

# FJFI ČVUT v Praze

## Spolehlivost systémů a klinické experimenty: Zápočtová úloha

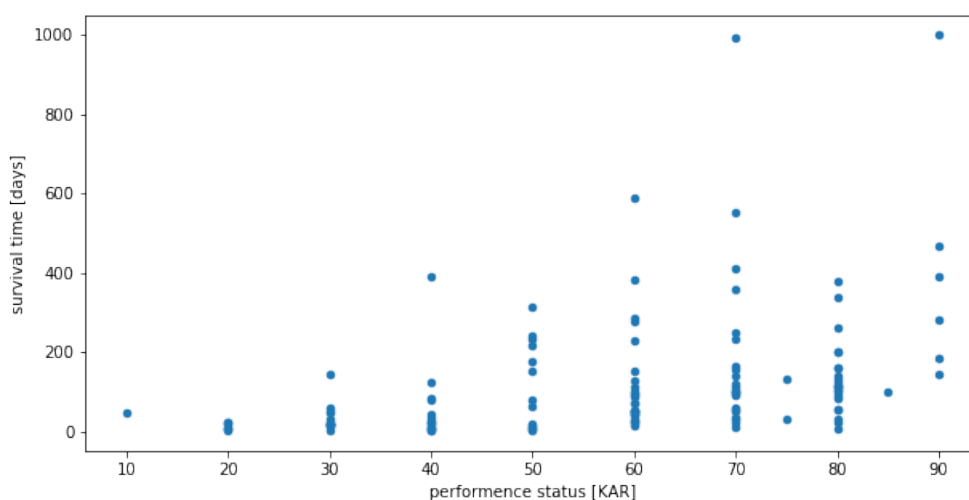
Matěj Zorek

2. 12. 2019

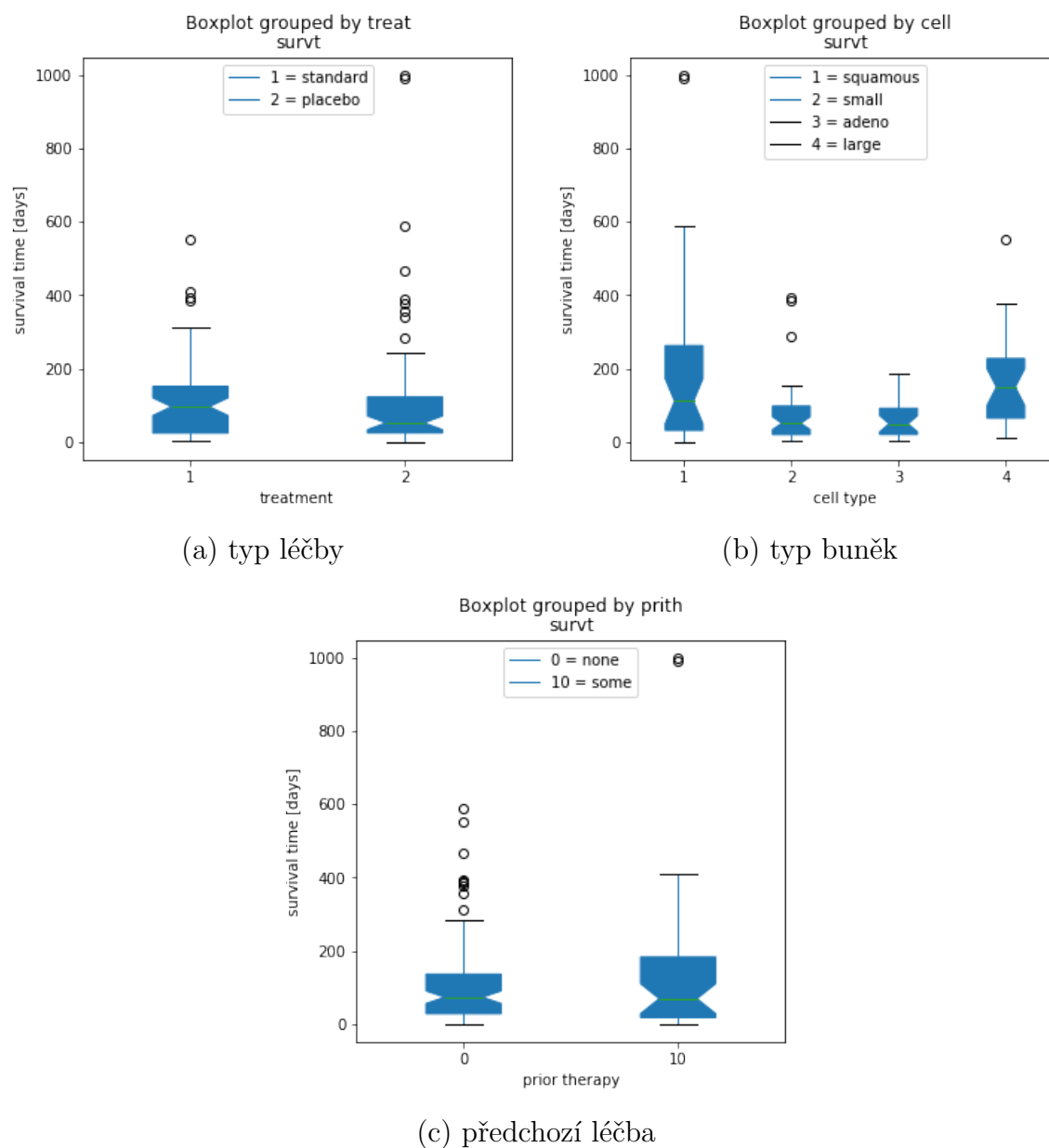
### 1 Popis dat

Data obsahují informace o 135 pacientech z Veteran Disease Trial, do kterých spadá typ léčby (standardní vs placebo), typ buněk (squamous, small, large, adeno), ukončení léčby (died, censored), doba od diagnózy (v měsících), věk (v letech), předchozí léčba (none nebo some), stupeň hospitalizace KAR (0 = nejhorší, 100 = nejlepší) a nakonec doba přežití ve dnech.

Na Obr 2 jsou vyneseny boxploty časů přežití v závislosti na typu léčby (treat), typu buněk (cell) a předchozí léčbě (prith). Z těchto obrázků lze mimo jiné vypožorovat, že typy buněk nemají stejný vliv na čas přežití pacientů. Lidé s buňkami typu squamous mají výrazně odlišné časy přežití než třeba pacienti s typem small. Obrázek 1 dále zobrazuje vztah mezi časem přežití a stupněm hospitalizace.



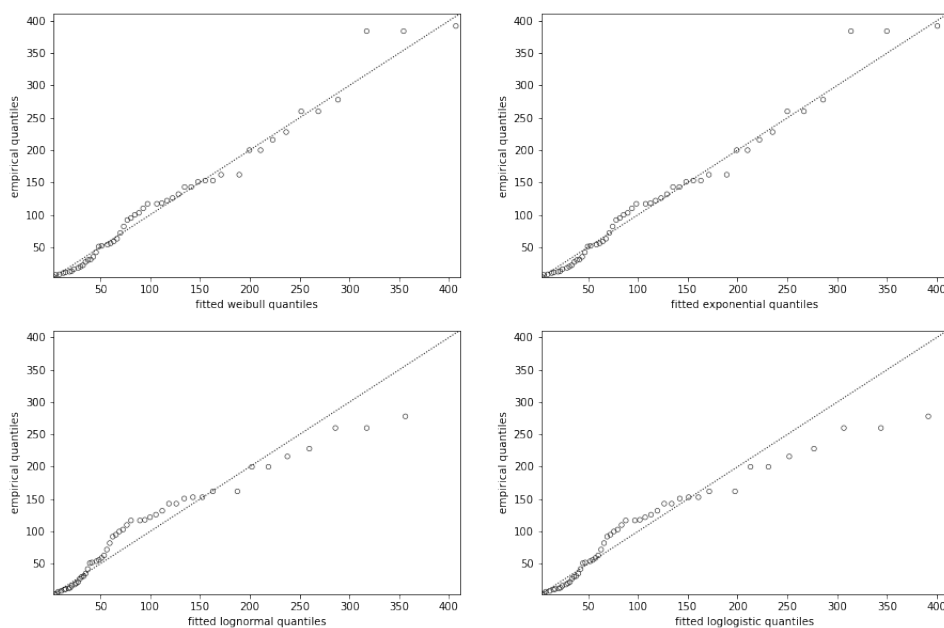
Obr. 1: Závislost mezi časem přežití a stupněm hospitalizace KAR.



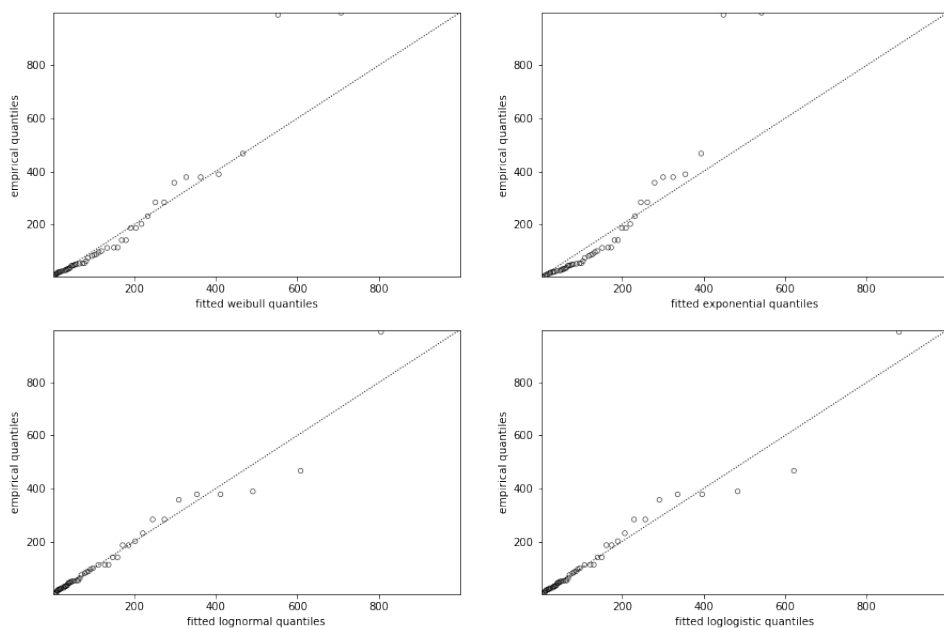
Obr. 2: Boxploty závislosti času přežití na jednotlivých skupinách.

## 2 Srovnání doby přežití standardní léčby a placebo

Pro tyto dvě skupiny sestavíme vhodný spolehlivostní matematický model pro časy dožití a skupiny porovnáme mezi sebou.



Obr. 3: QQploty pro odhady jednotlivých rozdělení pro data se standardní léčbou.



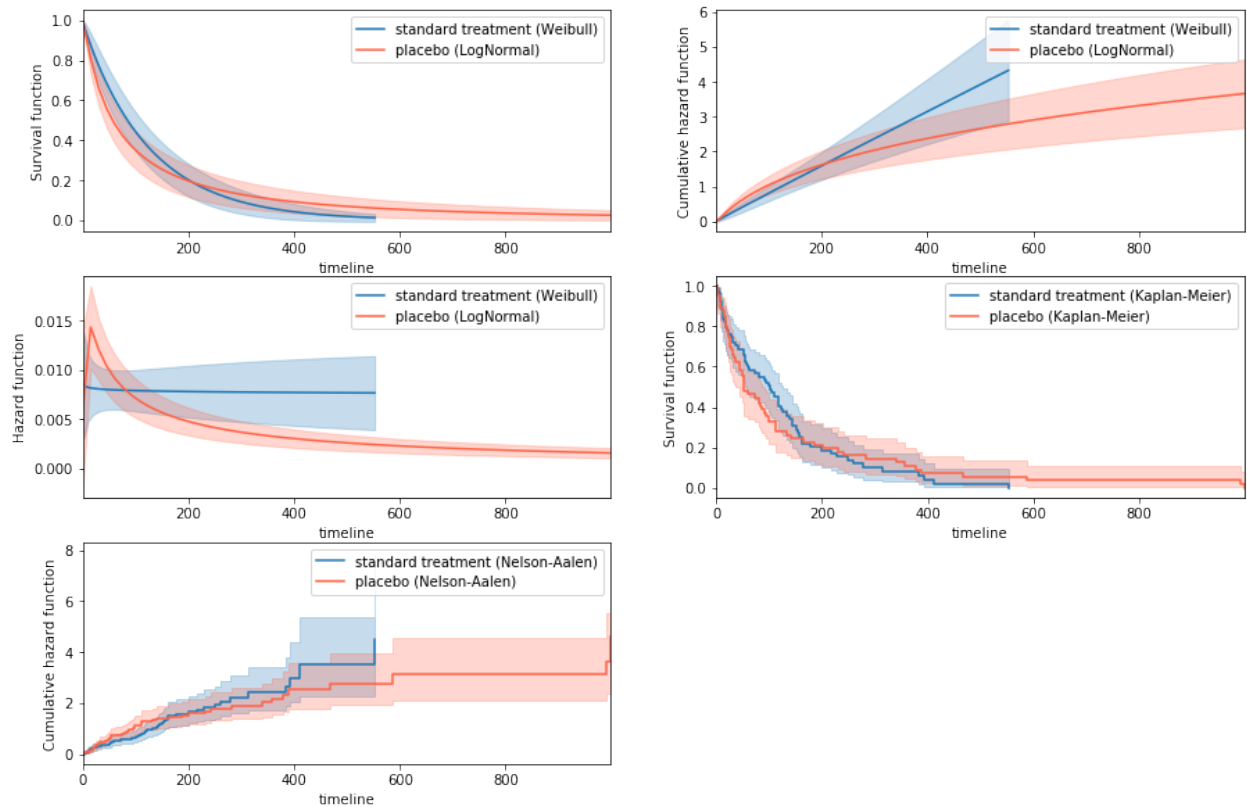
Obr. 4: QQploty pro odhady jednotlivých rozdělení pro data s placebem.

Nejprve se jsme se pokusili nalézt parametrické rozdělení časů dožití. Naměřeným hodnotám dožití se standardní léčbou nejlépe odpovídalo Weibullova viz Obr.3. Naopak pro placebo se jako nejlepší ukázalo Log-normální rozdělení (Obr. 4), které má těžší chvosty než rozdělení pro standardní léčbu.

Dále jsem použili i neparametrické metody, jmenovitě Kaplan–Meierovu, Nelson–Aalenovu. V Tab. 1 jsou uvedeny parametry, mediánové odhady a střední hodnoty časů dožití (survival time).

Skupina	Metoda	Parametry	Medián survival time	Mean s.t.
standardní léčba	Kaplan–Meier	-	103.0	119.9
	Nelson–Aalen	-	103.0	123.9
	Weibull	$\lambda = 124.45$ $\rho = 0.98$	85.69	123.7
placebo	Kaplan–Meier	-	52.0	130.9
	Nelson–Aalen	-	52.0	138.4
	LogNormální	$\mu = 4.05$ $\sigma = 1.47$	57.48	141.2

Tabulka 1: Tabulka odhadů parametrů rozdělení, mediánu a střední hodnoty času přežití.

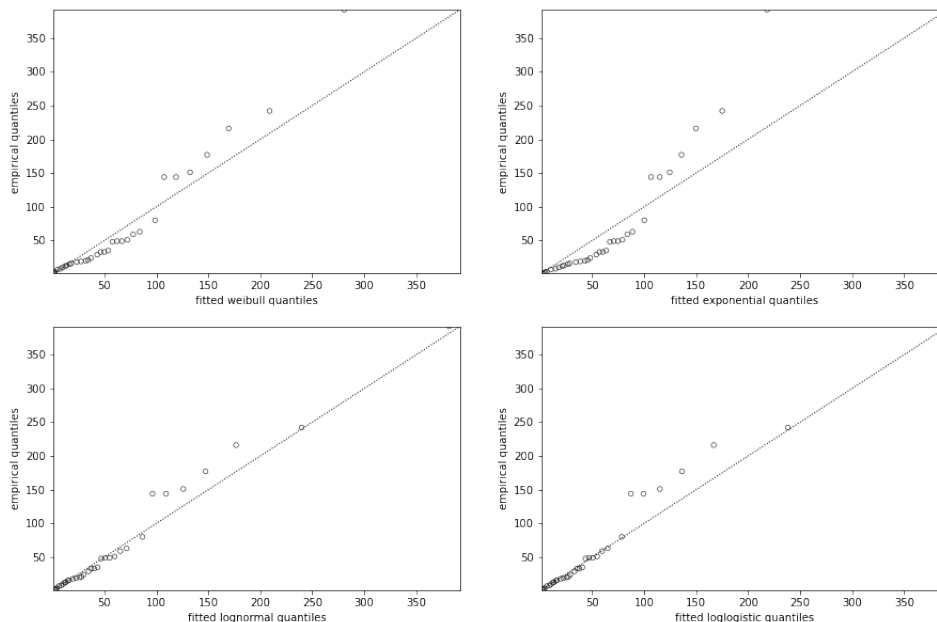


Obr. 5: Funkce přežití, rizikové funkce a kumulativní rizikové funkce pro vybrané modely.

Z tabulky je patrné, že medián času dožití je shodně u všech metod mnohem nižší pro placebo než pro standardní léčbu. Naopak střední hodnoty jsou u placebo vyšší než u standardní léčby. Vinu pravděpodobně nesou dvě vysoké hodnoty naměřené u placebo. Tyto pozorování pocházejí od pacientů s typem buněk squamous. Odhady funkcí přežití, rizikové funkce a kumulativní rizikové funkce pro všechny modely jsou vyneseny v Obr. 5

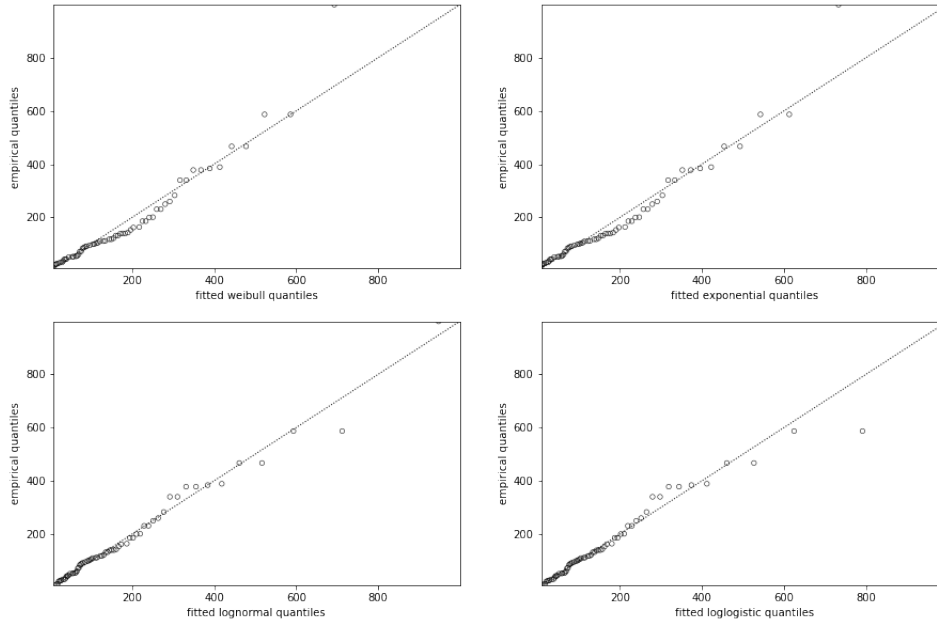
### 3 Srovnání času přežití pro skupinu s $KAR \leq 50$ a $KAR > 50$

Dále jsme se rozhodli porovnat časy přežití pro pacienty jejichž stupeň hospitalizace  $KAR$  je  $\leq 50$  (horší) a pro pacienty s  $KAR > 50$  (lepší). Stejně jako v předchozím případě jsme nejprve našli parametrické rozdělení pro obě skupiny viz Obr. 6 a Obr. 7. V obou případech datům odpovídá nejlépe Log-normální rozdělení.



Obr. 6: QQploty pro odhady jednotlivých rozdělení pro skupinu s  $KAR \leq 50$ .

Po nalezení rozdělení jsem přešli opět k neparametrickým metodám, kterými jsou opět Kaplan–Meier a Nelson–Aalen. Oproti předchozím skupinám se standardní léčbou a placebem jsou nyní odhadnuté mediány a střední hodnoty času přežití přibližně všechny stejné. Odhady parametrů Log-normálního rozdělení pro oba případy stupně hospitalizace jsou uvedeny v Tab. 2.

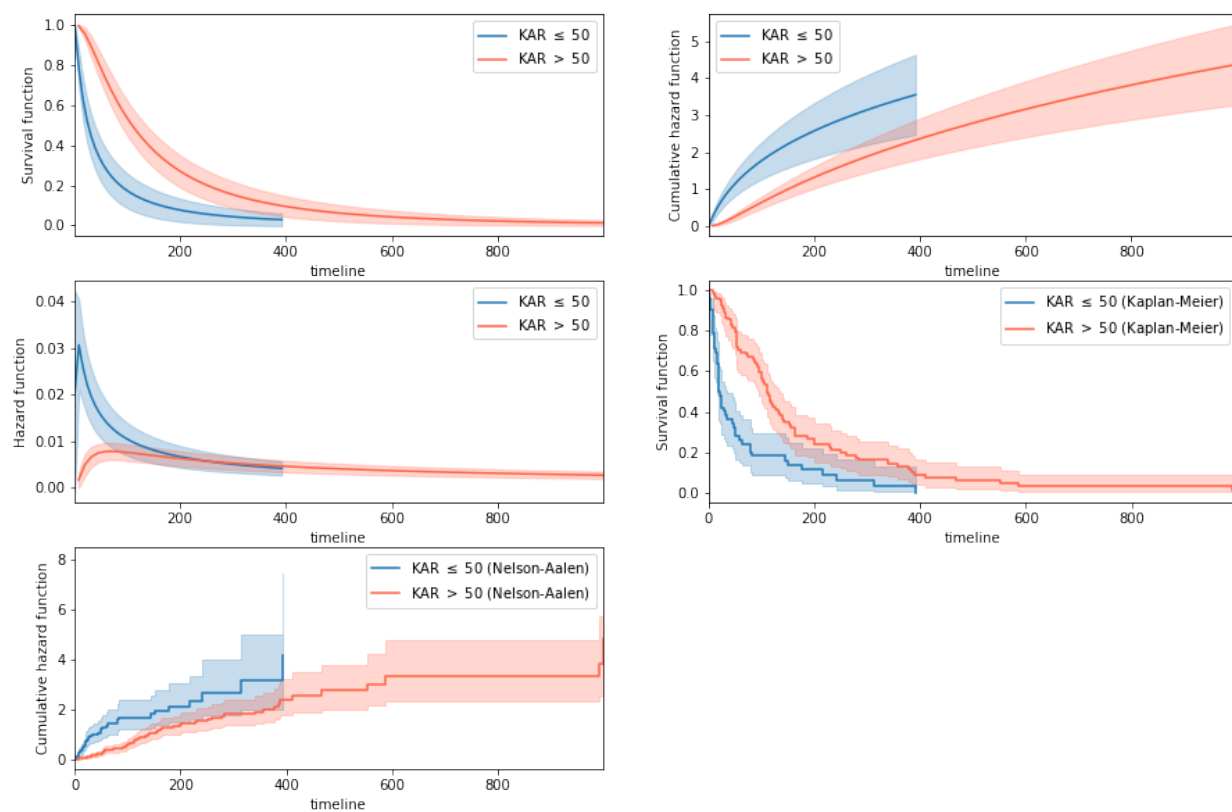


Obr. 7: QQploty pro odhady jednotlivých rozdělání pro skupinu s  $KAR > 50$ .

Skupina	Metoda	Parametry	Medián survival time	Mean s.t.
$KAR \leq 50$	Kaplan–Meier	-	20.0	59.91
	Nelson–Aalen	-	21.0	63.86
	LogNormální	$\mu = 3.26$	26.15	60.69
		$\sigma = 1.43$		
$KAR > 50$	Kaplan–Meier	-	111.0	166.39
	Nelson–Aalen	-	111.0	172.30
	LogNormální	$\mu = 4.69$	109.15	171.89
		$\sigma = 0.99$		

Tabulka 2: Tabulka odhadů parametrů rozdělání, mediánu a střední hodnoty času přežití.

Na základě hodnot v tabulce Tab. 2 můžeme konstatovat, že stupeň hospitalizace má zásadní vliv na dobu přežití. Pacienti s  $KAR \leq$  mají střední dobu dožití přibližně 60 dní, zatímco tí s  $KAR > 50$  mají střední dobu dožití o víc jak 100 dní delší. Riziko úmrtí na počátku mnohem vyšší pro pacienty s nižším stupněm hospitalizace (viz Obr. 8). Zajímavé je, že ačkoliv se rizikové funkce obou skupin na počátku naprosto liší, tak kolem 200 dne začínají splývat a riziko úmrtí je pro dané skupiny přibližně stejné.



Obr. 8: Funkce přežití, rizikové funkce a kumulativní rizikové funkce pro vybrané modely.