

Sprawozdanie 2

Analiza przeżycia

Marta Stankiewicz (282244) Kacper Szmigielski (282255)

Spis treści

1	Lista 5	2
1.1	Zadanie 1	2
1.2	Zadanie 2	5
1.3	Zadanie 3	5
2	Lista 6	9
2.1	Zadanie 1	9
2.2	Zadanie 2	10
3	Lista 7	11
3.1	Zadanie 1	11
3.2	Zadanie 2	13
4	Lista 8	14
4.1	Zadanie 1	14
4.2	Zadanie 2	15

Spis rysunków

1	Wykres estymatorów Kaplana–Meiera dla leków A i B	3
2	Wykres estymatorów Fleminga-Harringtona dla leków A i B	4
3	Wykresy estymatorów Kaplana-Meiera dla leków A i B z ogonem	5
4	Rozkład $\hat{S}(t_0)$ oraz $\hat{S}(2t_0)$ dla $n = 30$	6

5	Rozkład $\hat{S}(t_0)$ oraz $\hat{S}(2t_0)$ dla $n = 50$	7
6	Rozkład $\hat{S}(t_0)$ oraz $\hat{S}(2t_0)$ dla $n = 100$	8
7	Wykres estymatorów Kaplana-Meiera funkcji przeżycia dla czasu progresji choroby w dwóch badanych grupach	15
8	Wykres unormowanych funkcji wagowych w testach jednorodności	16

Spis tabel

1	Wyniki testu Shapiro – Wilka	8
2	Porównanie średnich czasów do remisji dla leku A i B względem estymatorów Kaplana-Meiera i Fleminga-Harringtona	11
3	Badanie przedziałów ufności (progresja choroby vs stopień jej zaawansowania)	13
4	Porównanie p-value dla różnych testów jednorodności	14

1 Lista 5

1.1 Zadanie 1

Dane przedstawiają dwie grupy pacjentów, na których badano działanie leków A i B. Przedstawione wyniki prezentują czas do remisji choroby.

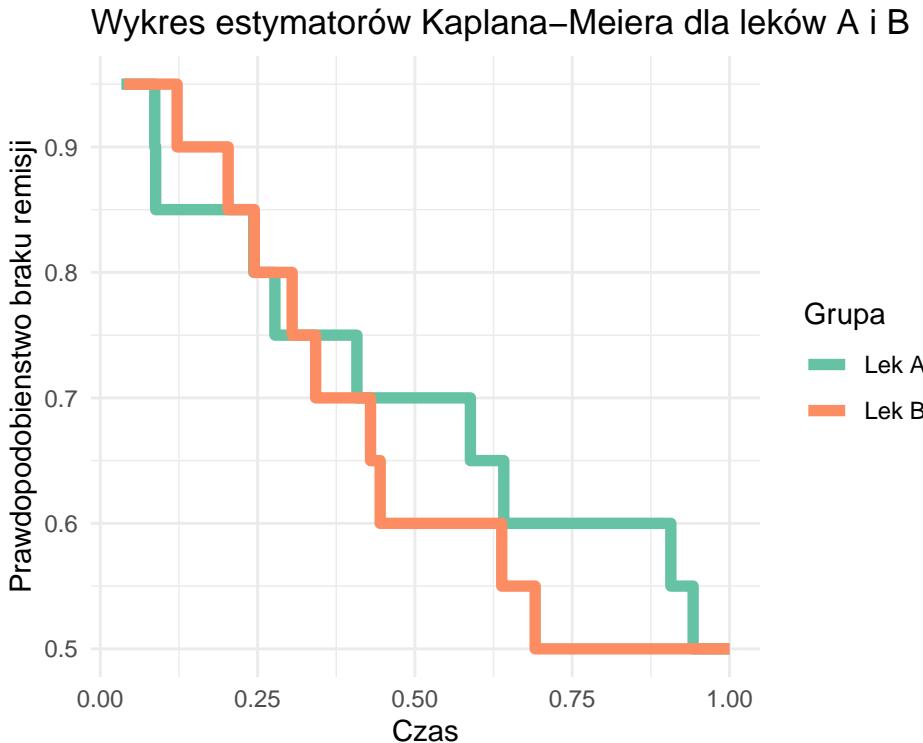
Dane opisane w zadaniu 3 z listy 2 :

Lek A : 0.03345514, 0.08656403, 0.08799947, 0.24385821, 0.27755032,
0.40787247, 0.58825664, 0.64125620, 0.90679161, 0.94222208

Lek B : 0.03788958, 0.12207257, 0.20319983, 0.24474299, 0.30492413,
0.34224462, 0.42950144, 0.44484582, 0.63805066, 0.69119721

W każdej z tych grup było jeszcze 10 osób u których nie zaobserwowano remisji choroby.

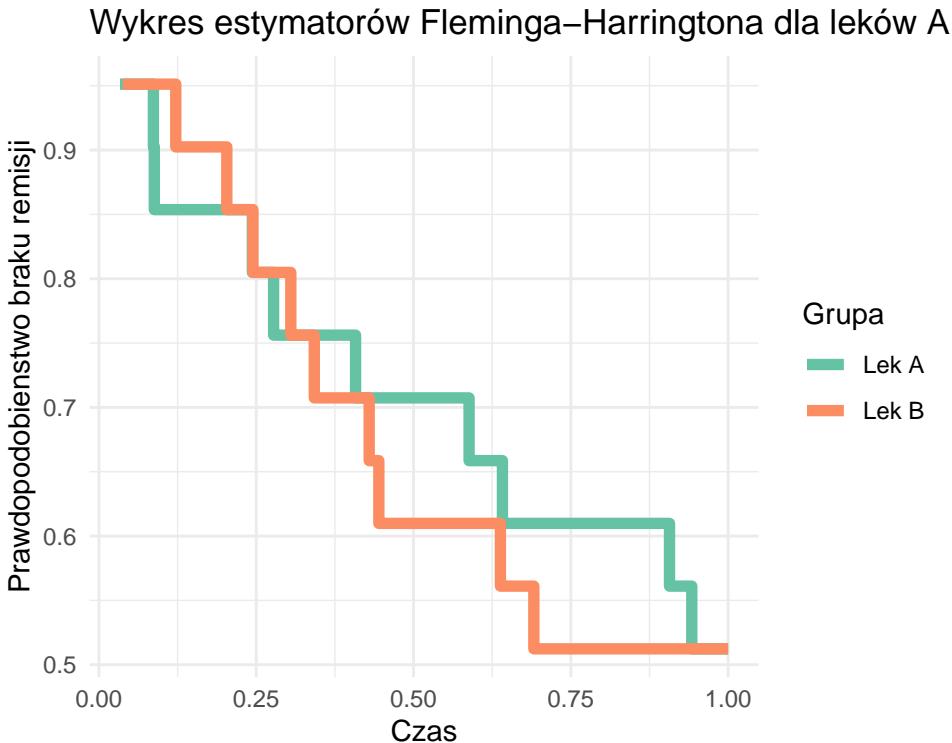
1.1.1 Wykresy Kaplana-Meiera



Rysunek 1: Wykres estymatorów Kaplana–Meiera dla leków A i B

Wykres estymatorów Kaplana–Meiera dla leków A oraz B wskazuje na szybsze osiąganie remisji w grupie leku B – prawdopodobieństwo pozostawania bez remisji spada do 0.5 wcześniej niż w grupie leku A. Krzywa dla leku A jest mniej stroma i przebiega wyżej, co oznacza, że po czasie $t = 0,75$ około 60% pacjentów wciąż nie osiągnęło remisji, podczas gdy w grupie leku B prawdopodobieństwo braku remisji jest już bliskie 50%.

1.1.2 Wykresy Fleming-Harringtona



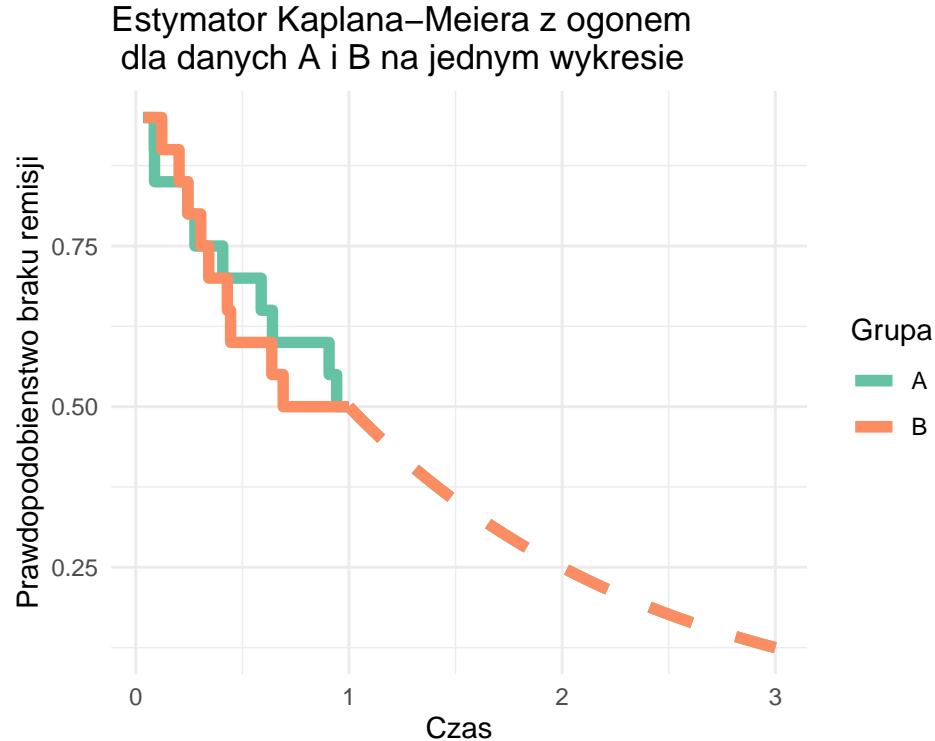
Rysunek 2: Wykres estymatorów Fleminga–Harringtona dla leków A i B

Z wykresu estymatorów Fleminga–Harringtona dla obu leków można wysnuć wnioski analogiczne jak na podstawie krzywych Kaplana–Meiera. Przebieg krzywych dla leków A i B jest bardzo zbliżony, co potwierdza szybsze osiąganie remisji w grupie leku B oraz wskazuje, że wybór estymatora (Kaplana–Meiera vs Fleminga–Harringtona) nie wpływa istotnie na interpretację wyników w tym przykładzie.

Na podstawie obu wykresów można przypuszczać, że leki A i B charakteryzują się zbliżonym profilem skuteczności, przy czym lek B wiąże się z szybszym uzyskaniem remisji. Krzywa przeżycia dla leku B spada szybciej i wcześniej osiąga niższe wartości prawdopodobieństwa braku remisji niż krzywa dla leku A, co sugeruje krótszy czas do remisji w tej grupie.

1.2 Zadanie 2

1.2.1 Wykresy estymatorów Kaplana-Meiera dla leków A i B z ogonem



Rysunek 3: Wykresy estymatorów Kaplana-Meiera dla leków A i B z ogonem

Ogon jest zdefiniowany względem definicji zaproponowanej przez Browna, Hollandera i Kowara, na skutek czego wzór funkcji ogona w przypadku leku A jak i leku B jest taki sam i wynosi $e^{\frac{\ln \hat{S}(t^+)}{t^+} * t}$ gdzie w obu przypadkach $t^+ = \frac{1}{2}$. Ogon w lepszy sposób odwzorowuje prawdę, że im dłużej pacjent jest chory tym szansa na remisję jest coraz mniejsza.

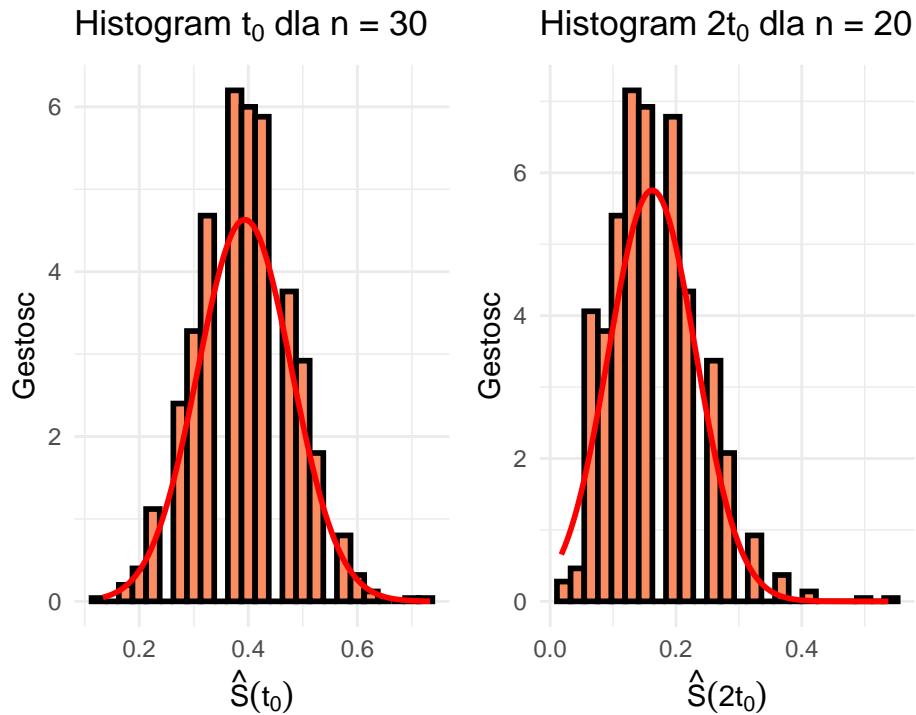
1.3 Zadanie 3

Wybrane parametry to $\alpha = 3, \lambda = 5$

Dla uogólnionego rozkładu wykładniczego

wartość oczekiwana jest równa $\mathbb{E}(X) = \frac{1}{\lambda} \sum_{k=1}^{\alpha} \frac{1}{k}$ U nas $t_0 = \mathbb{E}(X)$

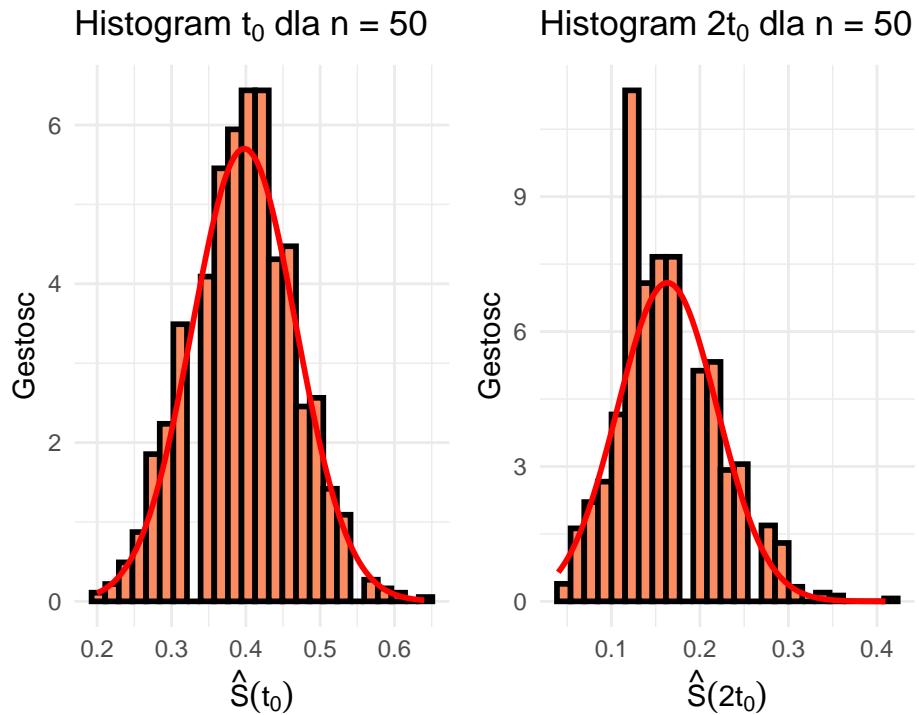
1.3.1 Wykresy dla $n = 30$



Rysunek 4: Rozkład $\hat{S}(t_0)$ oraz $\hat{S}(2t_0)$ dla $n = 30$

Histogramy dla t_0 i $2t_0$ ogólnie przypominają rozkład normalny, zwłaszcza w części centralnej. Widoczne są jednak lokalne odchylenia – pojedyncze słupki wyraźnie odbiegają od krzywej normalnej, co skłania do odrzucenia hipotezy o normalności rozkładów.

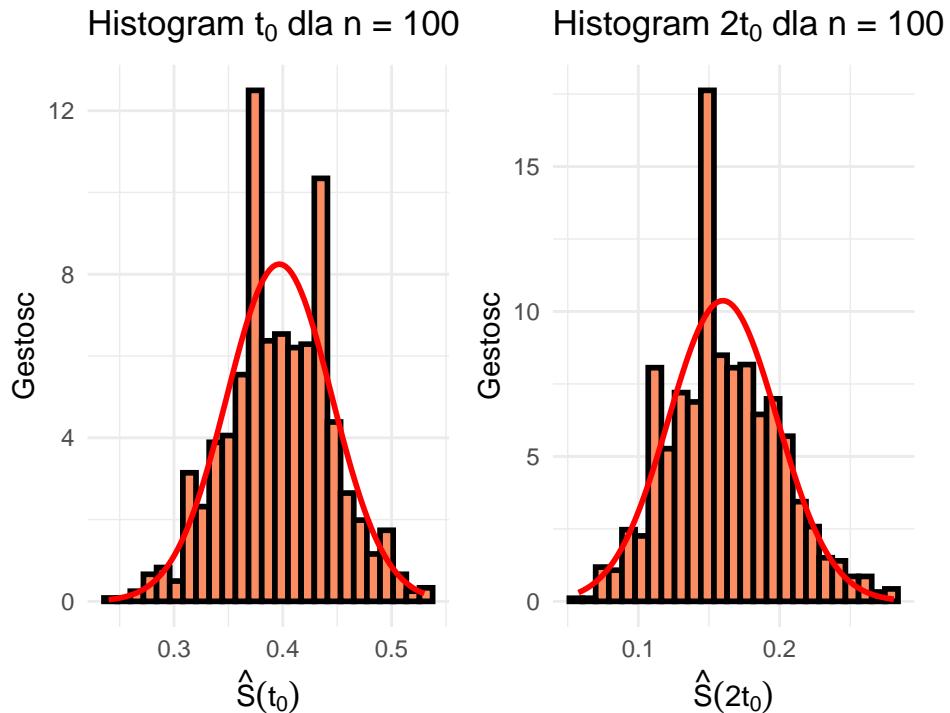
1.3.2 Wykresy dla $n = 50$



Rysunek 5: Rozkład $\hat{S}(t_0)$ oraz $\hat{S}(2t_0)$ dla $n = 50$

Dla $n = 50$ rozkład t_0 już lepiej odwzorowuje kształt wykresu rozkładu normalnego, ale wciąż występują odchylenia skłaniające do odrzucenia hipotezy o normalności rozkładu. Podobnie w przypadku $2t_0$.

1.3.3 Wykresy dla $n = 100$



Rysunek 6: Rozkład $\hat{S}(t_0)$ oraz $\hat{S}(2t_0)$ dla $n = 100$

Dla $n = 100$ wnioski są analogiczne jak dla Dla $n = 50$.

Żeby potwierdzić wnioski z histogramów, wykonamy jeszcze testy Shapiro-Wilka dla danych.

1.3.4 Test Shapiro-Wilka

Tabela 1: Wyniki testu Shapiro – Wilka

Próba	W	p_value
$n = 30, t_0$	0.986257	0.000000
$n = 30, 2t_0$	0.956457	0.000000
$n = 50, t_0$	0.992095	0.000035
$n = 50, 2t_0$	0.975620	0.000000
$n = 100, t_0$	0.995302	0.003575
$n = 100, 2t_0$	0.989235	0.000001

Testy Shapiro-Wilka potwierdzają podobieństwa rozkładów do normalnych (duże wskaźniki W), ale małe p-value wskazują na odrzuceniu hipotezy o ich normalności.

2 Lista 6

2.1 Zadanie 1

Program został przygotowany zgodnie z wytycznymi zadania. Implementacja obejmuje jedną funkcję, logicznie podzieloną na dwie części za pomocą parametru typ. Została ona opracowana na podstawie definicji wartości oczekiwanej (rozumianej potocznie jako pole pod wykresem) oraz materiałów z listy zadań nr 5.

```
f <- function(dane,typ = 'k'){

  #Wybranie typu
  if(typ == 'f'){
    s <- survfit((Surv(time,status)^1),
                  data = dane,
                  type = 'fleming-harrington')
  }else{
    s <- survfit((Surv(time,status)^1),
                  data = dane)
  }

  # Znalezienie ostatniego indeksu surv i time
  #( to jest moment tego ostatniego spadku, wykres 5 lista)
  last_index <- which(s$surv > min(s$surv))
  last_index <- c(last_index, length(last_index) + 1, length(last_index) + 2)
  last_index <- max(last_index)

  #moment w którym zaczyna się ogon
  tplus <- s$time[last_index]
  s_dash <- s$surv[last_index]

  #wzięcie wartości, do ogona, dlaczego last index+1?
  #bo to jest czas pojawienia się pierwszej cenzurowanej
  #na wykresie to jest / to zejście w ostatnim schodku ,
  #moment tego zejścia i chcemy mieć czasy do niego
  #Po updatie treści zadania jednak jest +2
  time <- s$time[1:last_index]

  # dlaczego surv już nie do last_index + 1 ,
  #bo chcemy mieć wysokość tego ostatniego schodka,
  #a w index+1 to już jest
  # po zejściu z tego schodka ta ostatnia wartość, jej nie chcemy.
  #tutaj po update treści zadania jednak do +1
```

```

surv <- s$surv[1:last_index-1]

# dodaje ten początkowy przypadek
time <- c(0,time)
surv <- c(1,surv)

# szerokości tych kwadratów (wykresy z poprzedniej listy)
time_diff <- diff(time)

# pole pod schodkami
result <- sum(time_diff*surv)

# pole pod ogonem
summary <- -exp((log(s_dash)/tplus) * tplus)/((log(s_dash)/tplus))

#suma pola pod schodkami i ogonem
result <- summary + result

#zwrócenie wartości
return(result)
}

```

2.2 Zadanie 2

Dane zostały przygotowane zgodnie z wytycznymi zawartymi w poleceniu (źródło danych: zadanie 3 z listy 2).

```

timeA <- c(0.03345514, 0.08656403, 0.08799947, 0.24385821, 0.27755032,
0.40787247, 0.58825664, 0.64125620, 0.90679161, 0.94222208,rep(1,10))

statusA <- c(rep(1,10),rep(0,10))

timeB <- c(0.03788958, 0.12207257, 0.20319983, 0.24474299, 0.30492413,
0.34224462, 0.42950144, 0.44484582, 0.63805066, 0.69119721,rep(1,10))

statusB <- c(rep(1,10),rep(0,10))

dane.A <- data.frame(time = timeA, status = statusA)

dane.B <- data.frame(time = timeB, status = statusB)

```

2.2.1 Tabela porównująca oczekiwane czasy do remisji choroby

Tabela 2: Porównanie średnich czasów do remisji dla leku A i B względem estymatorów Kaplana-Meiera i Fleminga-Harringtona

data	type	ERT
A	Kaplan-Meier	1.4321
A	Fleming-Harrington	1.4840
B	Kaplan-Meier	1.3943
B	Fleming-Harrington	1.4471

Jak wynika z tabeli, nie występują istotne różnice pomiędzy wartościami uzyskanymi przy użyciu estymatora Kaplana-Meiera a metodą Fleminga-Harringtona. Warto jednak podkreślić, że lek B charakteryzuje się wyraźnie krótszym oczekiwany czasem remisji — wynosi on jedynie około $\frac{2}{3}$ czasu obserwowanego u pacjentów stosujących lek A.

3 Lista 7

3.1 Zadanie 1

Poniżej zadeklarowano funkcję, której argumentami są dane cenzurowane losowo, wartość poziomu ufności oraz wartość τ , a wartością dolna i górna granica przedziału ufności dla wartości średniej czasu życia na poziomie ufności $1-\alpha$.

```
f <- function(dane,tau, l=1,typ = 'k'){

  #Wybranie typu

  if(typ == 'f'){
    s <- survfit(Surv(time,status)^1),
      data = dane,
      type = 'fleming-harrington')
  }else{
    s <- survfit(Surv(time,status)^1),
      data = dane)
  }

  # Znalezienie ostatniego indeksu surv i time
  #( to jest moment tego ostatniego spadku, wykres 5 lista)
  last_index <- which(s$surv > min(s$surv))
```

```

last_index <- max(last_index)

time <- s$time[1:(last_index+2)]
time <- c(time,tau)

# dla którego surv już nie do last_index + 1 ,
# bo chcemy mieć wysokość tego ostatniego schodka,
#a w index+1 to już jest
# po zjściu z tego schodka ta ostatnia wartość, jej nie chcemy.
# po zmianie do last_index+2
surv <- s$surv[1:(last_index+2)]

# dodaje ten początkowy przypadek
time <- c(0,time)
surv <- c(1,surv)

# teraz odcinamy z przodu, za pomocą l
which_to_leave <- which(time>1)
time <- c(l,time[which_to_leave])
surv <- surv[c(min(which_to_leave)-1,
             which_to_leave[1:(length(which_to_leave)-1)])]
# trzeba odjąć ten jeden na koncu bo surv jest krótsze od time

# szerokości tych kwadratów (wykresy z poprzedniej listy)

time_diff <- diff(time)
# pole pod schodkami
result <- sum(time_diff*surv)

# suma pola pod schodkami i ogonem

# zwrocenie wartości
return(result)
}

d <- function(dane, s_i){
  time <- dane$time
  status <- dane$status
  return (sum(time == s_i & status == 1))
}

r <- function(dane, s_i){
  time <- dane$time
  return (sum(time >= s_i))
}

```

```

}

V <- function(dane, tau) {
  time   <- dane$time
  status <- dane$status

  s <- sort(unique(time[status == 1]))
  s <- s[s <= tau]

  result <- 0

  for (s_i in s) {
    d_i <- d(dane, s_i)
    r_i <- r(dane, s_i)

    I_i <- f(dane, tau, l = s_i)

    result <- result + (I_i^2) * d_i / (r_i * (r_i - d_i))
  }

  return(result)
}

CInterval <- function(dane, tau, alpha){
  mu      <- f(dane, tau, l = 0)
  V_value <- V(dane, tau)
  z        <- qnorm(1 - alpha/2)

  Tl <- mu - z * sqrt(V_value)
  Tr <- mu + z * sqrt(V_value)

  return(c(Tl, Tr))
}

```

3.2 Zadanie 2

Tabela 3: Badanie przedziałów ufności (progresja choroby vs stopień jej zaawansowania

niski_stopień_rozwoju	589.91	1285.56
wysoki_stopień_rozwoju	232.73	593.67

Zgodnie z przyjętym modelem, 95% realizacji przedziału ufności dla średniego czasu do

progresji choroby wskazuje, że jest on istotnie dłuższy u chorych w wczesnym stadium niż u pacjentów w stadium zaawansowanym. Wynik ten jest zgodny z intuicją kliniczną - w bardziej zaawansowanym stadium choroba postępuje szybciej, co wiąże się z większym obciążeniem organizmu.

4 Lista 8

4.1 Zadanie 1

Na podstawie danych opisanych w zadaniu 2 na liście 7, na poziomie istotności 0.05, zweryfikujemy hipotezę o jednakowym rozkładzie czasu do progresji choroby w dwóch badanych grupach pacjentek, korzystając z testu log-rank, Gehana-Breslowa, Tarone'a-Warego, Peto-Peto (korzystamy w tym celu z funkcji *logrank_test*).

```
test_logrank <- logrank_test(Surv(time, status) ~ group, data = data, type = "logrank")
test_gehan <- logrank_test(Surv(time, status) ~ group, data = data, type = "Gehan-Breslow")
test_tarone <- logrank_test(Surv(time, status) ~ group, data = data, type = "Tarone-Ware")
test_peto <- logrank_test(Surv(time, status) ~ group, data = data, type = "Peto-Peto")
```

Tabela 4: Porównanie p-value dla różnych testów jednorodności

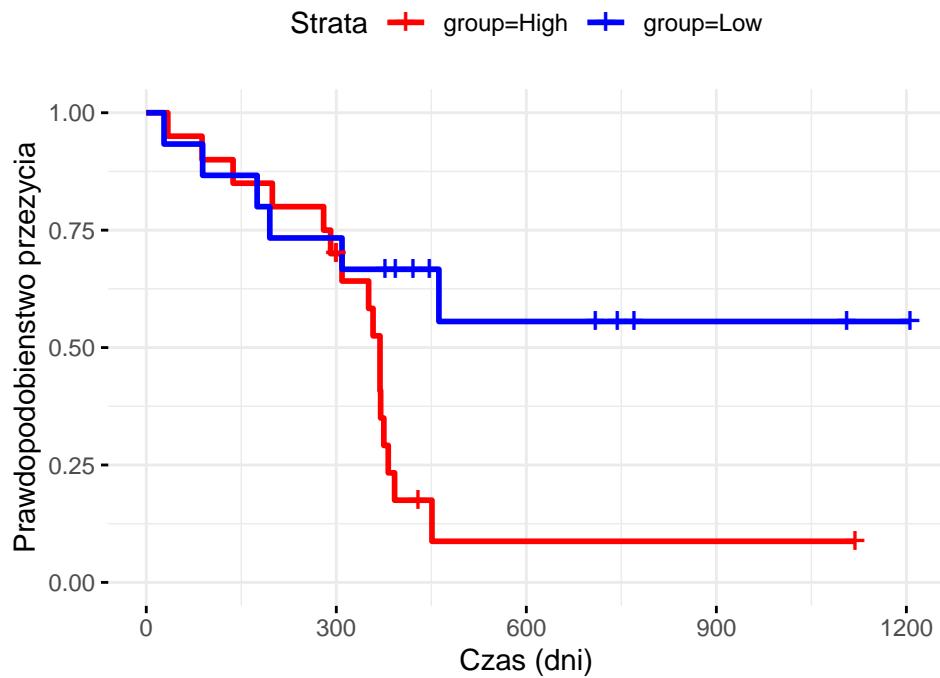
Test	p-wartość
Log-Rank	0.0194
Gehan-Breslow	0.1336
Tarone-Ware	0.0552
Peto-Peto	0.0978

Analizując wyniki zawarte w tabeli na poziomie istotności $\alpha = 0.05$, jedynie test log-rank wskazuje na istotną statystycznie różnicę w rozkłach czasu do progresji choroby pomiędzy grupami (p-value < 0.05). Pozostałe testy (Gehana-Breslowa, Tarone'a-Ware'a, Peto-Peto) nie dały podstaw do odrzucenia hipotezy o równości rozkładów.

Różnice w wynikach wynikają z wag, jakie poszczególne testy przypisują zdarzeniom w czasie, tzn. test log-rank stosuje stałą wagę ($w = 1$) dla wszystkich zdarzeń, natomiast pozostałe testy przypisują największą wagę zdarzeniom występującym na początku obserwacji, kiedy liczebność grup jest największa. Możemy się o tym upewnić analizując poniższe wykresy:

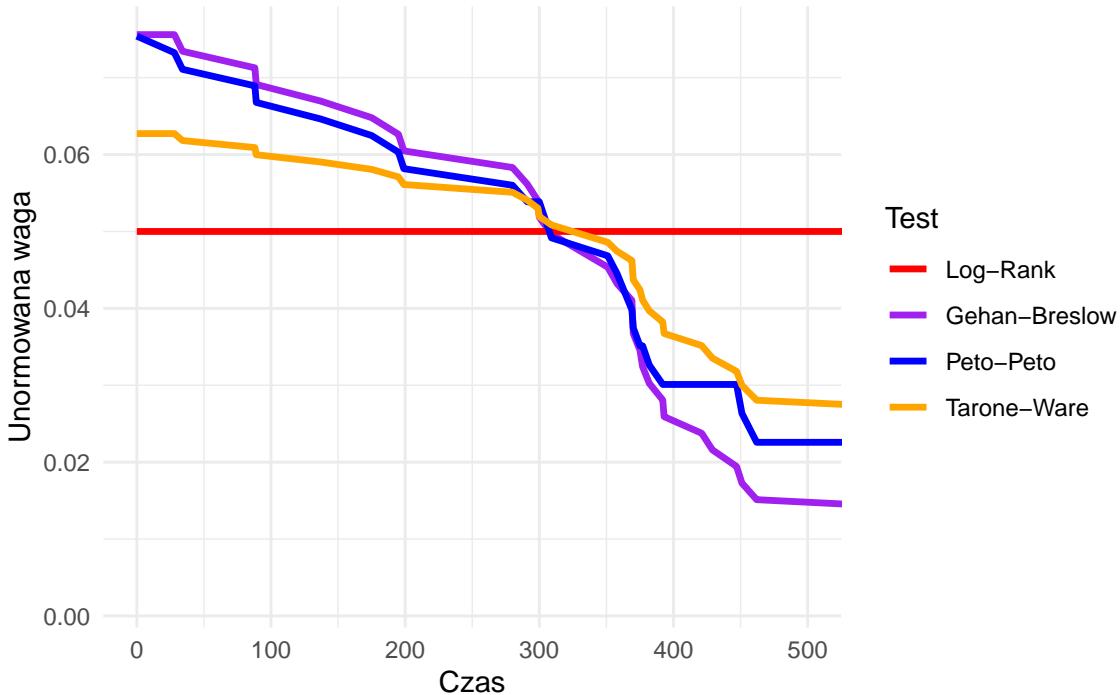
4.2 Zadanie 2

Krzywe Kaplana–Meiera w dwóch badanych grupach



Rysunek 7: Wykres estymatorów Kaplana-Meiera funkcji przeżycia dla czasu progresji choroby w dwóch badanych grupach

Wykres unormowanych wag w testach jednorodnosci



Rysunek 8: Wykres unormowanych funkcji wagowych w testach jednorodności

W analizowanym zbiorze danych, w początkowym okresie (do ok. 200-go dnia), krzywe przeżycia grupy o niskim i wysokim stopniu zaawansowania choroby przebiegają blisko siebie, co sprawia, że testy nie wykrywają istotnych różnic. Zauważalna różnica między grupami pojawia się w okresie powyżej 300 dni. W grupie o wysokim stopniu zaawansowania następuje wtedy nagromadzenie progresji choroby, podczas gdy w grupie o niskim stopniu zaawansowania dominuje cenzurowanie. Test log-rank jest najbardziej czuły na te późniejsze różnice, ponieważ ma stałą wagę, wagi przypisywane zdarzeniom w przypadku pozostałych testów maleją z upływem czasu, dlatego nie dają oczekiwanych wyników.