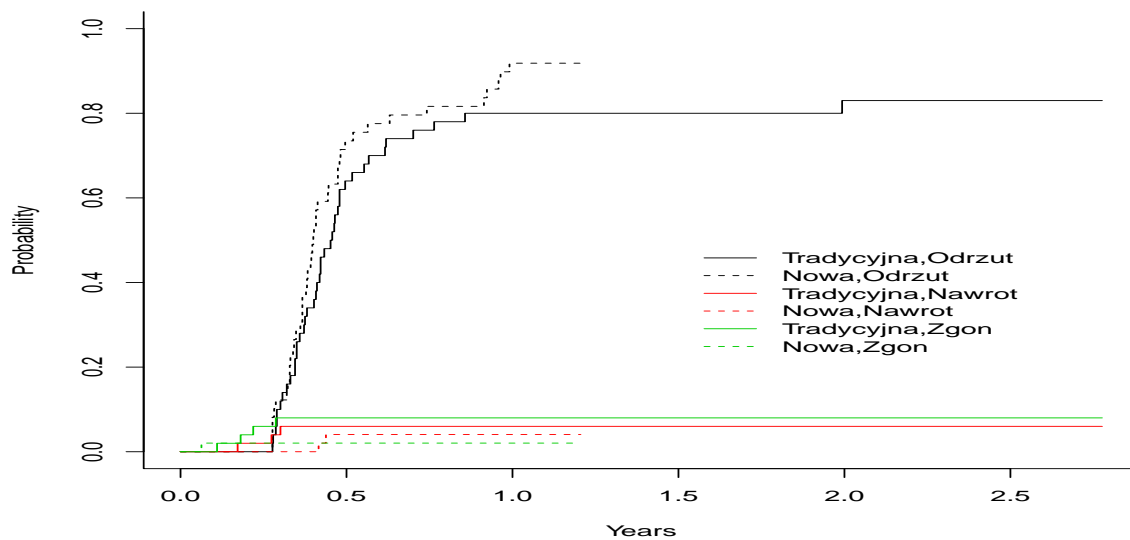


Analizie poddano pacjentów dotkniętych dwoma typami białaczki: ostrą i przewlekłą. Dla pacjentów mierzono czas do wystąpienia pierwszego ze zdarzeń: czas do nawrotu choroby, czas do pojawienia się symptomów przewlekłego odrzutu przeszczepu oraz czas przeżycia.

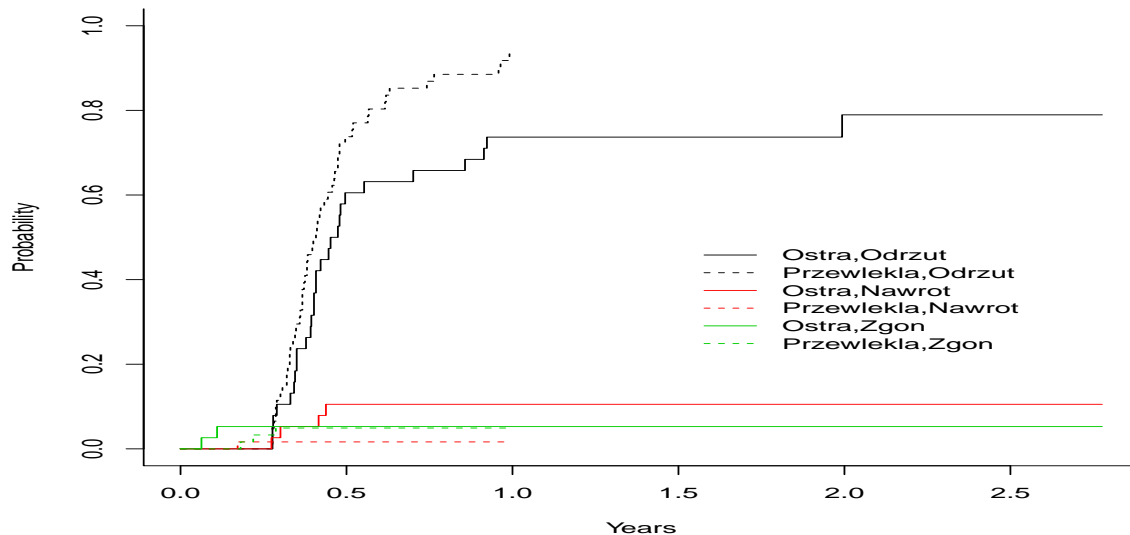
### Sub-dystrybuanty

Chcąc zbadać wpływ poszczególnych zmiennych dyskretnych na czas do wystąpienia zdarzenia sporządzono wykresy sub-dystrybuant. Dla poszczególnych typów zdarzeń oszacowania sub-dystrybuant wyglądają następująco:

- Dla metody pobierania komórek do przeszczepu



- Dla typu białaczki



## Test Graya

Formalnie przy użyciu testu Graya można sprawdzić czy różnice w oszacowanych sub-dystrybuantach są istotne statystycznie w podziale na podgrupy ze względu na zmienne:

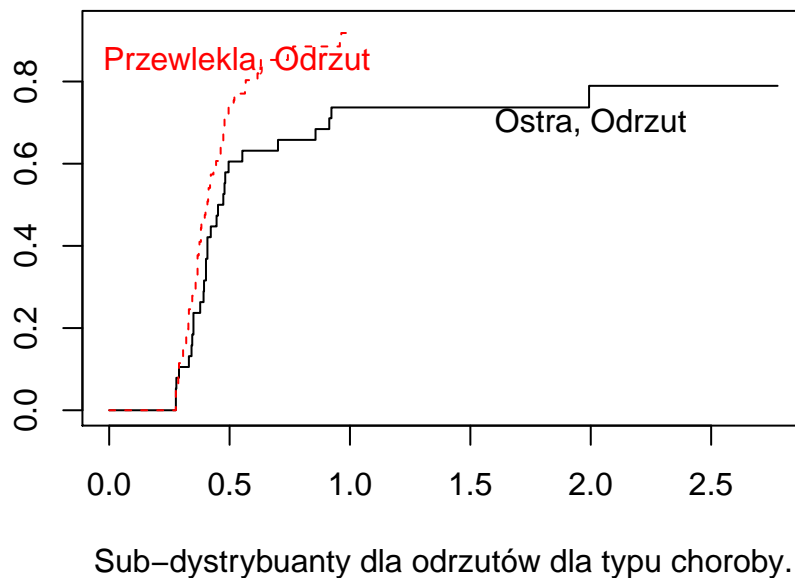
- Dla metod pobierania komórek do przeszczepu:

	stat	pv	df
1	2.0192451	0.1553163	1
2	0.2114488	0.6456342	1
3	1.7635527	0.1841820	1

- Dla typu białaczki:

	stat	pv	df
1	5.34343189	0.02080048	1
2	3.71906498	0.05379449	1
3	0.01090047	0.91684770	1

Z podsumowania testów widać, że zachodzą statystycznie istotne różnice w oszacowanych sub-dystrybuantach dla typu białaczki dla pierwszego typu zdarzenia, czyli odrzutu, na zakładanym poziomie istotności  $\alpha = 0.05$  (wartość krytyczna testu jest równa 0.02080048). Można to również zaobserwować na poniższym wykresie prezentującym sub-dystrybuanty dla typu zdarzenia jakim jest odrzut, z podziałem na typ białaczki.



Widać, że oszacowana sub-dystrybuanta dla *ostrej* białaczki leży poniżej oszacowanej sub-dystrybuanty dla *przewlekłego* typu tej choroby, co oznacza, że pacjenci z *ostrą* białaczką mają dłuższe czasy do zdarzenia jakim jest odrzut przeszczepu.

### Modele proporcjonalnych hazardów

Dla danych dotyczących wieku pacjenta, typu białaczki i metody pobrania komórek do przeszczepu dopasujemy model PH dla funkcji hazardów ‘specyficznych dla typów’. Podsumowania modeli dla typów zdarzeń: odrzut, nawrót, zgon, zaprezentowano poniżej.

Call:

```
coxph(formula = Surv(first_t, first_e == 1) ~ diag + trt + age,
      data = dane.red)
```

	coef	exp(coef)	se(coef)	z	p
diag	0.4712	1.60	0.2368	1.990	0.047
trt	0.0602	1.06	0.2201	0.274	0.780
age	-0.0104	0.99	0.0103	-1.006	0.310

Call:

```
coxph(formula = Surv(first_t, first_e == 2) ~ diag + trt + age,
      data = dane.red)
```

	coef	exp(coef)	se(coef)	z	p
diag	-1.9448	0.143	1.1361	-1.7118	0.087
trt	-0.0800	0.923	0.9689	-0.0825	0.930
age	-0.0484	0.953	0.0433	-1.1182	0.260

Call:

```
coxph(formula = Surv(first_t, first_e == 3) ~ diag + trt + age,
      data = dane.red)
```

	coef	exp(coef)	se(coef)	z	p
diag	-0.3965	0.673	0.9735	-0.407	0.680
trt	-1.5046	0.222	1.1522	-1.306	0.190
age	0.0973	1.102	0.0588	1.655	0.098

Na badanym, zakładanym poziomie istotności  $\alpha = 0.05$ , statystycznie istotnie różny od 0 jest współczynnik przy zmiennej diag odpowiadającej typowi białaczki w modelu dla zdarzenia jakim jest wystąpienie symptomów odrzutu przeszczepu – wartość krytyczna testu wyniosła  $0.047 < 0.05$ . Białaczka przewlekła ma o 60% większy hazard ‘specyficzny dla typu’ zdarzenia jakim jest odrzut. Dla pozostałych zmiennych dla tego typu zdarzenia oraz wszystkich zmiennych w pozostałych typach zdarzenia, nie ma statystycznie istotnych podstaw, aby odrzucić hipotezę zerową mówiącą o tym, że współczynnik w modelu jest równy 0.

Sporządzono również model hazardu sub-dystrybuantry, którego podsumowanie wygląda następująco:

```
convergence: TRUE
coefficients:
      diag      trt      age
0.53950  0.31860 -0.01188
standard errors:
[1] 0.228400 0.207900 0.009176
two-sided p-values:
      diag      trt      age
0.018 0.130 0.200
```

```
convergence: TRUE
```

```
coefficients:
      diag      trt      age
-1.91300 -0.12670 -0.04486
standard errors:
[1] 1.2150 0.9466 0.0337
two-sided p-values:
diag trt age
0.12 0.89 0.18
```

```
convergence: TRUE
coefficients:
      diag      trt      age
-0.38580 -1.50400 0.09887
standard errors:
[1] 0.7938 1.1230 0.0513
two-sided p-values:
diag trt age
0.630 0.180 0.054
```

Podobnie w modelu hazardu dla sub-dystrybuanty, jedyną zmienną istotnie statystycznie różną od 0 jest zmienna `diag` dla modelu dla typu zdarzenia jakim jest pojawienie się symptomów odrzutu przeszczepu, której wartość krytyczna testu  $0.018 < 0.05$  jest mniejsza od zakładanego poziomu istotności. Hazard dla sub-dystrybuanty dla pacjenta z przewlekłą białaczką jest o 71,5 % większy niż dla pacjenta z ostrą białaczką. Dla pozostałych zmiennych w tym modelu i dla wszystkich zmiennych w pozostałych modelach dla tych zmiennych nie ma statystycznie istotnych podstaw by odrzucić hipotezy zerowe o tym, że współczynniki są równe 0.

## Podsumowanie

Zarówno modele dla funkcji hazardu ‘specyficznych dla typu’ jak i modele dla hazardów sub-dystrybuanty dały podobne wyniki. Jedynym istotnym współczynnikiem jest współczynnik przy zmiennej `diag` odpowiadającej typowi białaczki w modelach dla zdarzenia jakim jest wystąpienie symptomów odrzutu przeszczepu. Dla pozostałych zmiennych dla tego typu zdarzenia oraz wszystkich zmiennych w pozostałych typach zdarzeń oba podejścia modelowe nie dają podstaw do odrzucenia hipotezy o tym, że współczynniki przy zmiennej są równe 0. Na tej podstawie stwierdzamy, że jedyną istotną zmienną jest typ białaczki, gdy rozpatrujemy zdarzenie odrzutu przeszczepu. Zmienna ta oraz pozostałe, w modelach dla zdarzeń jakimi są nawrót oraz zgon, mogły okazać się nieistotne statystycznie z powodu zbyt małej liczby zdarzeń tych typów.

## Kody

```

library(survival)
dane <- read.csv("bmt.csv")
dane.red <- data.frame(dane, event=ifelse(dane$first_e==0,0,1),
                      odrzut=ifelse(dane$first_e==1,1,0),
                      nawrot=ifelse(dane$first_e==2,1,0),
                      zgon=ifelse(dane$first_e==3,1,0))

library(cmprsk)
attach(dane)
ci.trt <- cuminc(first_t, first_e, group=trt)
plot(ci.trt, curvlab=c("Tradycyjna,Odrzut",
                      "Nowa,Odrzut",
                      "Tradycyjna,Nawrot",
                      "Nowa,Nawrot",
                      "Tradycyjna,Zgon",
                      "Nowa,Zgon"), col=c(1,1,2,2,3,3), wh=c(1.5,0.5),
      lty = c(1,2,1,2,1,2))
ci.diag <- cuminc(first_t, first_e, group=diag)
plot(ci.diag, curvlab=c("Ostra,Odrzut",
                      "Przewlekla,Odrzut",
                      "Ostra,Nawrot",
                      "Przewlekla,Nawrot",
                      "Ostra,Zgon",
                      "Przewlekla,Zgon"),
      col=c(1,1,2,2,3,3), lty = c(1,2,1,2,1,2), wh = c(1.5,0.5))
library(cmprsk)
attach(dane.red)
ci.trt <- cuminc(first_t, first_e, group=trt)
ci.trt$Tests
ci.diag <- cuminc(first_t, first_e, group=diag)
ci.diag$Tests
ci.sfit <- survfit(Surv(first_t, event)~diag, etype=first_e, data=dane.red)
plot(ci.sfit, lty=c(1,0,0,2,0,0), col=1:2, mark.time=F, conf.int=F, xscale=1,
      xlab="Sub-dystrybuanty dla odrzutów dla typu choroby.")
text(2, 0.7,"Ostra, Odrzut", col=1)
text(0.53, 0.85,"Przewlekla, Odrzut", col=2)
print(coxph.odrzut <-
      coxph(Surv(first_t, first_e == 1) ~ diag+trt+age,
            data = dane.red))
print(coxph.nawrot <-
      coxph(Surv(first_t, first_e == 2) ~ diag+trt+age,
            data = dane.red))
print(coxph.zgon <-
      coxph(Surv(first_t, first_e == 3) ~ diag+trt+age,
            data = dane.red))
model.matrix(~ diag+trt+age)[,-1] -> m.dane.red
(mod.odrzut <- crr(ftime=first_t, fstatus=first_e,
                  cov1= m.dane.red,
                  #cov2 = trt,
                  failcode=1))
(mod.nawrot <- crr(ftime=first_t, fstatus=first_e,
                  cov1= m.dane.red,
                  #cov2 = trt,
                  failcode=2))
(mod.zgon <- crr(ftime=first_t, fstatus=first_e,
                 cov1= m.dane.red,
                 #cov2 = trt,
                 failcode=3))

```