

Parametryczna postać czasu do nawrotu choroby w leczeniu raka piersi

Chcąc sprawdzić, jakie czynniki mają istotnie statystyczny wpływ na czas do zdarzenia jakim jest zgon przy analizie danych dotyczących raka piersi, zaproponowano sprawdzenie czy modele parametryczne zakładające postać rozkładu czasu do zdarzenia są adekwatne w danym problemie medycznym.

Wybór parametrycznej formy modelu.

Sprawdzając postać parametryczną dla modelu AFT postanowiono wybrać rozkład z bogatej rodziny uogólnionych rozkładów F. Korzystając z pakietu `flexsurv` dopasowano modele Weibulla, Log-logistyczny, Log-normalny, Uogólniony Gamma oraz Uogólniony F.

```
AFT.GG <- flexsurvreg(Surv(rectime,censrec)~horm+prog+estr+as.factor(grade)+meno+size+nodes,
                      data = dane, dist="gengamma")
AFT.GF <- flexsurvreg(Surv(rectime,censrec)~horm+prog+estr+as.factor(grade)+meno+size+nodes,
                      data = dane, dist="genf")
AFT.LL <- flexsurvreg(Surv(rectime,censrec)~horm+prog+estr+as.factor(grade)+meno+size+nodes,
                      data = dane, dist="genf", inits=c(3,0.2,0,1,0,0,0,0,0,0,0),
                      fixedpars = c(3,4))
AFT.Weibull <- flexsurvreg(Surv(rectime,censrec)~horm+prog+estr+as.factor(grade)+meno+
                          size+nodes,
                          data = dane, dist="weibull")
AFT.LN <- flexsurvreg(Surv(rectime,censrec)~horm+prog+estr+as.factor(grade)+meno+size+nodes,
                      data = dane, dist="lnorm")
```

W celu oceny, który model jest adekwatny i wystarczający, przeprowadzono testy ilorazu wiarygodności, jak poniżej.

Wartości logarytmów funkcji wiarygodności analizowanych modeli:

	loglik
Gen Gamma	-2553.051
Gen F	-2553.067
Log-logistic	-2563.449
Weibull	-2575.998
Log-normal	-2555.798

Tabela 1: Wartości logarytmów funkcji wiarygodności dla modeli parametrycznych.

P-wartości testów:

	p-wartość
GF vs GG	1.0000
GG vs LL	0.0000
GG vs Wei	0.0000
GG vs LN	0.0641

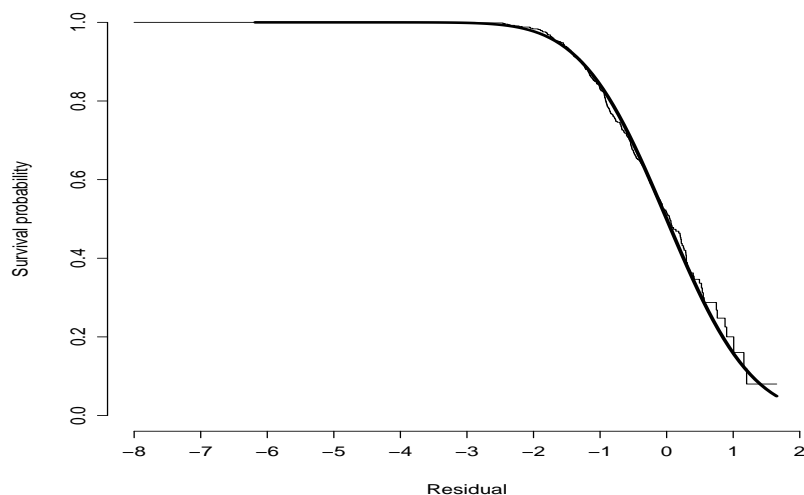
Tabela 2: Wartości krytyczne testów.

Testując możliwość użycia danego rozkładu, najpierw przeprowadzono test dla uogólnionego rozkładu gamma i uogólnionego F. Stwierdzono, na poziomie istotności $\alpha = 0.05$, po poprawce Bonferroniego uwzględniającej

4 testy, czyli na poziomie istotności dla pojedynczego testu równym $\alpha_i = 0.0125, i = 1, 2, 3, 4$, że nie ma podstaw do odrzucenia hipotezy zerowej w teście sprawdzającym czy model z mniejszej rodziny uogólnionych rozkładów gamma jest właściwy w porównaniu do modelu z większej rodziny uogólnionych rozkładów F. Następnie dla rozkładu z uogólnionej rodziny rozkładów gamma przeprowadzono 3 testy sprawdzające, czy modele z mniejszej rodziny (log-normalny, log-logistyczny, Weibulla) są właściwe w porównaniu do rozkładu z uogólnionej rodziny rozkładów gamma. Tylko w przypadku rozkładu log-normalnego nie ma podstaw do odrzucenia hipotezy, że ten rozkład jest właściwy w porównaniu do rozkładu z szerszej rodziny rozkładów uogólnionych gamma. Dla rozkładu log-logistycznego i Weibulla odrzucono hipotezę zerową o tym, że te rozkłady są właściwe w stosunku do rozkładu z szerszej rodziny rozkładów uogólnionych gamma.

Zatem w dalszej części raportu sprawdzamy dopasowanie modelu log-normalnego.

Sprawdzenie dopasowania modelu log-normalnego.



Rysunek 1: Reszty modelu a cenzurowana próbka z rozkładu log-normalnego.

W następnym kroku zweryfikowano, czy reszty modelu zachowują się jak cenzurowana próbka z rozkładu log-normalnego, co zostało pokazane na Rysunku 1. Na podstawie wykresu widać, że nie ma widocznych odstępstw między krzywymi, co może świadczyć o dobrym dopasowaniu modelu. Parametryczne założenie, że reszty pochodzą z rozkładu log-normalnego wydaje się być spełnione na podstawie Rysunku 1.

Podsumowanie modelu log-normalnego.

Podsumowanie modelu można uzyskać poleceniem jak poniżej:

```
psm(Surv(rectime,censrec)~horm+prog+estr+as.factor(grade)+meno+size+nodes,
     data = dane, dist = "lognormal")
```

Parametric Survival Model: Log Normal Distribution

```
psm(formula = Surv(rectime, censrec) ~ horm + prog + estr + as.factor(grade) +
     meno + size + nodes, data = dane, dist = "lognormal")
```

		Model Likelihood		Discrimination	
		Ratio Test		Indexes	
Obs	686	LR chi2	126.17	R2	0.168
Events	299	d.f.	8	Dxy	0.382
sigma	0.9690015	Pr(> chi2)	<0.0001	g	0.036

gr 0.564

	Coef	S.E.	Wald Z	Pr(> Z)
(Intercept)	7.4967	0.2670	28.08	<0.0001
horm	0.3339	0.0958	3.49	0.0005
prog	0.4995	0.1097	4.55	<0.0001
estr	0.0418	0.1083	0.39	0.6992
grade=2	-0.4396	0.1643	-2.68	0.0075
grade=3	-0.4780	0.1880	-2.54	0.0110
meno	-0.0427	0.0932	-0.46	0.6469
size	-0.0056	0.0031	-1.82	0.0685
nodes	-0.0483	0.0080	-6.08	<0.0001
Log(scale)	-0.0315	0.0443	-0.71	0.4773

Zmiennymi istotnymi w modelu są **horm**, **prog**, oba poziomy zmiennej **grade** względem poziomu referencyjnego oraz **nodes**. Współczynniki modelu dla tych zmiennych wynoszą odpowiednio 0.3339, 0.4995, -0.4396, -0.4780, -0.0483. Oznacza to, że czas do nawrotu choroby przy użyciu terapii hormonalnej jest dłuższy $e^{0.3339} = 1.4$ raza w porównaniu do sytuacji gdy nie jest stosowana terapia hormonalna, przy założeniu stałości pozostałych zmiennych. Czas do nawrotu choroby przy dodatnim wskaźniku progesteronu jest dłuższy $e^{0.4995} = 1.6$ raza w porównaniu do sytuacji, gdy pacjentka posiada ujemny wskaźnik poziomu progesteronu, przy założeniu stałości pozostałych zmiennych. Czas do nawrotu choroby przy średnim stopniu zróżnicowania komórek nowotworu jest krótszy $e^{-0.4396} = 0.64$ raza w porównaniu do sytuacji, gdy pacjentka posiada wysoki stopień zróżnicowania komórek nowotworu, przy założeniu stałości pozostałych zmiennych. Natomiast, gdy pacjentka posiada niski stopień zróżnicowania nowotworu, to czas do nawrotu choroby jest krótszy $e^{-0.4780} = 0.62$ raza w porównaniu do sytuacji gdy pacjentka posiada wysoki stopień zróżnicowania komórek nowotworu, przy założeniu stałości pozostałych zmiennych. Czas do nawrotu choroby przy wzroście liczby węzłów chłonnych z przerzutami nowotworu o jeden jest krótszy $e^{-0.0483} = 0.95$ raza, przy założeniu stałości pozostałych zmiennych.

Kody:

```
library(foreign)
dane <- read.dta("gbcs_short.dta")
library(survival)
library(flexsurv)
library(rms)

#modele:
AFT.GG <- flexsurvreg(Surv(rectime,censrec)~horm+prog+estr+as.factor(grade)+meno+size+nodes,
                      data = dane, dist="gengamma")
AFT.GF <- flexsurvreg(Surv(rectime,censrec)~horm+prog+estr+as.factor(grade)+meno+size+nodes,
                      data = dane, dist="genf")
AFT.LL <- flexsurvreg(Surv(rectime,censrec)~horm+prog+estr+as.factor(grade)+meno+size+nodes,
                      data = dane, dist="genf", inits=c(3,0.2,0,1,0,0,0,0,0,0,0),
                      fixedpars = c(3,4))
AFT.Weibull <- flexsurvreg(Surv(rectime,censrec)~horm+prog+estr+as.factor(grade)+meno+size+nodes,
                          data = dane, dist="weibull")
AFT.LN <- flexsurvreg(Surv(rectime,censrec)~horm+prog+estr+as.factor(grade)+meno+size+nodes,
                      data = dane, dist="lnorm")

#Wartości logarytmów funkcji wiarygodności dla modeli:
matrix( c(AFT.GG$loglik, # loglik generalized G
AFT.GF$loglik, # loglik generalized F
AFT.LL$loglik, # loglik log-logistic
AFT.Weibull$loglik, # loglik Weibull
AFT.LN$loglik), ncol=1) ->x50 # logik log-normalny
rownames(x50) <- c("Gen Gamma", "Gen F", "Log-logistic", "Weibull", "Log-normal")
colnames(x50) <- "loglik"

#p-wartości testów:
matrix(round(c(1-pchisq(2*(AFT.GF$loglik-AFT.GG$loglik),2),
1-pchisq(2*(AFT.GG$loglik-AFT.LL$loglik),2),
1-pchisq(2*(AFT.GG$loglik-AFT.Weibull$loglik),2),
1-pchisq(2*(AFT.GG$loglik-AFT.LN$loglik),2)), digits=4), ncol=1) -> x65
rownames(x65) <- c("GF vs GG", "GG vs LL", "GG vs Wei", "GG vs LN")
colnames(x65) <- "p-wartość"

#Sprawdzenie dopasowania modelu log-normalnego
logNorx1 <- psm(Surv(rectime,censrec)~horm+prog+estr+as.factor(grade)+meno+size+nodes,
                data = dane, dist = "lognormal")
res.LogN1 <- resid(logNorx1,type="cens")

survplot(npsurv(res.LogN1 ~1),conf="none",ylab="Survival probability", xlab="Residual")
lines(res.LogN1)
dev.off()
```