

Sprawozdanie 2

Analiza przeżycia

Olga Foriasz, Tomasz Warzecha

2025-10-08

Spis treści

| | | |
|----------|--|-----------|
| 1 | Lista 5 | 1 |
| 1.1 | Zadanie 1 - Analiza graficzna estymatorów funkcji przeżycia | 1 |
| 1.2 | Zadanie 2 - Tworzenie wykresu estymatora Kaplana-Meiera z “ogonem” | 3 |
| 1.3 | Zadanie 3 - Oszacowanie wartości funkcji przeżycia | 4 |
| 2 | lista 6 | 5 |
| 2.1 | Zadanie 1 | 5 |
| 2.2 | Zadanie 1a - Program do estymacji średniego czasu życia - estymator Kaplana-Meiera | 6 |
| 2.3 | Zadanie 1b - Program do estymacji średniego czasu życia - estymator Fleminga-Harringtona | 6 |
| 2.4 | Zadanie 2 - Porównanie estymatorów | 6 |
| 3 | Lista 7 | 7 |
| 3.1 | Zadanie 1 - Deklaracja funkcji | 7 |
| 3.2 | Zadanie 2 - Zadanie praktyczne | 8 |
| 4 | Lista 8 | 10 |
| 4.1 | Zadanie 1 - Weryfikacja hipotezy o jednakowym rozkładzie czasu do progresji choroby | 10 |
| 4.2 | Zadanie 2 - Wykresy estymatorów KM oraz funkcji wagowych | 10 |

1 Lista 5

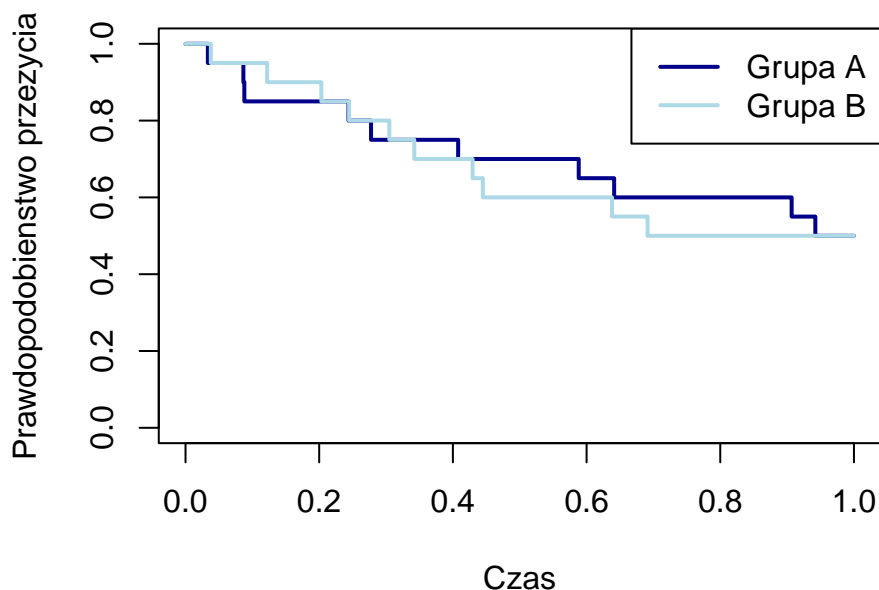
1.1 Zadanie 1 - Analiza graficzna estymatorów funkcji przeżycia

Celem zadania było graficzne przedstawienie i porównanie estymatorów funkcji przeżycia dla czasu do remisji choroby w grupach pacjentów leczonych lekiem A oraz lekiem B. Dane pobrano z zadania 3 z listy 2. Wykorzystano dwie metody nieparametryczne:

- a) Estymator Kaplana-Meiera (KM)
- b) Estymator Fleminga-Harringtona (FH)

W tym celu skorzystamy z funkcji *survfit()* z pakietu *survival*.

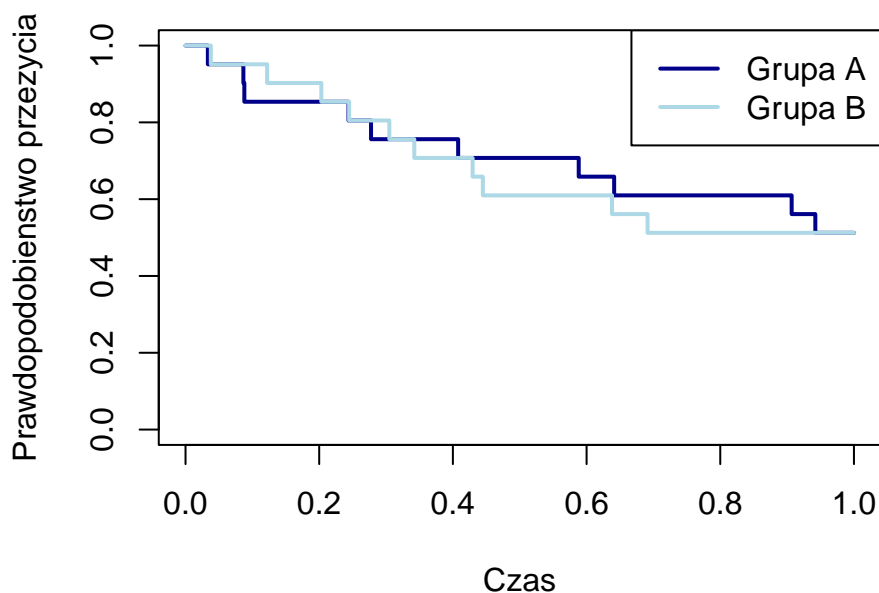
Estymator Kaplana–Meiera dla grup A i B



Na powyższym wykresie widzimy estymator Kaplana-Meiera dla grup A i B.

Teraz wyznaczmy sobie estymator Fleminga-Harringtona:

Estymator Fleminga–Harringtona dla grup A i B



Na powyższym wykresie widzimy estymator Fleminga-Harringtona dla grup A i B. Zarówno wykres estymatora Kaplana-Meiera, jak i Fleminga-Harringtona, są wizualnie niemal identyczne i prowadzą do tych samych wniosków.

Na podstawie wykresów estymatorów Kaplana-Meiera można zauważyć, że krzywe przeżycia dla grup A i B mają zbliżony przebieg. Początkowo wartości funkcji przeżycia są prawie identyczne, natomiast w środkowym zakresie czasów (około 0.3-0.7) krzywa dla grupy B przebiega nieco niżej, co sugeruje,

że pacjenci leczeni lekiem B częściej osiągnęli remisję wcześniej niż pacjenci z grupy A. Ostatecznie jednak obie krzywe schodzą do podobnego poziomu, co wskazuje, że końcowy odsetek remisji w obu grupach jest zbliżony. Zatem na podstawie otrzymanych wykresów można przypuszczać, że leki A i B wykazują podobne działanie, przy czym lek B może powodować nieco szybsze wystąpienie remisji we wcześniejszym okresie obserwacji.

1.2 Zadanie 2 - Tworzenie wykresu estymatora Kaplana-Meiera z “ogonem”

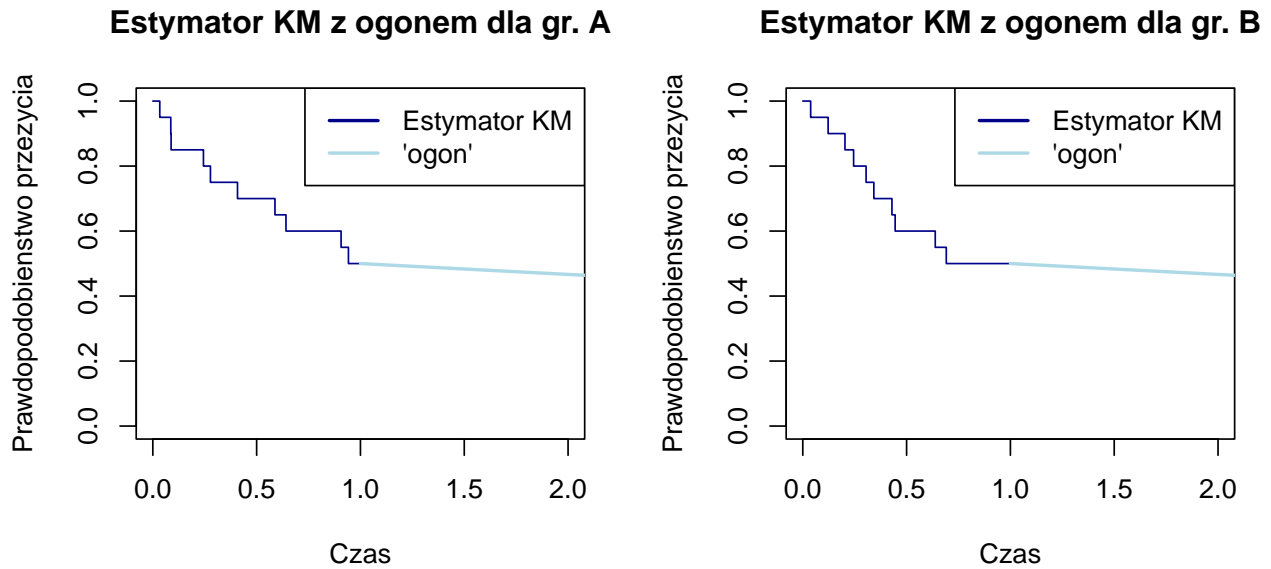
Na początku stworzymy sobie funkcję do tworzenia wykresu estymatora Kaplana-Meiera z “ogonem” estymowanym zgodnie z propozycją Browna, Hollandera i Kowara. W tym celu na początku wyznaczmy sobie estymator Kaplana-Meiera za pomocą funkcji *survfit()* dla $t \in (0, t^+]$, następnie dla $t \in (t^+, 2t^+)$ wyznaczmy sobie “ogon” naszego estymatora za pomocą wzoru:

$$\hat{S}(t) = \exp \left[\frac{\ln \hat{S}(t^+)}{t^+} t \right],$$

```
est <- function(time,km,t0){
  y <- numeric(length(time))
  i <- 1
  for (t in time){
    y[i] <- exp(log(min(km))*t/t0)
    i = i+1
  }
  return(y)
}

wykres <- function(dane,t0,nazwa_wykresu){
  km_fit <- survfit(Surv(czas,delta)~1, dane)
  ogonx <- seq(from = (t0), to = 2*t0, by = 0.1)
  ogony <- est(ogonx,km_fit$surv,t0)
  plot(km_fit, col = "darkblue",conf.int = FALSE,
       xlab = "Czas", ylab = "Prawdopodobieństwo przeżycia",
       main = nazwa_wykresu,
       xlim = c(0, t0*2))
  lines(ogony, col = "lightblue", lwd = 2)
  legend("topright",
       legend = c("Estymator KM", "'ogon'"),
       col = c("darkblue", "lightblue"),
       lwd = 2)
}
```

Teraz mając funkcję tworzącą wykresy, narysujemy sobie wykres naszego estymatora dla danych z zad.3 z listy 2.

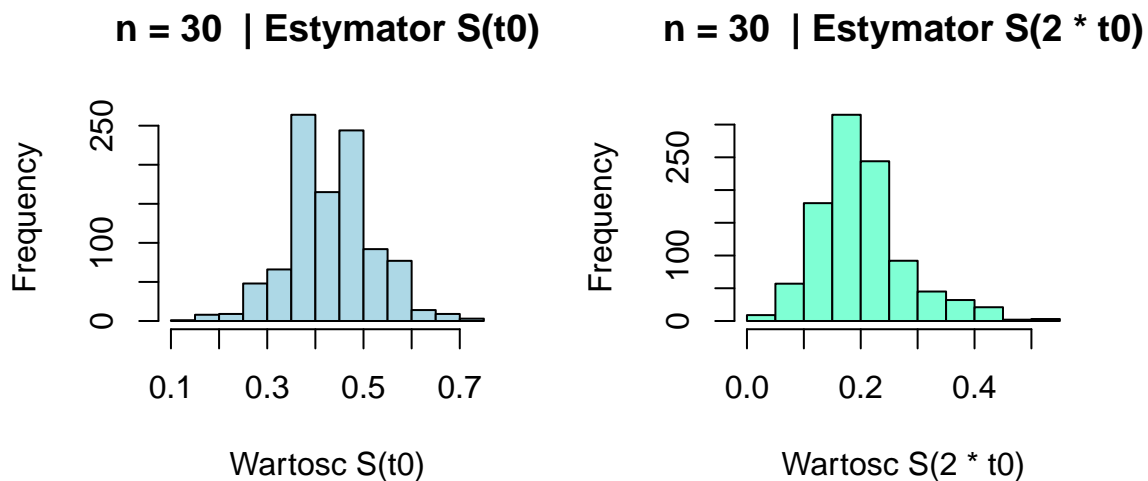


Na powyższych wykresach możemy zobaczyć wartości estymatora K-M z ogonem dla grupy A i B. Jak widać powyższe wykresy znacznie się nie różnią, ogon estymatora Kaplana–Meiera pokazuje dalszy spadek funkcji przeżycia po ostatnich zaobserwowanych zdarzeniach, co oznacza, że prawdopodobieństwo przeżycia (braku remisji) nadal maleje w miarę upływu czasu, mimo braku nowych obserwacji zdarzeń.

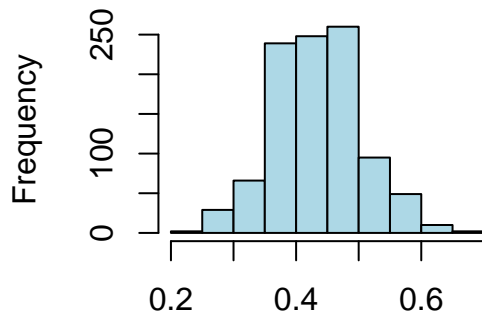
1.3 Zadanie 3 - Oszacowanie wartości funkcji przeżycia

W ramach zadania przeprowadzono symulację, generując $M = 1000$ prób cenzurowanych I-go typu z uogólnionego rozkładu wykładniczego $GE(\lambda, \alpha)$ dla wybranych wartości parametrów $\alpha = 4$ oraz $\lambda = 1$. Rozmiary prób wynosiły odpowiednio $n = 30, 50, 100$. Wartość t_0 przyjęto w przybliżeniu równą wartości oczekiwanej rozkładu, a następnie wyznaczono estymatory funkcji przeżycia w punktach t_0 oraz $2t_0$, korzystając z estymatora Kaplana–Meiera z tzw. ogonem estymowanym metodą Browna, Hollandera i Kowara.

Dla każdego n uzyskano 1000 estymacji wartości $\hat{S}(t_0)$ i $\hat{S}(2t_0)$, a ich rozkłady przedstawiono na histogramach poniżej.

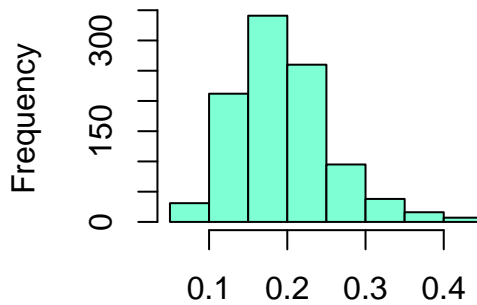


n = 50 | Estymator S(t₀)



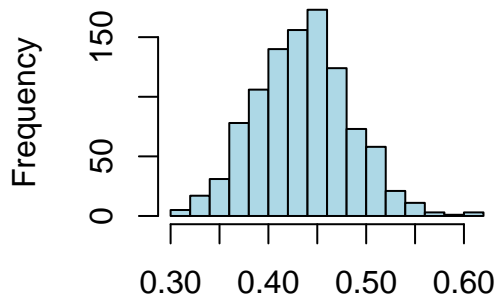
Wartosc S(t₀)

n = 50 | Estymator S(2 * t₀)



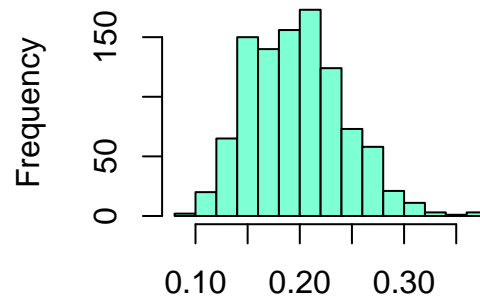
Wartosc S(2 * t₀)

n = 100 | Estymator S(t₀)



Wartosc S(t₀)

n = 100 | Estymator S(2 * t₀)



Wartosc S(2 * t₀)

Na podstawie uzyskanych histogramów zauważono, że wraz ze wzrostem liczby obserwacji rozkłady estymatora Kaplana–Meiera stają się coraz bardziej symetryczne i skupione wokół wartości średniej. Dla małych prób ($n = 30$) rozkłady są bardziej rozproszone i lekko skośne, natomiast dla większych prób ($n = 100$) przypominają rozkład normalny. Oznacza to, że wraz ze wzrostem liczby danych zmienność estymatora maleje, a jego rozkład zbliża się do rozkładu normalnego.

Dodatkowo można zauważyć, że wartości estymatora w punkcie $2t_0$ są niższe niż w punkcie t_0 , co jest zgodne z interpretacją funkcji przeżycia — prawdopodobieństwo „przeżycia” (braku zdarzenia) maleje wraz z upływem czasu.

Wyniki te potwierdzają przypuszczenie, że estymator Kaplana–Meiera ma własność asymptotycznej normalności zarówno w punkcie t_0 , jak i $2t_0$.

2 lista 6

2.1 Zadanie 1

Na początku zdefiniowano funkcję potrzebną do deklaracji programów estymacji średniego czasu życia w oparciu o dwa estymatory.

```
library(survival)
est <- function(t,km,t0){return(exp(log(km)*t/t0))}
```

2.2 Zadanie 1a - Program do estymacji średniego czasu życia - estymator Kaplana-Meiera

W zadaniu zadeklarowano funkcję do estymacji średniego czasu życia w oparciu o estymator Kaplana-Meiera z opcją szacowania ogona zaproponowaną przez Browna, Hollandera i Kowara (ogona wykładniczego).

```
sr_czas_KM <- function(dane,t0){  
  km_fit <- survfit(Surv(czas,delta)~1, dane)  
  bez_ogonu <- sum(diff(c(0,km_fit$time))*c(1,km_fit$surv[-length(km_fit$surv)]))  
  ogon <- integrate(function(t) est(t, min(km_fit$surv), t0), t0, Inf)$value  
  w <- bez_ogonu + ogon  
  return(w)  
}
```

2.3 Zadanie 1b - Program do estymacji średniego czasu życia - estymator Fleminga-Harringtona

W drugiej części natomiast zadeklarowano funkcję do estymacji średniego czasu życia w oparciu o estymator Fleminga-Harringtona z opcją szacowania ogona zaproponowaną przez Browna, Hollandera i Kowara (ogona wykładniczego).

```
sr_czas_FH <- function(dane,t0){  
  km_fit <- survfit(Surv(czas,delta)~1, dane, type= "fleming-harrington")  
  bez_ogonu <- sum(diff(c(0,km_fit$time))*c(1,km_fit$surv[-length(km_fit$surv)]))  
  ogon <- integrate(function(t) est(t, min(km_fit$surv), t0), t0, Inf)$value  
  w <- bez_ogonu + ogon  
  return(w)  
}
```

2.4 Zadanie 2 - Porównanie estymatorów

W zadaniu zawarte są dane pochodzące z 3-go zadania z listy 2. Dotyczą one czasu do otrzymania w remisji w badanej grupie A oraz B.

Korzystając z wcześniej napisanych funkcji, obliczono średni czas życia dla grupy A oraz B.

Tabela 1: Porównanie estymatorów

| | dane_A | dane_B |
|--------------|----------|----------|
| estymator KM | 1.432139 | 1.394281 |
| estymator FH | 1.484004 | 1.447085 |

Korzystając z funkcji otrzymano wynik estymatora Kaplana - Meiera wynoszący 1.4321388 dla grupy A oraz 1.394281 dla grupy B. Natomiast estymator Fleminga - Harringtona uzyskał wynik równy 1.484004 dla grupy A oraz 1.4470846 dla grupy B. Estymatory Kaplana-Meiera (KM) i Fleming-Harrington (FH) dają zbliżone wartości średniego czasu przeżycia. Estymator FH nieznacznie przewyższa KM, co może wynikać z większego wpływu późniejszych zdarzeń.

3 Lista 7

3.1 Zadanie 1 - Deklaracja funkcji

W celu zwiększenia czytelności kodu i lepszego zrozumienia poszczególnych etapów obliczeń, główna funkcja została zbudowana w oparciu o niżej zdefiniowane funkcje pomocnicze.

```
estymator_Kaplana_Meiera <- function(t, dane) {
  dane <- dane[order(dane$czas), ]
  n <- nrow(dane)
  if (length(t) > 1) {
    return(sapply(t, function(tt) estymator_Kaplana_Meiera(tt, dane)))
  }
  iloczyn <- 1
  for (i in 1:n) {
    if (dane$czas[i] <= t) {
      iloczyn <- iloczyn * (1 - dane$delta[i] / (n - i + 1))
    } else break
  }
  return(iloczyn)
}

library(survival)
est <- function(t, km, t0){return(exp(log(km)*t/t0))}

estymator_punktowy <- function(dane, t_plus, tau){
  km_fit <- survfit(Surv(czas, delta)~1, dane)
  bez_ogonu <- sum(diff(c(0, km_fit$time))*c(1, km_fit$surv[-length(km_fit$surv)]))
  ogon <- (tau - t_plus) * km_fit$surv[length(km_fit$surv)]
  w <- bez_ogonu + ogon
  return(w)
}
```

W zadaniu zdefiniowano funkcję służącą do estymacji przedziału ufności przy zadanym poziomie ufności $1 - \alpha$.

```
estymator_przedzialowy <- function(dane, alfa){
  czas <- numeric(length(dane))
  delta <- numeric(length(dane))
  for (i in 1:length(dane)) {
    if (grepl("\\+$", dane[i])) {
      czas[i] <- as.numeric(sub("\\+$", "", dane[i]))
      delta[i] <- 0
    } else {
      czas[i] <- as.numeric(dane[i])
      delta[i] <- 1
    }
  }
  dane_ramka <- data.frame(czas = czas, delta = delta)
```

```

dane_ramka <- dane_ramka[order(dane_ramka$czas), ]

km_fit <- survfit(Surv(czas, delta)~1,data=dane_ramka)
censor <- km_fit$n.event>0
d <- km_fit$n.event[censor==TRUE]
r <- km_fit$n.risk[censor==TRUE]
czasy <- km_fit$time[censor==TRUE]
tau=1500
t_plus <- max(km_fit$time)

czasy_unikalne <- unique(km_fit$time[km_fit$n.event > 0])
D <- length(czasy_unikalne)

V=0
for(i in 1:D){
  V <- V + (integrate(function(t) estymator_Kaplana_Meiera(t, dane_ramka),
    lower = czasy_unikalne[i],
    upper = tau)$value)^2 * d[i]/(r[i]*(r[i]-d[i]))}

mi_tau <- estymator_punktowy(dane_ramka,t_plus,tau)
T_L = mi_tau - qnorm(1-alfa/2)*sqrt(V)
T_U = mi_tau + qnorm(1-alfa/2)*sqrt(V)
return(c(T_L,T_U))
}

```

3.2 Zadanie 2 - Zadanie praktyczne

Następnie dla danych zadeklarowanych poniżej oszacowaliśmy realizację przedziałów ufności.

```

pacjentki_niski_stopien <- c("28", "89", "175", "195", "309",
  "377+", "393+", "421+", "447+",
  "462", "709+", "744+", "770+",
  "1106+", "1206+")

pacjentki_wysoki_stopien <- c("34", "88", "137", "199", "280",
  "291", "299+", "300+", "309",
  "351", "358", "369", "369", "370",
  "375", "382", "392",
  "429+", "451", "1119+")

P1 <- round(estymator_przedzialowy(pacjentki_niski_stopien, alfa=0.05),2)
P2 <- round(estymator_przedzialowy(pacjentki_wysoki_stopien, alfa=0.05),2)

```

Dla grupy pacjentek z niskim stopniem zaawansowania choroby realizacja przedziału ufności na poziomie ufności $1 - \alpha$ dla $\alpha=0.05$ była następująca: [589.91, 1285.56]. Natomiast dla grupy pacjentek z wysokim stopniem zaawansowania realizacja przedziału ufności była równa: [232.73, 593.68]

Analizując przedziały ufności dla pacjentek z niskim i wysokim stopniem zaawansowania choroby, zauważamy wyraźne różnice. Dla grupy pacjentek z niskim stopniem zaawansowania przedział ufności

wynosił od 589.91 do 1285.56, natomiast dla grupy pacjentek z wysokim stopniem zaawansowania przedział ufności wynosił od 232.73 do 593.68. Można zauważyć, że przedział ufności dla grupy z wyższym stopniem zaawansowania jest węższy, co oznacza większą precyzję estymacji funkcji przeżycia. Natomiast w grupie z niskim stopniem zaawansowania przedział jest szerszy, co wskazuje na większą niepewność szacowania średniego czasu przeżycia w tej grupie. Wnioski płynące z analizy są takie, że pacjentki z niskim stopniem zaawansowania choroby charakteryzują się większą zmiennością czasu przeżycia w badanej próbie, co powoduje szerszy przedział ufności, natomiast pacjentki z wysokim stopniem zaawansowania choroby mają bardziej jednorodny czas przeżycia w próbie, co skutkuje węższym przedziałem ufności i większą precyzją estymacji.

4 Lista 8

4.1 Zadanie 1 - Weryfikacja hipotezy o jednakowym rozkładzie czasu do progresji choroby

W tym zadaniu 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. W tym celu użyjemy funkcji `logrank_test()` z pakietu `coin`

```
library(coin)
logrank_test <- logrank_test(Surv(czas,delta)~grupa,
                             data=dane,type='logrank')
gehan_breslow_test <- logrank_test(Surv(czas,delta)~grupa,
                                   data=dane,type='Gehan-Breslow')
tarone_ware_test <- logrank_test(Surv(czas,delta)~grupa,
                                 data=dane,type='Tarone-Ware')
peto_peto_test <- logrank_test(Surv(czas,delta)~grupa,
                               data=dane,type='Peto-Peto')
```

Tabela 2: Porównanie p-value

| Test | P_value |
|---------------|-----------|
| Log-Rank | 0.0194244 |
| Gehan-Breslow | 0.1336227 |
| Tarone-Ware | 0.0551767 |
| Peto-Peto | 0.0978406 |

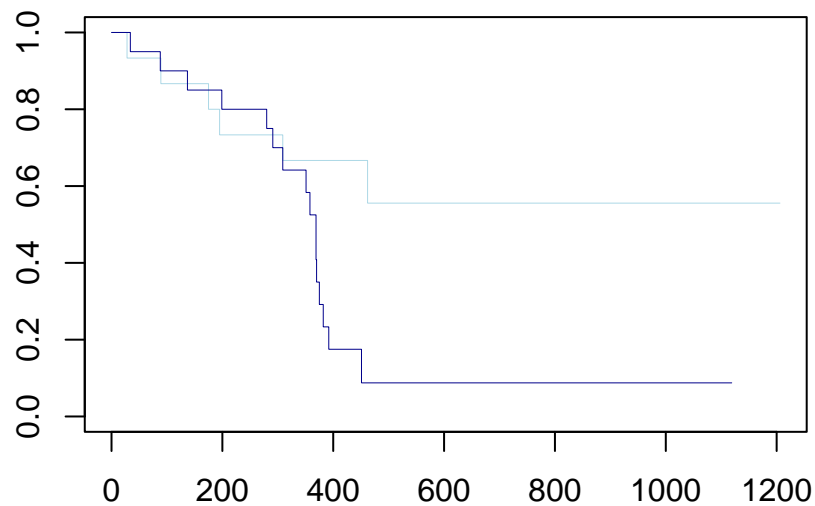
Przy poziomie istotności $\alpha = 0.05$ tylko test Log-Rank ($p = 0.0194$) daje wynik istotny, więc formalnie dla tego testu odrzucamy hipotezę zerową i stwierdzamy różnicę w przeżywalności między grupami. Pozostałe testy - Gehan-Breslow ($p = 0.1336$), Tarone-Ware ($p = 0.0552$) i Peto-Peto ($p = 0.0978$) — nie przekraczają progu 0.05 (Tarone-Ware jest blisko granicy), więc dla nich nie ma podstaw do odrzucenia hipotezy zerowej.

Różnice p-value wynikają z różnych schematów ważenia zdarzeń w czasie stosowanych przez te testy. Log-Rank waży wszystkie zdarzenia jednakowo i jest najbardziej czuły na sumaryczną różnicę między krzywymi (stąd niskie p). Gehan-Breslow bardziej faworyzuje zdarzenia występujące wcześniej w obserwacji (ma większą wagę, gdy jest dużo osób nadal w ryzyku), więc jeśli separacja krzywych występuje dopiero późno — jego p będzie większe. Tarone-Ware i Peto-Peto stosują pośrednie schematy wagowe, stąd wartości są pomiędzy Log-Rankiem a Gehanem-Breslowem.

4.2 Zadanie 2 - Wykresy estymatorów KM oraz funkcji wagowych

W tym zadaniu również korzystamy z danych opisanych w zadaniu 2 na liście 7. Na początku narysujemy wykresy estymatorów Kaplana-Meiera funkcji przeżycia dla czasu do progresji choroby w dwóch badanych podgrupach.

Wykresy estymatorów KM



Na wykresie powyżej krzywe Kaplana–Meiera pokazują, że przez większą część obserwacji obie grupy mają bardzo podobne wartości funkcji przeżycia, a wyraźna separacja pojawia się dopiero późno - jedna krzywa (ciemnoniebieska) gwałtownie opada po ok. 300 dniach, podczas gdy druga (jasnoniebieska) pozostaje stabilna. To dokładnie odzwierciedlają wykresy p-value dla kolejnych testów: test Log-Rank (ciemnozielony), który waży wszystkie zdarzenia jednakowo, jako jedyny wyraźnie spada poniżej progu 0.05, czyli jest czuły na późną separację krzywych, podczas gdy reszta testów bardziej ignoruje późniejsze zdarzenia.

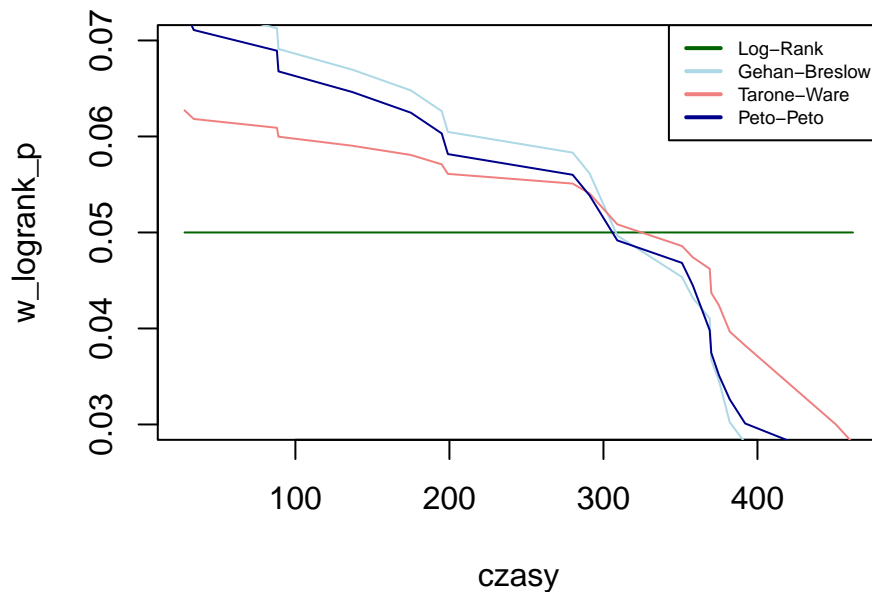
Narysujmy teraz wykresy funkcji wagowych w statystykach testowych rozważanych w zadaniu 1.

```
czasy <- km_fit$time[cenz == TRUE]
pstwa <- km_fit$surv[cenz==TRUE]
r <- km_fit$n.risk[cenz==TRUE]

d <- length(czasy)

w_logrank <- rep(1, d)
w_gehan_breslow <- r
w_tarone_ware <- sqrt(r)
w_peto_peto <- pstwa

w_logrank_p <- rep(1, d)/sum(w_logrank)
w_gehan_breslow_p <- r / sum(w_gehan_breslow)
w_tarone_ware_p <- sqrt(r) / sum(w_tarone_ware)
w_peto_peto_p <- pstwa / sum(w_peto_peto)
```



Na wykresie powyżej widzimy, że test Log-Rank traktuje każde zdarzenie z jednakową wagą przez cały okres obserwacji. Pozostałe krzywe (Gehan-Breslow, Tarone-Ware, Peto-Peto) mają charakter malejący, co oznacza, że nadają one znacznie większe znaczenie (“wagę”) zdarzeniom na początku badania, a marginalizują te, które wystąpiły w późniejszym czasie (gdzie linie opadają). Zestawiając to z wynikami p-value, można stwierdzić, że rzeczywiste różnice w przeżywalności między grupami ujawniają się dopiero w późnym etapie badania. Testy o malejących wagach “zignorowały” te późne różnice, przypisując im niską wartość wagową, podczas gdy test Log-Rank, utrzymując stałą wagę, skutecznie wykrył efekt końcowy. Potwierdza to występowanie zjawiska późnej separacji krzywych przeżycia.

Możemy również zauważyć, że test Tarone-Ware, który był na granicy przyjęcia hipotezy H_0 , dla późniejszych zdarzeń przyjmuje większe wagi niż pozostałe, natomiast test z najwyższą wartością p - Gehan-Breslow, przyjmuje najniższe wagi dla późnych zdarzeń.

Podsumowując, na wykresie Kaplana-Meiera widać, że różnice w przeżywalności między grupami pojawiają się dopiero w późnym okresie obserwacji, gdy jedna krzywa gwałtownie spada, a druga pozostaje stabilna. Analiza funkcji wag testów statystycznych pokazuje, że test Log-Rank nadaje jednakową wagę wszystkim zdarzeniom i skutecznie wykrywa późną separację krzywych, podczas gdy testy Gehan-Breslow, Tarone-Ware i Peto-Peto faworyzują wczesne zdarzenia, ignorując późniejsze różnice. W rezultacie różnice ujawnione późno były wychwycone głównie przez test Log-Rank, a Tarone-Ware wykazał umiarkowaną wrażliwość, natomiast Gehan-Breslow był najmniej czuły na późne zdarzenia.