

POLITECHNIKA WARSZAWSKA  
WYDZIAŁ MATEMATYKI I NAUK INFORMACYJNYCH

PRACA DYPLOMOWA MAGISTERSKA  
NA KIERUNKU MATEMATYKA  
SPECJALNOŚĆ STATYSTYKA MATEMATYCZNA I ANALIZA DANYCH

**ESTYMACJA W MODELU COXA  
METODĄ STOCHASTYCZNEGO SPADKU GRADIENTU  
NA PRZYKŁADZIE DANYCH  
Z THE CANCER GENOME ATLAS**

AUTOR:  
MARCIN PIOTR KOSIŃSKI

PROMOTOR:  
PROF. NDZW. DR HAB. INŻ PRZEMYSŁAW BIECEK

WARSZAWA, LIPIEC 2015

.....  
podpis promotora

.....  
podpis autora

# Spis treści

<b>Wprowadzenie</b>	<b>5</b>
<b>1. Estymacja metodą największej wiarygodności</b>	<b>7</b>
1.1. Estymacja . . . . .	7
1.2. Metoda największej wiarygodności . . . . .	9
1.3. Asymptotyczne własności estymatora największej wiarygodności . . . . .	9
1.3.1. Zgodność estymatora największej wiarygodności . . . . .	10
1.3.2. Asymptotyczna normalność estymatora największej wiarygodności . . . . .	11
<b>2. Model Coxa</b>	<b>15</b>
2.1. Wprowadzenie do modelu Coxa i nomenklatura . . . . .	15
2.2. Estymacja w modelu Coxa . . . . .	16
2.3. Płynne przejście do kolejnej sekcji . . . . .	17
<b>3. Numeryczne metody estymacji</b>	<b>19</b>
3.0.1. Ogólne pojęcia związane ze zbieżnością algorytmu . . . . .	19
3.1. Algorytmy spadku wzdłuż gradientu . . . . .	19
3.1.1. Algorytm Cauchy’ego . . . . .	19
3.1.2. Algorytm Raphsona-Newtona . . . . .	19
3.2. Algorytmy stochastycznego spadku wzdłuż gradientu . . . . .	19
3.2.1. Metoda estymacji stochastycznego spadku gradientu I . . . . .	19
3.2.2. Metoda estymacji stochastycznego spadku gradientu II . . . . .	19
<b>4. Zaimplementowany algorytm</b>	<b>21</b>
<b>5. Analiza danych genomicznych - model Coxa z estymacją metodą stochastycznego spadku gradientu</b>	<b>23</b>
5.1. Opis i pobranie danych . . . . .	23
5.2. Analiza . . . . .	23
<b>A. Wykorzystane narzędzia</b>	<b>25</b>
<b>B. Kody w R</b>	<b>27</b>
<b>C. Dokumentacja pakietu RTCGA</b>	<b>29</b>
<b>Literatura</b>	<b>31</b>



# Wprowadzenie

Jak podaje [2], Model proporcjonalnych hazardów Coxa jest jednym z najszerzej stosowanych modeli w onkologicznych publikacjach naukowych, ale także jedną z najmniej rozumianych metod statystycznych. Wynika to z łatwego dostępu do pakietów statystycznych zawierających programy do analizy przeżyć, modeli regresji i analiz wielowariantowych, ale prawie nigdy nie zawierających dobrego opisu podstawowych zasad działania modelu Coxa. Dostarczają one wyłącznie instrukcje, jak wprowadzić dane i uruchomić odpowiednie procedury w celu uzyskania wyniku. Poniższy praca zawiera pełny opis metodologii modelu proporcjonalnych hazardów Coxa, w tym wyjaśnienie najważniejszych pojęć.

+++++++



# Rozdział 1

## Estymacja metodą największej wiarogodności

*The making of maximum likelihood was one of the most important developments in 20th century statistics. It was the work of one man but it was no simple process (...).  
John Aldrich o R. A. Fisher'ze, 1997 [1]*

### 1.1. Estymacja

Estymacja to dział wnioskowania statystycznego będący zbiorem metod pozwalających na uogólnianie wyników badania próby losowej na nieznaną postać i parametry rozkładu zmiennej losowej całej populacji oraz szacowanie błędów wynikających z tego uogólnienia [24].

W statystyce matematycznej zakłada się, że rozkład prawdopodobieństwa opisujący doświadczenie należy do rodziny  $\{\mathbb{P}_\theta : \theta \in \Theta\}$ , ale nie zna się parametru  $\theta$ .

**Definicja 1.1.** *Estymatorem parametru  $\theta$  nazywamy dowolną statystykę  $T = T(X)$  o wartościach w zbiorze  $\Theta$ .*

Interpretuje się  $T$  jako przybliżenie  $\theta$  i często estymator  $\theta$  oznacza symbolem  $\hat{\theta}$ .

Pewne estymatory mające odpowiednie własności są preferowane nad inne ze względu na większą precyzję bądź ufność oszacowania danego estymatora. Poniżej przedstawione są 2 ważne definicje związane z jakością estymatorów [16], gdy rozmiar próbki  $X_1, \dots, X_n$  jest duży. Mówi się wtedy o własnościach asymptotycznych estymatorów, które z matematycznego punktu widzenia, są twierdzeniami granicznymi, w których  $n$  dąży do nieskończoności. Dzięki tym twierdzeniom możliwe jest opisanie w przybliżeniu zachowania estymatorów dla dostatecznie dużych próbek. Niestety, teoria asymptotyczna nie dostarcza informacji o tym, jak duża powinna być próbka, żeby przybliżenie było dostatecznie dobre.

**Definicja 1.2.** *Estymator  $\hat{g}(X_1, \dots, X_n)$  wielkości  $g(\theta)$  jest **nieobciążony**, jeśli dla każdego  $n$*

$$\mathbb{E}\hat{g}(X_1, \dots, X_n) = g(\theta).$$

**Definicja 1.3.** Estymator  $\hat{g}(X_1, \dots, X_n)$  wielkości  $g(\theta)$  jest **zgodny**, jeśli dla każdego  $\theta \in \Theta$

$$\lim_{n \rightarrow \infty} \mathbb{P}_\theta(|\hat{g}(X_1, \dots, X_n) - g(\theta)| \leq \varepsilon) = 1,$$

dla każdego  $\varepsilon > 0$ .

**Definicja 1.4.** Estymator  $\hat{g}(X_1, \dots, X_n)$  wielkości  $g(\theta)$  jest **mocno zgodny**, jeśli

$$\mathbb{P}_\theta\left(\lim_{n \rightarrow \infty} \hat{g}(X_1, \dots, X_n) = g(\theta)\right) = 1.$$

Zgodność (mocna zgodność) znaczy tyle, że

$$\hat{g}(X_1, \dots, X_n) \rightarrow g(\theta), \quad (n \rightarrow \infty)$$

według prawdopodobieństwa (prawie na pewno). Interpretacja jest taka: estymator jest uznany za zgodny, jeśli zmierza do estymowanej wielkości przy nieograniczonym powiększaniu badanej próbki.

Jednak zgodność (nawet w mocnym sensie) nie jest specjalnie satysfakcjonującą własnością estymatora, a zaledwie minimalnym żądaniem, które powinien spełniać każdy przyzwoity estymator. Dlatego od niektórych estymatorów żąda się silniejszych właściwości, takich jak asymptotyczna normalność.

**Definicja 1.5.** Estymator  $\hat{g}(X_1, \dots, X_n)$  wielkości  $g(\theta)$  jest **asymptotycznie normalny**, jeśli dla każdego  $\theta \in \Theta$  istnieje funkcja  $\sigma^2$ , zwana asymptotyczną wariancją, taka że

$$\sqrt{n}(\hat{g}(X_1, \dots, X_n) - g(\theta)) \xrightarrow{D} \mathcal{N}(0, \sigma^2(\theta)), \quad (n \rightarrow \infty).$$

Oznacza to, że rozkład prawdopodobieństwa statystyki  $\hat{g}(X_1, \dots, X_n)$  jest dla dużych  $n$  zbliżony do rozkładu

$$\mathcal{N}\left(g(\theta), \frac{\sigma^2(\theta)}{n}\right).$$

Inaczej mówiąc, estymator jest asymptotycznie normalny, gdy:

$$\lim_{n \rightarrow \infty} \mathbb{P}_\theta\left(\frac{\sqrt{n}}{\sigma(\theta)}(\hat{g}(X_1, \dots, X_n) - g(\theta)) \leq a\right) = \Phi(a).$$

Asymptotyczna normalność mówi, że estymator nie tylko zbiega do nieznanego parametru, ale również że zbiega wystarczająco szybko, jak  $\frac{1}{\sqrt{n}}$ .

Jeśli estymator jest asymptotycznie normalny, to jest zgodny, choć nie musi być *mocno zgodny*.

W dalszej części tego rozdziału zostanie wprowadzone pojęcie estymatora największej wiarygodności oraz zostaną udowodnione dla niego jego właściwości, co utwierdzi w przekonaniu, że metoda największej wiarygodności, przy odpowiednich założeniach, jest metodą konstrukcji rozsądnych estymatorów.



## 1.2. Metoda największej wiarygodności

Metodę największej wiarygodności wprowadził R. A. Fisher w 1922 r. [9], dla której po raz pierwszy procedurę numeryczną zaproponował już w 1912 r. [8]. O burzliwym procesie powstawania metody, o zmianach w jej uzasadnieniu, o koncepcjach, które powstały w obrębie tej metody takich jak parametr, statystyka, wiarygodność, dostateczność czy efektywność oraz o podejściach, które Fisher odrzucił tworząc podstawy pod nową teorię można przeczytać w obszernej pracy dokumentalnej [1].

Metoda ta, jako alternatywa dla metody najmniejszych kwadratów [14], [10], była rozwijana i szeroko stosowana później przez wielu statystyków i wciąż znajduje obszerne zastosowania w wielu obszarach estymacji statystycznej, np. [12], [13], [15].

Aby zdefiniować estymator oparty o metodę największej wiarygodności, należy najpierw wprowadzić pojęcie funkcji wiarygodności.

**Definicja 1.6.** *Funkcją wiarygodności nazywamy funkcję  $L : \Theta \rightarrow \mathbb{R}$  daną wzorem*

$$L(\theta; x_1, \dots, x_n) = f(\theta; x_1, \dots, x_n),$$

którą rozważamy jako funkcję parametru  $\theta$  przy ustalonych wartościach obserwacji  $x_1, \dots, x_n$ , gdzie

$$f(\theta; x_1, \dots, x_n) = \begin{cases} \mathbb{P}_\theta(X_1 = x_1, \dots, X_n = x_n), & \text{dla rozkładów dyskretnych,} \\ f_\theta(x_1, \dots, x_n), & \text{dla rozkładów absolutnie ciągłych.} \end{cases}$$

Oznacza to, że wiarygodność jest właściwie tym samym, co gęstość prawdopodobieństwa, ale rozważana jako funkcja parametru  $\theta$ , przy ustalonych wartościach obserwacji  $x = X(\omega)$ .

**Definicja 1.7.** *Estymatorem największej wiarygodności parametru  $\theta$ , oznaczanym  $ENW(\theta)$ , nazywamy wartość parametru, w której funkcja wiarygodności przyjmuje supremum*

$$L(\hat{\theta}) = \sup_{\theta \in \Theta} L(\theta).$$

Niektóre pozycje w literaturze, w definicji estymatora największej wiarygodności, supremum zastępują wartością największą [21] str 14, [25] str 1 bądź [18] str 11.

## 1.3. Asymptotyczne własności estymatora największej wiarygodności

W tym podrozdziale zostanie wykazane, że estymator największej wiarygodności jest

1. asymptotycznie nieobciążony, (na pewno? - ostatecznie tego nie wykazuję a może warto?)
2. zgodny,
3. asymptotycznie normalny.

Dowody w tym rozdziale są znane w literaturze i opierają się o [19] i [25].

### 1.3.1. Zgodność estymatora największej wiarygodności

Chcąc wykazać zgodność estymatora największej wiarygodności (**przy pewnych warunkach regularności?**) przydatna będzie poniższa definicja i następujący Lemat.

**Definicja 1.8.** *Funkcja log-wiarygodności to funkcja spełniająca równanie*

$$l(\theta) = \log(L(\theta)).$$

**Lemat 1.1.** *Gdy  $\theta_0$  to prawdziwe maksimum funkcji wiarygodności, to dla każdego  $\theta \in \Theta$*

$$\mathbb{E}_{\theta_0} l(\theta) \leq \mathbb{E}_{\theta_0} l(\theta_0).$$

*Dowód.* Rozważając różnicę:

$$\begin{aligned} \mathbb{E}_{\theta_0} l(\theta) - \mathbb{E}_{\theta_0} l(\theta_0) &= \mathbb{E}_{\theta_0} (l(\theta) - l(\theta_0)) = \mathbb{E}_{\theta_0} (\log f(\theta; X) - \log f(\theta_0; X)) \\ &= \mathbb{E}_{\theta_0} \log \frac{f(\theta; X)}{f(\theta_0; X)}, \end{aligned}$$

i pamiętając o tym, że  $\log t \leq t - 1$ , można dojść do

$$\begin{aligned} \mathbb{E}_{\theta_0} \log \frac{f(\theta; X)}{f(\theta_0; X)} &\leq \mathbb{E}_{\theta_0} \left( \frac{f(\theta; X)}{f(\theta_0; X)} - 1 \right) = \int \left( \frac{f(\theta; x)}{f(\theta_0; x)} - 1 \right) f(\theta_0; x) dx \\ &= \int f(\theta; x) dx - \int f(\theta_0; x) dx = 1 - 1 = 0. \end{aligned}$$

Obie całki równają się 1 jako, że są całkami z funkcji gęstości, zaś równość w nierówności zachodzi tylko wtedy, gdy  $\mathbb{P}_\theta = \mathbb{P}_{\theta_0}$ . ■

Dzięki temu wynikowi możliwe jest udowodnienie poniższego Twierdzenia.

**Twierdzenie 1.2.** *Pod pewnymi warunkami regularności nałożonymi na rodzinę rozkładów prawdopodobieństwa, estymator największej wiarygodności  $ENW(\theta)$  jest zgodny, tzn.*

$$ENW(\theta) \rightarrow \theta \quad \text{dla} \quad n \rightarrow \infty.$$

*Dowód.*

1) Z definicji w  $ENW(\theta)$  przyjmowana jest wartość największa funkcji  $L(\theta)$ , a więc tym bardziej funkcji  $l(\theta) = \log L(\theta)$  oraz funkcji  $l_n(\theta) = \frac{1}{n} l(\theta) = \frac{1}{n} \log L(\theta) = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n \log f(\theta; X_i)$ , gdyż ekstremum jest niezmiennicze ze względu na monotoniczną transformację i liniowe przekształcenie jakim jest podzielenie przez  $n$ .

2) Z Lematu 1.1 wynika, że  $\theta_0$  maksymalizuje  $\mathbb{E}_{\theta_0} l(\theta)$ .

3) Z Prawa Wielkich Liczb wynika, że  $l_n(\theta) = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n \log f(\theta; X_i) \rightarrow \mathbb{E}_{\theta_0} l(\theta)$ , co ostatecznie oznacza, że  $ENW(\theta)$  jest zgodny. ■

### 1.3.2. Asymptotyczna normalność estymatora największej wiarygodności

Fisher w swojej karierze wprowadził wiele pożytecznych pojęć stosowanych do dziś. Jednym z nich jest Informacja Fishera, która zostanie wykorzystana w dowodzie asymptotycznej normalności estymatora największej wiarygodności.

**Definicja 1.9.** Niech  $X$  będzie zmienną losową o gęstości  $f_\theta$ , zależnej od jednowymiarowego parametru  $\theta \in \Theta \subset \mathbb{R}$ . **Informacją Fishera** zawartą w obserwacji  $X$  nazywa się funkcję

$$I(\theta) = \mathbb{E}_\theta(l'(\theta; X))^2 = \mathbb{E}_\theta\left(\frac{\partial}{\partial\theta} \log f_\theta(X)\right)^2, \quad (1.1)$$

gdzie odpowiednio

$$I(\theta) = \int \left(\frac{\partial}{\partial\theta} \log f_\theta(x)\right)^2 f_\theta(x) dx \text{ dla zmiennej ciągłej;}$$

$$I(\theta) = \sum_x \left(\frac{\partial}{\partial\theta} \log f_\theta(x)\right)^2 f_\theta(x) \text{ dla zmiennej dyskretnej.}$$

W dowodzie asymptotycznej normalności estymatora największej wiarygodności kluczowymi założeniami są poniższe warunki regularności. Rodzina gęstości musi być dostatecznie regularna aby pewne kroki rachunkowe w dalszych rozumowaniach były poprawne.

**Definicja 1.10. Warunki regularności.**

- (i) Informacja Fishera jest dobrze określona. Zakłada się, że  $\Theta$  jest przedziałem otwartym, istnieje pochodna  $\partial/\partial\theta \log f_\theta$ , całka/suma we wzorze (1.1) jest bezwzględnie zbieżna i  $0 < I(\theta) < \infty$ .
- (ii) Wszystkie gęstości  $f_\theta$  mają ten sam nośnik, to znaczy zbiór  $x \in X : f_\theta(x) > 0$  nie zależy od  $\theta$ .
- (iii) Można przenosić pochodną przed znak całki, czyli zamienić kolejność operacji różniczkowania  $(\partial/\partial\theta)$  i całkowania  $\int \dots dx$ .

Dzięki wprowadzeniu takich założeń otrzymano bardzo przydatne właściwości Informacji Fishera.

**Stwierdzenie 1.3.** Jeśli spełnione są warunki regularności (1.10) to:

- (i)  $\mathbb{E}_\theta \frac{\partial}{\partial\theta} \log f_\theta(X) = 0$ ,
- (ii)  $I(\theta) = \text{Var}_\theta\left(\frac{\partial}{\partial\theta} \log f_\theta(X)\right)$ ,
- (iii)  $I(\theta) = -\mathbb{E}_\theta\left(\frac{\partial^2}{\partial\theta^2} \log f_\theta(X)\right)$ .

Dowód tego stwierdzenia można znaleźć w [16].

Patrząc na postać pochodnej funkcji log-wiarygodności

$$l'(\theta_0; X) = (\log f(\theta_0; X))' = \frac{f'(\theta_0; X)}{f(\theta_0; X)},$$

można wywnioskować, że nieformalnie interpretacja Informacji Fishera jest miarą tego jak szybko zmieni się funkcja gęstości jeśli delikatnie zmieni się parametr  $\theta$  w okolicach  $\theta_0$ . Biorąc kwadrat i wartość oczekiwaną, innymi słowy uśredniając po  $X$ , otrzymuje się uśrednioną wersję tej miary. Jeżeli Informacja Fishera jest duża, oznacza to, że gęstość zmieni się szybko gdyby poruszyć parametr  $\theta_0$ , co innymi słowy oznacza, że gęstość z parametrem  $\theta_0$  jest ‘znacząco inna’ i ‘może zostać łatwo odróżniona’ od gęstości z parametrami nie tak bliskimi  $\theta_0$ . Oznacza to, że możliwa estymacja  $\theta_0$  oparta o takie dane jest dobra. Z drugiej strony, jeżeli Informacja Fishera jest mała, oznacza to, że gęstość dla  $\theta_0$  jest bardzo podobna do gęstości z parametrami nie tak bliskimi do  $\theta_0$ , a co za tym idzie, dużo ciężiej będzie odróżnić tę gęstość, czyli estymacja będzie słabsza.

Dzięki pojęciu Informacji Fishera i warunkom regularności, możliwe jest udowodnienie poniższego Twierdzenia.

**Twierdzenie 1.4.** *Pod pewnymi warunkami regularności nałożonymi na rodzinę rozkładów prawdopodobieństwa, estymator największej wiarygodności jest asymptotycznie normalny,*

$$\sqrt{n}(ENW(\theta) - \theta_0) \rightarrow \mathcal{N}\left(0, \frac{1}{I(\theta_0)}\right).$$

Z Twierdzenia widać, że im większa Informacja Fishera tym mniejsza asymptotyczna wariancja estymatora prawdziwego parametru  $\theta_0$ .

*Dowód.* Ponieważ  $ENW(\theta)$  maksymalizuje  $l_n(\theta) = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n \log f(\theta; X)$ , to  $l'_n(\theta) = 0$ .

Dalej, korzystając z Twierdzenia o Wartości Średniej:

$$\frac{g(a) - g(b)}{a - b} = g'(c) \text{ albo } g(a) = g(b) + g'(c)(a - b), \text{ dla } c \in [a, b],$$

gdzie  $g(\theta) = l'_n(\theta)$ ,  $a = ENW(\theta)$ ,  $b = \theta_0$ , można zapisać równość

$$0 = l'_n(ENW(\theta)) = l'_n(\theta_0) + l''_n(\theta_1)(ENW(\theta) - \theta_0), \text{ dla } \theta_1 \in [ENW(\theta), \theta_0],$$

a z niej przejść do postaci

$$\sqrt{n}(ENW(\theta) - \theta_0) = -\frac{\sqrt{n}l'_n(\theta_0)}{l''_n(\theta_1)}. \quad (1.2)$$

Z Lematu (1.1) wynika, że  $\theta_0$  maksymalizuje  $\mathbb{E}_{\theta_0} l(\theta_0)$  czyli

$$\mathbb{E}_{\theta_0} l'(\theta_0) = 0, \quad (1.3)$$

a to można wstawić do licznika w równaniu (1.2)

$$\begin{aligned} \sqrt{n}l'_n(\theta_0) &= \sqrt{n}\left(\frac{1}{n} \sum_{i=1}^n l'(\theta_0) - 0\right) \\ &= \sqrt{n}\left(\frac{1}{n} \sum_{i=1}^n l'(\theta_0) - \mathbb{E}_{\theta_0} l'(\theta_0)\right) \rightarrow \mathcal{N}\left(0, \text{Var}_{\theta_0}(l'(\theta_0))\right), \end{aligned} \quad (1.4)$$

gdzie zbieżność wynika z Centralnego Twierdzenia Granicznego.

Następnie można rozważyć mianownik w równaniu (1.2). Dla wszystkich  $\theta$  wynika

$$l''(\theta) = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n l''(\theta) \rightarrow \mathbb{E}_{\theta_0} l''(\theta)$$

z Prawa Wielkich Liczb.

Dodatkowo, ponieważ  $\theta_1 \in [ENW(\theta), \theta_0]$  a  $ENW(\theta)$  jest zgodny (poprzedni podrozdział), to ponieważ  $ENW(\theta) \rightarrow \theta_0$ , to też  $\theta_1 \rightarrow \theta_0$ , a wtedy

$$l''_n(\theta_1) \rightarrow \mathbb{E}_{\theta_0} l''(\theta_0) = -I(\theta_0)$$

z punktu (iii) ze Stwierdzenia (1.3).

Wtedy prawa strona równania (1.2), dzięki (1.4)

$$-\frac{\sqrt{n}l'_n(\theta_0)}{l''_n(\theta_1)} \xrightarrow{D} \mathcal{N}\left(0, \frac{\mathbb{V}ar_{\theta_0}(l'(\theta_0))}{(I(\theta_0))^2}\right).$$

Ostatecznie wariancja

$$\mathbb{V}ar_{\theta_0}(l'(\theta_0)) \stackrel{zdef}{=} \mathbb{E}_{\theta_0}(l'(\theta_0))^2 - (\mathbb{E}_{\theta_0} l'(\theta_0))^2 = I(\theta_0) - 0,$$

co wynika z definicji Informacji Fishera i (1.3).

■



## Rozdział 2

# Model Coxa

*The proportion of my life that I spent working on the proportional hazards model is, in fact, very small. I had an idea of how to solve it but I could not complete the argument and so it took me about four years on and off...  
Sir David Cox, An interview with Sir David Cox, 2014.*

W tym rozdziale zostanie przedstawiony model proporcjonalnych hazardów Coxa. Głównym celem tej pracy jest wykorzystanie, nietypowej w tym modelu, numerycznej metody estymacji współczynników metodą stochastycznego spadku gradientu. Więcej o estymacji metodą stochastycznego spadku gradientu napisane jest w rozdziale 3.2. Definicje i twierdzenia w tym rozdziale oparte są o [7], [23] i [2].

### 2.1. Wprowadzenie do modelu Coxa i nomenklatura

Model proporcjonalnych hazardów Coxa [7] jest obecnie najczęściej stosowaną procedurą do modelowania relacji pomiędzy zmiennymi objaśniającymi a przeżyciem lub innym cenzurowanym rezultatem. Model ten umożliwia analizę wpływu czynników prognostycznych na przeżycie. Sir David Cox opracował tego typu model dla tabeli przeżyć i zilustrował zastosowanie modelu dla przypadku leukemii, ale model może być stosowany do obliczania przeżyć w odniesieniu do wszystkich innych chorób, jak w przypadku przeżyć w chorobach nowotworowych lub kardiologicznych po transplantacji serca lub zawałach serca [17].

**Definicja 2.1.** *Model Coxa określa funkcję hazardu dla  $i$ -tej obserwacji  $X_i$  jako*

$$\lambda_i(t) = \lambda_0(t)e^{X_i(t)\beta}, \quad (2.1)$$

gdzie  $\lambda_0$  to niesprecyzowana nieujemna funkcja nazywana bazowym hazardem, a  $\beta$  to wektor współczynników o rozmiarze  $p$ , co odpowiada liczbie zmiennych objaśniających w modelu.

Wspomnianą funkcję hazardu definiuje się jak następuje:

**Definicja 2.2.** *Funkcja hazardu to funkcja, która wyraża się wzorem*

$$\begin{aligned}\lambda_j(t) &= \lim_{h \rightarrow 0} \frac{\mathbb{P}(t \leq T^* \leq t+h | T^* \geq t)}{h} \\ &= \lim_{h \rightarrow 0} \frac{\mathbb{P}(t \leq T^* \leq t+h)}{h} \cdot \frac{1}{\mathbb{P}(T^* \geq t)} \\ &= \lim_{h \rightarrow 0} \frac{F_j(t+h) - F_j(t)}{h} \cdot \frac{1}{S_j(t)} = \frac{f_j(t)}{S_j(t)}.\end{aligned}\quad (2.2)$$

W powyższej definicji  $T^*$  oznacza czas do wystąpienia zdarzenia. Zakłada się, że wewnątrz każdej grupy  $j = 1, 2, \dots, k, k \in \mathbb{N}$  czasy  $T_i^*$  to niezależne zmienne losowe z tego samego rozkładu o zadanej gęstości  $f_j(t)$ , zaś  $S_j(t)$  to *funkcja przeżycia* w grupie  $j$ , która spełnia

$$S_j(t) = \mathbb{P}(T^* \geq t) = 1 - F_j(t), \quad (2.3)$$

gdzie  $F_j(t)$  to dystrybuanta rozkładu zadanego gęstością  $f_j(t)$ .

Wartość funkcji hazardu w momencie  $t$  traktuje się jako chwilowy potencjał pojawiającego się zdarzenia (np. śmierci lub choroby), pod warunkiem że osoba dożyła czasu  $t$ . Funkcja hazardu nazywana jest również funkcją ryzyka, intensywności umieralności (*force of mortality*), umieralnością chwilową (*instantaneous death rate*) lub chwilową częstością niepowodzeń (awarii) (*failure rate*). Ostatniego określenia używa się w teorii odnowy [6], w której analizuje się awaryjność elementów przemysłowych.

Model Coxa nazywany jest modelem proporcjonalnych hazardów, gdyż stosunek (proporcja) hazardów dla dwóch obserwacji  $X_i$  oraz  $X_j$ , które mają współczynniki stałe w czasie, jest stały w czasie:

$$\frac{\lambda_i(t)}{\lambda_j(t)} = \frac{\lambda_0(t)e^{X_i\beta}}{\lambda_0(t)e^{X_j\beta}} = \frac{e^{X_i\beta}}{e^{X_j\beta}}$$

**Założenia modelu proporcjonalnego ryzyka Coxa.**

## 2.2. Estymacja w modelu Coxa

Estimation of  $\beta$  is based on the partial likelihood function introduced by Cox [36]. For untied failure time data it has the form  $P L(\beta) = \prod_{i=1}^n \frac{Y_i(t) r_i(\beta, t)}{\sum_{j \in R(t)} Y_j(t) r_j(\beta, t)}$  (3.2) where  $r_i(\beta, t)$  is the risk score for subject  $i$ ,  $r_i(\beta, t) = \exp[X_i(t)\beta] = r_i(t)$ . The log partial likelihood can be written as a sum  $\ell(\beta) = \sum_{i=1}^n \log \left( \frac{Y_i(t) r_i(\beta, t)}{\sum_{j \in R(t)} Y_j(t) r_j(\beta, t)} \right)$  (3.3) from which we can already fore see the counting process structure. Although the partial likelihood is not, in general, a likelihood in the sense of being proportional to the probability of an observed dataset, nonetheless it can be treated as a likelihood for purposes of asymptotic inference. Differentiating the log partial likelihood with respect to  $\beta$  gives the  $p \times 1$  score vector,  $U(\beta)$ : (3.4) where  $x(\beta, s)$  is simply a weighted mean of  $X$ , over those observations still at risk at time  $s$ ,  $x(\beta, s) = \frac{\sum_{i \in R(s)} Y_i(s) r_i(\beta, s) X_i(s)}{\sum_{i \in R(s)} Y_i(s) r_i(\beta, s)}$ , (3.5) with  $Y_i(s) r_i(\beta, s)$  as the weights. The negative second derivative is the  $p \times p$  information matrix  $I(\beta) = -\frac{d^2 \ell(\beta)}{d\beta^2}$  (3.6) where  $V(\beta, s)$  is the weighted variance of  $X$  at time  $s$ :  $V(\beta, s) = \frac{\sum_{i \in R(s)} Y_i(s) r_i(\beta, s) [X_i(s) - x(\beta, s)]^2}{\sum_{i \in R(s)} Y_i(s) r_i(\beta, s)}$ . (3.7) The maximum partial likelihood estimator is found by solving the partial likelihood equation:  $U(\beta) = 0$ . The solution  $\hat{\beta}$  is consistent and asymptotically normally distributed with mean  $\beta$ , the true parameter vector,



and variance  $EI(\beta)$ . The inverse of the expected information matrix. The expectation requires knowledge of the censoring distribution even for those observations with observed failures; that information is typically nonexistent. The inverse of the observed information matrix  $I(\beta)$  is available, has better finite sample properties than the inverse of the expected information, and is used as the variance of  $\beta$ . Both SAS and S-Plus use the Newton-Raphson algorithm to solve the partial likelihood equation. Starting with an initial guess  $\beta(0)$ , the algorithm iteratively computes (3.8) until convergence, as assessed by stability in the log partial likelihood,  $l(\beta(n+1)) - l(\beta(n))$ . This algorithm is incredibly robust for the Cox partial likelihood. Convergence problems are very rare using the default initial value of  $\beta(0) = 0$  and easily addressed by simple methods such as stephalving. As a result many packages (e.g., SAS) do not even have an option to choose alternate starting values.

## 2.3. Płynne przejście do kolejnej sekcji

Poszukujemy rozwiązań równości

$$\delta \ln L_n / \delta \theta = 0.$$

Tym razem w ogólnym przypadku zwykle nie znajdziemy analitycznego rozwiązania. W związku z tym jesteśmy zdani na metody iteracyjne. Poza tym, być może rozwiązanie problemu nie istnieje albo istnieje ich wiele. Zwykle używa się do tego celu, tj. znalezienia rozwiązania, metody Newtona, zwykle w literaturze statystycznej w zastosowaniu do tego problemu, nazywanej metodą Newtona-Raphsona. W efekcie w zasadzie dla każdego modelu z osobna należy badać własności asymptotyczne estymatora największej wiarygodności.

## Rozdział 3

# Numeryczne metody estymacji

### 3.0.1. Ogólne pojęcia związane ze zbieżnością algorytmu

Warunki stopu itp

### 3.1. Algorytmy spadku wzdłuż gradientu

#### 3.1.1. Algorytm Cauchy’ego

#### 3.1.2. Algorytm Raphsona-Newtona

### 3.2. Algorytmy stochastycznego spadku wzdłuż gradientu

#### 3.2.1. Metoda estymacji stochastycznego spadku gradientu I

Algorytm SGD

#### 3.2.2. Metoda estymacji stochastycznego spadku gradientu II



## Rozdział 4

# Zaimplementowany algorytm



## Rozdział 5

# Analiza danych genomicznych - model Coxa z estymacją metodą stochastycznego spadku gradientu

### 5.1. Opis i pobranie danych

### 5.2. Analiza





## **Dodatek A**

### **Wykorzystane narzędzia**



**Dodatek B**

**Kody w R**



**Dodatek C**

# **Dokumentacja pakietu RTCGA**

# R documentation

of all in ‘RTCGA/man’

May 5, 2015

## R topics documented:

RTCGA-package . . . . .	1
availableDataSets . . . . .	2
availableDates . . . . .	3
checkDataSetsAvailability . . . . .	3
checkGenesNamesAvailability . . . . .	4
downloadTCGA . . . . .	5
infoTCGA . . . . .	6
mergeTCGA . . . . .	6
read.clinical . . . . .	7
<b>Index</b>	<b>8</b>

---

RTCGA-package	<i>The Cancer Genome Atlas data integration</i>
---------------	---

---

## Description

The Cancer Genome Atlas (TCGA) Data Portal provides a platform for researchers to search, download, and analyze data sets generated by TCGA. It contains clinical information, genomic characterization data, and high level sequence analysis of the tumor genomes. The key is to understand genomics to improve cancer care. RTCGA package offers download and integration of the variety and volume of TCGA data using patient barcode key, what enables easier data possession. This may have an beneficial influence on impact on development of science and improvement of patients' treatment. Furthermore, RTCGA package transforms TCGA data to form which is convenient to use in R statistical package. Those data transformations can be a part of statistical analysis pipeline which can be more reproducible with RTCGA

## Details

For more detailed information visit **RTCGA** wiki on [Github](#).

## Author(s)

Marcin Kosinski [aut, cre] < m.p.kosinski@gmail.com >  
Przemysław Biecek [aut] < przemyslaw.biecek@gmail.com >

**See Also**

Other RTCGA: [availableDataSets](#); [availableDates](#); [availableGenesNames](#), [checkGenesNamesAvailability](#); [checkDataSetsAvailability](#); [downloadTCGA](#); [infoTCGA](#); [mergeTCGA](#); [read.clinical](#)

---

availableDataSets	<i>TCGA datasets' names</i>
-------------------	-----------------------------

---

**Description**

Enables to check TCGA datasets' names for current release date and cohort.

**Usage**

```
availableDataSets(cancerType, date = NULL)
```

**Arguments**

cancerType	A character of length 1 containing abbreviation (Cohort code) of types of cancers to check for available datasets' names on <a href="http://gdac.broadinstitute.org/">http://gdac.broadinstitute.org/</a> .
date	A NULL or character specifying from which date datasets' names should be checked. By default (date = NULL) the newest available date is used. All available dates can be checked on <a href="http://gdac.broadinstitute.org/runs/">http://gdac.broadinstitute.org/runs/</a> or by using <a href="#">availableDates</a> function. Required format "YYYY-MM-DD".

**Value**

A vector of available datasets' names to pass to the [downloadTCGA](#) function.

**See Also**

Other RTCGA: [RTCGA-package](#); [availableDates](#); [availableGenesNames](#), [checkGenesNamesAvailability](#); [checkDataSetsAvailability](#); [downloadTCGA](#); [infoTCGA](#); [mergeTCGA](#); [read.clinical](#)

**Examples**

```
## Not run:
availableDataSets( "BRCA" )
availableDataSets( "OV", availableDates()[5] ) # error

## End(Not run)
```

---

availableDates	<i>TCGA datasets' releases dates</i>
----------------	--------------------------------------

---

**Description**

Enables to check dates of TCGA datasets' releases.

**Usage**

```
availableDates()
```

**Value**

A vector of available dates to pass to the [downloadTCGA](#) function.

**See Also**

Other RTCGA: [RTCGA-package](#); [availableDataSets](#); [availableGenesNames](#), [checkGenesNamesAvailability](#); [checkDataSetsAvailability](#); [downloadTCGA](#); [infoTCGA](#); [mergeTCGA](#); [read.clinical](#)

**Examples**

```
## Not run:
availableDates()

## End(Not run)
```

---

checkDataSetsAvailability	<i>TCGA datasets' names availability</i>
---------------------------	--

---

**Description**

Enables to check TCGA datasets' names availability for current release date and cancer type.

**Usage**

```
checkDataSetsAvailability(cancerTypes, pattern = "Merge_Clinical.Level_1",
  date = NULL)
```

**Arguments**

cancerTypes	A character vector containing abbreviation (Cohort code) of types of cancers to check for availability of datasets' name on <a href="http://gdac.broadinstitute.org/">http://gdac.broadinstitute.org/</a> .
pattern	A character vector of length 1 containing a part of a dataset's name to be checked for availability for current date parameter. By default phrase "Merge_Clinical.Level_1" is checked.
date	A NULL or character specifying from which date datasets' names should be checked for availability. By default (date = NULL) the newest available date is used. All available dates can be checked on <a href="http://gdac.broadinstitute.org/runs/">http://gdac.broadinstitute.org/runs/</a> or by using <a href="#">availableDates</a> function. Required format "YYYY-MM-DD".



**Value**

A vector of available datasets names to pass to the [downloadTCGA](#) function.

**See Also**

Other RTCGA: [RTCGA-package](#); [availableDataSets](#); [availableDates](#); [availableGenesNames](#), [checkGenesNamesAvailability](#); [downloadTCGA](#); [infoTCGA](#); [mergeTCGA](#); [read.clinical](#)

**Examples**

```
## Not run:
checkDataSetsAvailability( "BRCA" )
checkDataSetsAvailability( c("BRCA", "OV") )
checkDataSetsAvailability( "BRCA", "Mutation_Packager_Calls.Level" )

## End(Not run)
```

---

checkGenesNamesAvailability

*TCGA genes' names and availability in Merge\_rnaseqv2\_\_... dataset.*

---

**Description**

availableGenesNames returns all available genes' names from genes' expressions dataset, where checkGenesNamesAvailability checks whether genes specified in genes are available in Merge\_rnaseqv2\_\_illumina (genes' expressions) dataset.

**Usage**

```
checkGenesNamesAvailability(rnaseqDir, genes)

availableGenesNames(rnaseqDir)
```

**Arguments**

rnaseqDir	A directory to a cancerType.rnaseqv2__illumina_hiseq_rnaseqv2__unc_edu__Level_3__RSEM file
genes	A character - which genes to check for availability in a dataset.

**Value**

A vector containing genes' names that matched existing names.

**See Also**

Other RTCGA: [RTCGA-package](#); [availableDataSets](#); [availableDates](#); [checkDataSetsAvailability](#); [downloadTCGA](#); [infoTCGA](#); [mergeTCGA](#); [read.clinical](#)

Other RTCGA: [RTCGA-package](#); [availableDataSets](#); [availableDates](#); [checkDataSetsAvailability](#); [downloadTCGA](#); [infoTCGA](#); [mergeTCGA](#); [read.clinical](#)

## Examples

```
## Not run:
  checkGenesNamesAvailability( rnaseqDir, "TP53" )

## End(Not run)
```

---

downloadTCGA	<i>Download TCGA data</i>
--------------	---------------------------

---

## Description

Enables to download TCGA data from specified dates of releases of concrete Cohorts of cancer types. Pass a name of required dataset to the `dataSet` parameter. By default the Merged Clinical `dataSet` is downloaded (value `dataSet = "Merge_Clinical.Level_1"`) from the newest available date of release.

## Usage

```
downloadTCGA(cancerTypes, dataSet = "Merge_Clinical.Level_1", destDir,
  date = NULL)
```

## Arguments

<code>cancerTypes</code>	A character vector containing abbreviations (Cohort code) of types of cancers to download from <a href="http://gdac.broadinstitute.org/">http://gdac.broadinstitute.org/</a> .
<code>dataSet</code>	A part of the name of <code>dataSet</code> to be downloaded from <a href="http://gdac.broadinstitute.org/runs/">http://gdac.broadinstitute.org/runs/</a> . By default the Merged Clinical <code>dataSet</code> is downloaded (value <code>dataSet = "Merge_Clinical.Level_1"</code> ). Available datasets' names can be checked using <a href="#">availableDataSets</a> function.
<code>destDir</code>	A character specifying a directory into which <code>dataSets</code> will be downloaded.
<code>date</code>	A NULL or character specifying from which date <code>dataSets</code> should be downloaded. By default ( <code>date = NULL</code> ) the newest available date is used. All available dates can be checked on <a href="http://gdac.broadinstitute.org/runs/">http://gdac.broadinstitute.org/runs/</a> or by using <a href="#">availableDates</a> function. Required format "YYYY-MM-DD".

## See Also

Other RTCGA: [RTCGA-package](#); [availableDataSets](#); [availableDates](#); [availableGenesNames](#), [checkGenesNamesAvailability](#); [checkDataSetsAvailability](#); [infoTCGA](#); [mergeTCGA](#); [read.clinical](#)

## Examples

```
## Not run:

dir.create( "hre")

downloadTCGA( cancerTypes = "BRCA", dataSet = "miR_gene_expression",
  destDir = "hre/" )

downloadTCGA( cancerTypes = c("BRCA", "OV"), destDir = "hre/" )

## End(Not run)
```

---

infoTCGA

*Information about cohorts from TCGA project*


---

### Description

Function restores codes and counts for each cohort from TCGA project.

### Usage

```
infoTCGA()
```

### Value

A list with a tabular information from <http://gdac.broadinstitute.org/>.

### See Also

Other RTCGA: [RTCGA-package](#); [availableDataSets](#); [availableDates](#); [availableGenesNames](#), [checkGenesNamesAvailability](#); [checkDataSetsAvailability](#); [downloadTCGA](#); [mergeTCGA](#); [read.clinical](#)

---

mergeTCGA

*Merge Clinical data with genes' Mutations and Expressions data*


---

### Description

mergeTCGA enables to

### Usage

```
mergeTCGA(clinicalDir, rnaseqDir = NULL, mutationDir = NULL, genes)
```

### Arguments

**clinicalDir** A directory to a cancerType.clin.merged.txt file. cancerType might be BRCA, OV etc. Can be checked using [infoTCGA](#) function.

**rnaseqDir** A directory to a cancerType.rnaseqv2\_\_illuminahisec\_rnaseqv2\_\_unc\_edu\_\_Level\_3\_\_RSEM file, which is a set with gene's Expressions.

**mutationDir** A directory to a Mutation\_Packager\_Calls.Level1 folder where are genes' Mutations files.

**genes** For rnaseqDir - which genes' expressions to merge with clinical data in clinicalDir. For mutationDir which gene's mutations to merge with clinical data in clinicalDir.

### Value

A cancerType.clin.merged.txt file is updated with newline containing informations about genes passed to genes argument.

**Note**

Original cancerType.clin.merged.txt file will be changed after performing merge operation.  
Only one of rnaseqDir and mutationDir can be used at a time.

**See Also**

Other RTCGA: [RTCGA-package](#); [availableDataSets](#); [availableDates](#); [availableGenesNames](#),  
[checkGenesNamesAvailability](#); [checkDataSetsAvailability](#); [downloadTCGA](#); [infoTCGA](#); [read.clinical](#)

---

read.clinical	<i>Read from txt fo,e</i>
---------------	---------------------------

---

**Description**

TODO

**Usage**

```
read.clinical(clinicalDir, ...)
```

**Arguments**

clinicalDir	A directory to a cancerType.clin.merged.txt file. cancerType might be BRCA, OV etc.
-------------	---

**Value**

A data.frame with clinical data.

**See Also**

Other RTCGA: [RTCGA-package](#); [availableDataSets](#); [availableDates](#); [availableGenesNames](#),  
[checkGenesNamesAvailability](#); [checkDataSetsAvailability](#); [downloadTCGA](#); [infoTCGA](#); [mergeTCGA](#)

# Index

availableDataSets, [2](#), [2](#), [3–7](#)  
availableDates, [2](#), [3](#), [3](#), [4–7](#)  
availableGenesNames, [2–7](#)  
availableGenesNames  
    (checkGenesNamesAvailability),  
    [4](#)  
  
checkDataSetsAvailability, [2](#), [3](#), [3](#), [4–7](#)  
checkGenesNamesAvailability, [2–4](#), [4](#), [5–7](#)  
  
downloadTCGA, [2–4](#), [5](#), [6](#), [7](#)  
  
infoTCGA, [2–6](#), [6](#), [7](#)  
  
mergeTCGA, [2–6](#), [6](#), [7](#)  
  
read.clinical, [2–7](#), [7](#)  
RTCGA-package, [1](#)



# Literatura

- [1] Aldrich J., (1997) *R. A. Fisher and the Making of Maximum Likelihood 1912 – 1922*, Statistical Science 1997, Vol. 12, No. 3, 162-176.
- [2] Asselain B., Mould R. F., (2010) *Methodology of the Cox proportional hazards model*, Journal of Oncology 2010, volume 60, Number 5, 403–409.
- [3] Biecek P., (2011) *Przewodnik po pakiecie R*, Rozprawa doktorska, Oficyna Wydawnicza GiS, wydanie II.
- [4] Bottou L., (2010) *Large-Scale Machine Learning with Stochastic Gradient Descent*.
- [5] Bottou L., (2012) *Stochastic Gradient Descent Tricks*.
- [6] Cox D. R. (1962) *Renewal Theory. Methuen Monograph on Applied Probability & Statistics*, London: Methuen.
- [7] Cox D. R., (1972) *Regression models and life-tables (with discussion)*, Journal of the Royal Statistical Society Series B 34:187-220..
- [8] Fisher R. A., (1912) *An absolute criterion for fitting frequency curves*.
- [9] Fisher R. A., (1922) *On the mathematical foundations of theoretical statistics*, Philos. Trans. Roy. Soc. London Ser. A 222 309-368.
- [10] Gauss C. F., (1809) *Theoria Motus Corporum Coelestium*.
- [11] Gągolewski M., (2014) *Programowanie w języku R*, Wydawnictwo Naukowe PWN.
- [12] Hutchinson J. B., (1928) *The Application of the "Method of Maximum Likelihood" to the Estimation of Linkage*, Genetics. 1929 Nov; 14(6): 519–537.
- [13] Kenward M. G., Lesaffre E. and Molenberghs G., (1994) *An Application of Maximum Likelihood and Generalized Estimating Equations to the Analysis of Ordinal Data from a Longitudinal Study with Cases Missing at Random*, Biometrics Vol. 50, No. 4 (Dec., 1994), pp. 945-953.
- [14] Legendre A. M., (1804) *Nouvelles methods pour la determination des orbites des comètes*.
- [15] Millar R. B., (2011) *Maximum Likelihood Estimation and Inference: With Examples in R, SAS and ADMB, chapter 6. Some Widely Used Applications of Maximum Likelihood*, John Wiley & Sons, Ltd.
- [16] Niemi W., (2011) Skrypt do przedmiotu *Statystyka*,  
<http://www-users.mat.umk.pl/~wniem/Statystyka/Statystyka.pdf>

- [17] Norwegian Multicentre Study Group, (1981) *Timolol-induced reduction in mortality and reinfarction*, The New England Journal of Medicine; 304: 801-7.
- [18] Panchenko D., (2006), Notatki do otwartego kursu MIT *Statistics for Applications, Lecture 2: Maximum Likelihood Estimators.*,  
<http://ocw.mit.edu/courses/mathematics/18-443-statistics-for-applications-fall-2006/>
- [19] Panchenko D., (2006), Notatki do otwartego kursu MIT *Statistics for Applications, Lecture 3: Properties of MLE: consistency, asymptotic normality. Fisher information.*,  
<http://ocw.mit.edu/courses/mathematics/18-443-statistics-for-applications-fall-2006/>
- [20] R Core Team, (2013) *R: A language and environment for statistical computing*. R Foundation for Statistical Computing, Wiedeń , ISBN 3-900051-07-0,  
<http://www.R-project.org/>.
- [21] Rydlewski J., (2009) *Estymatory Największej Wiarogodności w Uogólnionych Modelach Regresji Nieliniowej*, Rozprawa doktorska.
- [22] Statistics Views, (2014) *"I would like to think of myself as a scientist, who happens largely to specialise in the use of statistics"* – An interview with Sir David Cox.
- [23] Therneau T. M., Grambsch P. M., (2000), *Modeling Survival Data: Extending the Cox Model*, Springer.
- [24] Wikipedia, encyklopedia wolnego dostępu [wikipedia.pl](http://wikipedia.pl)
- [25] Woodcock S, (2014), Notatki do otwartego kursu Uniwersytetu Simona Frasera *ECON 837, Lecture 11 Asymptotic Properties of Maximum Likelihood Estimators*,  
<http://www.sfu.ca/swoodcoc/teaching/sp2014/econ837/11.mle.pdf>
- [26] Zieliński R., (1990) *Siedem wykładów wprowadzających do statystyki matematycznej*, Warszawa, Wydawnictwo Naukowe PWN.



Marcin Piotr Kosiński  
Nr albumu 265361

Warszawa, 4 czerwca 2015

## Oświadczenie

Oświadczam, że pracę magisterską pod tytułem „Estymacja w modelu Coxa metodą stochastycznego spadku gradientu na przykładzie danych z The Cancer Genome Atlas”, której promotorem jest prof. ndzw. dr hab. inż Przemysław Biecek wykonałem samodzielnie, co poświadczam własnoręcznym podpisem.

.....

Marcin Piotr Kosiński