas del mieloma múltiple*. Recuperado el 15 de septiembre de 2021 de: <https://www.clinicbarcelona.org/asistencia/enfermedades/mieloma-multiple/signos-y-sintomas>
- [7] Fernández de Larrea Rodríguez, C., & García Barriga, G. (2018, Febrero 20). *Causas del mieloma múltiple*. Recuperado el 15 de septiembre de 2021 de: <https://www.clinicbarcelona.org/asistencia/enfermedades/mieloma-multiple/causas-y-factores-de-riesgo>
- [8] Mantel N & Haenszel W. (1959). *Statistical aspects of the analysis of data from retrospective studies of disease*. Journal of the National Cancer Institute, 22(4), 719–748.
- [9] Lee ET, Wang JW (2003). *Statistical Methods for Survival Data Analysis*. New Jersey: John Wiley&Sons Inc.
- [10] Klein JP, Rizzo JD, Zhang MJ, Keiding N (2001). *Statistical methods for the analysis and presentation of the results of bone marrow transplants. Part I: Unadjusted analysis*. Bone Marrow Transplantation, 28, pp. 909–915.
- [11] Prentice RL, Marek P (1979). *A qualitative discrepancy between censored data rank tests*. Biometrics, 35 (4), pp. 861–867.
- [12] Kleinbaum DG, Klein M (2005). *Survival Analysis a Self-Learning Text*. New York: Springer.

- [13] Wang R, Lagakos SW, Gray RJ (2010). *Testing and interval estimation for two-sample survival comparisons with small sample sizes and unequal censoring*. *Biostatistics*, 11 (4), pp. 676–692.
- [14] Cox DR (1975). *Partial likelihood*. *Biometrika*, 62(2), 269-276
- [15] Karadeniz PG, Ercan I (2017). *Examining tests for comparing survival curves with right censored data*. *Statistics in Transition*, 18(2), 311-28.
- [16] Kassambara A, Kosinski M, Biecek P (2021). *survminer: Drawing Survival Curves using 'ggplot2'*. R package version 0.4.9. <https://CRAN.R-project.org/package=survminer>
- [17] Berenson, J. R. (2019, Septiembre). *Mieloma Múltiple*. MSD Manuals. <https://www.msdmanuals.com/es-es/professional/hematolog%C3%ADa-y-oncolog%C3%ADa/trastornos-de-las-c%C3%A9lulas-plasm%C3%A1ticas/mieloma-m%C3%BAltiples>
- [18] Hosmer, D. W., Lemeshow, S., & May, S. (2008). *Applied Survival Analysis*. Wiley-Interscience.
- [19] Klein, J. P., & Moeschberger, M. L. (2003). *Survival Analysis*. Springer.
- [20] Ventura, L., & Racugno, W. (2017). *Biostatística. Casi di studio in R*. Egea.
- [21] Martínez, C., Ramírez, G. & Vásquez, M. (2011, Mayo 31), *Pruebas estadísticas para comparar curvas de supervivencia*. Universidad de Carabobo.
- [22] Aznar Gimeno, R. (2015). *Métodos estocásticos en medicina: Análisis de supervivencia*. [Trabajo fin de grado. Universidad de Zaragoza].

Anexos

Anexo 1. Código de R para el estudio de simulación

```
library(survminer)
library(survival)

#####
#### Funcion que genera Los datos
## Argumentos,
# n.obs: nº de observaciones por grupo
# distrib: puede ser "weibull", "lognormal", "normalinv", "exp"
# p.shape: valor del parametro de forma
# p.scale: valor del parametro de escala
# pr: probabilidad de la binomial para generar censuras
f.generate.data <- function(n.obs, distrib=c("weibull", "lognormal", "normalinv", "exp"),
                           p.shape=1, p.scale=1, pr=0.5){“

# evaluar La eleccion de La distribucion
distrib <- match.arg(distrib)

# generar el tiempo de seguimiento
if(distrib=="weibull")
  time<-rweibull(n=n.obs*2, shape=p.shape, scale = p.scale)

if(distrib=="lognormal")
  time<-rlnorm(n=n.obs*2, meanlog=p.shape, sdlog = p.scale)

if(distrib=="exp")
  time<-rexp(n=n.obs*2, rate=p.scale)

if(distrib=="normalinv")
  time<-statmod::rinvgauss(n=n.obs*2, mean=p.shape, dispersion=p.scale)

# generar grupo
gr <- sort(rep(c(1,2),n.obs))

# generar censuras
cens <- rbinom(n.obs*2,size=1,prob=pr)

# data
data <- data.frame(time=time,cens=cens,gr=gr)

return(data)

}

#####
```

```

# nivel de significacion nominal
alpha.p <- 0.05
# número de simulaciones
n.simulations <- 1000

set.seed(56874)

## ejemplo de simulacion
distrib <- "weibull"
p.shape <- 3
p.scale <- 3.5
pr <- 0.5

distrib<-"lognormal"
p.shape<-0
p.scale<-3
pr<- 0.5

distrib<-"exp"
p.shape<-0
p.scale<-1.5
pr<- 0.5

distrib<-"normalinv"
p.shape<-0.5
p.scale<-3
pr<- 0.5

# numero de observaciones por grupo en cada simulacion: 30, 50, 100, 200
NN.obs<-c(30,50,100,200)

ErrorI<-NULL
for(n.obs in NN.obs){
  # generar los datos
  dat<-lapply(1:n.simulations,function(k) f.generate.data (n.obs, distrib,
  p.shape=p.shape
, p.scale=p.scale, pr=pr))
  # resultados de los contrastes en cada simulacion
  typeI.error.lr<-sapply(1:n.simulations,function(k)
  pairwise_survdiff(Surv(time = time, event = cens) ~ gr, data=dat[[
k]],p.adjust.method="none")$p.value)
  typeI.error.pp<-sapply(1:n.simulations,function(k)
  pairwise_survdiff(Surv(time = time, event = cens) ~ gr, data=dat[[
k]],p.adjust.method="none",rho=1)$p.value)

  # tasa de error tipo I
  ErrorI<-c(ErrorI,mean(typeI.error.lr<=alpha.p), mean(typeI.error.pp<
=alpha.p))
}

ErrorI

```

Anexo 2. Salida de R para comprobar la igualdad de supervivencia entre grupos en la primera eliminación

```
survdiff(Surv(tiempo_supervivencia,censor_supervivencia)~clas,data=datos)

## Call:
## survdiff(formula = Surv(tiempo_supervivencia, censor_supervivencia)
## ~
##      clas, data = datos)
##
##              N Observed Expected (O-E)^2/E (O-E)^2/V
## clas=1 1953      1289   1299.7    0.0874    2.08
## clas=2   77        68    57.3    1.9818    2.08
##
## Chisq= 2.1 on 1 degrees of freedom, p= 0.1

survdiff(Surv(tiempo_supervivencia,censor_supervivencia)~clas,data=datos,rho=1)

## Call:
## survdiff(formula = Surv(tiempo_supervivencia, censor_supervivencia)
## ~
##      clas, data = datos, rho = 1)
##
##              N Observed Expected (O-E)^2/E (O-E)^2/V
## clas=1 1953      848.3   852.8    0.0238    0.853
## clas=2   77       39.8    35.3    0.5756    0.853
##
## Chisq= 0.9 on 1 degrees of freedom, p= 0.4
```

Anexo 3. Salida de R para comprobar la igualdad de supervivencia entre grupos en la segunda eliminación

```
survdiff(Surv(tiempo_supervivencia,censor_supervivencia)~clas,data=datos)

## Call:
## survdiff(formula = Surv(tiempo_supervivencia, censor_supervivencia)
~
##      clas, data = datos)
##
##              N Observed Expected (O-E)^2/E (O-E)^2/V
## clas=1 1174         764      758   0.0513   0.126
## clas=2  779         525      531   0.0732   0.126
##
## Chisq= 0.1  on 1 degrees of freedom, p= 0.7

survdiff(Surv(tiempo_supervivencia,censor_supervivencia)~clas,data=datos,rho=1)

## Call:
## survdiff(formula = Surv(tiempo_supervivencia, censor_supervivencia)
~
##      clas, data = datos, rho = 1)
##
##              N Observed Expected (O-E)^2/E (O-E)^2/V
## clas=1 1174         507      507  8.25e-06  2.84e-05
## clas=2  779         343      342  1.22e-05  2.84e-05
##
## Chisq= 0  on 1 degrees of freedom, p= 1
```

Anexo 4. Salida de R para el modelo de Cox con el algoritmo stepwise

```
## # Initial Model:
## Call:
## coxph(formula = formula, data = data, method = "efron")
##
## n= 277, number of events= 219
##
##           coef exp(coef) se(coef)      z Pr(>|z|)
## LDH.alterada 0.6288    1.8754  0.1371 4.588 4.48e-06 ***
## ---
## Signif. codes:  0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1
##
##           exp(coef) exp(-coef) lower .95 upper .95
## LDH.alterada      1.875      0.5332      1.434      2.453
##
## Concordance= 0.576 (se = 0.018 )
## Likelihood ratio test= 20.65  on 1 df,   p=6e-06
## Wald test              = 21.05  on 1 df,   p=4e-06
## Score (logrank) test = 21.72  on 1 df,   p=3e-06
##
## # -----
##
## ### iter num = 1, Forward Selection by LR Test: + edad_diag
## Call:
## coxph(formula = Surv(tiempo_supervivencia, censor_supervivencia) ~
##       LDH.alterada + edad_diag, data = data, method = "efron")
##
## n= 277, number of events= 219
##
##           coef exp(coef) se(coef)      z Pr(>|z|)
## LDH.alterada 0.65192    1.91922  0.13740 4.745 2.09e-06 ***
## edad_diag    0.10809    1.11415  0.02292 4.716 2.40e-06 ***
## ---
## Signif. codes:  0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1
##
##           exp(coef) exp(-coef) lower .95 upper .95
## LDH.alterada      1.919      0.5210      1.466      2.512
## edad_diag         1.114      0.8975      1.065      1.165
##
## Concordance= 0.621 (se = 0.02 )
## Likelihood ratio test= 41.32  on 2 df,   p=1e-09
## Wald test              = 42.45  on 2 df,   p=6e-10
## Score (logrank) test = 43.47  on 2 df,   p=4e-10
##
## ----- Variance Inflating Factor (VIF) -----
## Multicollinearity Problem: Variance Inflating Factor (VIF) is bigger
## than 10 (Continuous Variable) or is bigger than 2.5 (Categorical Variable)
## LDH.alterada      edad_diag
##           1.00014      1.00014
## # -----
```

```

## ### iter num = 2, Forward Selection by LR Test: + ecog2
## Call:
## coxph(formula = Surv(tiempo_supervivencia, censor_supervivencia) ~
##       LDH.alterada + edad_diag + ecog2, data = data, method = "efron"
## )
##
## n= 277, number of events= 219
##
##           coef exp(coef) se(coef)      z Pr(>|z|)
## LDH.alterada 0.60137  1.82461  0.13860  4.339 1.43e-05 ***
## edad_diag    0.10947  1.11569  0.02315  4.729 2.25e-06 ***
## ecog2        0.38835  1.47454  0.15003  2.589 0.00964 **
## ---
## Signif. codes:  0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1
##
##           exp(coef) exp(-coef) lower .95 upper .95
## LDH.alterada      1.825      0.5481      1.391      2.394
## edad_diag         1.116      0.8963      1.066      1.167
## ecog2             1.475      0.6782      1.099      1.979
##
## Concordance= 0.631 (se = 0.02 )
## Likelihood ratio test= 48.33 on 3 df,  p=2e-10
## Wald test              = 48.61 on 3 df,  p=2e-10
## Score (logrank) test = 49.96 on 3 df,  p=8e-11
##
## ----- Variance Inflating Factor (VIF) -----
## Multicollinearity Problem: Variance Inflating Factor (VIF) is bigger
## than 10 (Continuous Variable) or is bigger than 2.5 (Categorical Variable)
## LDH.alterada      edad_diag          ecog2
##      1.002661      1.000287      1.002778
## # =====
## =====
## *** Stepwise Final Model (in.lr.test: sle = 0.15; out.lr.test: sls
## = 0.15; variable selection restrict in vif = 999):
## Call:
## coxph(formula = Surv(tiempo_supervivencia, censor_supervivencia) ~
##       LDH.alterada + edad_diag + ecog2, data = data, method = "efron"
## )
##
## n= 277, number of events= 219
##
##           coef exp(coef) se(coef)      z Pr(>|z|)
## LDH.alterada 0.60137  1.82461  0.13860  4.339 1.43e-05 ***
## edad_diag    0.10947  1.11569  0.02315  4.729 2.25e-06 ***
## ecog2        0.38835  1.47454  0.15003  2.589 0.00964 **
## ---
## Signif. codes:  0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1
##
##           exp(coef) exp(-coef) lower .95 upper .95
## LDH.alterada      1.825      0.5481      1.391      2.394
## edad_diag         1.116      0.8963      1.066      1.167
## ecog2             1.475      0.6782      1.099      1.979
##

```

```
## Concordance= 0.631 (se = 0.02 )
## Likelihood ratio test= 48.33 on 3 df, p=2e-10
## Wald test = 48.61 on 3 df, p=2e-10
## Score (logrank) test = 49.96 on 3 df, p=8e-11
##
## ----- Variance Inflating Factor (VIF) -----
## Multicollinearity Problem: Variance Inflating Factor (VIF) is bigger than 10 (Continuous Variable) or is bigger than 2.5 (Categorical Variable)
## LDH.alterada edad_diag ecog2
## 1.002661 1.000287 1.002778
```