

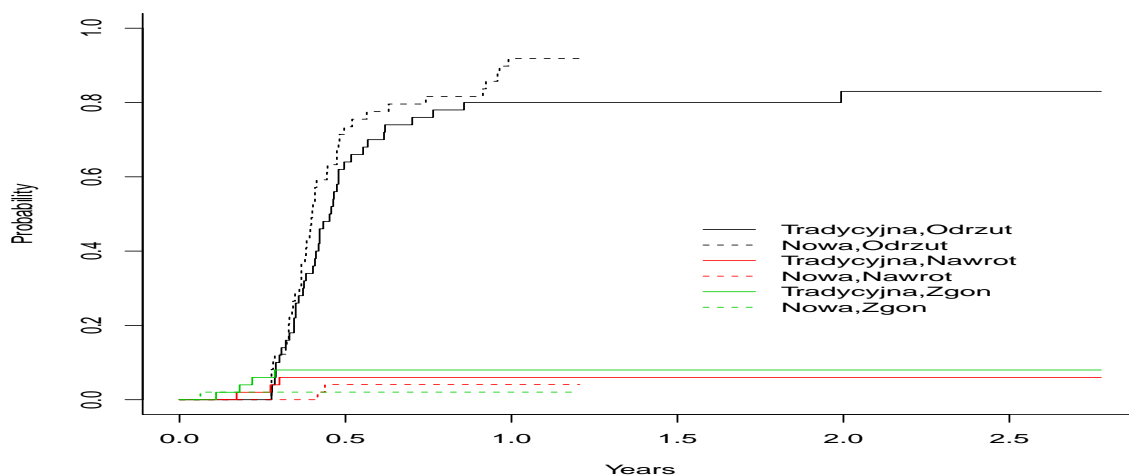
Porównanie metod pobierania komórek do przeszczepu

Głównym celem było porównanie dwóch metod pobierania komórek do przeszczepu. Tradycyjna, bardziej inwazyjna polega na pobraniu z kości miednicy, oraz mniej inwazyjna, czyli pobieranie szpiku z krwi obwodowej. 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 (do zgonu).

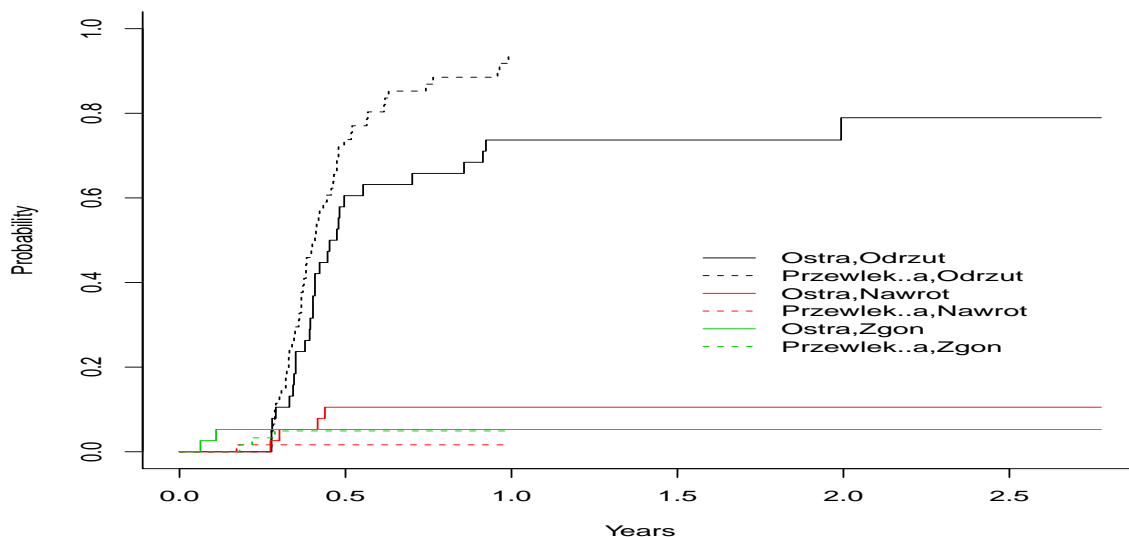
Sub-dystrybuanty

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 zmienną:

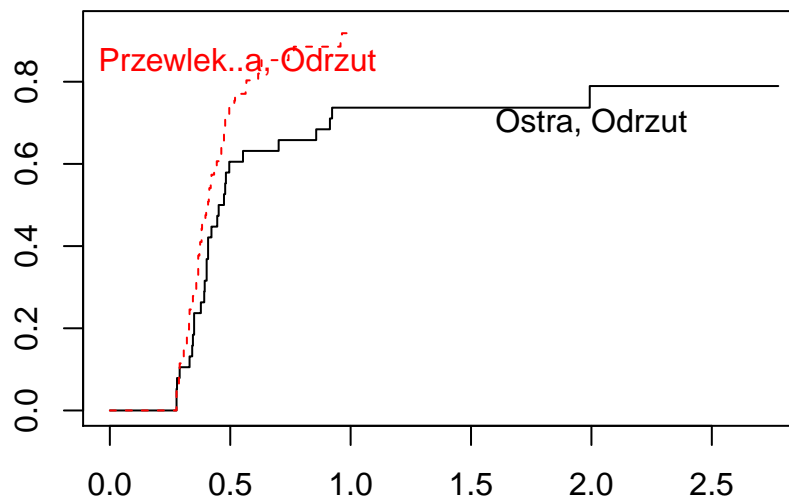
- Dla metod pobierania komórek do przeszczepu:

	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 jedynie 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.



Sub-dystrybuanty dla odrzutów dla typu choroby.

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. Zmienna określająca sposób pobierania komórek do przeszczepu w obu modelach jest nieistotna statystycznie, zatem nie wpływa to istotnie na czas do wystąpienia poszczególnych badanych zdarzeń. Obie metody pod tym względem są porównywalne, lecz biorąc pod uwagę inwazyjność metod, nasuwa się wniosek, że pobieranie szpiku z krwi obwodowej daje pacjentowi większy komfort leczenia w porównaniu do tradycyjnej metody pobierania komórek z kości miednicy.

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))

```