

## 경쟁 위험 자료에서 관심 이벤트와 예후 인자 간의 독립성에 대한 순열 검정<sup>†</sup>

김진홍<sup>1</sup> · 김수현<sup>2</sup>

<sup>1</sup> 수원대학교 응용통계학과 · <sup>2</sup> 엘지 씨엔에스

접수 2018년 10월 8일, 수정 2018년 11월 17일, 게재 확정 2018년 11월 18일

### 요약

임상 시험 연구에서 종종 예후 인자의 값을 기준으로 환자들을 저위험군과 고위험군으로 나누곤 한다. 많은 추적 연구에서 환자들은 두 개 이상의 이벤트에 동시에 노출되곤 하는데 이와 같은 상황을 경쟁 위험이라 한다. 본 논문에서는 경쟁 위험 모형에서 환자들을 관심 이벤트의 발생 위험이 낮은 집단과 높은 집단으로 가장 잘 구분할 수 있는 예후 인자의 경계 값을 추정하는 방법을 제안하였다. 또한 관심 이벤트의 발생 시간과 예후 인자 간의 독립성을 검정하기 위해 근사 검정법과 순열 검정법을 각각 제안하였다. 제안한 방법을 서울삼성병원에서 수집한 간세포성 암종 자료와 미만성 거대 B-세포 림프종 자료에 적용하였다. 간세포성 암종 자료의 분석에서는 MELD 접수가 13 이하인 고위험군과 13을 초과하는 저위험군 간의 간세포성 암종의 재발 비율이 통계적으로 유의하게 다른 것으로 나타났으며, 미만성 거대 B-세포 림프종 자료의 분석에서도 릭투시맙-CHOP 항암 치료 시 환자의 연령이 68세 이하인 저위험군과 68세를 초과하는 고위험군 간의 열성 호증구 감소증의 발생 비율이 통계적으로 유의하게 다른 것으로 나타났다.

주요 용어: 간세포성 암종, 그레이 통계량, 누적 발생 함수, 선형 순위 통계량, 순열 검정, 열성 호증구 감소증.

### 1. 서론

임상 시험 연구에서 종종 예후 인자 (prognostic factor)의 값을 기준으로 환자들을 저위험군과 고위험군으로 나누곤 한다. 이때 관심 이벤트가 생존 시간과 같이 단 한 개이면 로그-순위 통계량의 유의확률 ( $P$ -값)을 최소화 하는 방법이 가장 널리 사용된다. 대표적인 연구로 최대 선택 순위 통계량 (maximally selected rank statistic)에 기초한 Lausen과 Schumacher (1992, 1996), Contal과 O'Quigley (1999), Klein과 Moeschberger (2003), Lausen 등 (2004) 등이 있다.

많은 추적 연구에서 환자들은 두 개 이상의 이벤트에 동시에 노출되곤 하는데 이와 같은 상황을 경쟁 위험 (competing risks)이라 한다. 경쟁 위험 하에서 경쟁 관계에 있는 한 이벤트가 먼저 발생하면 그 시점에서 다른 경쟁 위험들은 모두 동시에 중도 절단 (censoring)된다. Woo 등 (2016)은 경쟁 위험 모

<sup>†</sup> This research was supported by Basic Science Research Program through the National Research Foundation of Korea (NRF) funded by the Ministry of Education (NRF-2017R1D1A1B03028535).

<sup>1</sup> 고신저자: (18323) 경기도 화성시 봉담읍 와우안길 17, 수원대학교 응용통계학과, 교수.

E-mail: jkimdt65@gmail.com

<sup>2</sup> (07795) 서울시 강서구 마곡중앙8로 71.

형 하에서 예후 인자의 경계 값 (cutoff value)을 결정하는 방법을 제안하였다. 또한 Woo 등 (2016)은 관심 이벤트와 예후 인자 간의 독립성을 검정하기 위해 최대 선택 그레이 (Gray, 1988; Pintilie, 2006) 통계량을 제안하였으며, Billingsley (1999), Klein과 Moeschberger (2003)의 연구 결과를 사용하여 점근 분포를 근사하는 방법을 제안하였다. 그러나 소표본에서 중도 절단 비율이 클 때 Woo 등 (2016)의 통계량은 보수적인 경향이 있어 본 논문에서는 이를 해결하기 위해 검정법을 제안하고자 한다.

2절에서는 기호를 소개하고 경쟁 위험 모형에서 표준화 선형 순위 통계량 (standardized linear rank statistic)에 기초하여 예후 인자의 경계 값을 추정하는 방법을 제안하고자 한다. 아울러 추정한 예후 인자의 경계 값을 기준으로 관심 이벤트의 누적 발생 함수 (cumulative incidence function, CIF)가 서로 동일한지를 검정하기 위해 다시 말해 관심 이벤트와 예후 인자 간의 독립성을 검정하기 위해 최대 선택 선형 순위 통계량 (maximally selected linear rank statistic)을 제안하고 이에 기초한 근사 검정법과 순열 검정법 (permutation test)을 각각 제안하고자 한다. 3절에서는 2절에서 제안한 방법을 서울삼성병원에서 수집한 간세포성 암종 자료와 미만성 거대 B-세포 림프종 자료에 적용하고자 한다. 4절에서는 본 논문을 요약하고 본 논문의 한계점을 제시하고자 한다.

## 2. 최대 선택 선형 순위 통계량의 순열 검정

### 2.1. 기호

$X_i, Y_i, C_i$  ( $i = 1, 2, \dots, n$ )는 각각  $i$ 번째 개체의 관심 이벤트의 발생 시간, 경쟁 위험 이벤트의 발생 시간, 중도 절단된 시간이라 하자.  $T_i = X_i \wedge Y_i \wedge C_i$ 라 하자.  $T_i = X_i$ 이면 즉, 관심 이벤트가 발생한 경우라면  $\delta_i = 1$ 이라 하고,  $T_i = Y_i$ 이면 즉, 경쟁 위험 이벤트가 발생한 경우라면  $\delta_i = 2$ 라 하고,  $T_i = C_i$ 이면 즉, 중도 절단된 경우라면  $\delta_i = 0$ 이라 하자.  $Z_i \in (-\infty, \infty)$ 는  $i$ 번째 개체의 예후 인자라 하자. 따라서 관측된 자료는 다음과 같이 표현할 수 있다.

$$\{(T_i, \delta_i, Z_i); i = 1, 2, \dots, n\}.$$

관심 이벤트가 발생한 시점을

$$0 = t_{(0)} < t_{(1)} < t_{(2)} < \dots < t_{(m)} < t_{(m+1)} = \infty \quad (m \leq n)$$

이라 가정하자. 시점  $t_{(u)}$  ( $u = 1, 2, \dots, m$ )에서 관심 이벤트가 발생한 개체수를  $d_u$  ( $\geq 1$ ), 개체들의 집합을

$$\mathcal{D}(t_{(u)}) = \{u_1, u_2, \dots, u_{d_u}\}$$

라 하자. 아울러 시구간  $[t_{(u)}, t_{(u+1)}]$  ( $u = 0, 1, \dots, m$ )에서 경쟁 위험 이벤트가 발생했거나 중도 절단된 개체수를  $c_u$  ( $\geq 1$ ), 개체들의 집합을

$$\mathcal{C}(t_{(u)}) = \{u'_1, u'_2, \dots, u'_{c_u}\}$$

라 하자.

고정된  $\mu$ 에 대하여  $\mathcal{G}_{1,\mu}$ 와  $\mathcal{G}_{2,\mu}$ 를 각각 다음과 같이 정의하자.

$$\mathcal{G}_{1,\mu} = \{i : Z_i \leq \mu, i = 1, 2, \dots, n\},$$

$$\mathcal{G}_{2,\mu} = \{i : Z_i > \mu, i = 1, 2, \dots, n\}.$$

즉 한 개체의 예후 인자의 관측값이  $\mu$ 보다 작거나 같은 값을 가지면 그 개체는  $\mathcal{G}_{1,\mu}$ 에 속하고, 그렇지 않으면 그룹  $\mathcal{G}_{2,\mu}$ 에 속한다. 따라서  $\mu$ 의 값에 따라 한 개체가 속하는 그룹은 변할 수 있다.  $d_{g,u}(\mu)$ 와

$r_{g,u}(\mu)$ 는 각각 관심 이벤트의 발생 시점  $t_{(u)}$ 에서 그룹  $g$  ( $g = 1, 2$ )에 속하는 관심 이벤트의 발생 개체수와 위험에 노출되어 있는 개체수라 하자. 따라서  $d_u = d_{1,u}(\mu) + d_{2,u}(\mu)$ 와 같다.  $r_u = r_{1,u}(\mu) + r_{2,u}(\mu)$ 라 하자. 즉  $r_u$ 는 관심 이벤트의 발생 시점  $t_{(u)}$ 에서 위험에 노출되어 있는 개체수이다. 따라서  $\mu$ 에 따라  $d_{g,u}(\mu)$ 와  $r_{g,u}(\mu)$ 는 변할 수 있지만  $d_u$ 와  $r_u$ 는 변하지 않는다. 그룹  $g$ 에 대하여  $t$  시점까지 관심 이벤트의 CIF를  $F_{g,\mu}(t)$ 라 하고, 즉

$$F_{g,\mu}(t) = P(T \leq t, g = 1 | g),$$

$t$  시점에서 이벤트의 종류에 무관한 생존 함수 (survival function)를  $S_{g,\mu}(t)$ 라 하자. 즉,

$$S_{g,\mu}(t) = P(T > t | g).$$

$S_{g,\mu}(t)$ 에 대한 Kaplan-Meier (Kaplan과 Meier, 1958) 추정량을  $\hat{S}_{g,\mu}(t)$ 라 하면  $F_{g,\mu}(t)$ 의 추정량은 다음과 같이 주어진다 (Pintilie, 2006).

$$\hat{F}_{g,\mu}(t) = \sum_{u: t_{(u)} \leq t} \hat{S}_{g,\mu}(t_{(u-1)}) \frac{d_{g,u}(\mu)}{r_{g,u}(\mu)}.$$

고정된  $\mu$ 에 대하여 관심 이벤트의 발생 시점  $t_{(u)}$ 에서 그룹  $g$ 의 보정 계수 (correction factor)를 다음과 같이 정의하자.

$$w_{g,u}(\mu) = \frac{1 - \hat{F}_{g,\mu}(t_{(u-1)})}{\hat{S}_{g,\mu}(t_{(u-1)})}.$$

보정 계수에 의해 보정된  $r_{g,u}(\mu)$ 와  $r_u$ 를 각각  $\tilde{r}_{g,u}(\mu)$ 와  $\tilde{r}_u(\mu)$ 라 하자. 즉,

$$\tilde{r}_{g,u}(\mu) = w_{g,u}(\mu) r_{g,u}(\mu),$$

$$\tilde{r}_u(\mu) = \tilde{r}_{1,u}(\mu) + \tilde{r}_{2,u}(\mu).$$

$\mu$ 에 따라  $r_u$ 는 변하지 않는 반면에  $\tilde{r}_u$ 는 변할 수 있다. 관심 이벤트의 발생 시점  $t_{(u)}$ 에서 집합  $\mathcal{D}(t_{(u)})$ 에 속하는 개체  $l$ 과 집합  $\mathcal{C}(t_{(u)})$ 에 속하는 개체  $l'$ 의 스코어 (score)를 각각 다음과 같이 정의하자.

$$a_{l,u}(\mu) = 1 - \sum_{j=1}^u \left\{ \sum_{g=1}^2 I\{l \in \mathcal{G}_{g,\mu}\} w_{g,j}(\mu) \right\} \frac{d_j}{\tilde{r}_j(\mu)}, \quad l \in \mathcal{D}(t_{(u)}),$$

$$A_{l',u}(\mu) = - \sum_{j=1}^u \left\{ \sum_{g=1}^2 I\{l \in \mathcal{G}_{g,\mu}\} w_{g,j}(\mu) \right\} \frac{d_j}{\tilde{r}_j(\mu)}, \quad u = 1, 2, \dots, m; \quad 0, \quad u = 0, \quad l' \in \mathcal{C}(t_{(u)}).$$

단,  $I(\cdot)$ 는 지시 함수 (indicator function)이다. 모든 개체들의 스코어의 평균을

$$\bar{a}_\mu = \frac{1}{n} \sum_{u=1}^m \left\{ \sum_{l \in \mathcal{D}(t_{(u)})} a_{l,u}(\mu) + \sum_{l' \in \mathcal{C}(t_{(u)})} A_{l',u} \right\}$$

라 하자.

## 2.2. 표준화 선형 순위 통계량

본 연구에서는  $X$ 와  $Z$ 가 서로 독립인지를 검정하고자 하는데 귀무 가설을 구체적으로 표현하면 다음과 같다. 모든  $t (> 0)$ 와  $Z$ 에 속한 모든 경계 값  $\mu$ 에 대하여 귀무 가설은

$$H_0 : F_{1,\mu}(t) = F_{2,\mu}(t) \quad (2.1)$$

이다. 대립 가설은 Lausen과 Schumacher (1992, 1996), Contal 과 O'Quigley (1999)가 제안한 위치 이동 모형 (location shift model)이다. 즉, 모든  $t (> 0)$ 에 대하여

$$F_{1,\mu}(t) = F_{2,\mu}(t + \theta)$$

을 민족하는 상수  $\theta$ 와 경계 값  $\mu$ 가 존재한다. Woo 등 (2016)은 고정된  $\mu$ 에 대하여 귀무 가설 (2.1)을 검정하기 위한 Gray 통계량 (Gray, 1988)이 선형 순위 통계량

$$L_\mu = \sum_{u=1}^m \sum_{l \in \mathcal{D}(t_{(u)})} I\{Z_l \leq \mu\} a_{l,u}(\mu) + \sum_{u=0}^m \sum_{l' \in \mathcal{C}(t_{(u)})} I\{Z_{l'} \leq \mu\} A_{l',u}(\mu)$$

과 동일하다는 것을 보였다.

$Z$ 의 표본 분포 함수 (empirical distribution function)를 다음과 같이 정의하자.

$$H_Z(\mu) = n^{-1} \sum_{i=1}^n I\{Z_i \leq \mu\}.$$

$m_\mu = n H_Z(\mu)$ ,  $n_\mu = n - m_\mu$  라 하자. 귀무 가설 (2.1) 하에서 스코어가 주어졌을 때  $L_\mu$ 의 기댓값과 분산은 각각 다음과 같다 (Lausen과 Schumacher, 1992, 1996)

$$\begin{aligned} \text{E}(L_\mu | Z) &= \frac{m_\mu}{n} \sum_{u=1}^m \left\{ \sum_{l \in \mathcal{D}(t_{(u)})} a_{l,u}(\mu) + \sum_{l' \in \mathcal{C}(t_{(u)})} A_{l',u}(\mu) \right\} = m_\mu \bar{a}_\mu, \\ \text{V}(L_\mu | Z) &= \frac{m_\mu n_\mu}{n(n-1)} \left\{ \sum_{u=1}^m \sum_{l \in \mathcal{D}(t_{(u)})} (a_{l,u}(\mu) - \bar{a}_\mu)^2 + \sum_{u=0}^m \sum_{l' \in \mathcal{C}(t_{(u)})} (A_{l',u}(\mu) - \bar{a}_\mu)^2 \right\}. \end{aligned}$$

따라서  $L_\mu$ 의 표준화 통계량은 다음과 같이 정의된다.

$$T_\mu = \frac{L_\mu - \text{E}(L_\mu | Z)}{\sqrt{\text{V}(L_\mu | Z)}}.$$

귀무 가설 (2.1) 하에서  $T_\mu$ 는 점근적으로 표준정규분포를 따른다 (Hájk 등, 1999).

## 2.3. 경계 값의 추정과 최대 선택 선형 순위 통계량

$\xi(\epsilon, Z) = \min\{\mu : H_Z(\mu) \geq \epsilon\}$  라 하자. 미지의 경계 값  $\mu$ 의 범위를 구간  $[\xi(\epsilon_1, Z), \xi(\epsilon_2, Z)]$ 으로 제한하자. 단,  $0 < \epsilon_1 < \epsilon_2 < 1$ . 이와 같이  $\mu$ 의 범위를 제한하는 이유는 두 그룹의 표본수가 극단적으로 비대칭적인 경우를 배제하기 위한 것이다. Lausen과 Schumacher (1992, 1996), Lausen 등 (2004)처럼  $T_\mu$ 의 절댓값의 최댓값에 기초하여 미지의 경계 값  $\mu$ 에 대한 추정량  $\hat{\mu}(\epsilon_1, \epsilon_2)$ 을 다음과 같이 정의하자.

$$\hat{\mu}(\epsilon_1, \epsilon_2) = \min \left\{ \text{argmax}_{\mu \in [\xi(\epsilon_1, Z), \xi(\epsilon_2, Z)]} |T_\mu| \right\}.$$

아울러 최대 선택 순위 통계량을 다음과 같이 정의하자.

$$Q(\epsilon_1, \epsilon_2) = \max_{\mu \in [\xi(\epsilon_1, Z), \xi(\epsilon_2, Z)]} |T_\mu|.$$

Lausen과 Schumacher (1992, 1996), Lausen 등 (2004)에 의해  $Q(\epsilon_1, \epsilon_2)$ 의 점근 분포는 표준화 Brownian bridge의 상한 (supremum)의 분포와 동일하다. 귀무 가설 (2.1) 하에서 Miller와 Siegmund (1982)의 연구 결과를 사용하여 검정 통계량  $Q(\epsilon_1, \epsilon_2)$ 의 상위 누적 확률을 다음과 같이 근사하는 방법을 제안하고자 한다 (M&S 방법).

$$P(Q(\epsilon_1, \epsilon_2) \geq q) \approx \frac{4\phi(q)}{q} + \phi(q) \left( q - \frac{1}{q} \right) \log \left( \frac{\epsilon_2(1-\epsilon_1)}{(1-\epsilon_2)\epsilon_1} \right), \quad q \in (0, \infty).$$

단,  $\phi(\cdot)$ 는 표준정규분포의 확률밀도함수이다. 구간  $[\xi(\epsilon_1, Z), \xi(\epsilon_2, Z)]$ 에 속한 서로 다른 예후 인자의 경계 값을  $\mu_1 < \mu_2 < \dots < \mu_k$ 라 가정하자.  $l_i$  ( $i = 1, 2, \dots, k-1$ )는 경계 값  $\mu_i$ 보다 작거나 같은 개체 수라 하자. 또한 Lausen과 Schumacher (1996)의 연구 결과를 사용하여  $Q(\epsilon_1, \epsilon_2)$ 의 상위 누적 확률을 다음과 같이 근사하고자 한다 (L&S 방법).

$$P(Q(\epsilon_1, \epsilon_2) \geq q) \approx 1 - \Phi(q) + \Phi(-q) + \sum_{i=1}^{k-1} D(l_u l_{u+1}), \quad q \in (0, \infty).$$

단,  $\Phi(\cdot)$ 는 표준정규분포의 분포함수이고,

$$D(i, j) = \sqrt{\frac{2}{\pi}} \phi(q) \left( t_{ij} - \left( \frac{q^2}{4} - 1 \right) \frac{t_{ij}^3}{6} \right),$$

$$t_{ij} = \sqrt{1 - \frac{i(n-i)}{(n-i)j}}.$$

그러나  $n$ 이 크지 않을 때 M&S 방법과 L&S 방법은 둘 다 보수적인 검정이 되기 때문에 (Lausen과 Schumacher, 1992, 1996) 본 논문에서는 순열 검정법을 함께 제안하고자 한다.

순열 검정에서는 귀무 가설 (2.1) 하에서 예후 인자의 관측값을 랜덤하게 재배치하여 구한 통계량  $Q(\epsilon_1, \epsilon_2)$ 의 분포를 사용한다. 순열 검정 절차는 다음과 같다.

- 단계 0 :  $b = 1$ .
- 단계 1 : 랜덤하게 재배치된 표본을 얻는다.

$$\{(T_i, \delta_i, Z_{b_i}) : (b_1, b_2, \dots, b_n) \in \mathcal{P}_n\}.$$

단,  $\mathcal{P}_n$ 은 1부터  $n$ 까지 자연수들의 가능한 모든 순열들의 집합이다.

- 단계 2 : 단계 1에서 얻은 표본으로부터 통계량  $Q(\epsilon_1, \epsilon_2)$ 의 값  $Q_b(\epsilon_1, \epsilon_2)$ 를 구한다.
- 단계 3 :  $b$ 를 1 만큼 증가시켜 단계 1과 2를  $B$ 번 반복한다.

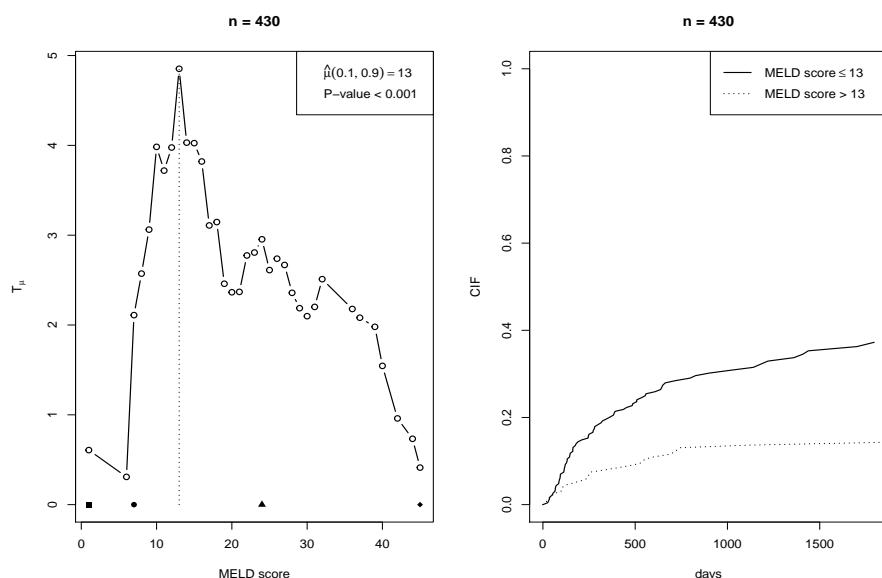
관측 자료로부터 구한 통계량  $Q(\epsilon_1, \epsilon_2)$ 의 값을  $q_0$ 라 하면,  $Q(\epsilon_1, \epsilon_2)$ 의 상위 누적 확률은  $Q_b(\epsilon_1, \epsilon_2)$  ( $b = 1, 2, \dots, B$ )의 분포로부터 다음과 같이 구할 수 있다.

$$\frac{1}{B} \sum_{b=1}^B I\{Q_b(\epsilon_1, \epsilon_2) \geq q_0\}.$$

### 3. 실제 자료 분석

#### 3.1. 간세포성 암종 (hepatocellular carcinoma, HCC) 자료

HCC 자료는 서울삼성병원에서 2001년 4월 1일부터 2013년 5월 6일까지 간이식 수술을 받은 환자들의 간이식 수술 이후 HCC가 재발할 때까지의 시간이나 사망 시간 (단위: 일)에 대한 자료이다. 예후 인자는 model for end-stage liver disease (MELD) 점수인데 이는 간이식 환자의 위험도를 평가하는 데 널리 사용되고 있다. 전체 430명 환자 중에서 HCC의 재발 환자수, 사망자수, 중도 절단된 환자수는 각각 105명 (24.4%), 277명 (64.4%), 48명 (11.2%)이었다. 이 연구에서 관심 이벤트는 HCC의 재발이고 이에 대한 경쟁 위험 이벤트는 사망이다. MELD 점수를 기준으로 간이식 수술을 받은 환자들을 HCC의 재발 위험이 낮은 집단과 높은 집단으로 나누고 집단 별로 서로 다른 처치를 하고자 한다.



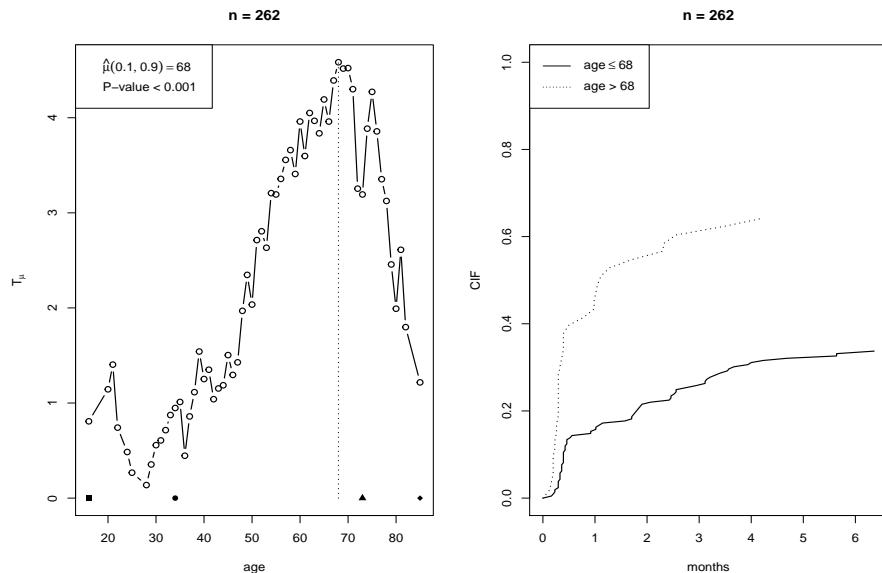
**Figure 3.1** Left panel: standardized linear rank statistic  $T_\mu$  against MELD score (solid line), estimated cutpoint (dotted line), and the 1<sup>st</sup>, 10<sup>th</sup>, 90<sup>th</sup>, and 99<sup>th</sup> quantile points of MELD score (black square, black circle, black triangle, and black diamond); right panel: cumulative incidence functions for time to relapse of hepatocellular carcinoma of the groups with MELD score less than or equal to (solid line) and greater than (dotted line) 13

그림3.1의 왼쪽 그림은 MELD 점수를 경계 값으로 하여 두 집단 (저위험군과 고위험군)으로 나눈 후 구한 표준화 선형 순위 통계량  $T_\mu$ 의 값을 나타낸 것이다. 아울러 MELD 점수의 제1, 제10, 제90, 제99백분위수를 각각 그림 위에 ■, ●, ▲, ◆로 표시하였다.  $\epsilon_1, \epsilon_2$ 를 각각 0.1, 0.9로 고정시켰을 때, 두 집단의 최적 경계 값은  $\hat{\mu}(0.1, 0.9) = 13$ 으로 추정되었으며 최대 선택 선형 순위 통계량  $Q(0.1, 0.9)$ 의 값은 4.853이었다. M&S 방법과 L&S 방법, 순열 검정법 모두  $P$ -값이 0.001 미만이므로 두 집단 (MELD 점수가 13 이하인 집단과 13을 초과하는 집단) 간의 CIF는 통계적으로 유의하게 다르다고 할 수 있다. 이 때 순열 검정의  $P$ -값은  $B = 500$ 번 반복 수행하여 얻은 값이다. 그림 3.1의 오른쪽 그림에서 볼 수 있듯이 MELD 점수가 13 이하인 집단의 CIF가 13을 초과하는 집단보다 HCC의 재발 비율이 높다고 할 수 있다. 한편 MELD 점수가 13 이하인 부집단과 13을 초과하는 부집단에 대해 위와 동일한 분석을 수행한 결과, 최적 경계 값은 각 부집단에서 10, 24이었고 최대 선택 선형 순위 통계량의 값은 각 부집단

에서 1.077, 1.568이었다. MELD 점수가 13 이하인 고위험군에서는  $P$ -값이 각각 0.975 (M&S 방법), 0.893 (L&S 방법), 0.712 (순열 검정법)로 군 내 개체들이 동질적이었으며, 13을 초과하는 저위험군에서도  $P$ -값이 각각 0.775 (M&S 방법), 0.769 (L&S 방법), 0.494 (순열 검정법)로 군 내 개체들이 동질적이었다.

### 3.2. 미만성 거대 B-세포 림프종 (diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL) 자료

DLBCL 자료는 서울삼성병원에서 2008년 9월 1일부터 2011년 12월 31일까지 릭투시맙-CHOP (rituximab-CHOP, R-CHOP) 항암 치료를 받은 환자들의 열성 호중구 감소증 (febrile neutropenia, FN)이 발생할 때까지의 시간이나 사망 시간 (단위: 월)에 대한 자료이다. 예후 인자는 R-CHOP 치료 시 환자의 연령이다. 전체 262명 환자 중에서 FN의 발생 환자수, 사망자수, 중도 절단된 환자수는 각각 104명 (39.69%), 149명 (56.87%), 9명 (3.44%)이었다. 이 연구에서 관심 이벤트는 R-CHOP 치료 이후 FN의 발생이고 이에 대한 경쟁 위험 이벤트는 사망이다. 연령을 기준으로 R-CHOP 치료를 받은 환자들을 FN의 발생 위험이 낮은 집단과 높은 집단으로 나누고 집단 별로 서로 다른 처치를 하고자 한다.



**Figure 3.2** Left panel: standardized linear rank statistic  $T_\mu$  against age (solid line), estimated cutpoint (dotted line), and the 1<sup>st</sup>, 10<sup>th</sup>, 90<sup>th</sup>, and 99<sup>th</sup> quantile points of age (black square, black circle, black triangle, and black diamond); right panel: cumulative incidence functions for time to incidence of febrile neutropenia of the groups with age less than or equal to (solid line) and greater than (dotted line) 68

그림3.2의 왼쪽 그림은 연령을 경계 값으로 하여 두 집단 (저위험군과 고위험군)으로 나눈 후 구한 표준화 선형 순위 통계량  $T_\mu$ 의 값을 나타낸 것이다. 아울러 연령의 제1, 제10, 제90, 제 99백분위수를 각각 그림 위에 ■, ●, ▲, ◆로 표시하였다. 3.1절과 같이  $\epsilon_1, \epsilon_2$ 를 각각 0.1, 0.9로 고정시켰을 때, 두 집단의 최적 경계 값은  $\hat{\mu}(0.1, 0.9) = 68$ 로 추정되었으며 최대 선택 선형 순위 통계량  $Q(0.1, 0.9)$ 의 값은 4.583이었다. M&S 방법과 L&S 방법, 순열 검정법 모두  $P$ -값이 0.001 미만이므로 두 집단 (연령이 68세 이하인 집단과 68세를 초과하는 집단) 간의 CIF는 통계적으로 유의하게 다르다고 할 수 있다. 이 때 순열 검정의  $P$ -값은 3.1절과 같이  $B = 500$ 번 반복 수행하여 얻은 값이다. 그림 3.2의 오른쪽 그림

에서 볼 수 있듯이 연령이 68세를 초과하는 집단의 CIF가 68세 이하인 집단보다 FN의 발생 비율이 높다고 할 수 있다. 한편 연령이 68세 이하인 부집단과 68세를 초과하는 부집단에 대해 위와 동일한 분석을 수행한 결과, 최적 경계 값은 각 부집단에서 57세, 75세였고 최대 선택 선형 순위 통계량의 값은 각 부집단에서 1.360, 1.978이었다. 연령이 68세 이하인 저위험군에서는  $P$ -값이 각각 0.900 (M&S 방법), 0.999 (L&S 방법), 0.746 (순열 검정법)으로 군 내 개체들이 동질적이었으며, 68세를 초과하는 고위험군에서도  $P$ -값이 각각 0.479 (M&S 방법), 0.317 (L&S 방법), 0.278 (순열 검정법)로 군 내 개체들이 동질적이었다.

#### 4. 결론

본 논문에서는 경쟁 위험 모형에서 최대 선택 선형 순위 통계량을 사용하여 관심 이벤트의 발생 위험이 낮은 집단과 높은 집단으로 가장 잘 구분할 수 있는 예후 인자의 경계 값을 추정하는 방법을 제안하였다. 또한 관심 이벤트의 발생 시간과 예후 인자 간의 독립성을 검정하기 위해 근사 검정법과 순열 검정법을 각각 제안하였다. 순열 검정법은 소표본에서 근사 검정법이 가지고 있는 보수적인 경향을 해결하기 위해 제안하였다.

제안한 방법을 서울삼성병원에서 수집한 간세포성 암종 자료와 미만성 거대 B-세포 림프종 자료에 적용하였다. 간세포성 암종 자료의 분석에서는 MELD 점수가 13 이하인 고위험군과 13을 초과하는 저위험군 간의 간세포성 암종의 재발 비율이 통계적으로 유의하게 다른 것으로 나타났다. 예후 인자로 MELD 점수 이외에 이식편 대 수혜자 체중비 (graft-to-recipient body weight ratio, GRWR)를 고려할 수 있어 분석해 본 결과, 이 예후 인자로는 간세포성 암종의 재발 위험이 낮은 집단과 높은 집단으로 구분할 수 없었다. 한편, 미만성 거대 B-세포 림프종 자료의 분석에서는 럭투시맙-CHOP 항암 치료 시 환자의 연령이 68세 이하인 저위험군과 68세를 초과하는 고위험군 간의 열성 호중구 감소증의 발생 비율이 통계적으로 유의하게 다른 것으로 나타났다. 예후 인자로 신체질량지수 (body mass index, BMI) 팔 중앙 근육 둘레 (mid-arm muscle circumference; MAMC) (단위: cm)를 고려할 수 있어 분석해 본 결과, BMI와 MAMC 모두 열성 호중구 감소증의 발생 위험이 낮은 집단과 높은 집단으로 구분하지 못했다.

향후에는 3절에서 분석한 자료와 같이 예후 인자가 2개 이상일 때 이 예후 인자들을 동시에 고려하는 비모수적 다중 검정 방법을 개발하고자 한다.

#### References

- Billingsley, P. (1999). *Convergence of probability measures*, 2nd Ed., Wiley, New York.
- Contal, C. and O'Quigley, J. (1999). An application of change point methods in studying the effect of age on survival in breast cancer. *Computational Statistics & Data Analysis*, **30**, 253-270.
- Gray, R. J. (1988). A class of  $k$  sample tests for comparing the cumulative incidence of a competing risk. *Annals of Statistics*, **16**, 1141-1154.
- Hájk, J., Šidák, Z. and Sen, P. K. (1999). *Theory of rank tests*, Academic Press, London.
- Kaplan, E. L. and Meier, P. (1958). Nonparametric estimation from incomplete observations. *Journal of the American Statistical Association*, **53**, 457-481.
- Klein, J. P. and Moeschberger, M. L. (2003). *Survival analysis: Techniques for censored and truncated data*, 2nd Ed., Springer, New York.
- Lausen, B., Horthon, T., Bretz, F. and Schumacher, M. (2004). Assessing of optimal selection prognostic factors. *Biometrical Journal*, **46**, 364-374.
- Lausen, B. and Schumacher, M. (1992). Maximally selected rank statistics. *Biometrics*, **48**, 73-85.
- Lausen, B. and Schumacher, M. (1996). Evaluating the effect of optimized cutpoint values in the assessment of prognostic factors. *Computational Statistics & Data Analysis*, **21**, 307-326.

- Miller, R. and Siegmund, D. (1982). Maximally selected chi-square statistics. *Biometrics*, **38**, 1011-1016.
- Pintilie, M. (2006). *Competing risks: A practical perspective*, Wiley, New York.
- Woo, S-Y., Kim, S. and Kim J. (2016). Determination cutoff values of prognostic factors in survival data with competing risks. *Computational Statistics*, **31**, 369-386.

# A permutation test for independence of the event of interest and a prognostic factor in the competing risks framework<sup>†</sup>

Jinheum Kim<sup>1</sup> · Su-Hyun Kim<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Department of Applied Statistics, University of Suwon

<sup>2</sup>LG CNS

Received 8 October 2018, revised 17 November 2018, accepted 18 November 2018

## Abstract

In clinical studies, patients are often classified into low- and high-risk groups based on prognostic factors. Moreover, patients may experience several different types of events during follow-up under the competing risks framework. We propose a cutoff estimator as the value that yields the maximum of the absolute of the standardized linear rank statistic and also propose a maximally selected linear rank statistic for testing independence of the event of interest and the prognostic factor. The proposed test statistic converges in distribution to that of the supremum of a standardized Brownian bridge. Further, to overcome the conservativeness of the test based on an approximation of the asymptotic distribution, we also propose a permutation test based on permuted samples. We illustrate the proposed methods with two real datasets collected from Seoul Samsung hospital.

**Keywords:** Cumulative incidence function, diffuse large B-cell lymphoma, Gray's statistic, hepatocellular carcinoma, linear rank statistic, permutation test.

---

<sup>†</sup> This research was supported by Basic Science Research Program through the National Research Foundation of Korea (NRF) funded by the Ministry of Education (NRF-2017R1D1A1B03028535).

<sup>1</sup> Corresponding author: Professor, Department of Applied Statistics, University of Suwon, Hwaseong, 18323, Korea. E-mail : jkimdt65@gmail.com

<sup>2</sup> 71, Magokjungang 8-ro, Seoul, 07795, Korea.