

Sprawozdanie 2

Mateusz Cieślak

2026-02-23

Spis treści

1	Lista 5	2
1.1	Zadanie 1	2
1.1.1	Wykres estymatorów Kaplana-Meiera	2
1.1.2	Wykres estymatorów Fleminga-Harringtona	3
1.2	Zadanie 2	3
1.3	Zadanie 3	5
2	Lista 6	6
2.1	Zadanie 1	6
2.2	Zadanie 2	8
3	Lista 7	8
3.1	Zadanie 1	8
3.2	Zadanie 2	9
4	Lista 8	10
4.1	Zadanie 1	10
4.2	Zadanie 2	11

Spis wykresów

1	Wykresy estymatorów Kaplana-Meiera funkcji przeżycia czasu do remisji choroby pacjentów leczonych lekiem A oraz lekiem B	2
2	Wykresy estymatorów Fleminga-Harringtona funkcji przeżycia czasu do remisji choroby pacjentów leczonych lekiem A oraz lekiem B	3
3	Wykresy estymatorów funkcji przeżycia czasu do remisji choroby pacjentów leczonych lekiem A oraz lekiem B z ogonem	5
4	Histogramy oszacowań dla każdego n , t_0 i $2t_0$	6
5	Porównanie funkcji schodkowych estymatorów Kaplana-Meiera dla grup pacjentów o niskim i wysokim stopniu zaawansowania	11
6	Porównanie znormalizowanych funkcji wagowych dla testów Gehana-Breslowa, log-rank, Peto-Peto oraz Tarone-Ware'a w zależności od czasu do zdarzenia.	12

Spis tabel

1	Średni czas do remisji choroby pacjentów leczonych lekami A i B	8
2	Przedziały ufności na poziomie ufności 95% dla średniego czasu do progresji choroby w dwóch badanych grupach pacjentek dla dwóch wartości τ	10
3	Wartości poziomów krytycznych dla różnych testów	10

Wykorzystane biblioteki:

```
library(ggplot2)
library(ggsurvfit)
library(survival)
library(patchwork)
library(kableExtra)
library(dplyr)
library(coin)
library(survminer)
library(tidyr)
```

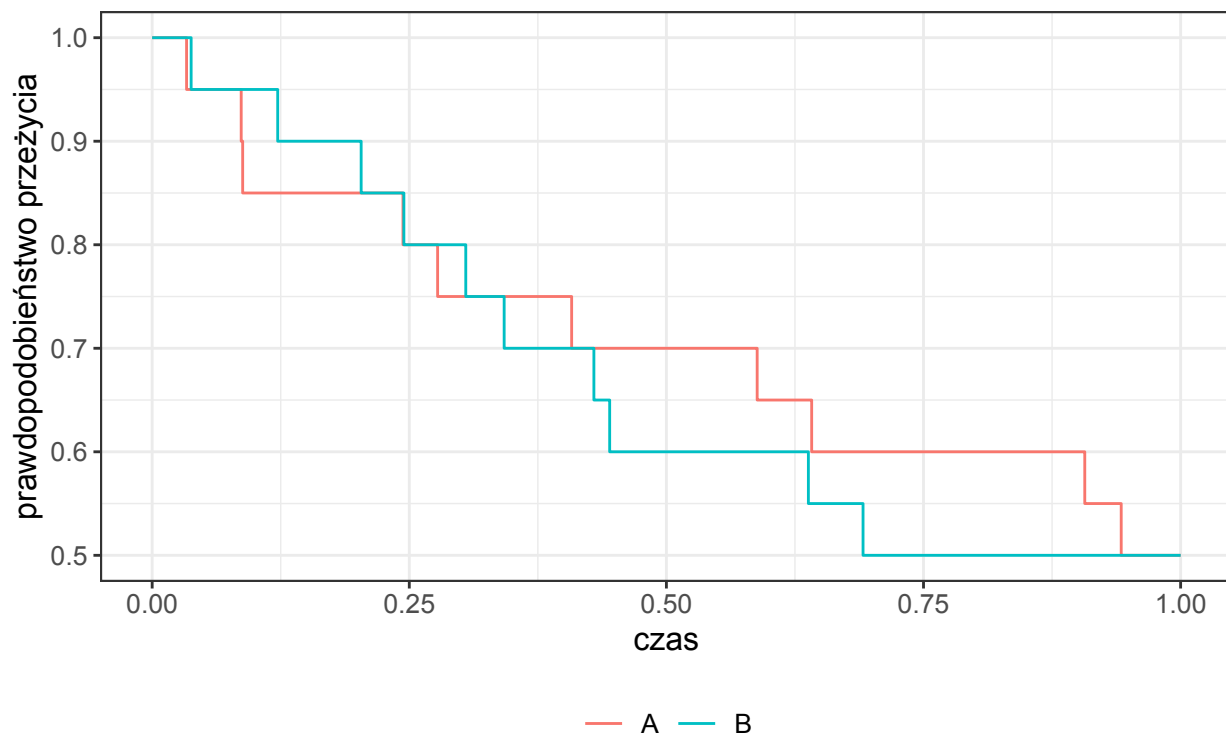
1 Lista 5

1.1 Zadanie 1

W tym zadaniu przyjrzymy się wykresom estymatorów Kaplana-Meiera i Fleminga-Harringtona funkcji przeżycia czasu do remisji choroby pacjentów leczonych lekiem A oraz lekiem B.

1.1.1 Wykres estymatorów Kaplana-Meiera

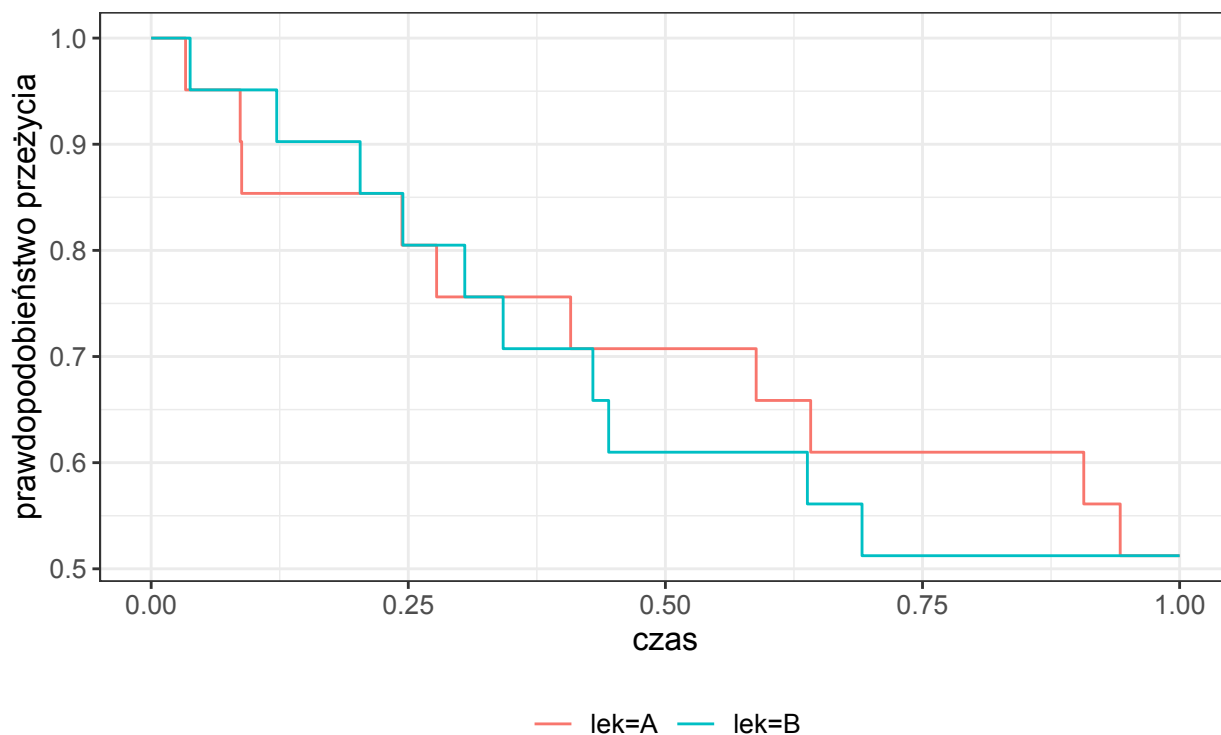
Wykresy estymatorów Kaplana-Meiera funkcji przeżycia czasu do remisji choroby pacjentów leczonych lekiem A oraz lekiem B



Wykres 1: Wykresy estymatorów Kaplana-Meiera funkcji przeżycia czasu do remisji choroby pacjentów leczonych lekiem A oraz lekiem B

1.1.2 Wykres estymatorów Fleminga-Harringtona

Wykresy estymatorów Fleminga-Harringtona funkcji przeżycia czasu do remisji choroby pacjentów leczonych lekiem A oraz lekiem B



Wykres 2: Wykresy estymatorów Fleminga-Harringtona funkcji przeżycia czasu do remisji choroby pacjentów leczonych lekiem A oraz lekiem B

Zgodnie z oczekiwaniami wykres 1 dla estymatora Kaplana-Meiera i 2 dla estymatora Fleminga-Harringtona wyglądają identycznie. Wynika to stąd, że dla samej funkcji przeżycia $S(t)$ estymatory są matematycznie równoważne.

Na obu wykresach 1 i 2 widzimy drobne różnice takie jak to, że do czasu $t = 0.3$ pacjenci stosujący lek A szybciej doznają remisji, a po $t = 0.3$ pacjenci stosujący lek B szybciej doznają remisji. Mimo to, możemy przypuszczać, że leki A i B wykazują podobne działanie.

1.2 Zadanie 2

W tym zadaniu do wykresu estymatora Kaplana-Meiera z poprzedniego zadania dodamy ogon zgodnie z propozycją Browna, Hollandera i Kowara.

```
km_bhk <- function(dane) {  
  
  leki <- unique(dane$lek)  
  
  df_plot <- data.frame()  
  
  for (l in leki) {  
    # podzbiór danych dla danego leku  
    dane_l <- subset(dane, lek == l)
```

```

fit <- survfit(Surv(time, status) ~ 1, data = dane_1)

time <- fit$time
surv <- fit$surv

# ostatni czas i status
t_plus <- max(time)
S_tplus <- surv[length(surv)]
status_last <- dane_1$status[which.max(dane_1$time)]

# jeśli ostatni punkt to cenzura to dodajemy ogon wykładniczy
if (status_last == 0) {
  theta <- -log(S_tplus) / t_plus
  t_extra <- seq(t_plus, 2.5 * t_plus, length.out = 5000)
  surv_extra <- exp(-theta * t_extra)

  time <- c(time, t_extra)
  surv <- c(surv, surv_extra)
}

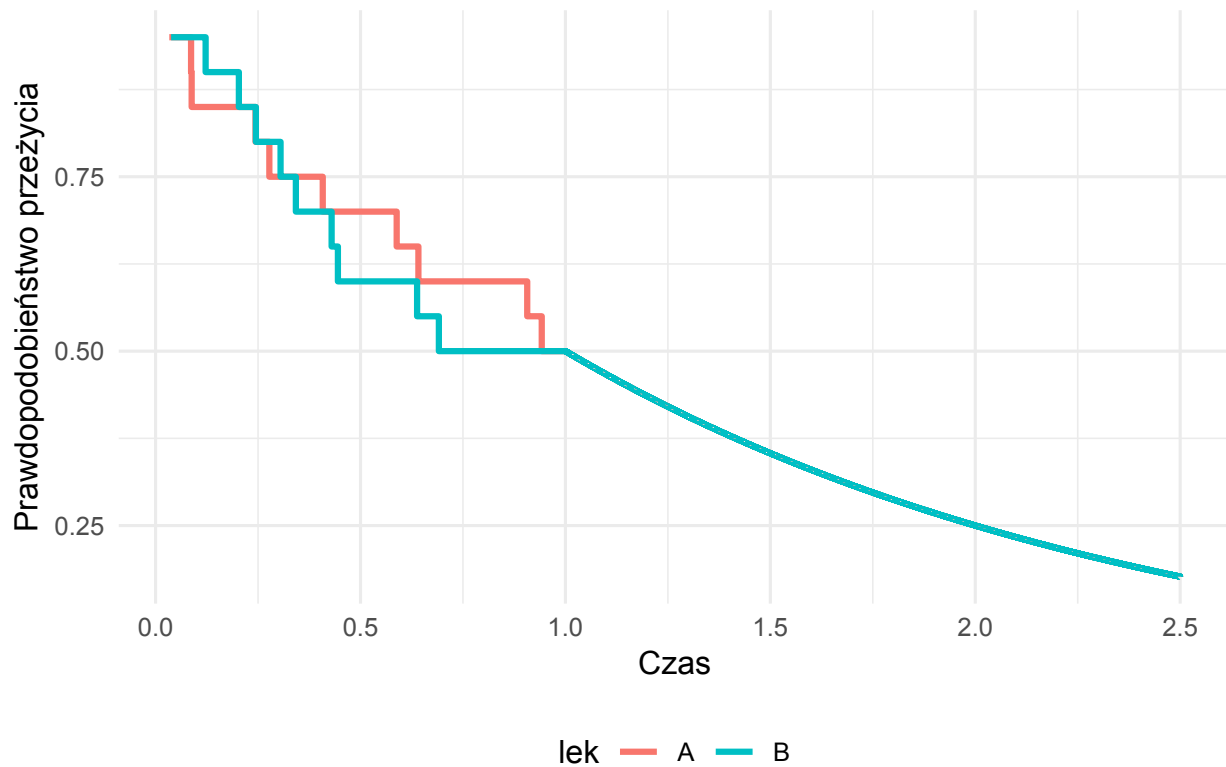
df_plot <- rbind(df_plot, data.frame(time = time, surv = surv, lek = 1))
}

ggplot(df_plot, aes(x = time, y = surv, color = lek)) +
  geom_step(size = 1.1) +
  labs(
    title = "Kaplan-Meier z ogonem Browna-Hollandera-Kowara",
    x = "Czas",
    y = "Prawdopodobieństwo przeżycia"
  ) +
  theme_minimal(base_size = 12) +
  theme(legend.position = "bottom")
}

km_bhk(dane_pacjenci)

```

Kaplan-Meier z ogonem Browna-Hollandera-Kowara



Wykres 3: Wykresy estymatorów funkcji przeżycia czasu do remisji choroby pacjentów leczonych lekiem A oraz lekiem B z ogonem

Ogon został dodany od czasu cenzury $t = 1$, co pozwala oszacować funkcję przeżycia na przedziale, gdzie nie mamy już pełnych danych.

1.3 Zadanie 3

W niniejszym zadaniu generujemy $M = 1000$ danych cenzurowanych typu I z uogólnionego rozkładu wykładniczego $\mathcal{GE}(\lambda, \alpha)$ dla wybranych wartości parametrów $\alpha \neq 0$ i λ , gdy $n = 30, 50, 100$ i t_0 jest równe w przybliżeniu wartości oczekiwanej przyjętego rozkładu. Na podstawie wygenerowanych zbiorów danych wyznaczmy oszacowania wartości funkcji w punktach t_0 i $2t_0$ korzystając z estymatora Kaplana-Meiera z “ogonem” estymowanym zgodnie z propozycją Browna, Hollandera i Kowara. Następnie naszkicujemy histogramy oszacowań dla każdego n i t_0 i $2t_0$.

Dane cenzurowane typu I z uogólnionego rozkładu wykładniczego generujemy w następujący sposób:

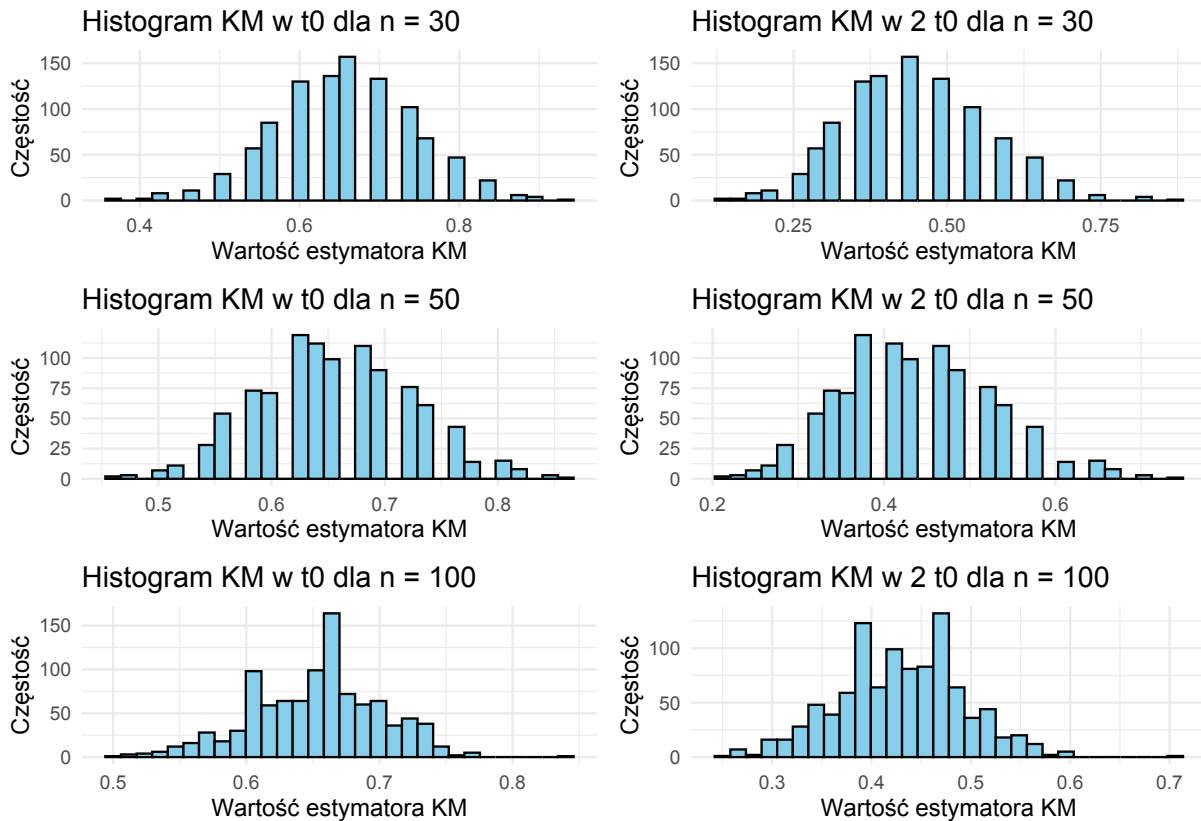
```
rGE <- function(n, l, a) {
  if(any(c(n,l,a) <= 0)) stop("n, lambda i alpha muszą być > 0")
  u <- runif(n)
  x <- - (1 / l) * log(1 - u^(1/a))
  return(x)
}

generuj_typI <- function(n, l, a, t0, return_full = FALSE) {
  if(t0 < 0) stop("t0 musi być >= 0")
  T <- rGE(n, l, a)
  C <- rep(t0, n)
}
```

```

time <- pmin(T, C)
delta <- as.integer(T <= C) # 1 = zdarzenie zaobserwowane, 0 = cenzurowane
out <- data.frame(time = time, delta = delta)
if(return_full) out <- cbind(out, T = T, C = C)
return(out)
}

```



Wykres 4: Histogramy oszacowań dla każdego n , t_0 i $2t_0$

Na podstawie histogramów 4 można zaobserwować, że empiryczne rozkłady estymatorów, dla większych n , mają kształt podobny do rozkładu normalnego, zatem możemy przypuszczać, że estymator Kaplana-Meiera jest asymptotycznie normalny w punkcie t_0 i $2t_0$.

2 Lista 6

2.1 Zadanie 1

W tym zadaniu napiszemy program do estymacji średniego czasu życia w oparciu o estymator Kaplana-Meiera i Fleminga-Harringtona z ogonem wykładniczym.

Kaplan-Meier z ogonem wykładniczym:

```

mean_survival <- function(time, status) {
  # sortowanie danych
  o <- order(time)
  time <- time[o]
  status <- status[o]
}

```

```

# KM
fit <- survfit(Surv(time, status) ~ 1)
t_fit <- fit$time
S_fit <- fit$surv

# prostokąty do całki
t_all <- c(0, t_fit)
S_all <- c(1, S_fit)
dt <- diff(t_all)
S_mid <- S_all[-length(S_all)]
integral <- sum(S_mid * dt)

# ostatnia obserwacja = cenzura
is_last_censored <- status[which.max(time)] == 0
# ogon BHK od t=1
if (is_last_censored) {
  t_start <- 1
  t_end <- max(t_fit)
  S_tend <- S_fit[length(S_fit)]
  theta <- -log(S_tend) / t_end # ogon BHK od t=1
  tail <- S_tend / theta      # całka z ogona po t
} else {
  tail <- 0
}

return(integral + tail)
}

```

Fleming-Harrington z ogonem wykładniczym:

```

mean_survival_fh <- function(time, status) {
  o <- order(time)
  time <- time[o]
  status <- status[o]

  # FH estimator z survfit
  fit <- survfit(Surv(time, status) ~ 1, type = "fleming-harrington")
  t_fit <- fit$time
  S_fit <- fit$surv

  # prostokąty
  t_all <- c(0, t_fit)
  S_all <- c(1, S_fit)
  dt <- diff(t_all)
  S_mid <- S_all[-length(S_all)]
  integral <- sum(S_mid * dt)

  is_last_censored <- status[which.max(time)] == 0
  # ogon BHK od t=1
  if (is_last_censored) {
    t_end <- max(t_fit)
    S_tend <- S_fit[length(S_fit)]
    theta <- -log(S_tend) / t_end
  }
}

```

```

    tail <- S_tend / theta
  } else {
    tail <- 0
  }

  return(integral + tail)
}

```

2.2 Zadanie 2

W zadaniu drugim skorzystamy z funkcji z poprzedniego zadania i na podstawie danych o remisjach choroby pacjentów leczących się lekiem A i lekiem B oszacujemy średnie czasy do remisji choroby. Następnie porównamy wartości oszacowań uzyskane w oparciu o estymator Kaplana-Meiera i Fleminga-Harringtona.

Tabela 1: Średni czas do remisji choroby pacjentów leczonych lekami A i B

Lek	Kaplan-Meier	Fleming-Harrington
A	1.432	1.484
B	1.394	1.447

Na podstawie oszacowań średniego czasu do remisji choroby dla pacjentów leczonych lekami A i B widać, że oba leki wykazują podobne działanie. Jednakże **średni czas do remisji jest nieco wyższy dla leku A niż dla leku B**, zarówno przy zastosowaniu estymatora

- Kaplana-Meiera (1.432 vs 1.394), jak i
- Fleminga-Harringtona (1.484 vs 1.447).

Różnice między estymatorami KM i FH są niewielkie, jedynie trochę wyższe dla Fleminga-Harringtona co sugeruje, że w tym przypadku oba podejścia prowadzą do podobnych oszacowań.

3 Lista 7

3.1 Zadanie 1

W niniejszym zadaniu napiszemy funkcję, która odpowiada za wyznaczenie dolnej i górnej granicy przedziału ufności dla wartości średniej czasu życia na poziomie ufności $1 - \alpha$.

```

ci_mean_tau <- function(time, status, alpha = 0.05, tau) {

  fit <- survfit(Surv(time, status) ~ 1)

  t_i <- fit$time
  S_i <- fit$surv
  n <- length(t_i)

  t_all <- c(0, t_i)
  S_all <- c(1, S_i)
  dt <- diff(t_all)
  integral <- sum(S_all[-length(S_all)] * dt)

  S_last <- S_i[n]
  t_last <- t_i[n]

```



```

tail <- if (tau > t_last) (tau - t_last) * S_last else 0

mu_hat <- integral + tail

idx_event <- which(fit$n.event > 0)

d_i <- fit$n.event[idx_event]
r_i <- fit$n.risk[idx_event]

s_i <- t_i[idx_event]
D <- length(idx_event)
A_i <- numeric(D)

for(k in seq_len(D)) {

  idx <- which(t_i >= s_i[k])

  if (length(idx) > 1) {
    diffs <- diff(t_i[idx])
    heights <- S_i[idx[1:(length(idx)-1)]]
    A1 <- sum(heights * diffs)
  } else {
    A1 <- 0
  }

  A2 <- if (tau > t_last) (tau - t_last) * S_last else 0
  A_i[k] <- A1 + A2
}

V_hat <- sum(d_i * (A_i^2) / (r_i*(r_i - d_i)))

z <- qnorm(1 - alpha/2)

TL <- mu_hat - z * sqrt(V_hat)
TU <- mu_hat + z * sqrt(V_hat)

return(list(
  Dolny = TL,
  Górny = TU
))
}

```

3.2 Zadanie 2

W tym zadaniu skorzystamy z funkcji z zadania pierwszego i wyznaczmy realizacje przedziałów ufności na poziomie ufności $\alpha = 0.95$ dla średniego czasu do progresji choroby w dwóch badanych grupach pacjentek. Badanie było przeprowadzone w Mayo Clinic, obejmującym pacjentki z rakiem jajnika w stadium II lub IIIA, głównym celem było ustalenie, czy stopień zaawansowania choroby był związany z czasem do progresji choroby.

Aby zaobserwować działania ogona, przyjrzymy się wynikom dla dwóch wartości τ przekraczających czas ostatniej cenzurowanej obserwacji. Wybierzemy $\tau = 1300$ i $\tau = 1500$.

Tabela 2: Przedziały ufności na poziomie ufności 95% dla średniego czasu do progresji choroby w dwóch badanych grupach pacjentek dla dwóch wartości τ

Grupa	Tau	Dolne	Górne	Długość
Niskie	1300	534.0810	1119.1635	585.0825
Niskie	1500	589.9098	1285.5569	695.6471
Wysokie	1300	244.0046	547.4037	303.3991
Wysokie	1500	232.7334	593.6749	360.9415

Z tabeli możemy odczytać, że w grupie o niskim zaawansowaniu choroby wraz ze zwiększeniem τ ograniczenie dolne subtalnie się zwiększyło, za to górne znacznie się zwiększyło, co przełożyło się na wydłużenie przedziału ufności o około 110 dni. W grupie o wyższym stopniu zaawansowania dolne ograniczenie trochę się zmniejszyło, a górne trochę zwiększyło co wpłynęło na wydłużenie przedziału ufności o około 60 dni. Wyraźnie widać, że w grupie o podwyższonym ryzyku choroba szybciej postępuje.

4 Lista 8

4.1 Zadanie 1

Na podstawie danych pacjentek z Mayo Clinic, zweryfikujemy hipotezę:

- H_0 : Rozkład czasu do progresji choroby jest taki sam w obu grupach pacjentek
- Poziom istotności określamy na poziomie $\alpha = 0.05$.

Skorzystamy z testu log-rank, Gehana-Breslowa, Tarone'a-Warego i Peto-Peto z biblioteki `coin`.

Tabela 3: Wartości poziomów krytycznych dla różnych testów

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

Z tabeli 3 odczytujemy, że w przypadku ustalonego przez nas poziomu istotności testu $\alpha = 0.05$ mamy podstawę do odrzucenia hipotezy H_0 tylko w przypadku testu log-rank.

Spójrzmy najpierw na dane, czyli czasy do progresji choroby w obu grupach:

- niski stopień zaawansowania choroby: 28, 89, 175, 195, 309, 377+, 393+, 421+, 447+, 462, 709+, 744+, 770+, 1106+, 1206+,
- wysoki stopień zaawansowania choroby: 34, 88, 137, 199, 280, 291, 299+, 300+, 309, 351, 358, 369, 369, 370, 375, 382, 392, 429+, 451, 1119+.

W początkowym okresie (do około 300 dni) dane dla obu grup są podobne, znaczne różnice pojawiają się dopiero w dalszym horyzoncie czasowym. Wtedy ryzyko w grupie o podwyższonym ryzyku znacząco rośnie.

Różnice w otrzymanych wartościach p wynikają z zastosowania odmiennych funkcji wagowych $w(t)$ przez poszczególne testy, co zmienia ich czułość na różnice występujące w różnych momentach badania.

Dlaczego test log-rank daje podstawy do odrzucenia hipotezy? Ten test ma funkcję wagową $w(t) = 1$, więc traktuje każde zdarzenie jednakowo, wziął pod uwagę różnice między grupami występujące nawet po 300 dniach.

W teście Gehana-Breslowa i Peto-Peto wagi faworyzują wcześniejsze okresy, przez co znaczna różnica po 300 dniach nie została wychwycona.

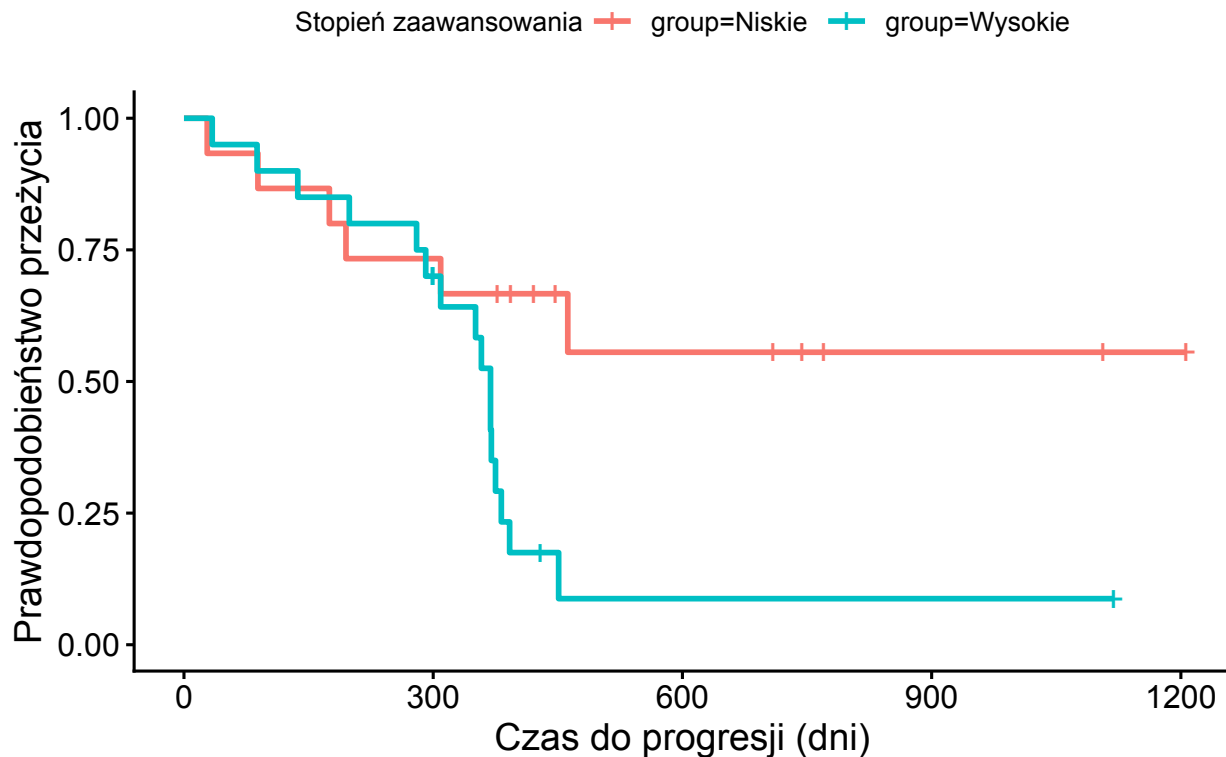
Test Tarone'a-Ware'a zdaje się wychwycać subtelności danych czyli to, że dane we wczesnym okresie są podobne, a w późniejszym okresie różnią się, ponieważ daje wynik bardzo podobny do wybranego przez nas poziomu istotności, decyzja jest na granicy.

Wnioski te pokazują, że wybór testu powinien uwzględniać, w którym okresie obserwacji spodziewamy się różnic między grupami: test log-rank najlepiej wychwytuje różnice pojawiające się w całym okresie obserwacji, podczas gdy inne testy są bardziej czułe na wczesne lub umiarkowane różnice.

4.2 Zadanie 2

W tym zadaniu naszkicujemy wykresy estymatorów Kaplana-Meiera funkcji przeżycia dla czasu do progresji choroby w dwóch badanych grupach.

Estymatory Kaplana-Meiera dla czasu do progresji choroby

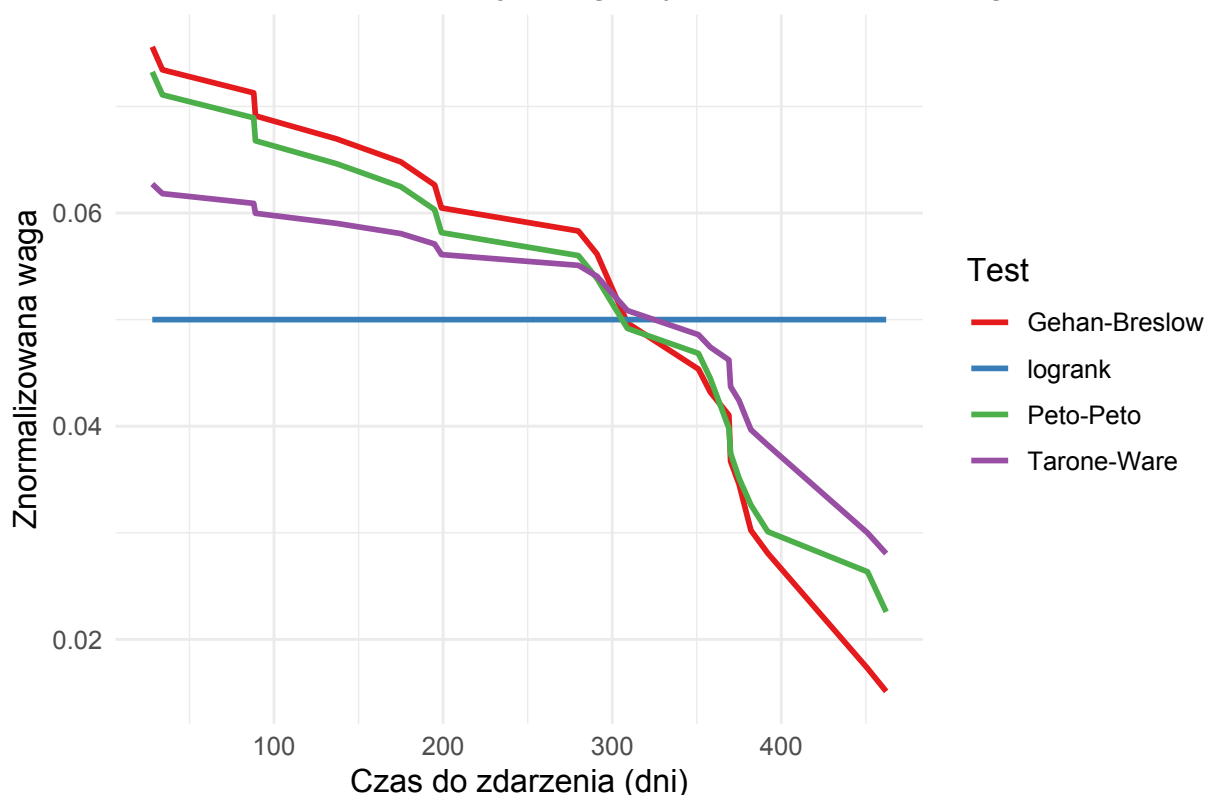


Wykres 5: Porównanie funkcji schodkowych estymatorów Kaplana-Meiera dla grup pacjentów o niskim i wysokim stopniu zaawansowania

Na powyższym wykresie możemy zauważyć, że grupy różnią się głównie po 300 dniach obserwacji.

Teraz spójrzmy na wykres funkcji wagowych (znormalizowanych) dla testu log-rank, Gehana-Breslowa, Tarone'a-Warego, Peto-Peto z zadania 1.

Znormalizowane funkcje wag używane w testach log-rank



Wykres 6: Porównanie znormalizowanych funkcji wagowych dla testów Gehana-Breslowa, log-rank, Peto-Peto oraz Tarone-Ware'a w zależności od czasu do zdarzenia.

Kształty funkcji wagowych wyjaśniają wyniki wartości poziomu krytycznego z poprzedniego zadania.

Log-rank jest stały, zatem zgodnie z wnioskami z zadania 1 uwzględnił znaczne różnice występujące po 300 dniach, nie skupił się przesadnie na samym początku obserwacji.

Oprócz tego widzimy, że testy Gehana-Breslowa i Peto-Peto przypisują bardzo dużą wagę początkowym obserwacjom i bardzo małą wagę po przekroczeniu dnia 350, a to właśnie po tym dniu występuje dużo kompletnych obserwacji w grupie o podwyższonym ryzyku: 351, 358, 369, 369, 370, 375, 382, 392, 451 (aż 9) w porównaniu do jednej kompletnej w grupie niższego ryzyka: 462.

Test Tarone'a Ware'a również trochę faworyzuje początkowe obserwacje i zaniża wagi późniejszych, ale nie robi tego tak mocno jak test Gehana-Breslowa i Peto-Peto stąd daje niższy poziom krytyczny niż testy Gehana-Breslowa i Peto-Peto.