



저작자표시-비영리-변경금지 2.0 대한민국

이용자는 아래의 조건을 따르는 경우에 한하여 자유롭게

- 이 저작물을 복제, 배포, 전송, 전시, 공연 및 방송할 수 있습니다.

다음과 같은 조건을 따라야 합니다:



저작자표시. 귀하는 원저작자를 표시하여야 합니다.



비영리. 귀하는 이 저작물을 영리 목적으로 이용할 수 없습니다.



변경금지. 귀하는 이 저작물을 개작, 변형 또는 가공할 수 없습니다.

- 귀하는, 이 저작물의 재이용이나 배포의 경우, 이 저작물에 적용된 이용허락조건을 명확하게 나타내어야 합니다.
- 저작권자로부터 별도의 허가를 받으면 이러한 조건들은 적용되지 않습니다.

저작권법에 따른 이용자의 권리는 위의 내용에 의하여 영향을 받지 않습니다.

이것은 [이용허락규약\(Legal Code\)](#)을 이해하기 쉽게 요약한 것입니다.

[Disclaimer](#)

Growth Modulation Index의 추정에 대한
연구 : 잠재적 변수와 AFT 모델의 적용

연세대학교 대학원
의학전산통계학협동과정
의학통계학전공
박 세 정

Growth Modulation Index의 추정에 대한
연구 : 잠재적 변수와 AFT 모델의 적용

지도 남 정 모 교수

이 논문을 석사 학위논문으로 제출함

2016년 6월 일

연세대학교 대학원

의학전산통계학협동과정

의학통계학전공

박 세 정

박세정의 석사 학위논문을 인준함

심사위원 남 정 모 인

심사위원 정 인 경 인

심사위원 김 윤 남 인

연세대학교 대학원

2016년 6월 일

차 례

표 차례	iii
그림 차례	iv
국문 요약	v
제 1장 서론	1
1.1 연구 배경 및 목적	1
1.2 연구 내용 및 방법	2
1.3 논문의 구성	3
제 2장 이론적 배경	4
2.1 Growth Modulation Index (GMI)	4
2.2 GMI 추정치의 특성	5
제 3장 제안 방법	7
3.1 잠재적 변수를 이용한 방법	7
3.1.1 Rank Preserving Structural Failure Time 모델	7
3.1.2 잠재적 변수를 이용한 GMI의 추정	8
3.2 가속화 고장시간 모델을 이용한 방법	11
3.2.1 가속화 고장시간 모델	11
3.2.2 가속화 고장시간 모델을 이용한 GMI의 추정	12
제 4장 모의실험	14
4.1 모의실험 설계	14
4.1.1 자료의 생성	14
4.1.2 통계적 분석 방법	16
4.2 모의실험 결과	17
제 5장 결론 및 고찰	31
참고문헌	33

영문 요약..... 36

표 차 례

표 1. PFS_1 의 중도절단 비율, $True\ GMI$, τ 에 따른 중도절단 시간 C_1	15
표 2. 1000번의 모의실험을 통한 각 방법의 추정치 비교 ($n = 100, True\ GMI = 1.0, \tau = 0.1$).....	19
표 3. 1000번의 모의실험을 통한 각 방법의 추정치 비교 ($n = 100, True\ GMI = 1.0, \tau = 0.4$).....	20
표 4. 1000번의 모의실험을 통한 각 방법의 추정치 비교 ($n = 100, True\ GMI = 1.0, \tau = 0.7$).....	21
표 5. 1000번의 모의실험을 통한 각 방법의 추정치 비교 ($n = 100, True\ GMI = 1.33, \tau = 0.1$).....	22
표 6. 1000번의 모의실험을 통한 각 방법의 추정치 비교 ($n = 100, True\ GMI = 1.33, \tau = 0.4$).....	23
표 7. 1000번의 모의실험을 통한 각 방법의 추정치 비교 ($n = 100, True\ GMI = 1.33, \tau = 0.7$).....	24
표 8. 1000번의 모의실험을 통한 각 방법의 추정치 비교 ($n = 100, True\ GMI = 0.67, \tau = 0.1$).....	25
표 9. 1000번의 모의실험을 통한 각 방법의 추정치 비교 ($n = 100, True\ GMI = 0.67, \tau = 0.4$).....	26
표 10. 1000번의 모의실험을 통한 각 방법의 추정치 비교 ($n = 100, True\ GMI = 0.67, \tau = 0.7$).....	27

그 립 차 례

그림 1. 중도절단 비율에 따른 GMI_2^* 의 Kaplan-Meier 곡선 ($n = 100000, True\ GMI = 1.0, \tau = 0.1$)	28
그림 2. 중도절단 비율에 따른 GMI_2^* 의 Kaplan-Meier 곡선 ($n = 100000, True\ GMI = 1.0, \tau = 0.4$)	28
그림 3. 중도절단 비율에 따른 GMI_2^* 의 Kaplan-Meier 곡선 ($n = 100000, True\ GMI = 1.0, \tau = 0.7$)	28
그림 4. 중도절단 비율에 따른 GMI_2^* 의 Kaplan-Meier 곡선 ($n = 100000, True\ GMI = 1.33, \tau = 0.1$)	29
그림 5. 중도절단 비율에 따른 GMI_2^* 의 Kaplan-Meier 곡선 ($n = 100000, True\ GMI = 1.33, \tau = 0.4$)	29
그림 6. 중도절단 비율에 따른 GMI_2^* 의 Kaplan-Meier 곡선 ($n = 100000, True\ GMI = 1.33, \tau = 0.7$)	29
그림 7. 중도절단 비율에 따른 GMI_2^* 의 Kaplan-Meier 곡선 ($n = 100000, True\ GMI = 0.67, \tau = 0.1$)	30
그림 8. 중도절단 비율에 따른 GMI_2^* 의 Kaplan-Meier 곡선 ($n = 100000, True\ GMI = 0.67, \tau = 0.4$)	30
그림 9. 중도절단 비율에 따른 GMI_2^* 의 Kaplan-Meier 곡선 ($n = 100000, True\ GMI = 0.67, \tau = 0.7$)	30

국 문 요 약

Growth Modulation Index의 추정에 대한 연구 : 잠재적 변수와 AFT 모델의 적용

항암제 2상 임상시험에서 1차 유효성 평가변수는 주로 종양 반응률을 이용하지만, 임상연구에서 기대하는 성과는 질병 진행을 지연시키는 것이므로 최근에는 종양 반응률보다는 전체 생존기간(Overall Survival, OS), 무진행 생존기간(Progression Free Survival, PFS)과 같은 생존 시간을 유효성 평가변수로 더 선호한다(Mick and J.Carroll, 2000). 하지만 PFS의 경우 임상시험 간 존재하는 높은 변동성은 예후인자들에 대한 보정에도 불구하고 그대로 존재하기 때문에 단일군 시험이나 제 3상 임상시험에서 PFS를 1차 유효성 평가변수로 사용하는 것에 어려움이 있다. 이에 첫 번째 항암치료를 받은 후 악화 또는 재발이 일어날 때까지의 시간인 PFS_1 과 두 번째 항암치료를 받은 후 악화 또는 재발이 일어날 때까지의 시간인 PFS_2 의 비율로 정의되는 growth modulation index(GMI)를 제안한 바 있다(Von Hoff 1998). GMI는 동일 개인 내의 반복된 PFS 값을 비교한다는 점에서 위약군과 관련된 윤리적인 문제에서 벗어날 수 있고 환자 간 변동성을 제거할 수 있다는 특징이 있다. 하지만 기존 GMI 추정치는 PFS_1 이 모두 관측되었다는 전제하에 PFS_2 의 중도절단 여부만 고려하는 방법이다. 따라서 PFS_1 이 중도절단된 자료는 분석에서 제외되므로 이로 인한 바이어스가 존재 할 수 있다.

본 연구에서는 Robins와 Tsiatis (1991)가 제안한 Rank Preserving Structural Failure Time(RPSFT) 모델을 기반으로 한 잠재적 변수(latent variable)를 이용한 방법과 가속화 고장시간(Accelerated Failure Time, AFT) 모델을 이용한 방법으로 PFS_1 이 중도절단된 자료도 포함하여 추정할 수 있는

방법을 제안하였다. 다양한 중도절단 비율, 위험비(hazard ratio), 상관계수 하에서 모의실험을 통해 기존의 방법과 새로운 방법의 추정 값과 바이어스를 비교 평가해 보고자 한다.

모의실험 결과를 통해 본 논문에서 제안한 잠재적 변수와 AFT 모델을 이용한 두 가지 새로운 GMI 추정치가 기존 Kaplan-Meier로 추정한 GMI에 비해 바이어스와 평균제곱오차(Mean Square Error, MSE)의 크기가 작은 것을 확인하였다.

이를 통해 GMI 추정 시 PFS_1 의 중도절단 여부를 고려할 경우 잠재적 변수를 이용한 방법과 AFT 모델을 이용한 방법으로 추정하는 것이 바이어스의 크기를 줄이고 정확도를 높일 수 있는 방법이 될 것으로 기대된다.

핵심되는 말 : Growth Modulation Index, RPSFT 모델, 잠재적 변수,
가속화 고장시간 모델

제 1장 서론

1.1 연구 배경 및 목적

항암제 2상 임상시험은 새로운 치료제에 대한 스크리닝 단계로 새로운 항암제나 기존 약제의 조합에 대한 효능(efficacy)과 독성(toxicity)에 대한 평가가 주목적이며, 임상시험을 통해 증명된 효능은 새로운 치료제의 향후 연구여부를 결정하는 역할을 한다. 세포독성 물질인 항암제는 몸속에 존재하는 암세포를 죽이거나 새로운 암세포의 증식을 방해하는 작용을 하며, 항암제의 효과는 종양의 크기를 줄어든게 하거나 근절시키는 정도로 결정된다. 2상 임상시험에서 1차 유효성 평가변수는 주로 종양 반응률(response rate), 전체 생존기간(Overall Survival, OS), 무진행 생존기간(Progression Free Survival, PFS)이다. 종양이 50% 이상 줄어든 환자들의 비율로 정의되는 종양 반응률은 몇 사이클의 치료 후에 평가되기 때문에 이러한 임상 시험의 결과는 임상시험에 참여한 환자 중 마지막으로 치료를 받은 환자의 치료가 끝난 후 평가될 수 있고, 이러한 이유로 인하여 임상시험의 결과를 평가하는 것은 수개월 이상이 소요된다. 하지만 질병 진행의 지체가 임상연구의 기대되는 성과이기 때문에 종양 반응률 보다는 OS, PFS와 같은 생존시간을 유효성 평가변수로 더 선호한다(Mick and J. Carroll, 2000). OS의 경우 임상시험 간(between-trial) 변동성에 대해 성별, 수행 능력, 기저질환의 여부 등의 예후인자들로 설명이 가능하지만, PFS의 경우 임상시험 간 존재하는 높은 변동성은 위와 같은 예후인자들에 대한 보정에도 불구하고 그대로 존재한다. 따라서 단일군 시험이나 제 3상 임상시험에서 PFS를 1차 유효성 평가변수로 사용하는 것은 제한적일 수 있다. 또한 난치성 암(refractory cancer)의 경우 2차 항암치료에 대해 합의된 기준(consensual standard)이 없고 위약군(placebo) 사용에 대한 윤리적인 문

제가 임상시험 시 항상 제기될 수 있기 때문에 OS나 PFS를 위와 같은 임상 시험에서 적절한 기준(eligibility criteria)으로 보기 어렵다(Kovalchik, Mietlowski 2011, N.Penel, G.D.Demetri 2013).

이에 첫 번째 항암치료를 받은 후 재발이 일어날 때까지의 시간인 PFS_1 과 두 번째 항암치료를 받은 후 재발이 일어날 때까지의 시간인 PFS_2 의 비율로 정의되는 growth modulation index(GMI)가 제시되었다(Von Hoff 1998). 항암 치료의 효과가 좋을 경우 PFS는 길어지는 경향이 있다. 따라서 GMI가 1.0인 경우 두 항암제의 효과는 다르지 않다고 할 수 있고, 1보다 큰 경우 두 번째 항암제가 첫 번째 항암제에 비해 치료에 더 효과적이라고 볼 수 있으며 조금 더 보수적인 연구에서는 1.33을 기준으로 한다. GMI는 동일 개인내의 PFS 값을 비교한다는 점에서 위약군과 관련된 윤리적인 문제에서 벗어날 수 있고 환자 간 변동성(between-patient variability)을 제거할 수 있다는 특징이 있다. 또한 사전에 발생된 난치성 암 관련 2상 임상시험에서 유효성 평가변수로 사용할 수 있다(Kovalchik, Mietlowski 2011).

하지만 상기 연구 방법은 PFS_1 은 모두 관측되었다는 전제하에 PFS_2 의 중도절단 여부만 고려하는 방법이다. 따라서 PFS_1 의 중도절단 여부에 의해 바이어스가 발생 할 수 있다. 그러므로 본 연구에서는 PFS_1 과 PFS_2 의 중도절단 여부를 모두 고려하여 기존의 GMI 추정치의 바이어스의 크기를 알아보고 바이어스를 제거할 수 있는 새로운 GMI를 추정하는 방법을 제안한다.

1.2 연구 내용 및 방법

본 연구에서는 Robins와 Tsiatis (1991)가 제안한 Rank Preserving Structural Failure Time(RPSFT) 모델을 기반으로 한 잠재적 변수(latent variable)를 이용한 방법과 가속화 고장시간(Accelerated Failure Time, AFT)

모델을 이용한 방법으로 GMI를 새롭게 추정하고자 한다. 기존 방법은 중도절단 없이 사전에 관측된 PFS_1 만을 이용하여 Kaplan-Meier, Midrank, 모수적 방법으로 GMI를 추정하였으므로(Kovalchik, Mietlowski 2011), PFS_1 의 중도절단에 따른 바이어스 문제를 해결하지 못한다. 또한 실제 임상자료의 경우 PFS_1 의 중도절단이 빈번하게 발생해 새로운 추정방법이 더 적합하므로 다양한 중도절단 비율, 위험비(hazard ratio), 상관계수 하에서 모의실험을 통해 기존의 방법과 새로운 방법의 추정 값과 바이어스를 비교 평가하고자 한다.

1.3 논문의 구성

제 1장에서는 연구의 배경 및 목적과 연구 내용 및 방법을 소개한다. 제 2장에서는 본 연구의 이론적 배경이 되는 GMI의 정의와 이론적 배경 및 분포에 대해 살펴본다. 제 3장에서는 RPSFT 모델과 AFT 모델의 이론적 배경에 대해 살펴보고 RPSFT 모델을 바탕으로 한 잠재적 변수를 이용한 방법과 AFT 모델을 이용한 방법으로 GMI를 추정하는 방법을 새롭게 제안한다. 제 4장에서는 모의실험을 통해 새로운 방법으로 추정한 GMI의 값을 기존 방법과 다양한 상황에서 비교·평가한다. 마지막으로 제 5장에서는 결론 및 고찰을 제시한다.

제 2장 이론적 배경

2.1 Growth Modulation Index (GMI)

Von Hoff(1998)가 제안한 growth modulation index(GMI)란 짝지어진 생존 자료를 기반으로 하는 intra-patient간 무진행 생존기간(Progression Free Survival, PFS)를 비교하는 지수로서, 연이은 재발을 관측할 수 있는 난치성 암 임상시험에서 유효성 평가변수로 사용할 수 있다. 또한 GMI는 단일 치료군 디자인으로써 약제의 효능평가 초기단계에 유용하며 환자 자신의 PFS를 대조군으로 이용하기 때문에 난치성 암 임상시험 시 제기될 수 있는 윤리적 문제로부터 자유롭다. 첫 번째 항암치료를 받은 후 재발이 일어날 때까지의 시간인 PFS_1 과 두 번째 항암치료를 받은 후 재발이 일어날 때까지의 시간인 PFS_2 의 비율로 정의되며, i 번째 관측대상의 GMI는 다음과 같이 표현된다 ($i = 1, 2, \dots, n$).

$$GMI_i = \frac{PFS_{2i}}{PFS_{1i}}$$

각 관측대상의 과거 대조군 값으로 사용하는 PFS_{1i} 의 경우 항상 관측되어야 한다. 하지만 PFS_{2i} 의 경우 중도절단 시간 C_i 에서 우중도절단(right-censored)될 수 있다. 즉,

$$PFS_{1i} + PFS_{2i} < C_i$$

인 경우 우중도절단되며 연구의 편의상 C_i 는 행정적인 중도절단만 가정한다.

2.2 GMI 추정치의 특성

Kovalchik와 Mietlowski는 기존 GMI 추정치가 가지고 있는 특성을 연구하였다(Kovalchik, Mietlowski 2011). 각 대상이 가지고 있는 두 개의 PFS를 모형화 시키기 위해 프레일티(frailty)를 이용하여 모형화 하였다. 프레일티 γ_i 는 서로 독립이며 평균이 1이고 분산이 α 인 감마분포(Gamma distribution)를 따른다고 가정한다. 즉,

$$\gamma_i \sim \Gamma\left(\frac{1}{\alpha}, \alpha\right).$$

여기서 α 는 동일한 관측대상으로부터 얻어진 PFS간의 상관관계 정도를 나타내는 켄달의 타우(Kendall's τ)로 다음과 같이 표현된다.

$$\text{Kendall's } \tau = \frac{1}{1+2\alpha}$$

각 관측대상의 감마 프레일티 γ_i 가 주어졌을 때, PFS_1 과 PFS_2 는 형태모수(shape parameter)가 θ 인 주변 조건부(marginal conditional) 웨이블 분포(Weibull distribution)를 가정한다. 즉,

$$PFS_1 \sim Weibull(\lambda_1\gamma, \theta),$$

$$PFS_2 \sim Weibull(\lambda_2\gamma, \theta).$$

위의 가정하에서 GMI는 로그-로지스틱(Log-logistic) 분포를 따르며 중앙값

(median)은 $\frac{\lambda_1}{\lambda_2}$ 로 위험비(hazard ratio)와 동일하며 즉, *True GMI*로 표현할 수 있다(Owen 2000, Kovalchik, Mietlowski 2011).

2차 항암치료의 효과가 1차 항암치료의 효과보다 좋을수록 GMI 값은 1보다 커지게 되고, 조금 더 보수적인 연구에서는 GMI 값의 기준으로 1.33을 고려한다. 임상적으로는 GMI가 1.33보다 큰 환자들의 분율이 일정기준 이상이면 2차 항암치료제의 효과가 1차 항암치료제의 효과에 비해 더 우수하다고 판단 할 수도 있다.

하지만 GMI는 PFS_1 과 PFS_2 의 상관성이 높은 경우에만 유효성 평가변수로의 사용이 유용하다는 점과 사전에 상관관계에 대한 정보가 필요하며 적절한 임계값(threshold)을 정하기 어렵다는 제한점이 있다. 따라서 잠재적인 유용성에도 불구하고 실제 2상 임상시험에서 1차 유효성평가변수로는 많이 사용하지 않는다(Kovalchik, Mietlowski 2011)

제 3장 제안 방법

3.1 잠재적 변수(latent variable)을 이용한 방법

3.1.1 Rank Preserving Structural Failure Time 모델

Robins과 Tsiatis(1991)가 제안한 Rank Preserving Structural Failure Time(RPSFT) 모델은 치료군의 인과관계를 밝히기 위해 제안된 방법이다. 만약 대조군에 배정된 환자가 악화 또는 재발(progression)된 시점에서 실험군 약으로 치료를 변경한 경우, 최종 관측된 전체 생존기간(Overall Survival, OS)은 실험군으로 인한 효과가 포함되어 있다. 따라서 만약 이 환자가 실험군으로 치료받지 않았다는 가정(counterfactual)에서의 잠재적 OS를 다음과 같이 생각할 수 있다

$$T_i = T_i^{off} + T_i^{on}.$$

여기서 T_i 는 i 번째 대상의 관측된 OS로서 대조약을 치료받으면서 악화되어 치료가 변경되기까지의 기간(T_i^{off})과 치료가 변경된 시점부터 사망 또는 중도 절단 시점까지의 시간(T_i^{on})의 합으로 정의할 수 있다. 잠재적 전체 생존기간 (U_i)는 다음과 같이 모형화 할 수 있다

$$U_i = T_i^{off} + \exp(\psi)T_i^{on}.$$

여기서 ψ 는 가속화 요인(acceleration factor)이다. 따라서 가속화 요인 ψ 가 1보다 작다는 것은 새로운 치료약 즉, 새로운 항암제의 효과가 우수하다는 것을 의미한다. 가속화 요인 ψ 의 추정은, 만약 두 군의 배정이 무작위하게 이루어졌다면 다음과 같이 grid searching을 통해 할 수 있다. 즉, 일정 범위에서 ψ^* 를 선택하면 잠재적 변수(latent variable) U_i 의 값이 주어지므로 로그-랭크(log-rank) 검정을 이용하여 두 군의 잠재적 생존 시간의 차이에 따라 검정을 할 수 있다. 이 때 얻어진 p-value가 최대가 될 수 있는 ψ^* 를 가속화 요인으로 추정한다. 여기서 ψ^* 가 음수일 경우 $\exp(\psi^*)$ 는 1보다 작아져 U_i 의 시간은 줄어들게 된다. 따라서 기존 중도절단 시간 C_i 를 재설정하는 재중도절단(re-censoring) 과정이 필요하다. 중도절단 시간 C_i 를 조정하는 다음과 같은 재중도절단 시간 $C(\psi^*)$ 는 다음과 같이 정의할 수 있다

$$C(\psi^*) = \exp(\psi^*) \times C_i \text{ for } \psi_k < 0 ,$$

$$C(\psi^*) = C_i \text{ for } \psi_k > 0.$$

연구 중인 치료제는 사망할 때까지의 시간을 지속적으로 감소시키고 재발 전과 후 시점에서 모든 환자들에게 동일하다는 것이 RPSFT 모델의 중요 가정이며, 사망이나 악화 또는 재발 같은 사건이 발생할 때까지의 시간이 비례적으로 감소하는 경우인 연구에 해당 모델을 적용하는 것은 생물학적으로도 타당하다고 할 수 있다(Linus Jönsson 2014).

3.1.2 잠재적 변수를 이용한 GMI의 추정

본 연구에서는 RPSFT 모델을 바탕으로 한 잠재적 변수로 GMI를 새롭게

추정하는 방법을 제안한다. 만약 1차 항암치료 후 첫 번째 재발 시점에서 2차 항암치료를 받지 않고 1차 항암치료를 지속하였다고 가정했을 경우, 첫 번째 재발 이후 두 번째 재발이 일어날 때까지의 무진행 생존시간을 PFS_1^* 이라는 가상적인 잠재적 변수로 정의한다.

T 가 PFS_1 과 PFS_2 를 더한 전체 관측시간일 때, U 는 PFS_1 과 PFS_1^* 을 더한 시간이라고 정의하며 i 번째 관측대상의 관측시간 T 와 U 는 다음과 같이 표현할 수 있다

$$T_i = PFS_{1i} + PFS_{2i} ,$$

$$U_i = PFS_{1i} + PFS_{1i}^* = PFS_{1i} + PFS_{2i} \times e^\beta .$$

RPSFT 모델을 바탕으로 하는 방법을 적용하여 추정된 i 번째 관측대상의 새로운 GMI를 GMI_1^* 라고 정의하며 다음과 같이 표현 한다

$$GMI_1^* = \frac{PFS_{2i}}{PFS_{1i}^*} = \frac{1}{e^\beta} .$$

여기서 한 관측대상으로부터 얻어진 PFS_{1i} 와 PFS_{1i}^* 간에는 감마 프레일티 γ_i 만큼의 연관관계가 있다고 가정한다. PFS_{1i} 와 PFS_{1i}^* 을 서로 다른 그룹으로 정의하여 두 그룹을 구분하는 그룹변수를 만들고, Cox 회귀분석 시 그룹변수와 감마 프레일티 항을 넣어 분석한다. 두 그룹간의 차이를 나타내는 그룹변수의 p-value가 가장 큰 값을 가질 때의 특정 범위 내의 가속화 요인 β 값을 grid searching하여 GMI_1^* 를 추정한다. 선택된 β 는 모든 관측대상에서 동일한 값을 가지므로, 추정된 GMI_1^* 역시 모든 관측대상에서 동일한 상수의 값을 가지게

된다.

β 가 양수인 경우 e^β 는 1보다 큰 값을 가지므로 기존 중도절단 시간 C_i 를 그대로 사용 가능하다. 하지만 β 가 음수인 경우 e^β 는 1보다 작은 값을 가지므로 PFS_1^* 는 중도절단 시간 C_i 보다 작아질 수 있어, 재중도절단에 대한 고려가 필요하다. RPSFT 모델의 재중도절단 조정 방법을 적용할 경우, 조정된 i 번째 관측대상 PFS_1^* 는 다음과 같다.

$$PFS_{1i}^* = (e^\beta \times C_i) - PFS_{1i}$$

하지만 상기방법의 경우 PFS_{1i} 가 $e^\beta \times C_i$ 보다 큰 경우 PFS_1^* 가 음수의 값을 가질 수 있으므로 본 연구에서는 재중도절단 조정 방법을 다음과 같이 적용한다. 먼저 PFS_1^* 의 중도절단 여부는 PFS_2 의 중도절단 여부를 그대로 사용하며 PFS_1 이 중도절단 된 경우 PFS_1^* 는 결측치(NA)로 처리한다. 만약 PFS_1 이 중도절단 되지 않고 PFS_2 도 중도절단 되지 않았다면 PFS_1^* 는 다음과 같이 사용한다.

$$PFS_{1i}^* = PFS_{2i} \times e^\beta$$

하지만 PFS_1 이 중도절단 되지 않고 PFS_2 는 중도절단 되었다면 PFS_1^* 의 재중도절단 된 시간은 다음과 같이 표현한다.

$$PFS_{1i}^* = (C_i - PFS_{1i}) \times e^\beta$$

3.2 가속화 고장시간 모델을 이용한 방법

3.2.1 가속화 고장시간 모델

콕스 비례위험(Cox proportional hazards, Cox PH) 모형은 생존 시간에 영향을 미치는 공변량(covariate)들을 찾아내는 분석 방법으로서, 반응변수인 생존 시간과 공변량의 관계가 위험함수(hazard function)를 통해 표현된다는 특징을 가지고 있다. Cox PH 모형은 생존 시간에 대한 기저분포(baseline distribution) 가정을 필요로 하지 않는 준모수(semi-parametric) 방법으로 위험함수와 공변량과의 연관성을 분석할 수 있다. 하지만 위험률의 비는 시간에 의존하지 않고 항상 일정하다는 비례위험에 대한 가정이 만족하지 않으면 문제가 발생할 수 있으며, 추정된 값에 대한 해석이 어렵다는 단점이 존재한다. 이에 생존시간의 분포를 가정하는 가속화 고장시간(Accelerated Failure Time, AFT)모형이 제안되었다. AFT 모형은 모수(parametric) 방법으로 생존시간이 로그 분포(log distribution)를 따른다고 가정하며 다음과 같다(L.J.WEI 1992).

$$\log T = \beta_0 + \beta_1 x_1 + \dots + \beta_q x_q + \sigma W$$

여기서 σW 는 오차항(error term)으로 독립동일 분포(independent and identically distributed) 가정을 따른다. W 는 extreme value로서 $\log T$ 의 분포를 따르게 되며 많이 사용되는 분포로는 지수 분포(Exponential distribution), 웨이블 분포(Weibull distribution), 로그노말 분포(Lognormal distribution), 로그-로지스틱 분포(Log-logistic distribution), 일반화 감마 분포(Generalized gamma distribution)등이 있다. σ 는 데이터에 따라 결정되는 척도(scale)이다 (T.S. Kim 2010).

생존 시간의 경우 중도절단 된 자료를 포함하고 있는 경우가 많아 생존 시

간이 로그 형태로 변환된 AFT 모델은 기존 Cox PH 모형보다 더 광범위하게 활용될 수 있다(WEI, L.J. 1992). AFT 모델은 회귀모델(linear model) 형태로 Cox PH 모형에 비해 해석이 쉽다는 장점이 있다. 하지만 대부분의 생존 시간 자료는 중도절단 여부를 포함하고 있으므로 모수적 분포 가정을 해야 하는 한계점이 존재한다(Lee 2010)

3.2.2 가속화 고장시간 모델을 이용한 GMI의 추정

AFT 모델을 이용하여 다음과 같은 모형을 구축한다.

$$\log(w_{ij}) = \beta_{0j} + \beta_{1j} \log(w_{i1}) I(j=2) + \sigma_j \epsilon_{ij}$$

for $j = 1, 2$, where $\epsilon_{ij} \sim N(0,1)$

여기서 w_{i1} 은 i 번째 관측대상의 첫 번째 관측된 사건 발생까지의 생존 시간을, w_{i2} 는 i 번째 관측대상의 첫 번째 사건 발생부터 두 번째 사건 발생까지의 관측된 갭타임(gap time)을 뜻한다. 즉 w_{ij} 는 i 번째 관측대상의 j 번째 갭타임을 의미한다. I 는 indicator 함수로써 $I(j=2)$ 는 i 번째 관측대상의 두 번째 관측시간이 관측되었을 경우 1의 값을 가지며, 관측되지 않았을 경우 0의 값을 가지게 된다. ϵ_{ij} 는 Extreme value로 평균이 0이고 분산이 1인 정규분포를 따르며 σ 는 데이터의 값에 따라 결정되는 척도이다.

본 연구에서는 로그노말 분포를 따르는 AFT 모델을 이용하여 GMI_2^* 라는 새로운 GMI를 추정한다. i 번째 관측대상의 PFS_{1i} 와 PFS_{2i} 는 각 w_{i1} w_{i2} 와 동일하다고 가정한다. 위의 AFT 모델을 다음과 같이 표현 할 수 있다

$$\log(w_{i1}) = \beta_{01} + \sigma_1 \epsilon_{i1} ,$$

$$\log(w_{i2}) = \beta_{02} + \beta_{12} \log(w_{i1}) + \sigma_2 \epsilon_{i2} .$$

따라서 $\log(w_{i1})$ 와 $\log(w_{i2})$ 의 기댓값은 다음과 같을 때,

$$E[\log(w_{i1})] = \hat{\beta}_{01} ,$$

$$E[\log(w_{i2})] = \hat{\beta}_{02} + \hat{\beta}_{12} \log(w_{i1})$$

기하평균(geometric mean) 방법으로 구한 새로운 GMI_2^* 는 다음과 같이 표현된다.

$$\begin{aligned} GMI_2^* &= \frac{e^{E[\log(w_{i2})]}}{e^{E[\log(w_{i1})]}} = \frac{e^{\hat{\beta}_{02} + \hat{\beta}_{12} \log(w_{i1})}}{e^{\hat{\beta}_{01}}} \\ &= e^{\hat{\beta}_{02} + \hat{\beta}_{12} \log(w_{i1}) - \hat{\beta}_{01}} \end{aligned}$$

위의 AFT 모델을 이용한 방법으로 구한 GMI_2^* 는 잠재적 변수를 이용한 방법으로 구한 GMI_1^* 와는 달리 모든 관측대상이 서로 다른 값을 가지는 특성을 가지고 있다.

제 4장 모의실험

제 4장에서는 제 3장에서 소개한 잠재적변수를 이용하고 AFT 모델을 이용한 본 연구에서 새롭게 제안한 방법에 대해 비교하고자 한다. 두 방법으로 추정된 GMI^* 추정치를 비교하기 위해 다양한 중도절단 비율, 상관관계, hazard ratio(*True GMI*)에 따라 모의실험을 수행하였다.

4.1 모의실험 설계

4.1.1 자료의 생성

다음과 같은 단계로 PFS_{1i} 와 PFS_{2i} 그리고 중도절단 자료를 생성하였다.

[1 단계] i 번째 대상의 프레일티를 평균이 1이고 분산이 α 인 감마분포로부터 γ_i 를 발생하였다.

[2 단계] PFS_1 과 PFS_2 는 다음과 같이 발생하였다. 즉,

$$PFS_{1i} = -\frac{\log(U_i)}{\lambda_1 \gamma_i},$$

$$PFS_{2i} = -\frac{\log(U_i)}{\lambda_2 \gamma_i}.$$

여기서 U_i 는 균등분포(uniform distribution)를 따르는 0과 1사이의 임의의 실수이며, λ_1/λ_2 는 hazard ratio로 *True GMI*와 동일하며 1.0, 1.33, 0.67인 상황에 대해 고려하였다. γ_i 는 감마 프레일티로, 두 PFS간의 상관관계를 나타내는 *Kendall's τ* 는 0.1 0.4 0.7을 고려하였다.

[3 단계] PFS_1 의 중도절단 시간 C_1 은 모의실험 시 고려하는 모든 모수에 대하여 10만개의 생존 시간을 생성한 후 95th, 90th, 80th 퍼센타일(percentile)에 해당하는 값으로 경험적(empirical)으로 정의하였다. 중도절단 비율은 5%, 10%, 20% 총 3가지 상황을 고려하였다. PFS_2 의 중도절단 시간 C_2 는 생성된 PFS_1 과 PFS_2 를 더한 기간이 C_1 의 k 배가 되는 시점과 무한대(∞)가 되는 시점으로 설정하였으며 k 는 1.5와 3을 고려하였다. 즉, 정의한 PFS_1 의 중도절단 비율에 따른 중도절단 시간은 다음과 같다.

표 1. PFS_1 의 중도절단 비율, *True GMI*, τ 에 따른 중도절단 시간 C_1

<i>True GMI</i>	τ	Right-censored rate(%)		
		5	10	20
1	0.1	3.5283	2.6006	1.7487
	0.4	5.7917	3.7802	2.2615
	0.7	10.0741	5.7219	2.9967
1.33	0.1	3.5029	2.5951	1.7471
	0.4	5.7760	3.8007	2.2684
	0.7	10.2236	5.7803	3.0104
0.67	0.1	3.5189	2.6088	1.7646
	0.4	5.7764	3.7967	2.2537
	0.7	10.0763	5.7079	2.9525

4.1.2 통계적 분석 방법

생성된 생존시간과 중도절단 시간을 이용하여 잠재적 변수를 이용한 방법과 AFT 모델을 이용한 방법의 성능을 1000번 반복 수행을 통해 비교한다. 잠재적 변수를 이용한 방법의 경우 모든 관측대상에서 동일한 값을 가지므로, 1000번 추정된 GMI_1^* 의 평균값을 구한다. AFT 모델을 이용한 방법의 경우 GMI_2^* 는 모든 관측대상에서 서로 다른 값을 가지게 된다. 따라서 모든 관측대상에서 추정된 GMI_2^* 를 바탕으로 Kaplan-Meier 방법을 통해 GMI_2^* 의 중앙값 (median)을 구하고, 1000번 추정한 GMI_2^* 의 중앙값의 평균값을 구한다. 또한 기존 Kaplan-Meier 방법으로 추정한 GMI와 비교하여 중도절단 비율에 따른 바이어스와 평균제곱오차(Mean Square Error, MSE)의 경향을 살펴보고자 한다. 실제 암 2상 임상시험에서는 많은 환자 자료가 얻어지는 경우가 적기 때문에 표본의 크기는 100으로 제한하였다. 또한 AFT 모델을 이용한 방법으로 추정 시, 10만개의 자료를 생성하여 Graphical한 방법으로 Kaplan-Meier 그래프를 통해 PFS_1 의 중도절단 비율에 따른 GMI_2^* 추정치의 변화를 비교 평가한다. 모의실험에서 사용한 모든 분석은 R 프로그램 3.2.3 버전을 사용하여 분석하며 survival과 reshape 패키지를 사용한다.

4.2 모의실험 결과

표 2부터 표 4는 *True GMI*를 1.0으로 설정하였을 때의 모의실험 결과이다. 각각 *Kendall's τ* 값이 0.1, 0.4, 0.7이 되도록 설정했고 표본 수는 100으로 설정하였다. 각 *Kendall's τ* 값마다 기존 Kaplan-Meier 방법, 잠재적 변수를 이용한 방법, AFT 모델을 이용한 방법으로 추정된 GMI의 추정치와 바이어스 그리고 MSE의 크기를 비교하였다. 먼저 *Kendall's τ* =0.1인 표2의 결과를 확인해 보면 기존 방법이 가장 추정치의 바이어스와 MSE가 크고 불안정한 것을 확인할 수 있으며 중도절단 비율에 크게 영향을 받는 것으로 나타났다. 반면에 본 연구에서 새롭게 제안한 잠재적 변수를 이용한 방법 그리고 AFT 모델을 이용한 방법의 경우, 두 방법 모두 기존 방법에 비해 중도절단 비율에 따른 바이어스와 MSE가 더 작았다. 특히 잠재적 변수를 이용한 방법의 경우 3가지 방법 중에 가장 안정적으로 추정이 되었으며 중도절단 비율에 크게 영향을 받지 않는 것으로 나타났다. 표 3과 표 4는 *Kendall's τ* 가 0.4와 0.7일 때의 모의실험 결과로 표 2의 모의실험 결과의 경향과 비슷하였다.

표 5부터 표 7은 *True GMI*이 1.33인 경우로 각 *Kendall's τ* 값이 0.1, 0.4, 0.7이 되도록 설정하였을 때의 모의실험 결과이다. 이 경우 *True GMI* 값이 1.0일 때와 마찬가지로 기존 방법에 비해 잠재적 변수를 이용한 방법과 AFT 모델을 이용한 방법이 추정을 더 잘하는 것으로 나타났다. 단 *True GMI*이 1.0에서 1.33으로 증가하였으므로, 바이어스와 MSE 크기 또한 증가하였다.

표 8부터 표 10은 *True GMI*이 0.67인 경우일 때의 모의실험 결과로 *True GMI* 값이 1.0, 1.33일 때의 모의실험 결과와 동일한 경향을 가졌으며, 바이어스와 MSE 크기가 줄어든 것을 확인할 수 있었다.

추정 방법별로 비교해보면, 기존 Kaplan-Meier 방법의 경우 중도절단 비율이 증가함에 따라 실제 값으로부터 멀어지고 바이어스와 MSE가 커지는 것을 확인할 수 있었다. 잠재적 변수를 이용한 방법의 경우 기존 방법과 AFT 모델을 이용한 방법에 비해 변동 폭이 좁았으며 3가지 방법 중 가장 안정적으로

추정되는 것을 확인할 수 있었다.

그림 1부터 그림 9는 10만개의 자료를 생성한 후, AFT 모델을 이용하여 PFS_1 의 중도절단 비율에 따라 GMI_2^* 추정치의 변화를 Kaplan-Meier 그래프로 표현한 결과이다. PFS_2 의 중도절단 시간에 영향을 미치는 k 값에 따라 그래프가 크게 변화하지 않는 것을 확인할 수 있었으며, PFS_1 의 중도절단 비율 증가에 따라 Kaplan-Meier 그래프가 실제 값으로부터 멀어지는 것으로 나타났다.

이와 같은 모의실험 결과를 통해 기존 Kaplan-Meier 방법을 사용하는 것보다 잠재적 변수를 이용한 방법이나 AFT 모델을 이용한 방법으로 GMI를 추정하는 것이 추정치의 바이어스와 MSE의 크기를 줄이고 정확도를 높일 수 있는 방법임을 알 수 있었다.

표 2. 1000번의 모의실험을 통한 각 방법의 추정치 비교 ($n = 100, True\ GMI = 1.0, kendall's\ \tau = 0.1$)

k	Right censored(%)			Median \widehat{GMI}		GMI_1^*		Median GMI_2^*	
	PFS_1	PFS_2	total	estimate(bias)	MSE	estimate(bias)	MSE	estimate(bias)	MSE
∞	4.73	0	4.73	1.117(0.117)	0.068	1.010(0.010)	0.026	1.004(0.004)	0.036
	9.88	0	9.82	1.230(0.230)	0.120	1.008(0.008)	0.026	0.984(-0.016)	0.036
	19.98	0	19.98	1.436(0.436)	0.277	0.994(-0.006)	0.034	0.930(-0.070)	0.042
3	4.89	0.13	5.02	1.122(0.122)	0.066	1.007(0.007)	0.025	1.005(0.005)	0.036
	9.83	0.45	10.28	1.217(0.217)	0.106	1.010(0.010)	0.027	0.983(-0.017)	0.036
	19.77	1.67	21.43	1.451(0.451)	0.293	1.007(0.007)	0.034	0.941(-0.059)	0.04
1.5	4.78	3.27	8.05	1.129(0.129)	0.073	1.014(0.014)	0.028	1.013(0.013)	0.038
	9.90	6.94	16.84	1.251(0.251)	0.136	1.005(0.005)	0.028	1.004(0.004)	0.04
	20.21	13.29	33.50	1.578(0.578)	0.489	1.016(0.016)	0.041	0.993(-0.007)	0.048

* PFS_2 의 중도절단 시간 C_2 는 PFS_1 의 중도절단 시간 C_1 의 k 배가 되는 시점으로 설정

표 3. 1000번의 모의실험을 통한 각 방법의 추정치 비교 ($n = 100$, $True\ GMI = 1.0$, $kendall's\ \tau = 0.4$)

k	Right censored(%)			Median \widehat{GMI}		GMI_1^*		Median GMI_2^*	
	PFS_1	PFS_2	total	estimate(bias)	MSE	estimate(bias)	MSE	estimate(bias)	MSE
∞	4.84	0	4.84	1.101(0.101)	0.062	1.001(0.001)	0.029	1.001(0.001)	0.038
	9.90	0	9.90	1.177(0.177)	0.087	0.984(-0.016)	0.032	0.956(-0.044)	0.036
	19.90	0	19.90	1.401(0.401)	0.251	0.968(-0.032)	0.046	0.902(-0.098)	0.047
3	5.05	0.43	5.48	1.100(0.100)	0.058	1.002(0.002)	0.026	1.003(0.003)	0.038
	10.02	0.94	10.96	1.190(0.190)	0.101	0.093(-0.007)	0.034	0.965(-0.035)	0.039
	19.83	2.33	22.16	1.380(0.380)	0.234	0.970(-0.030)	0.044	0.899(-0.101)	0.048
1.5	5.06	3.02	8.08	1.109(0.109)	0.063	0.998(-0.002)	0.028	1.004(0.004)	0.036
	9.96	5.96	15.92	1.219(0.219)	0.119	0.998(-0.002)	0.033	0.979(-0.021)	0.039
	19.95	11.29	31.24	1.437(0.437)	0.303	0.978(-0.022)	0.044	0.935(-0.065)	0.045

* PFS_2 의 중도절단 시간 C_2 는 PFS_1 의 중도절단 시간 C_1 의 k 배가 되는 시점으로 설정

표 4. 1000번의 모의실험을 통한 각 방법의 추정치 비교 ($n = 100$, $True\ GMI = 1.0$, $kendall's\ \tau = 0.7$)

k	Right censored(%)			Median \widehat{GMI}		GMI_1^*		Median GMI_2^*	
	PFS_1	PFS_2	total	estimate(bias)	MSE	estimate(bias)	MSE	estimate(bias)	MSE
∞	5.11	0	5.11	1.086(0.086)	0.060	1.004(0.004)	0.031	0.982(-0.018)	0.037
	10.03	0	10.03	1.171(0.171)	0.094	0.997(-0.003)	0.036	0.947(-0.053)	0.042
	19.84	0	19.84	1.334(0.334)	0.197	0.978(-0.022)	0.051	0.878(-0.122)	0.055
3	5.03	0.56	5.59	1.090(0.090)	0.062	1.009(0.009)	0.031	0.992(-0.008)	0.041
	10.03	1.13	11.16	1.161(0.161)	0.085	0.995(-0.005)	0.033	0.948(-0.052)	0.040
	19.76	2.50	22.26	1.331(0.331)	0.193	0.969(-0.031)	0.047	0.876(-0.124)	0.055
1.5	5.15	2.55	7.70	1.097(0.097)	0.061	1.009(0.009)	0.032	0.990(-0.010)	0.040
	9.83	5.09	14.92	1.168(0.168)	0.100	0.999(-0.001)	0.037	0.957(-0.043)	0.043
	19.88	9.50	29.38	1.382(0.382)	0.263	0.986(-0.014)	0.055	0.895(-0.105)	0.056

* PFS_2 의 중도절단 시간 C_2 는 PFS_1 의 중도절단 시간 C_1 의 k 배가 되는 시점으로 설정

표 5. 1000번의 모의실험을 통한 각 방법의 추정치 비교 ($n = 100$, $True\ GMI = 1.33$, $kendall's\ \tau = 0.1$)

k	Right censored(%)			Median \widehat{GMI}		GMI_1^*		Median GMI_2^*	
	PFS_1	PFS_2	total	estimate(bias)	MSE	estimate(bias)	MSE	estimate(bias)	MSE
∞	4.89	0	4.89	1.493(0.163)	0.115	1.350(0.020)	0.047	1.342(0.012)	0.065
	9.75	0	9.75	1.622(0.292)	0.192	1.344(0.014)	0.049	1.317(-0.013)	0.064
	20	0	20	1.929(0.599)	0.525	1.331(0.001)	0.060	1.241(-0.089)	0.075
3	5.04	0.44	5.48	1.493(0.163)	0.116	1.337(0.007)	0.045	1.333(0.003)	0.064
	9.86	1.28	11.14	1.641(0.311)	0.228	1.355(0.025)	0.054	1.326(-0.004)	0.076
	19.83	3.89	23.72	1.950(0.620)	0.561	1.361(0.031)	0.068	1.284(-0.046)	0.079
1.5	4.97	6.50	11.47	1.547(0.217)	0.168	1.339(0.009)	0.051	1.362(0.032)	0.073
	9.91	11.92	21.83	1.733(0.403)	0.325	1.341(0.011)	0.052	1.366(0.036)	0.077
	20.06	19.76	39.82	2.273(0.944)	1.328	1.353(0.023)	0.076	1.380(0.050)	0.100

* PFS_2 의 중도절단 시간 C_2 는 PFS_1 의 중도절단 시간 C_1 의 k 배가 되는 시점으로 설정

표 6. 1000번의 모의실험을 통한 각 방법의 추정치 비교 ($n = 100$, $True\ GMI = 1.33$, $kendall's\ \tau = 0.4$)

k	Right censored(%)			Median \widehat{GMI}		GMI_1^*		Median GMI_2^*	
	PFS_1	PFS_2	total	estimate(bias)	MSE	estimate(bias)	MSE	estimate(bias)	MSE
∞	5.02	0	5.02	1.452(0.122)	0.101	1.320(-0.010)	0.045	1.312(-0.018)	0.059
	9.96	0	9.96	1.602(0.272)	0.193	1.328(-0.002)	0.063	1.294(-0.036)	0.070
	19.88	0	19.88	1.840(0.510)	0.416	1.278(-0.052)	0.082	1.193(-0.137)	0.087
3	5.16	0.84	6.00	1.471(0.141)	0.115	1.332(0.002)	0.057	1.328(-0.002)	0.068
	9.91	1.81	11.72	1.563(0.233)	0.164	1.313(-0.017)	0.059	1.273(-0.057)	0.069
	19.89	4.08	23.96	1.848(0.518)	0.453	1.303(-0.027)	0.084	1.216(-0.114)	0.084
1.5	5.00	4.96	9.96	1.491(0.161)	0.123	1.327(-0.003)	0.050	1.341(0.011)	0.064
	9.90	9.08	18.99	1.639(0.309)	0.238	1.320(-0.010)	0.058	1.310(-0.020)	0.074
	19.79	16.02	35.80	2.035(0.705)	0.773	1.309(-0.021)	0.084	1.281(-0.049)	0.081

* PFS_2 의 중도절단 시간 C_2 는 PFS_1 의 중도절단 시간 C_1 의 k 배가 되는 시점으로 설정

표 7. 1000번의 모의실험을 통한 각 방법의 추정치 비교 ($n = 100$, $True\ GMI = 1.33$, $kendall's\ \tau = 0.7$)

k	Right censored(%)			Median \widehat{GMI}		GMI_1^*		Median GMI_2^*	
	PFS_1	PFS_2	total	estimate(bias)	MSE	estimate(bias)	MSE	estimate(bias)	MSE
∞	4.99	0	4.99	1.452(0.122)	0.105	1.340(0.010)	0.054	1.308(-0.022)	0.069
	10.05	0	10.05	1.540(0.210)	0.145	1.313(-0.017)	0.054	1.238(-0.092)	0.069
	19.81	0	19.81	1.758(0.428)	0.343	1.265(-0.065)	0.088	1.153(-0.177)	0.095
3	4.92	0.86	5.78	1.434(0.104)	0.100	1.328(-0.002)	0.049	1.299(-0.031)	0.065
	9.87	1.85	11.72	1.556(0.226)	0.160	1.331(0.001)	0.061	1.259(-0.071)	0.070
	19.86	3.94	23.80	1.775(0.445)	0.364	1.296(-0.034)	0.091	1.165(-0.165)	0.099
1.5	4.94	4.03	8.97	1.478(0.148)	0.121	1.352(0.022)	0.054	1.325(-0.005)	0.070
	9.80	7.26	17.06	1.582(0.252)	0.192	1.328(-0.002)	0.062	1.269(-0.061)	0.074
	19.81	13.20	33.01	1.887(0.557)	0.543	1.313(-0.017)	0.085	1.206(-0.124)	0.092

* PFS_2 의 중도절단 시간 C_2 는 PFS_1 의 중도절단 시간 C_1 의 k 배가 되는 시점으로 설정

표 8. 1000번의 모의실험을 통한 각 방법의 추정치 비교 ($n = 100$, $True\ GMI = 0.67$, $kendall's\ \tau = 0.1$)

k	Right censored(%)			Median \widehat{GMI}		GMI_1^*		Median GMI_2^*	
	PFS_1	PFS_2	total	estimate(bias)	MSE	estimate(bias)	MSE	estimate(bias)	MSE
∞	4.81	0	4.81	0.750(0.080)	0.030	0.679(0.009)	0.011	0.675(0.005)	0.017
	9.75	0	9.75	0.817(0.147)	0.048	0.674(0.004)	0.011	0.656(-0.014)	0.015
	19.77	0	19.77	0.907(0.300)	0.135	0.676(0.006)	0.016	0.629(-0.041)	0.019
3	4.85	0.03	4.88	0.752(0.082)	0.029	0.679(0.009)	0.011	0.675(0.005)	0.015
	9.69	0.08	9.76	0.819(0.149)	0.049	0.677(0.007)	0.012	0.656(-0.014)	0.015
	19.66	0.39	20.05	0.968(0.298)	0.131	0.669(-0.001)	0.015	0.624(-0.046)	0.019
1.5	4.81	1.11	5.92	0.759(0.089)	0.032	0.687(0.017)	0.012	0.684(0.014)	0.017
	9.94	2.66	12.60	0.819(0.149)	0.052	0.668(-0.002)	0.012	0.656(-0.014)	0.016
	19.81	6.52	26.33	1.009(0.339)	0.166	0.679(0.009)	0.016	0.649(-0.021)	0.018

* PFS_2 의 중도절단 시간 C_2 는 PFS_1 의 중도절단 시간 C_1 의 k 배가 되는 시점으로 설정

표 9. 1000번의 모의실험을 통한 각 방법의 추정치 비교 ($n = 100$, $True\ GMI = 0.67$, $kendall's\ \tau = 0.4$)

k	Right censored(%)			Median \widehat{GMI}		GMI_1^*		Median GMI_2^*	
	PFS_1	PFS_2	total	estimate(bias)	MSE	estimate(bias)	MSE	estimate(bias)	MSE
∞	4.95	0	4.95	0.742(0.072)	0.027	0.675(0.005)	0.014	0.671(0.001)	0.017
	9.88	0	9.88	0.786(0.116)	0.039	0.663(-0.007)	0.014	0.641(-0.029)	0.016
	20.23	0	20.23	0.930(0.260)	0.107	0.645(-0.025)	0.020	0.599(-0.071)	0.021
3	5.01	0.15	5.16	0.740(0.070)	0.028	0.672(0.002)	0.014	0.668(-0.002)	0.018
	10.01	0.34	10.35	0.785(0.115)	0.038	0.658(-0.012)	0.015	0.637(-0.033)	0.017
	20.15	0.9	21.05	0.921(0.251)	0.104	0.644(-0.026)	0.021	0.597(-0.073)	0.023
1.5	5.01	1.44	6.45	0.740(0.070)	0.029	0.672(0.002)	0.013	0.672(0.002)	0.018
	9.94	3.01	12.95	0.792(0.122)	0.044	0.663(-0.007)	0.014	0.648(-0.022)	0.016
	20.30	6.30	26.60	0.953(0.283)	0.130	0.656(-0.014)	0.022	0.613(-0.057)	0.023

* PFS_2 의 중도절단 시간 C_2 는 PFS_1 의 중도절단 시간 C_1 의 k 배가 되는 시점으로 설정

표 10. 1000번의 모의실험을 통한 각 방법의 추정치 비교 ($n = 100$, $True\ GMI = 0.67$, $kendall's\ \tau = 0.7$)

k	Right censored(%)			Median \widehat{GMI}		GMI_1^*		Median GMI_2^*	
	PFS_1	PFS_2	total	estimate(bias)	MSE	estimate(bias)	MSE	estimate(bias)	MSE
∞	5.19	0	5.19	0.724(0.054)	0.024	0.670(0.000)	0.013	0.658(-0.012)	0.017
	9.97	0	9.97	0.772(0.102)	0.035	0.664(-0.006)	0.014	0.632(-0.038)	0.018
	20.10	0	20.10	0.888(0.218)	0.088	0.641(-0.029)	0.023	0.580(-0.090)	0.025
3	5.01	0.24	5.25	0.725(0.055)	0.025	0.672(0.002)	0.014	0.660(-0.010)	0.018
	10.10	0.52	10.62	0.769(0.099)	0.036	0.660(-0.010)	0.014	0.624(-0.046)	0.019
	20.14	1.27	21.41	0.885(0.215)	0.084	0.646(-0.024)	0.022	0.586(-0.084)	0.024
1.5	5.13	1.36	6.49	0.727(0.057)	0.024	0.669(-0.001)	0.012	0.651(-0.019)	0.016
	10.02	2.74	12.76	0.779(0.109)	0.040	0.662(-0.008)	0.015	0.627(-0.043)	0.018
	20.15	5.59	25.74	0.894(0.224)	0.091	0.648(-0.022)	0.021	0.582(-0.088)	0.025

* PFS_2 의 중도절단 시간 C_2 는 PFS_1 의 중도절단 시간 C_1 의 k 배가 되는 시점으로 설정

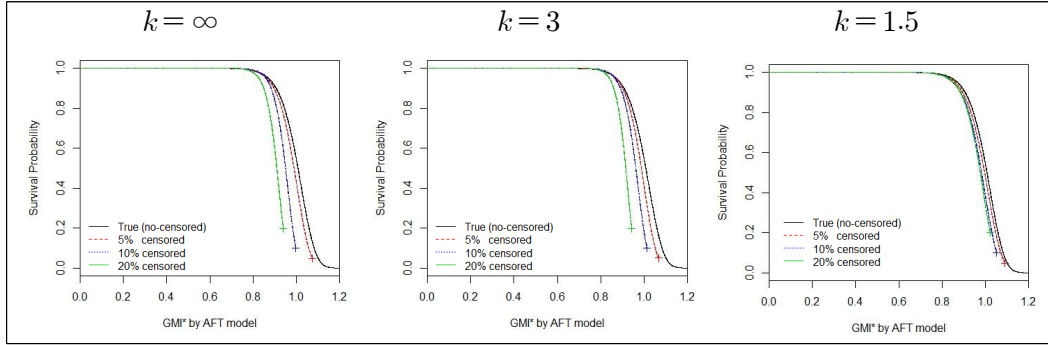


그림 1. 중도절단 비율에 따른 GM_2^* 의 Kaplan-Meier 곡선
($n = 100000$, $True\ GMI = 1.0$, $kendall's\ \tau = 0.1$)

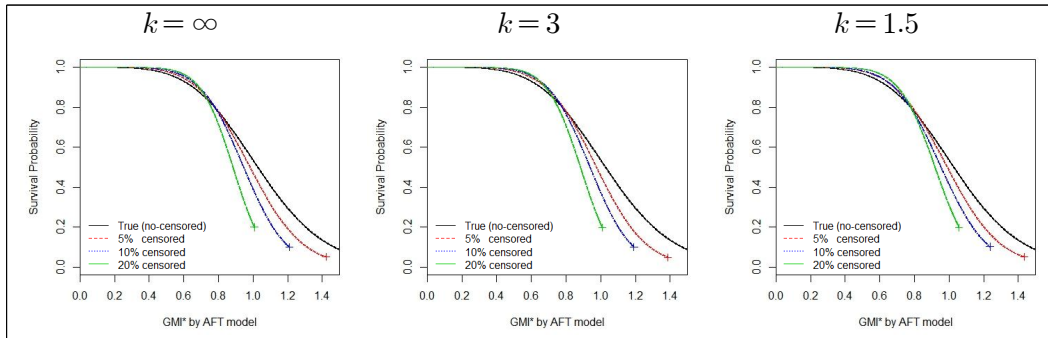


그림 2. 중도절단 비율에 따른 GM_2^* 의 Kaplan-Meier 곡선
($n = 100000$, $True\ GMI = 1.0$, $kendall's\ \tau = 0.4$)

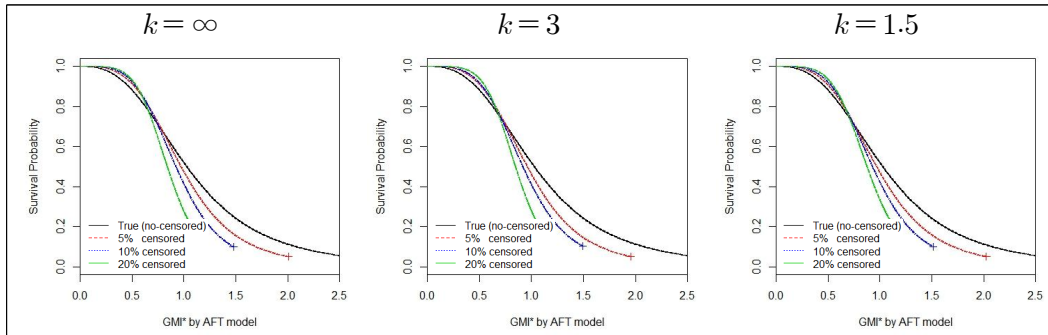


그림 3. 중도절단 비율에 따른 GM_2^* 의 Kaplan-Meier 곡선
($n = 100000$, $True\ GMI = 1.0$, $kendall's\ \tau = 0.7$)

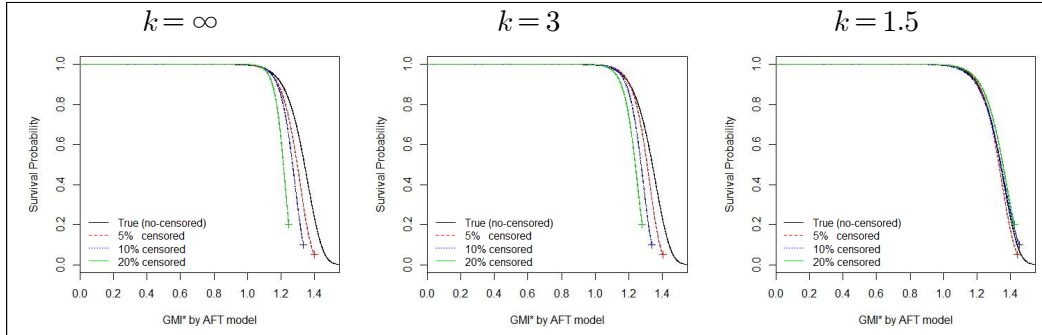


그림 4. 중도절단 비율에 따른 GMI_2^* 의 Kaplan-Meier 곡선
($n = 100000$, $True\ GMI = 1.33$, $kendall's\ \tau = 0.1$)

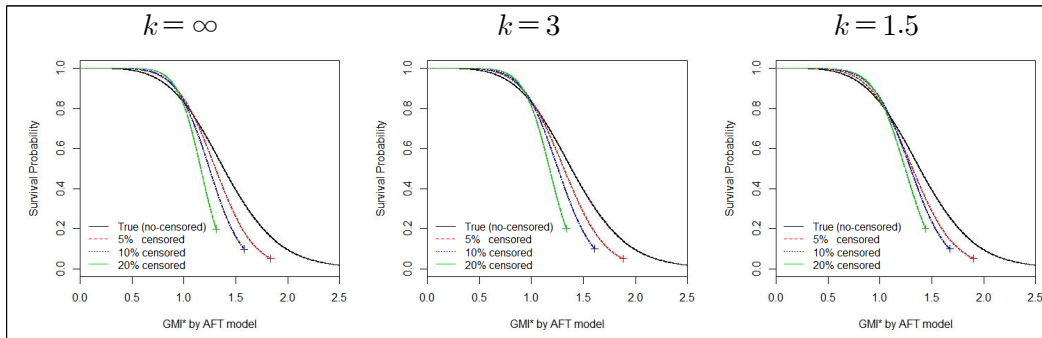


그림 5. 중도절단 비율에 따른 GMI_2^* 의 Kaplan-Meier 곡선
($n = 100000$, $True\ GMI = 1.33$, $kendall's\ \tau = 0.4$)

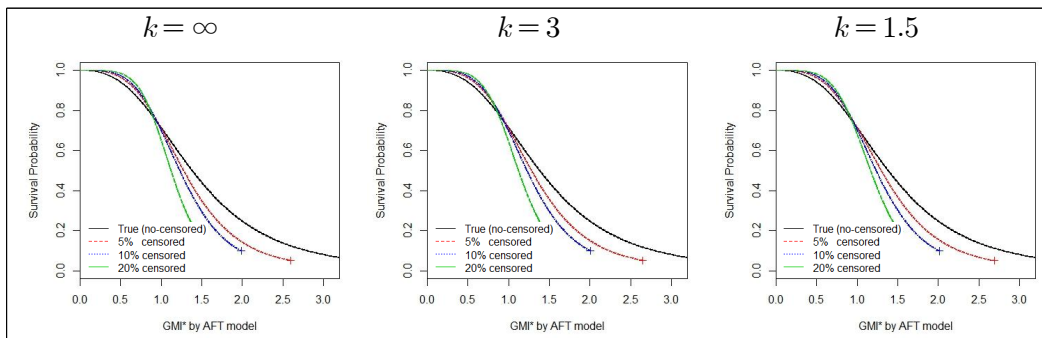


그림 6. 중도절단 비율에 따른 GMI_2^* 의 Kaplan-Meier 곡선
($n = 100000$, $True\ GMI = 1.33$, $kendall's\ \tau = 0.7$)

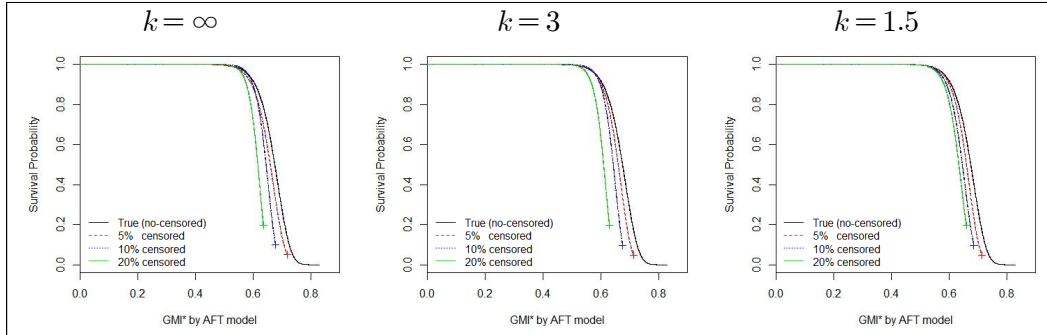


그림 7. 중도절단 비율에 따른 GMI_2^* 의 Kaplan-Meier 곡선
($n = 100000$, $True\ GMI = 0.67$, $kendall's\ \tau = 0.1$)

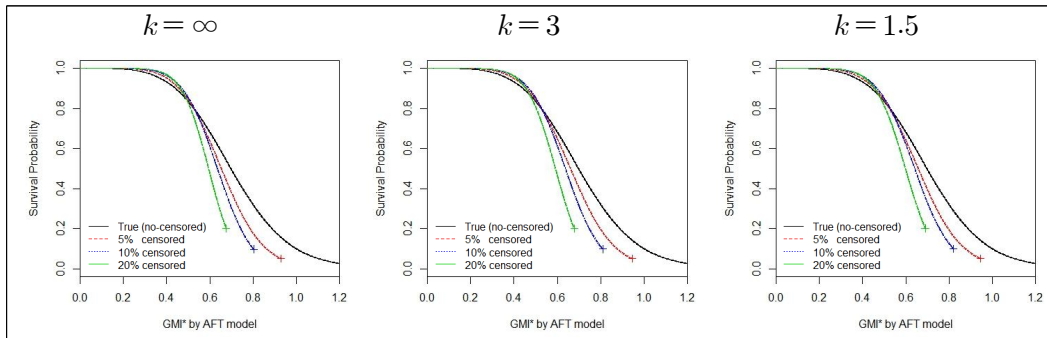


그림 8. 중도절단 비율에 따른 GMI_2^* 의 Kaplan-Meier 곡선
($n = 100000$, $True\ GMI = 0.67$, $kendall's\ \tau = 0.4$)

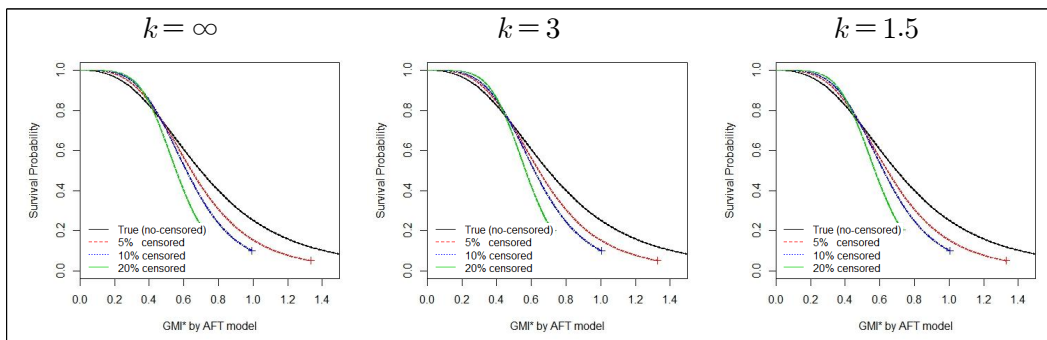


그림 9. 중도절단 비율에 따른 GMI_2^* 의 Kaplan-Meier 곡선
($n = 100000$, $True\ GMI = 0.67$, $kendall's\ \tau = 0.7$)

5장 결론 및 고찰

본 논문은 자료에 PFS_1 의 중도절단이 있는 경우 GMI를 추정할 때, 잠재적 변수를 이용한 방법과 AFT 모델을 이용하여 GMI를 추정하는 방법을 제안하였다. 현재 제안된 Kaplan-Meier 방법을 통해 GMI를 추정하는 방법은 PFS_1 의 중도절단 여부를 고려하지 않으며 PFS_1 의 중도절단 여부로 인해 발생할 수 있는 바이어스를 고려하지 않아 정확도가 떨어진다는 단점이 있다. 또한 기존 Kaplan-Meier 방법은 전체 중도절단 비율이 높아지는 경우에 실제 GMI값으로부터 크게 멀어지고 바이어스와 MSE의 크기가 증가한다는 특징을 가지고 있다. 따라서 본 논문에서는 PFS_1 의 중도절단 여부를 고려하여, 새로운 방법을 이용해 여러 중도절단 비율과 두 PFS간의 *kendall's τ* 그리고 다양한 실제 GMI값 하에서의 바이어스와 MSE의 크기를 비교해 보았다.

모의실험을 통해 잠재적 변수를 이용한 방법과 AFT 모델을 이용한 방법을 비교한 결과 전반적으로 잠재적 변수를 이용한 방법으로 추정한 GMI값의 바이어스와 MSE의 크기가 작은 것을 확인할 수 있었다. AFT 모델을 이용한 방법의 경우 잠재적 변수를 이용한 방법에 비해 정확도가 낮은 경향이 있었으나 Kaplan-Meier 방법에 비해서는 안정적으로 나타났다.

하지만 잠재적 변수를 이용한 방법의 경우 개개인의 GMI값이 추정되지 않으므로 Kaplan-Meier 방법을 활용해 추정이 불가능해 그래프로 표현할 수 없다는 단점이 존재하였다. 반면에 AFT 모델을 이용한 방법으로 추정한 GMI의 경우, 각 개인의 값이 추정되어 Kaplan-Meier 방법으로 그래프를 그릴 수 있었다.

위의 내용들을 종합하여 볼 때, PFS_1 이 중도절단 된 자료는 제거하고 기존 Kaplan-Meier 방법을 사용하는 것보다는 PFS_1 의 중도절단 여부를 모형에 반영하는 잠재적 변수를 이용한 방법과 AFT 모델을 이용한 방법을 사용하는

것이 바이어스와 MSE의 크기를 줄이고 정확도를 높일 수 있는 방법이 될 것
이라 기대된다.

참고문헌

Kovalchik, S., Mietlowski, W. (2011). "Statistical methods for a phase II oncology trial with a growth modulation index (GMI) endpoint". *Contemporary Clinical Trials* 32(1), 99-107.

Owen, W. J., Sinha, D., and Capozzoli, M. H. (2000). "A Paired-Data Analysis for a Lifetime Distribution". *The American Statistician*, 54(4), 252-256.

Owen, W. J. (2005) "A Power Analysis of Tests for Paired Lifetime Data". *Lifetime Data Analysis*, 11, 233-243. 2005 Springer Science+Business Media, Inc. Printed in The Netherlands.

Penel, N. Demetri, G. D. (2013). "Growth modulation index as metric of clinical benefit assessment among advanced soft tissue sarcoma patients receiving trabectedin as a salvage therapy". *Annals of Oncology* 24(2), 537-542.

Cousin, S., Blay, J. Y., Bertucci, F. (2013). "Correlation between overall survival and growth modulation index in pre-treated sarcoma patients : a study from the French Sarcoma Group". *Annals of Oncology* 24(10), 2681-2685.

Mick, R., Crowley, J.J, Carroll, R.J. (2000). "Phase II Clinical Trial Design for Noncytotoxic Anticancer Agents for Which Time to Disease

Progression Is the Primary Endpoint". *Controlled Clinical Trials* 21(4), 343-359..

Von Hoff, D.D., (1998). "There are no bad anticancer agents, only bad clinical trial designs--twenty-first Richard and Hinda Rosenthal Foundation Award Lecture". *Clinical Cancer Research*, 4(5), 1079-1086.

Wei, L. J. (1992). "The Accelerated Failure Time Model : a useful alternative to the cox regression model in survival analysis". *Statistics in Medicine*, 11(14-15), 1871-1879.

Cantor, A.B., Knapp, R.G., (1985). "A Test of the Equality of Survival Distributions Based on Paired Observations from Conditionally Independent Exponential Distributions". *IEEE Transactions Reliability*, 34(4).

Robins, J. M., Tsiatis, A. A., (1991). "Correcting for Non-Compliance in Randomized Trials Using Rank Preserving Structural Failure Time Models". *Communications in Statistics - Theory and Methods*, 23(8), 2609-2631.

Jonsson, L., Sandin, R., Ekman, M., Ramsberg, J.,(2014). "Analyzing Overall Survival in Randomized Controlled Trials with Crossover and Implications for Economic Evaluation". *ELSEVIER Science Direct, Value in Health*, 17(6), 707-713.

Jang, O. H., (2011). "The Effect of Macroeconomic Factors on Corporate Credit Risk". *KAIST*.

Cook, R. J., Lawless, J. F., (2007). "The Statistical Analysis of Recurrent Events". *Springer, Statistics for Biology and Health*.

Kleinbaum, D. G., Klein, M., (2005). "Survival Analysis : A self-Learning Text". *New York Springer*.

김양진., (2013). "생존분석". *과주: 자유아카데미*.

ABSTRACT

Estimation of Growth Modulation Index using latent variable approach and AFT model

Park, Se Jung

Dept. of Biostatistics and Computing

The Graduate School

Yonsei University

Tumor response rate has conventionally been used as a surrogate endpoint for efficacy in phase II trials. However, clinical benefit expected from clinical trials is to improve survival of patients or delay onset of disease-related symptoms. Therefore, recently, Overall Survival(OS) or Progression Free Survival(PFS) is considered as a more preferred surrogate endpoint.

But on PFS, despite the adjustment of prognostic factors, high variability between clinical trials still exists, there are difficulties that comes with using primary endpoint as PFS in PhaseIII clinical trials or single treatment group design. Therefore, in 1998, Von Hoff suggested growth modulation index(GMI) which defined by the ratio between the time it takes for cancer to relapse after first anticancer treatment PFS_1 , and the time it takes for cancer to relapse after second anticancer treatment PFS_2 . Since GMI can eliminate the variability between patients, it is free from ethical problems that comes with clinical trials. But GMI estimates done

with existing Kaplan–Meier method only consider PFS_2 's censoring. Therefore with data which PFS_1 has been censored will be excluded from the analysis, which can cause bias.

In this study, the method was suggested using latent variable approach based on Rank Preserving Structural Failure Time(RPSFT) model (Robins, Tsiatis 1991) and Accelerated Failure Time(AFT) model which an estimation can be made also with data that PFS_1 was censored. Under various right-censored rates, hazard ratio, kendall's τ , through simulation study a comparative evaluation between existing method and new method's estimate, bias and MSE(Mean square Error).

It is shown in this simulation results that new GMI estimates using latent variable approach and AFT model which was suggested in this study had smaller bias and MSE than existing Kaplan–Meier estimated GMI estimates.

Through this, when considering PFS_1 's censoring while estimating GMI, using latent variable approach and AFT model is expected to be the method that can reduce bias and MSE and increase accuracy.

Key words : Growth Modulation Index, RPSFT model, Latent variable, Accelerated failure time model