

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.

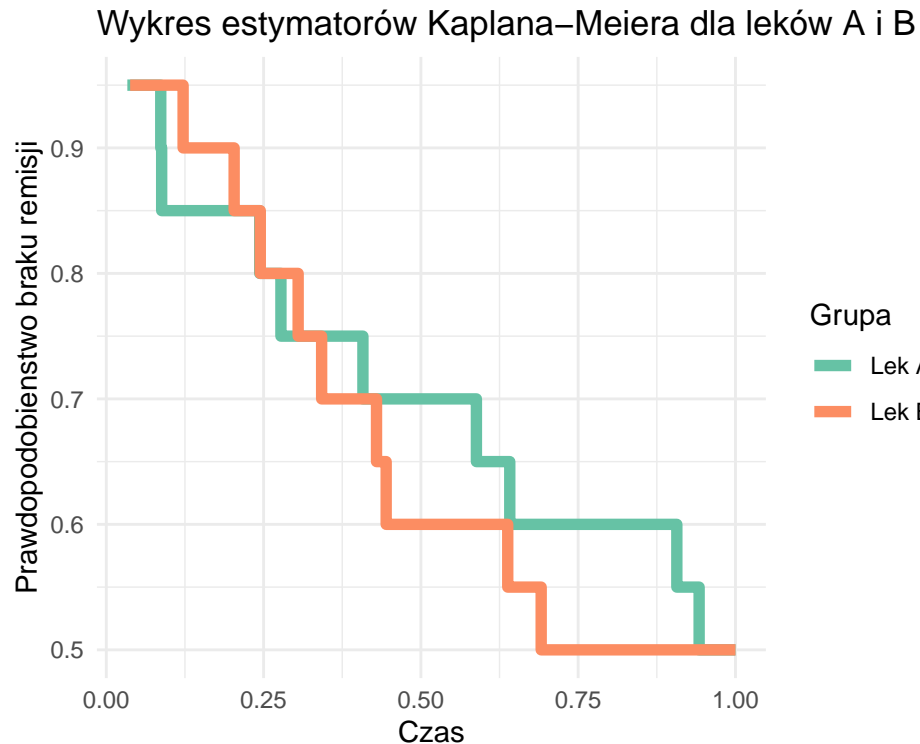
Dane opisane w zadaniu 3 z listy 2 :

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.

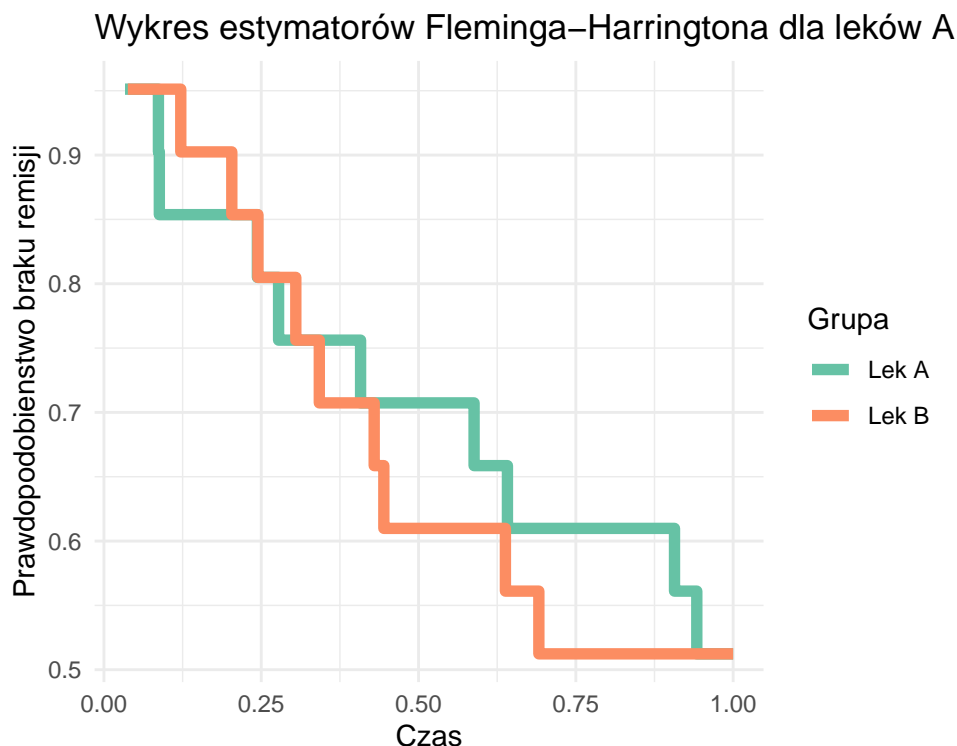
1.1.1 Wykresy Kaplana-Meiera



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

Wykres estymatorów Kaplana–Meiera dla leków A oraz B wskazuje na szybsze osiągnięcie 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 Fleminga-Harringtona



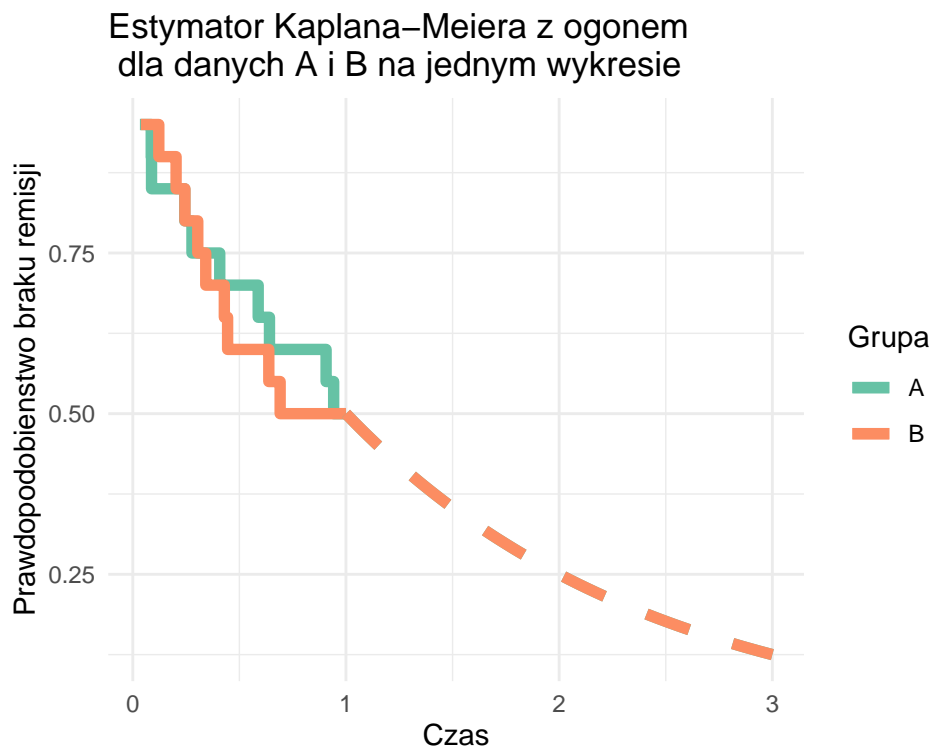
Rysunek 2: Wykres estymatorów Fleminga–Harringtona dla leków A i B

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.

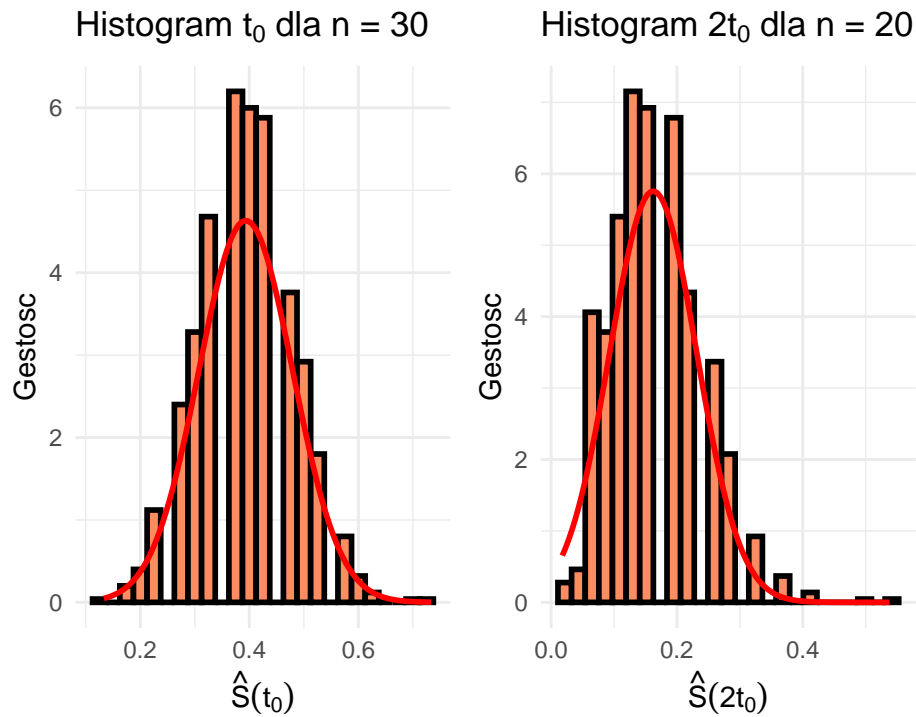
1.3 Zadanie 3

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 $t_0 = \mathbb{E}(X)$

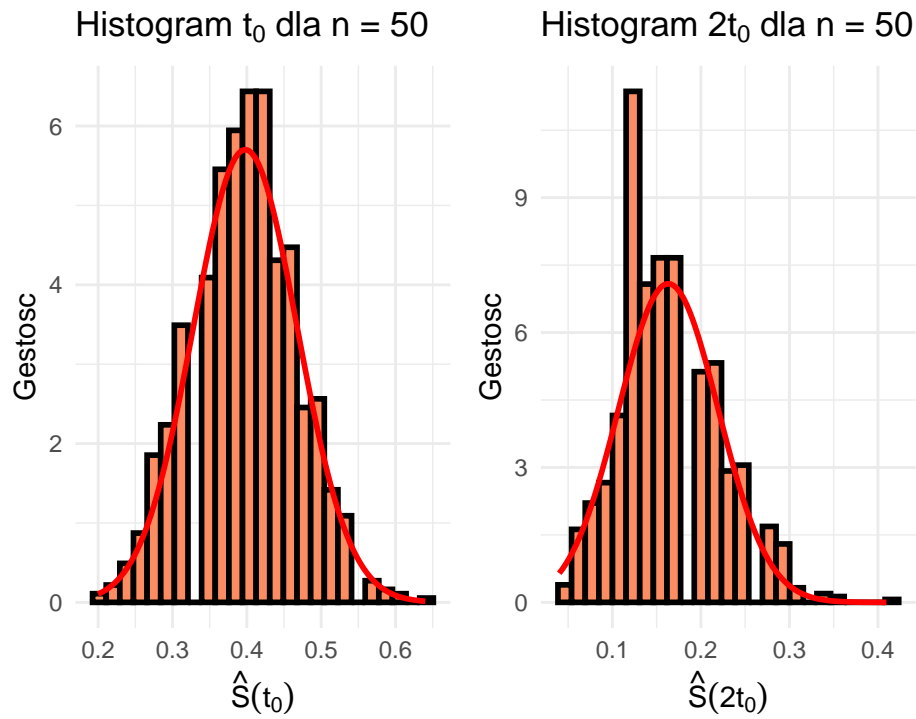
1.3.1 Wykresy dla $n = 30$



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.

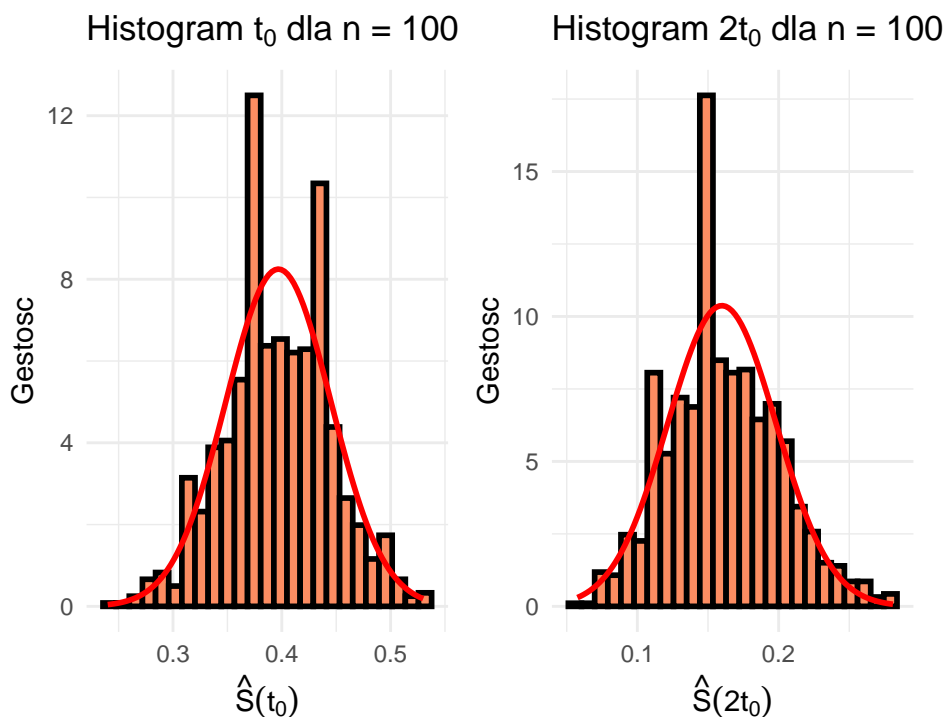
1.3.2 Wykresy dla $n = 50$



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 $n = 50$.

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 updacie 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$urv[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 oczekiwanym 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 dolną i górną granicą 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)  
  }  
  
  # Znaleźnienie 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)

# dlaczego surv juz 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.
# 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 pomoc l
which_to_leave <- which(time>1)
time <- c(1,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

#zwrócenie 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

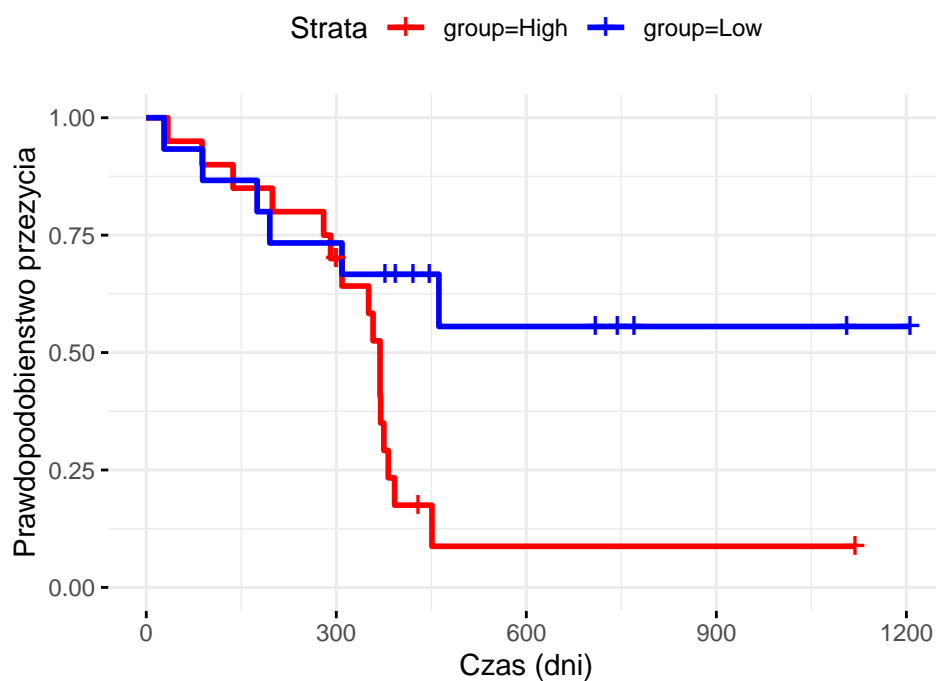
Test	p-wartość
Log-Rank	0.0194
Gehan-Breslow	0.1336
Tarone-Ware	0.0552
Peto-Peto	0.0978

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

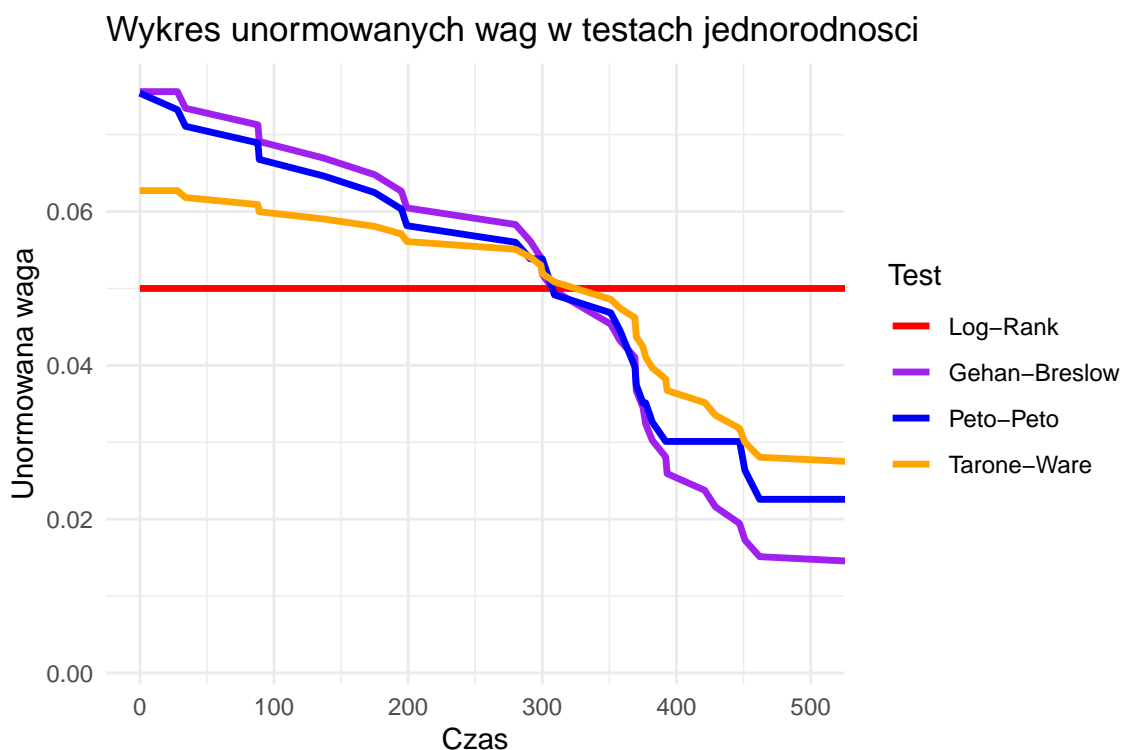
Różnice w wynikach wynikają z wag, jakie poszczególne testy przypisują zdarzeniom w czasie, tzn. test log-rank stosuje stałą wagę ($w = 1$) dla wszystkich zdarzeń, natomiast pozostałe testy przypisują największą wagę zdarzeniom występującym na początku obserwacji, kiedy liczebność grup jest największa.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



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.