

5. Modele parametryczne czasu do wystąpienia niepowodzenia

Model przyśpieszonego czasu do niepowodzenia
(Accelerated Failure Time Model, AFT)

Założenia

Intepretacja

Diagnostyka

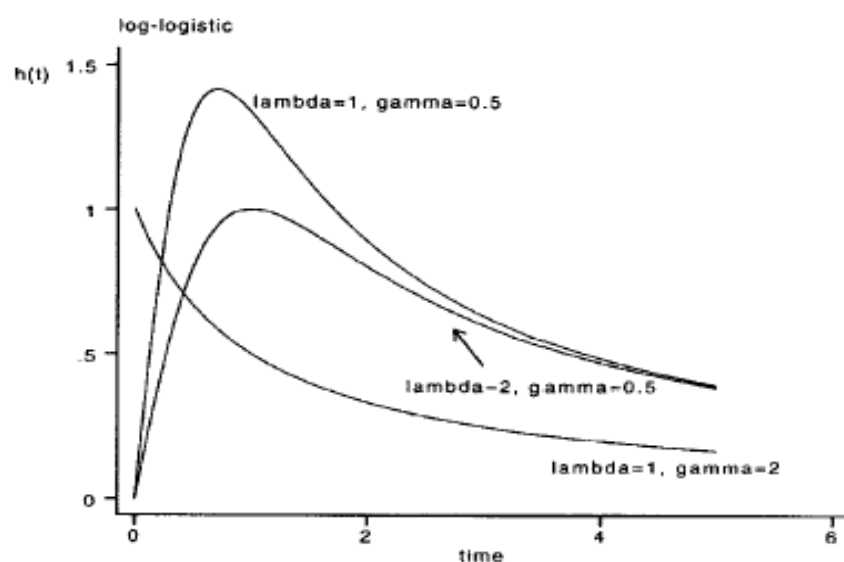
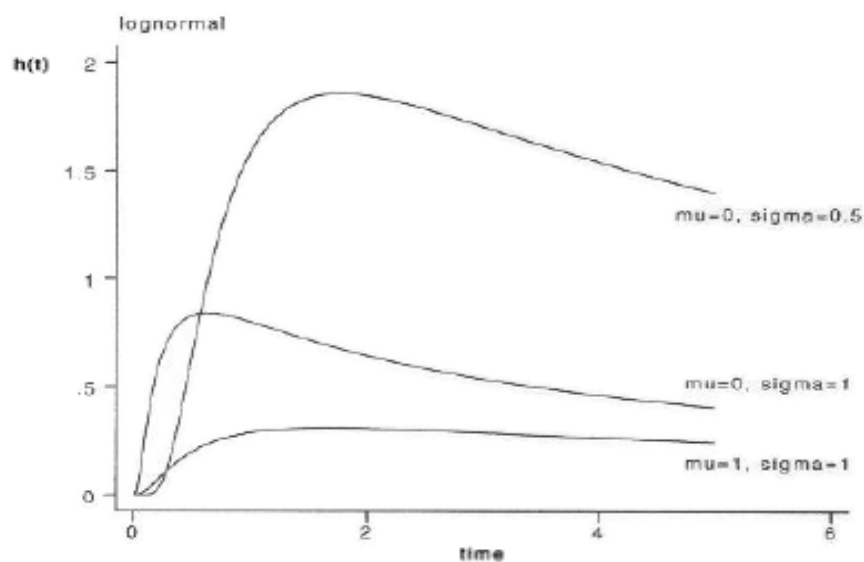
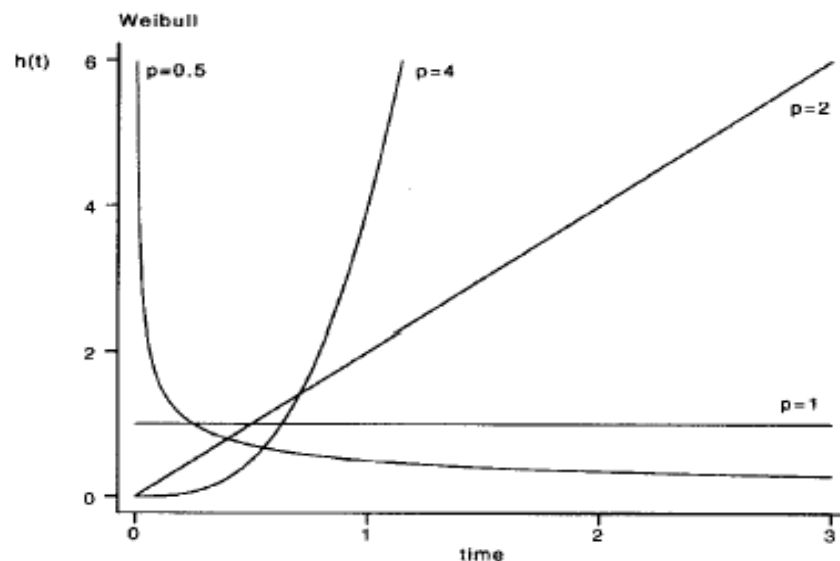
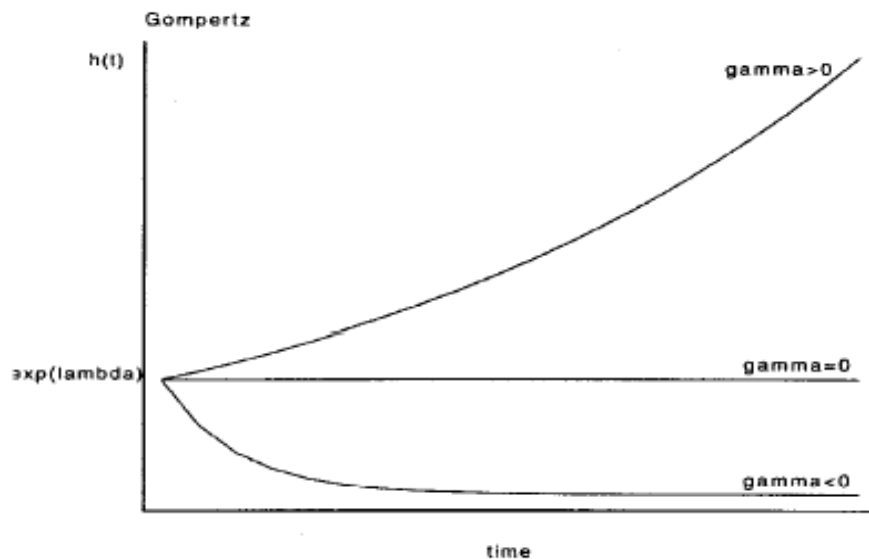
Modele parametryczne czasu do wystąpienia niepowodzenia

- ◆ Zakładają konkretną formę rozkładu prawdopodobieństwa czasu do wystąpienia niepowodzenia
- ◆ Zalety: większa precyzja wnioskowania
 - bardziej precyzyjne oszacowania współczynników
- ◆ Wady: założenie formy rozkładu

Najczęściej używane modele parametryczne

- ◆ $T \sim \text{Exponential (PH, AFT)}$
- ◆ $T \sim \text{Weibull (PH, AFT)}$
- ◆ $T \sim \text{Gompertz (PH)}$
- ◆ $T \sim \text{(Generalized) Gamma (AFT)}$
- ◆ $\ln T \sim \text{Normal (} T \sim \text{log-normal) (AFT)}$
- ◆ $\ln T \sim \text{Logistic (} T \sim \text{log-logistic) (AFT)}$

Parametryczne funkcje hazardu



Model przyśpieszonego czasu do niepowodzenia (AFT)

- ◆ „Konkurencja” dla modelu PH
- ◆ Założenie: efekt zmiennej niezależnej jest wyrażony jako skrócenie lub wydłużenie czasu do wystąpienia zdarzenia
- ◆ Symbolicznie: $T = T_0 \cdot e^{X'\beta}$
- ◆ Równoważnie: $\ln T = \ln T_0 + X' \cdot \beta$

Interpretacja modelu AFT

$$T = T_0 \cdot e^{X'\beta}$$

$$S_T(t) = P(T > t) = P(T_0 \cdot e^{X'\beta} > t) = P(T_0 > t / e^{X'\beta}) = S_{T_0}(t / e^{X'\beta})$$

- ◆ $\beta > 0 \rightarrow e^\beta > 1 \rightarrow T > T_0 \rightarrow$ dłuższy czas do zdarzenia
 - dla chwili t , S_T odpowiada wartości S_{T_0} dla wcześniejszego czasu
 - większe p-stwo przeżycia, mniejsza wartość funkcji hazardu
- ◆ $\beta < 0 \rightarrow$ krótszy czas (większa wartość hazardu)
- ◆ Problem: model wymaga założenia parametrycznej formy rozkładu prawdopodobieństwa (log-) T
- ◆ Z tego powodu mniej popularny niż model Coxa

Najczęściej używane modele AFT

- ◆ $T \sim \text{Exponential (PH)}$
- ◆ $T \sim \text{Weibull (PH)}$
- ◆ $T \sim \text{(Generalized) Gamma}$
- ◆ $\ln T \sim \text{Normal (} T \sim \text{log-normal)}$
- ◆ $\ln T \sim \text{Logistic (} T \sim \text{log-logistic)}$

Ogólna postać modeli AFT

- ◆ Niech $\varepsilon \sim f_{\varepsilon}(w)$, $E(\varepsilon)=0$ i $\text{Var}(\varepsilon)=1$

- ◆ Przyjmijmy

$$\ln T = \mu + \mathbf{X}'\boldsymbol{\beta} + \sigma \cdot \varepsilon$$

- ◆ Wówczas

$$E(\ln T) = \mu + \mathbf{X}'\boldsymbol{\beta}, \text{Var}(\ln T) = \sigma^2, f_{\ln T}(y) = \sigma^{-1} f_{\varepsilon}\{(y - \mu - \mathbf{X}'\boldsymbol{\beta}) / \sigma\}$$

- ◆ Model liniowy na logarytmicznej skali czasu z błędem ε

Model AFT Weibulla

- ♦ $\varepsilon \sim \text{Extreme value (Gumbel)}$

$$S_{\varepsilon}(w) = \exp(-e^w)$$

$$\ln T = \mu + \mathbf{X}'\boldsymbol{\beta} + \sigma \cdot \varepsilon \quad \rightarrow \quad \varepsilon = (\ln T - \mu - \mathbf{X}'\boldsymbol{\beta})/\sigma$$

$$\begin{aligned} P(T \geq t) &= P\{ (\ln T - \mu - \mathbf{X}'\boldsymbol{\beta})/\sigma \geq (\ln t - \mu - \mathbf{X}'\boldsymbol{\beta})/\sigma \} \\ &= S_{\varepsilon}\{ (\ln t - \mu - \mathbf{X}'\boldsymbol{\beta})/\sigma \} \\ &= \exp[-\exp\{(\ln t - \mu - \mathbf{X}'\boldsymbol{\beta})/\sigma\}] \\ &= \exp\{-te^{(-\mu - \mathbf{X}'\boldsymbol{\beta})/\sigma}\} \equiv \exp\{-(\lambda t)^p\} \end{aligned}$$

- ♦ Czyli T ma rozkład Weibulla z $p = 1/\sigma$ i $\lambda = e^{-\mu - \mathbf{X}'\boldsymbol{\beta}}$

Model AFT log-logistyczny

- ♦ $\varepsilon \sim \text{logistyczny}$, $\text{Var}(\varepsilon) = \pi^2/3$

$$S_{\varepsilon}(w) = 1/(1+e^w)$$

$$\begin{aligned} P(T \geq t) &= S_{\varepsilon}\{(\ln t - \mu - \mathbf{X}'\boldsymbol{\beta})/\sigma\} \\ &= 1/[1+\exp\{(\ln t - \mu - \mathbf{X}'\boldsymbol{\beta})/\sigma\}] \\ &= 1/[1+ \{te^{(-\mu - \mathbf{Z}'\boldsymbol{\beta})}\}^{1/\sigma}] \equiv 1/[1+ \{t/\lambda\}^p] \end{aligned}$$

- ♦ Czyli T ma rozkład log-logistyczny z $p = 1/\sigma$ i $\lambda = e^{\mu + \mathbf{X}'\boldsymbol{\beta}}$

Model AFT log-normalny

- ♦ $\varepsilon \sim \text{standardowy normalny}$

$$S_{\varepsilon}(w) = 1 - \Phi(w)$$

$$\begin{aligned} P(T \geq t) &= S_{\varepsilon}\{(\ln t - \mu - \mathbf{X}'\boldsymbol{\beta})/\sigma\} \\ &= 1 - \Phi\{(\ln t - \mu - \mathbf{X}'\boldsymbol{\beta})/\sigma\} \end{aligned}$$

- ♦ Czyli T ma rozkład log-normalny

$$E(T) = \exp(\mu + \mathbf{X}'\boldsymbol{\beta})\exp(\sigma^2/2)$$

$$\text{Var}(T) = \{E(T)\}^2\{\exp(\sigma^2) - 1\}$$

Model AFT Weibulla jest modelem PH (1)

$$\ln T = \mu + \mathbf{X}'\boldsymbol{\beta} + \sigma \cdot \varepsilon, \quad \varepsilon \sim \text{Gumbel}$$



T ma rozkład Weibulla z $p = 1/\sigma$ i $\lambda = e^{-\mu - \mathbf{X}'\boldsymbol{\beta}}$



$$\lambda_T(t; \mathbf{X}) = p\lambda^p t^{p-1} = \sigma^{-1} t^{1/\sigma - 1} e^{-(\mu + \mathbf{X}'\boldsymbol{\beta})/\sigma} \equiv \lambda_0(t) e^{\mathbf{X}'\boldsymbol{\beta}^*}$$

gdzie $\boldsymbol{\beta}^* = -\boldsymbol{\beta}/\sigma$

- ♦ Czyli otrzymujemy model PH z $\boldsymbol{\beta}^* = -\boldsymbol{\beta}/\sigma$

Model AFT Weibulla jest modelem PH (2)

T ma rozkład Weibulla z $p = 1/\sigma$ i $\lambda = e^{-\mu - \mathbf{X}'\boldsymbol{\beta}}$

\Downarrow

$$S_T(t; \mathbf{X}) = \exp(-\lambda t)^p = \exp(-te^{-(\mu + \mathbf{X}'\boldsymbol{\beta})})^{1/\sigma}$$

\Downarrow

$$\ln\{-\ln S_T(t; \mathbf{X})\} = -\sigma^{-1} \cdot (\mu + \mathbf{X}'\boldsymbol{\beta}) + \sigma^{-1} \cdot \ln t$$

- ◆ Wykres $\ln\{-\ln S_T(t)\}$ vs. $\ln t$ powinien być liniowy
 - ze wsp. kierunkowym w przybliżeniu równym $p = 1/\sigma$
 - jeśli $p = 1$, rozkład wykładniczy
 - dla pojedynczej próbki, z wyrazem wolnym $\approx (\ln \lambda)/\sigma$
 - do oceny, możemy użyć estymatora Kaplana-Meiera

Szacowanie parametrów modelu AFT (1)

- ◆ Funkcja wiarygodności (dane cenzurowane prawostronnie):

$$L(\beta, \mu, \sigma) = \prod_{j=1}^n f(t_j)^{\delta_j} S(t_j)^{1-\delta_j} = \prod_{j=1}^n \left\{ (\sigma t_j)^{-1} f_{\varepsilon}(w_j) \right\}^{\delta_j} S_{\varepsilon}(w_j)^{1-\delta_j}$$

gdzie $w_j = (\ln t_j - \mu - \mathbf{X}_j' \beta) / \sigma$

- ◆ Logarytm funkcji wiarygodności:

$$l(\beta, \mu, \sigma) = \sum_{j=1}^n \left\{ -\delta_j \ln t_j - \delta_j \ln \sigma + \delta_j \ln f_{\varepsilon}(w_j) + (1 - \delta_j) \ln S_{\varepsilon}(w_j) \right\}$$

Szacowanie parametrów modelu AFT (2)

- ◆ Rozwiązujemy równania:

$$\partial \ln L / \partial \mu = \sum g(w_j) / \sigma = 0$$

$$\partial \ln L / \partial \sigma = \sum \{w_j g(w_j) - \delta_j\} / \sigma = 0$$

$$\partial \ln L / \partial \beta = \sum \{X_j' g(w_j)\} / \sigma = 0$$

gdzie $w_j = (\ln t_j - \mu - X_j' \beta) / \sigma$ oraz

$$g(w_j) = (1 - \delta_j) \frac{f_\varepsilon(w_j)}{S_\varepsilon(w_j)} - \delta_j \frac{df_\varepsilon(w_j)}{dw_j} \frac{1}{S_\varepsilon(w_j)}$$

Wnioskowanie w oparciu o model AFT

- ◆ Oszacowanie wariancji estymatorów μ , σ i β na podstawie odwrotności zaobserwowanej macierzy informacji.
- ◆ Testowanie hipotez przy użyciu testów Walda, „score” lub ilorazu wiarygodności

Badanie zamków ortodontycznych

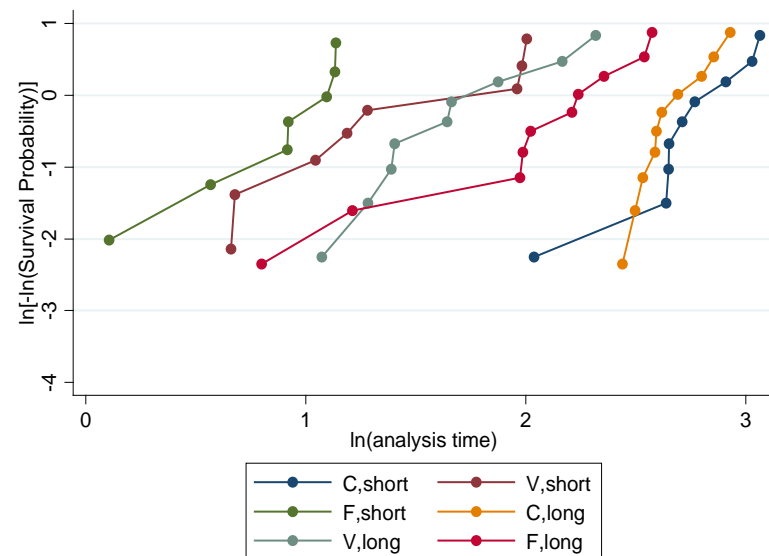
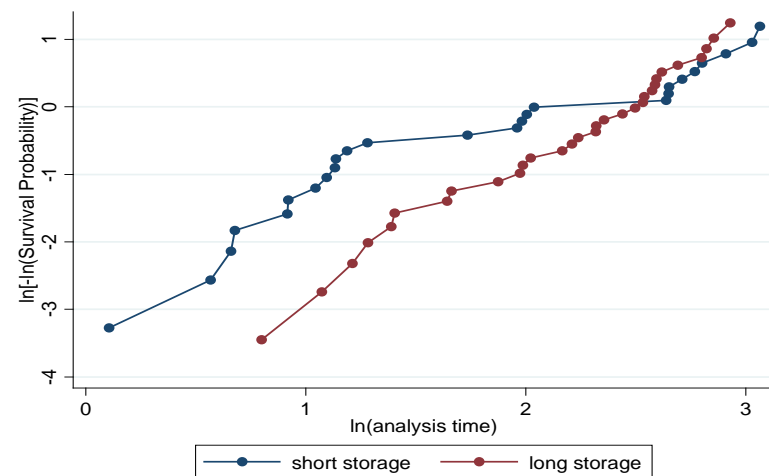
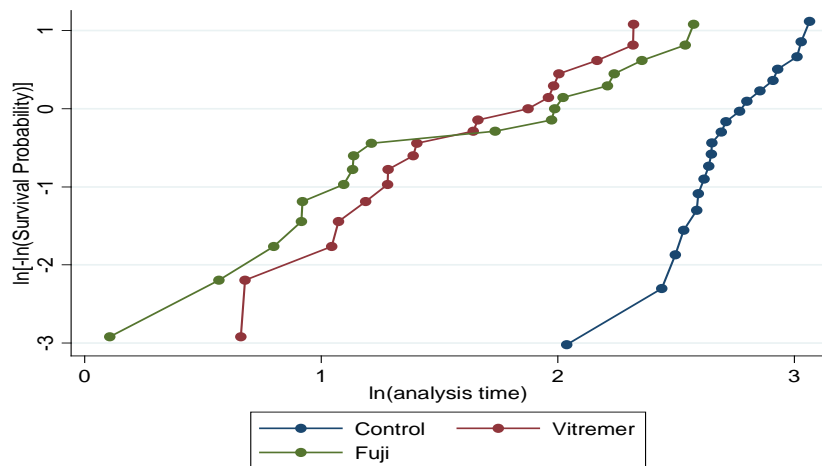
- ◆ Czochrowska *et al.*, *J Orof Orthop* (1999)
- ◆ Ocena *in vitro* wpływu przechowywania w wodzie (24 godz., 9 mies.) na siłę wiązania zamków ortodontycznych
- ◆ Trzy rodzaje cementu
- ◆ 59 zębów od różnych pacjentów podzielonych (\approx losowo) pomiędzy 6 kombinacji czasu przechowywania i cementu
- ◆ Obserwacja: siła (\approx czas) potrzebny do oderwania zamka

Zamki ortodontyczne: dane (1)

Group	Material	Water-storage	No. of Teeth	Mean	Quartiles		
					Median	25%	75%
1	Control	short	10	16.31	15.49	14.15	20.69
2	Vitremer	short	9	5.77	3.60	2.84	7.27
3	Fuji II LC	short	8	2.85	2.75	2.13	3.11
4	Control	long	11	14.93	13.73	12.59	17.37
5	Vitremer	long	10	6.06	5.22	4.01	8.72
6	Fuji II LC	long	11	9.03	9.12	7.20	12.67

- ◆ Średnia > mediana: rozkłady prawoskośne
- ◆ Wyraźny efekt cementu; możliwy czas przechowywania
- ◆ Obserwacje traktowane jako nie-cenzurowany czas do zerwania wiązania

Zamki ortodontyczne: dane (2)



- ◆ Kontrola, Vitremer~ liniowe
 - wsp. kierunkowe nieco różne, Fuji istotnie
- ◆ Długi czas ~ liniowy; krótki czas?
- ◆ Wykresy dla wszystkich grup bliższe liniowym
 - różne przesunięcia – różne efekty

Model AFT: zamki ortodontyczne (1)

♦ Model z wieloma zmiennymi niezależnymi:

- “term” = 0 dla krótkiego, 1 dla długiego przechowywania
- “mat1” = 1 dla Vitremeru, 0 dla innych
- “mat2” = 1 dla Fuji, 0 dla innych
- “termmat1” = 1 długie-Vitremer, 0 w p.p. (interakcja)
- “termmat2” = 1 długie-Fuji, 0 w p.p. (interakcja)

♦ Założenie: “czas” ma rozkład Weibulla; $\ln T = \ln T_0 + \mathbf{X}'\boldsymbol{\beta}$

_t	Coef.	Std. Err.	z	P> z	[95% Conf. Interval]	
term	-.1074781	.1738644	-0.62	0.536	-.4482461	.2332898
mat1	-.7617404	.1868062	-4.08	0.000	-1.127874	-.3956069
mat2	-1.658699	.1892983	-8.76	0.000	-2.029717	-1.287682
termmat1	-.0440427	.2534948	-0.17	0.862	-.5408834	.4527981
termmat2	1.258753	.2537898	4.96	0.000	.761334	1.756172
_cons	2.836138	.1259901	22.51	0.000	2.589202	3.083074
p	2.51325	.2560333			2.058358	3.068672

Model AFT: zamki ortodontyczne (2)

- ♦ Model na skali logarytmicznej: $\ln T = \ln T_0 + X'\beta$

_t	Coef.	Std. Err.	z	P> z	[95% Conf. Interval]	
term	-.1074781	.1738644	-0.62	0.536	-.4482461	.2332898
mat1	-.7617404	.1868062	-4.08	0.000	-1.127874	-.3956069
mat2	-1.658699	.1892983	-8.76	0.000	-2.029717	-1.287682
termmat1	-.0440427	.2534948	-0.17	0.862	-.5408834	.4527981
termmat2	1.258753	.2537898	4.96	0.000	.761334	1.756172
_cons	2.836138	.1259901	22.51	0.000	2.589202	3.083074
p	2.51325	.2560333			2.058358	3.068672

- ♦ Model na skali czasu: $T = T_0 e^{X'\beta}$

_t	Tm. Ratio	Std. Err.	z	P> z	[95% Conf. Interval]	
term	.8980962	.156147	-0.62	0.536	.6387475	1.262747
mat1	.4668532	.0872111	-4.08	0.000	.3237208	.6732713
mat2	.1903864	.0360398	-8.76	0.000	.1313727	.2759097
termmat1	.9569131	.2425725	-0.17	0.862	.5822337	1.572707
termmat2	3.521028	.8936008	4.96	0.000	2.141131	5.790228

Model AFT: zamki ortodontyczne (3)

_t	Tm. Ratio	Std. Err.	z	P> z	[95% Conf. Interval]	
term	.8980962	.156147	-0.62	0.536	.6387475	1.262747
mat1	.4668532	.0872111	-4.08	0.000	.3237208	.6732713
mat2	.1903864	.0360398	-8.76	0.000	.1313727	.2759097
termmat1	.9569131	.2425725	-0.17	0.862	.5822337	1.572707
termmat2	3.521028	.8936008	4.96	0.000	2.141131	5.790228

◆ Wnioski:

- Dla Vitremeru („mat1”) i Fuji („mat2”), siła wiązania była słabsza niż dla kontroli
 - „czas” (siła) skrócony
- Vitremeru: czas przechowywania nie miał znaczenia
- Fuji: siła wzrosła ~3.5-razy po długim przechowywaniu

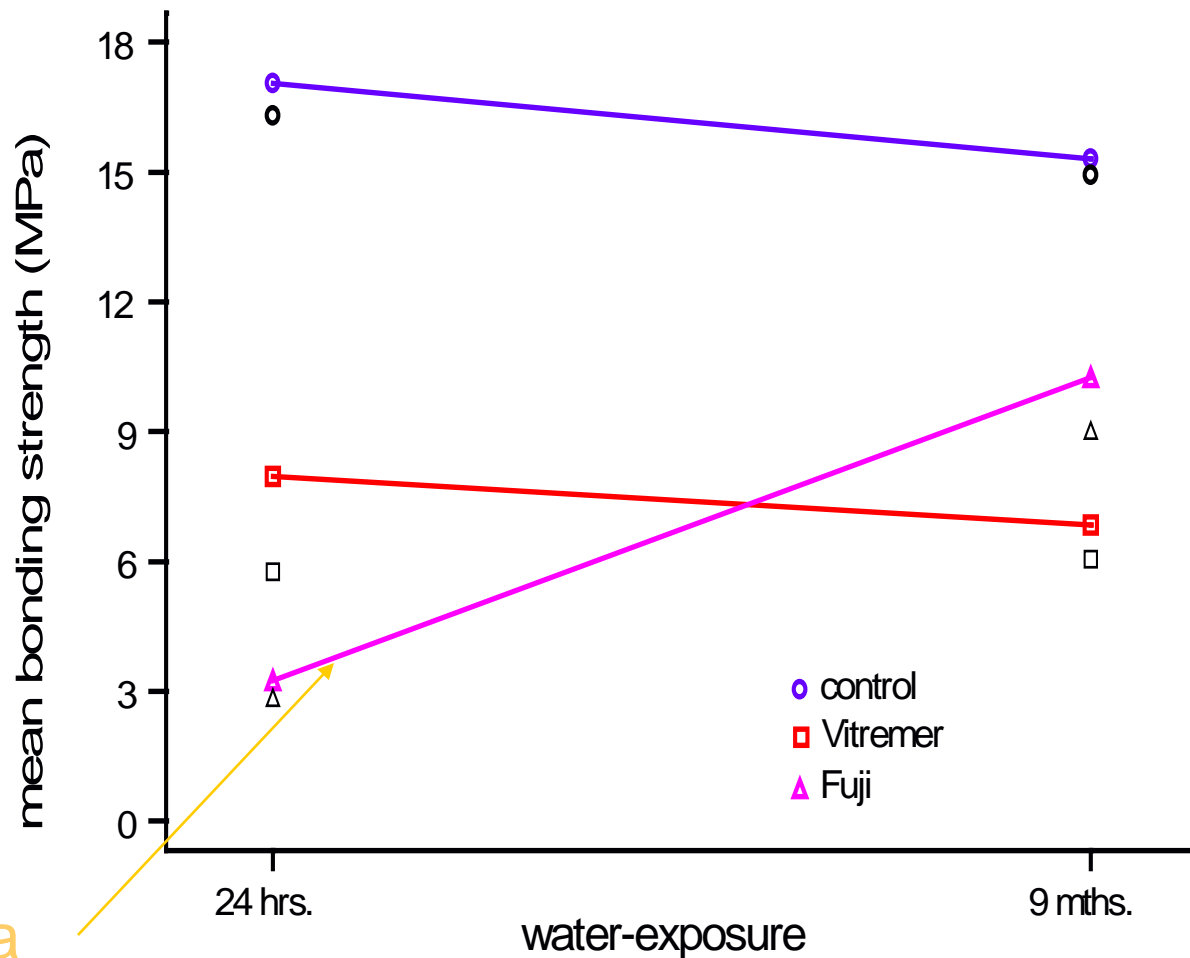
Model AFT: zamki ortodontyczne (4)

_t	Coef.	Std. Err.	z	P> z	[95% Conf. Interval]	
term	-.1074781	.1738644	-0.62	0.536	-.4482461	.2332898
mat1	-.7617404	.1868062	-4.08	0.000	-1.127874	-.3956069
mat2	-1.658699	.1892983	-8.76	0.000	-2.029717	-1.287682
termmat1	-.0440427	.2534948	-0.17	0.862	-.5408834	.4527981
termmat2	1.258753	.2537898	4.96	0.000	.761334	1.756172
_cons	2.836138	.1259901	22.51	0.000	2.589202	3.083074
p	2.51325	.2560333			2.058358	3.068672

Group	term	mat1	mat2	termmat1	termmat2	Coefficient	Time ratio (relative)
Control, short	0	0	0	0	0	2.84	$e^0=1.000$
Vitremer, short	0	1	0	0	0	$2.84 - 0.76 = 2.08$	$e^{-0.76}=0.467$
Fuji, short	0	0	1	0	0	$2.84 - 1.66 = 1.18$	$e^{-1.66}=0.190$
Control, long	1	0	0	0	0	$2.84 - 0.11 = 2.73$	$e^{-0.11}=0.898$
Vitremer, long	1	1	0	1	0	$2.84 - 0.11 - 0.76 - 0.04 = 1.93$	$e^{-0.11-0.76-0.04}=0.403$
Fuji, long	1	0	1	0	1	$2.84 - 0.11 - 1.66 + 1.26 = 2.23$	$e^{-0.11-1.66+1.26}=0.600$

Model AFT: zamki ortodontyczne (5)

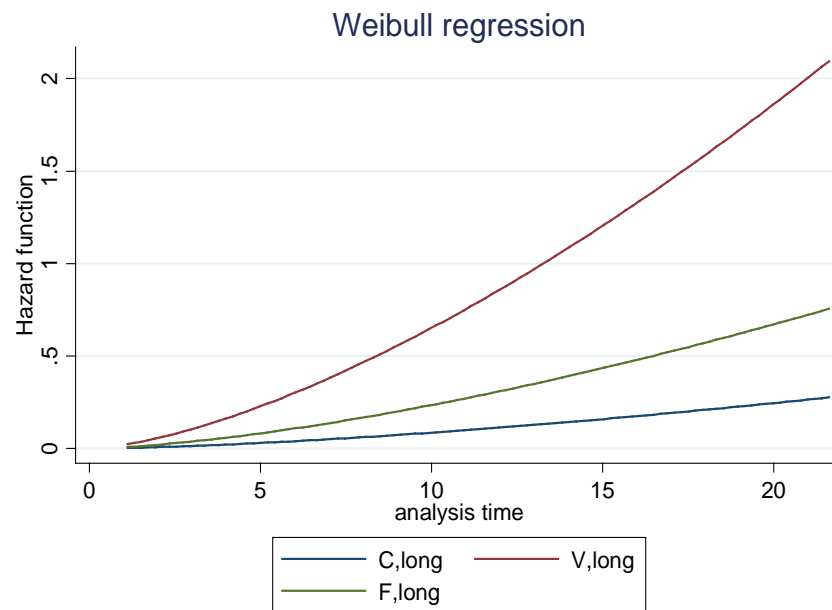
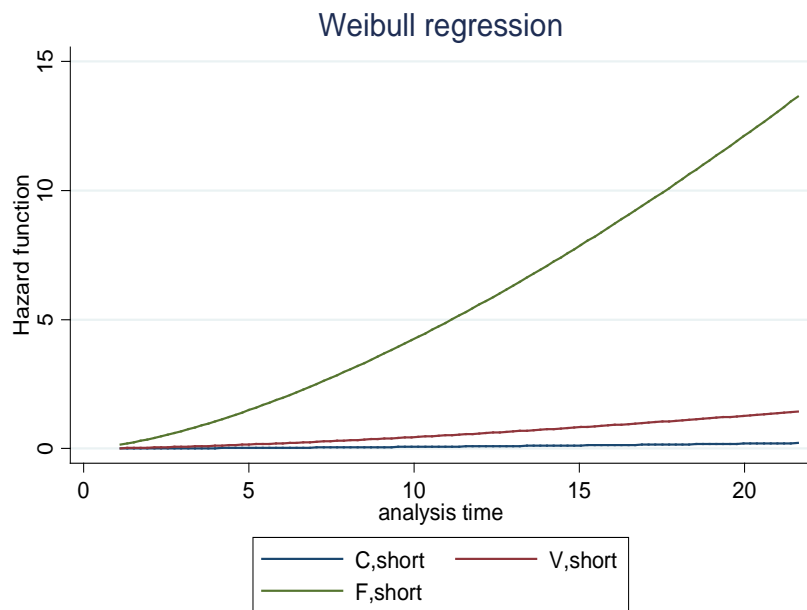
Przewidywane
(linie) i
obserwowane
(symbole)
średnie dla siły
wiązania



Interakcja

Model AFT: zamki ortodontyczne (6)

_t	Coef.	Std. Err.	z	P> z	[95% Conf. Interval]	
term	-.1074781	.1738644	-0.62	0.536	-.4482461	.2332898
mat1	-.7617404	.1868062	-4.08	0.000	-1.127874	-.3956069
mat2	-1.658699	.1892983	-8.76	0.000	-2.029717	-1.287682
termmat1	-.0440427	.2534948	-0.17	0.862	-.5408834	.4527981
termmat2	1.258753	.2537898	4.96	0.000	.761334	1.756172
_cons	2.836138	.1259901	22.51	0.000	2.589202	3.083074
p	2.51325	.2560333			2.058358	3.068672



Model AFT: zamki ortodontyczne (7)

- ◆ Model na skali logarytmicznej: $\ln T = \ln T_0 + X'\beta$

_t	Coef.	Std. Err.	z	P> z	[95% Conf. Interval]	
term	-.1074781	.1738644	-0.62	0.536	-.4482461	.2332898
mat1	-.7617404	.1868062	-4.08	0.000	-1.127874	-.3956069
mat2	-1.658699	.1892983	-8.76	0.000	-2.029717	-1.287682
termmat1	-.0440427	.2534948	-0.17	0.862	-.5408834	.4527981
termmat2	1.258753	.2537898	4.96	0.000	.761334	1.756172
_cons	2.836138	.1259901	22.51	0.000	2.589202	3.083074
p	2.51325	.2560333			2.058358	3.068672

- ◆ Model PH: $\ln \lambda_T(t) = \ln \lambda_{T_0}(t) - pX'\beta$

_t	Coef.	Std. Err.	z	P> z	[95% Conf. Interval]	
term	.2701194	.4381688	0.62	0.538	-.5886756	1.128914
mat1	1.914444	.4699163	4.07	0.000	.9934246	2.835463
mat2	4.168726	.6128505	6.80	0.000	2.967561	5.369891
termmat1	.1106902	.6382956	0.17	0.862	-1.140346	1.361727
termmat2	-3.16356	.7127207	-4.44	0.000	-4.560467	-1.766653
_cons	-7.127924	.8069324	-8.83	0.000	-8.709482	-5.546365

Model AFT: zamki ortodontyczne (8)

◆ Model PH: $\ln \lambda_T(t) = \ln \lambda_{T0}(t) + \mathbf{X}'\beta$

_t	Coef.	Std. Err.	z	P> z	[95% Conf. Interval]	
term	.2701194	.4381688	0.62	0.538	-.5886756	1.128914
mat1	1.914444	.4699163	4.07	0.000	.9934246	2.835463
mat2	4.168726	.6128505	6.80	0.000	2.967561	5.369891
termmat1	.1106902	.6382956	0.17	0.862	-1.140346	1.361727
termmat2	-3.16356	.7127207	-4.44	0.000	-4.560467	-1.766653
_cons	-7.127924	.8069324	-8.83	0.000	-8.709482	-5.546365

◆ Model PH: $\lambda_T(t) = \lambda_{T0}(t)e^{\mathbf{X}'\beta}$

_t	Haz. Ratio	Std. Err.	z	P> z	[95% Conf. Interval]	
term	1.310121	.5740541	0.62	0.538	.5550619	3.092298
mat1	6.783165	3.18752	4.07	0.000	2.700467	17.03828
mat2	64.63304	39.61039	6.80	0.000	19.44443	214.8394
termmat1	1.117049	.7130073	0.17	0.862	.3197083	3.902926
termmat2	.042275	.0301302	-4.44	0.000	.0104572	.170904

Model AFT: zamki ortodontyczne (9)

♦ Ilorazy hazardów:

_t	Haz. Ratio	Std. Err.	z	P> z	[95% Conf. Interval]	
term	1.310121	.5740541	0.62	0.538	.5550619	3.092298
mat1	6.783165	3.18752	4.07	0.000	2.700467	17.03828
mat2	64.63304	39.61039	6.80	0.000	19.44443	214.8394
termmat1	1.117049	.7130073	0.17	0.862	.3197083	3.902926
termmat2	.042275	.0301302	-4.44	0.000	.0104572	.170904

♦ Wnioski:

- Dla Vitremeru („mat1”) i Fuji („mat2”), hazard zerwania wiązania był wyższy niż dla kontroli (siła była mniejsza)
- Vitremer: czas przechowywania nie miał znaczenia
- Fuji: hazard zmniejszył się $\sim 1/0.042 = 24$ -razy po długim przechowywaniu (siła wzrosła)

Model AFT: zamki ortodontyczne (10)

♦ Model na skali logarytmicznej, Weibull

_t	Coef.	Std. Err.	z	P> z	[95% Conf. Interval]	
term	-.1074781	.1738644	-0.62	0.536	-.4482461	.2332898
mat1	-.7617404	.1868062	-4.08	0.000	-1.127874	-.3956069
mat2	-1.658699	.1892983	-8.76	0.000	-2.029717	-1.287682
termmat1	-.0440427	.2534948	-0.17	0.862	-.5408834	.4527981
termmat2	1.258753	.2537898	4.96	0.000	.761334	1.756172
_cons	2.836138	.1259901	22.51	0.000	2.589202	3.083074

♦ Model na skali logarytmicznej, log-normalny

_t	Coef.	Std. Err.	z	P> z	[95% Conf. Interval]	
term	-.0667642	.1987403	-0.34	0.737	-.4562881	.3227597
mat1	-1.242451	.2089913	-5.94	0.000	-1.652067	-.8328359
mat2	-1.802875	.2157565	-8.36	0.000	-2.225751	-1.38
termmat1	.2684701	.2884009	0.93	0.352	-.2967853	.8337256
termmat2	1.182718	.2901168	4.08	0.000	.6140993	1.751336
_cons	2.753794	.1438377	19.15	0.000	2.471878	3.035711

Diagnostyka (1)

- ◆ Modele parametryczne pozwalają na różne rodzaje diagnostyki
 - porównanie przewidywanych/obserwowanych krzywych przeżycia
 - reszty $\epsilon_i = \{\ln t_i - (\mu + \mathbf{X}'\beta)\}/\sigma$ powinny zachowywać się jak (cenzurowana) próbka o znanym rozkładzie p-stwa
 - Weibull: $\epsilon \sim \text{Gumbel}$: $S_\epsilon(\epsilon) = \exp(-e^\epsilon)$
 - Log-normal: $\epsilon \sim \text{Normal}$: $S_\epsilon(\epsilon) = 1 - \Phi(\epsilon)$
 - oszacowanie Kaplana-Meiera powinno odpowiadać parametrycznej formie $S_\epsilon(\epsilon)$

Reszty Coxa-Snell (1)

- ◆ Reszty Coxa-Snell: $r_{CS,i} = \Lambda_i(t_i) = -\ln S_i(t_i) = -\ln S_\epsilon(\epsilon_i)$
 - Weibull: $\epsilon \sim \text{Gumbel}$: $S_\epsilon(\epsilon) = \exp(-e^\epsilon) \rightarrow r_{CS} = e^\epsilon$
 - Log-normal: $\epsilon \sim \text{Normal}$: $S_\epsilon(\epsilon) = 1 - \Phi(\epsilon) \rightarrow r_{CS} = -\ln\{1 - \Phi(\epsilon)\}$
- ◆ Gęstość dla r_{CS} : $f(r) = f_\epsilon\{S_\epsilon^{-1}(e^{-r})\} / |dr/d\epsilon|$
 - $dr/d\epsilon = d\{-\ln S_\epsilon(\epsilon)\}/d\epsilon = f_\epsilon(\epsilon)/S_\epsilon(\epsilon) = f_\epsilon(S_\epsilon^{-1}(e^{-r}))/S_\epsilon(S_\epsilon^{-1}(e^{-r}))$
- ◆ W rezultacie $f(r) = f_\epsilon\{S_\epsilon^{-1}(e^{-r})\} / |dr/d\epsilon| = S_\epsilon(S_\epsilon^{-1}(e^{-r})) = e^{-r}$
- ◆ Wniosk: reszty Coxa-Snell mają rozkład wykładniczy z $\lambda=1$

Reszty Coxa-Snell (2)

- ◆ Jeśli model jest poprawny, oszacowania $S(t_i)$ powinny być bliskie prawdziwej wartości
- ◆ Czyli zaobserwowane reszty Cox-Snell powinny zachowywać się jak (cenzurowane) zmienne z rozkładu wykładniczego o średniej 1
 - Możemy oszacować $S(r_{CS})$ metodą Kaplana-Meiera
 - Wykres $-\ln\{S(r_{CS})\}$ vs r_{CS} powinien być liniowy ze wsp. kierunkowym=1

Zmodyfikowane reszty Coxa-Snell

- ◆ Dla obserwacji cenzurowanych, zaobserwowana wartość $r_{CS,i}$ jest zbyta mała
 - czas zdarzenia jest dłuższy niż obserwowany, więc zaobserwowana wartość $\Lambda_i(t_i)$ jest zbyta mała (skumulowany hazard nie maleje)
- ◆ Zmodyfikowane reszty Coxa-Snell $r_{CS,i}^* = r_{CS,i} + 1 - \delta_i$
 - Idea: dla obserwacji cenzurowanych, $r_{CS,i}^* = r_{CS,i} + \text{stała}$ („naddatek”)
 - Brak pamięci rozkładu wykładniczego: „naddatek” powinien mieć ten sam rozkład, czyli średnio powinien wynosić 1
- ◆ Crowley & Hu (1977): 1 to za dużo; miast średniej, mediana:
 $r_{CS,i}^* = r_{CS,i} + \ln 2$ dla obserwacji cenzurowanych

Reszty „score”

- ◆ Oparte na pochodnych logarytmu funkcji wiarygodności
- ◆ Dla obserwacji j i poszczególnych parametrów:

$$r_{Sj,\mu} = g(\hat{w}_j) / \hat{\sigma}$$

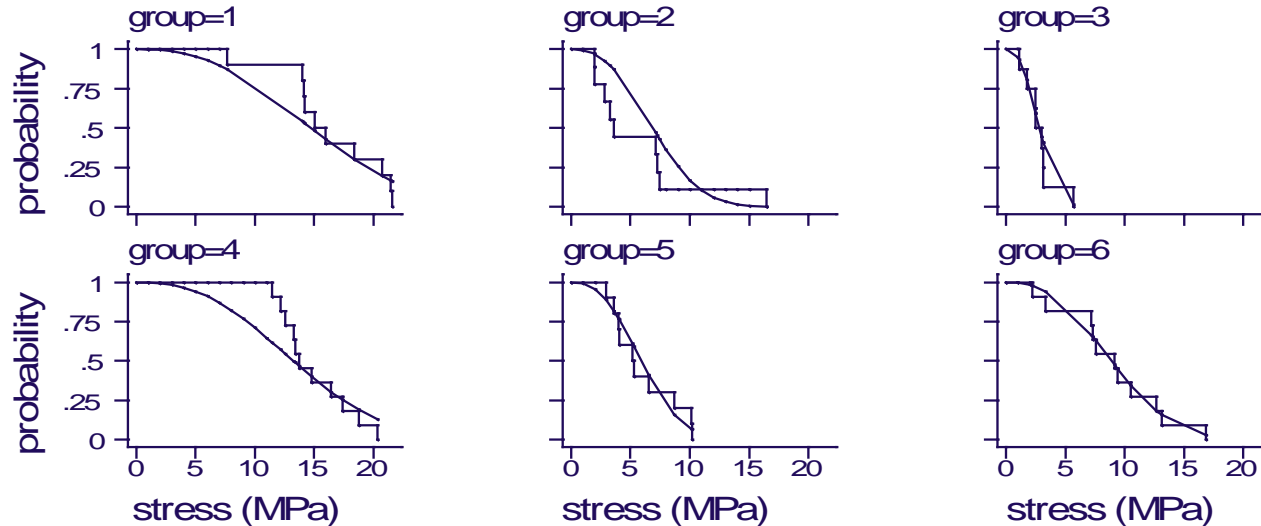
$$r_{Sj,\sigma} = \{ \hat{w}_j g(\hat{w}_j) - \delta_j \} / \hat{\sigma}$$

$$r_{Sj,\beta_k} = x_{j,k} g(\hat{w}_j) / \hat{\sigma}$$

$$g(w_j) = (1 - \delta_j) \frac{f_\varepsilon(w_j)}{S_\varepsilon(w_j)} - \delta_j \frac{df_\varepsilon(w_j)}{dw_j} \frac{1}{S_\varepsilon(w_j)}$$

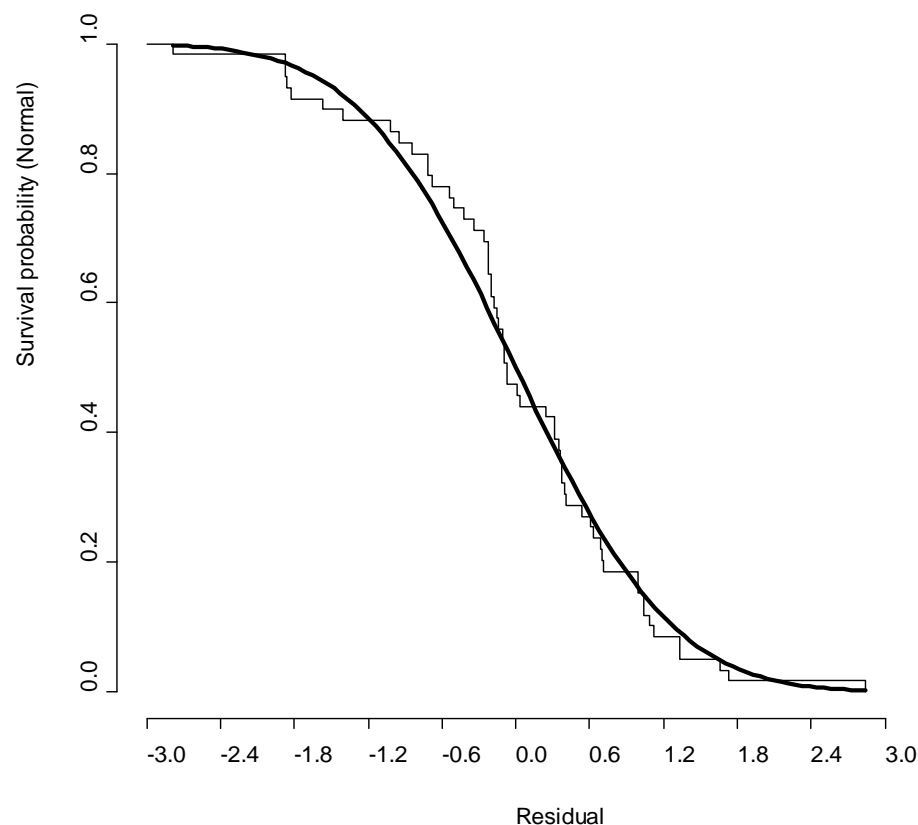
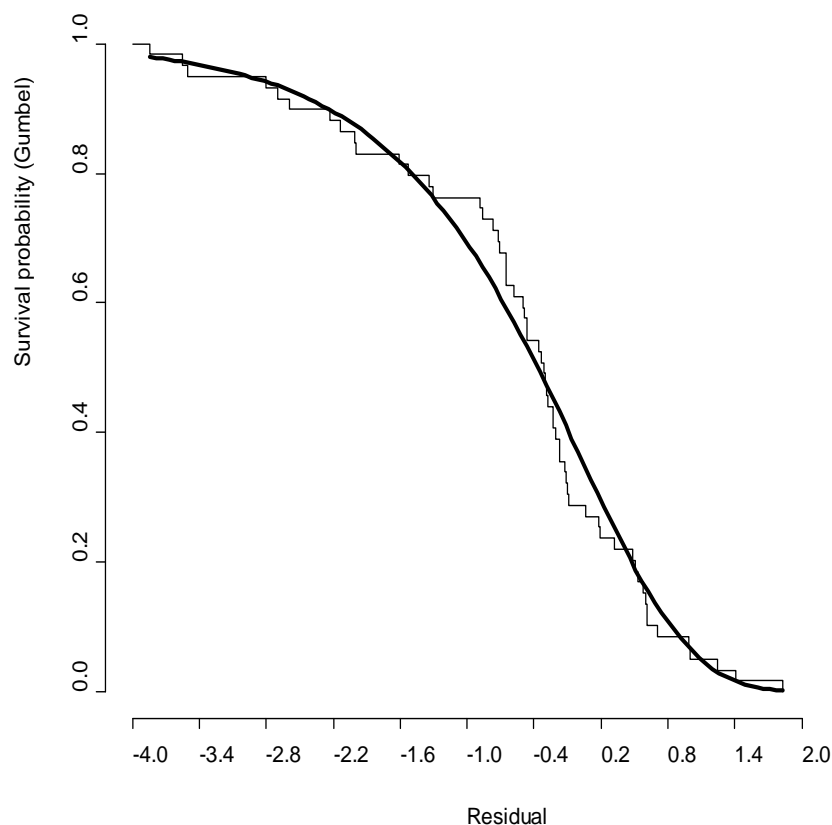
Model AFT: zamki ortodontyczne (11)

Przewidywane (linie) i obserwowane (schodki) krzywe przeżycia dla modelu Weibulla



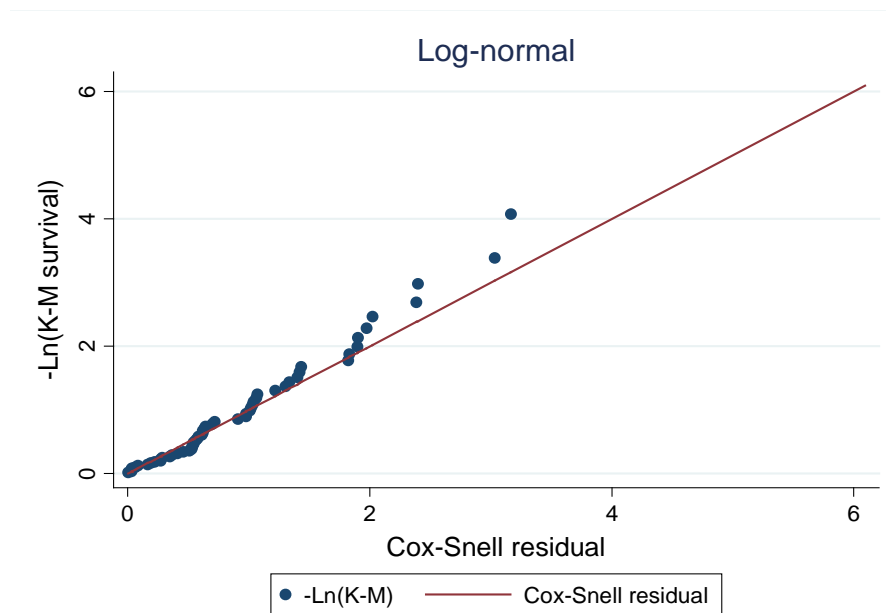
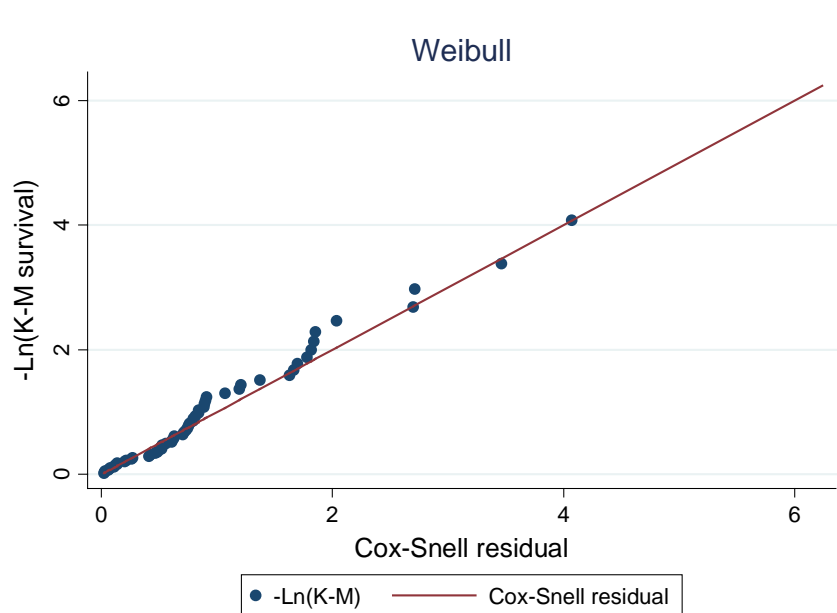
Model AFT: zamki ortodontyczne (12)

- ♦ reszty ϵ powinny zachowywać się jak (cenzurowana) próbka o znanym rozkładzie p-stwa (Gumbela / normalnym)



Model AFT: zamki ortodontyczne (13)

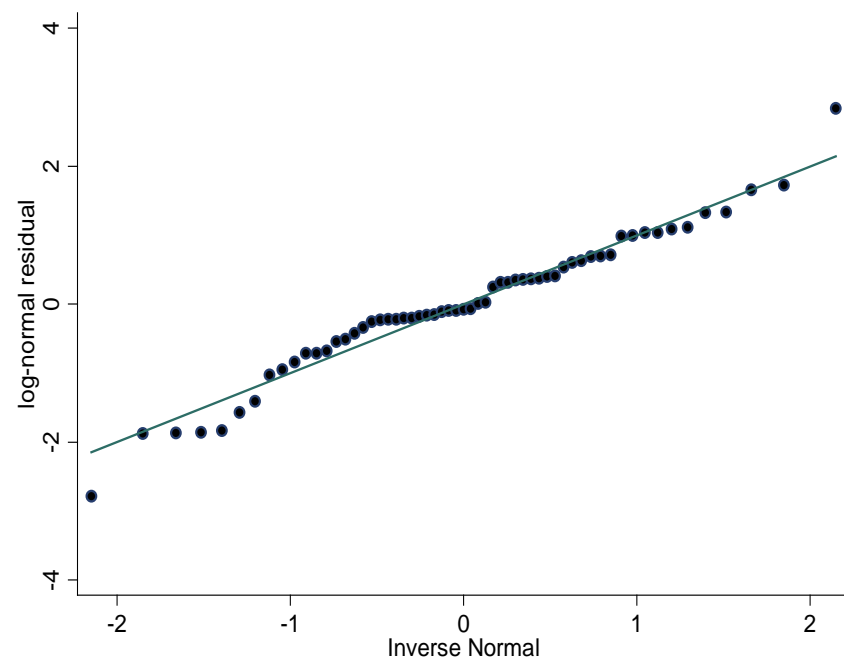
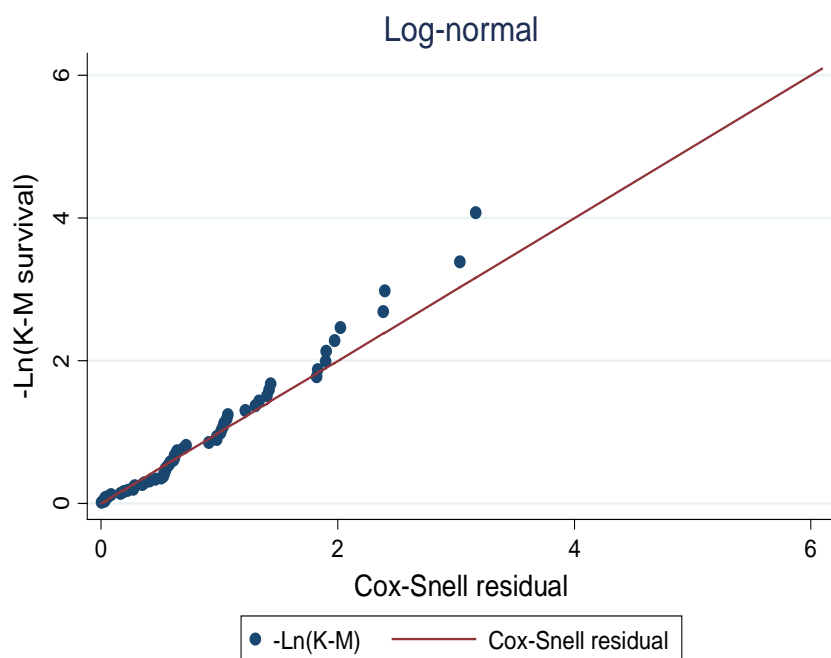
◆ $-\ln S$ vs reszty Coxa-Snell – wykres powinien być liniowy ze wsp. kierunkowym = 1, gdzie S to funkcja przeżycia dla reszt



Log-normalny model AFT: zamki ortodontyczne (14)

♦ $-\ln S$ vs reszty Coxa-Snell – wykres powinien być liniowy ze wsp. kierunkowym = 1, gdzie S to funkcja przeżycia dla reszt

♦ Dane nie były cenzurowane, więc reszty ϵ powinny mieć rozkład normalny (linowy wykres kwantyli)



Model AFT: zamki ortodontyczne (15)

◆ Model Weibulla to model PH

◆ Ilorazy hazardów dla modelu Weibulla:

_t	Haz. Ratio	Std. Err.	z	P> z	[95% Conf. Interval]	
term	1.310121	.5740541	0.62	0.538	.5550619	3.092298
mat1	6.783165	3.18752	4.07	0.000	2.700467	17.03828
mat2	64.63304	39.61039	6.80	0.000	19.44443	214.8394
termmat1	1.117049	.7130073	0.17	0.862	.3197083	3.902926
termmat2	.042275	.0301302	-4.44	0.000	.0104572	.170904

◆ Ilorazy hazardów dla modelu Coxa:

_t	Haz. Ratio	Std. Err.	z	P> z	[95% Conf. Interval]	
term	1.936816	.9471746	1.35	0.176	.7427099	5.050767
mat1	9.972082	5.380327	4.26	0.000	3.463613	28.7106
mat2	65.58283	43.36532	6.33	0.000	17.94529	239.679
termmat1	.774097	.5359148	-0.37	0.711	.1992968	3.006702
termmat2	.0459922	.0342823	-4.13	0.000	.0106709	.198228

Efektywność modelu PH

- ◆ Model wykładniczy/Weibula, bez cenzurowania, dwie próbki ($X=0,1$) z pn obserwacjami dla $X=1$
 - wykładniczy: efektywność ponad 75% dla $e^\beta \in (1/3, 3)$
 - Weibull: ponad 93% for $e^\beta \in (1/3, 3)$ and $p=1/2$

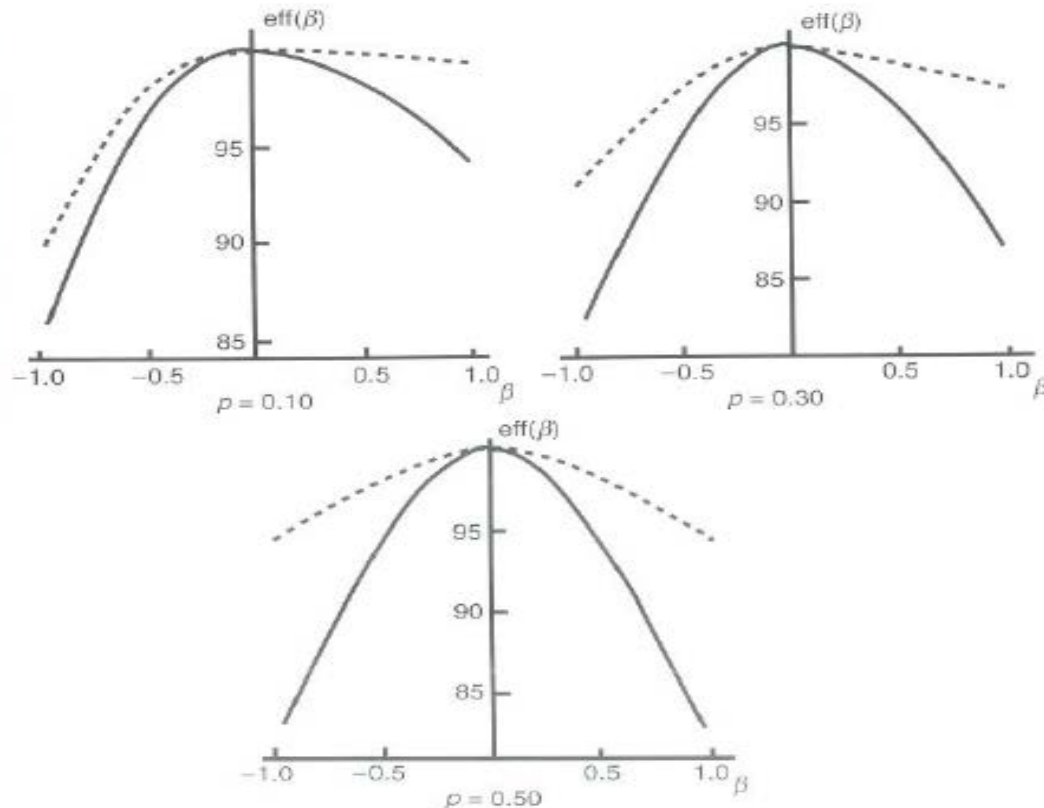
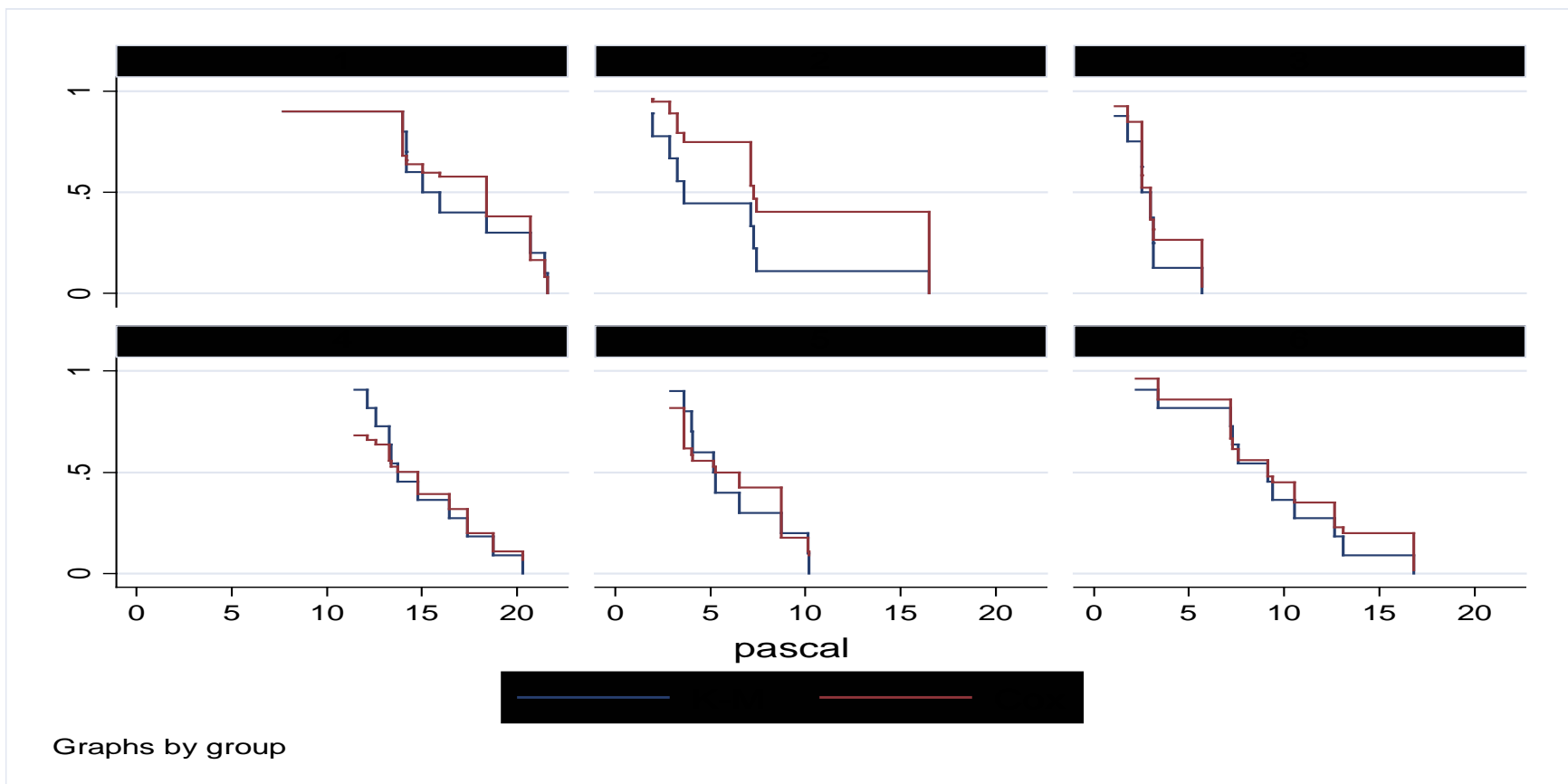


Figure 5.1 Percent efficiencies of the partial likelihood analysis in the two-sample problem against Weibull (dashed line) and exponential (solid line) true model.

Model AFT: zamki ortodontyczne (16)

Przewidywane (Cox) i obserwowane krzywe przeżycia



Wybór formy modelu parametrycznego (1)

◆ Uogólniony rozkład gamma $G\Gamma(\kappa, \sigma)$:

$$S(t) = \begin{cases} 1 - I(\gamma, u), & \text{if } \kappa > 0 \\ 1 - \Phi(z), & \text{if } \kappa = 0 \\ I(\gamma, u), & \text{if } \kappa < 0 \end{cases}$$

$$f(t) = \begin{cases} \frac{\gamma^\gamma}{\sigma t \sqrt{\gamma} \Gamma(\gamma)} \exp(z \sqrt{\gamma} - u), & \text{if } \kappa \neq 0 \\ \frac{1}{\sigma t \sqrt{2\pi}} \exp(-z^2/2), & \text{if } \kappa = 0 \end{cases}$$

where $\gamma = |\kappa|^{-2}$, $z = \text{sign}(\kappa)\{\log(t) - \mu\}/\sigma$, $u = \gamma \exp(|\kappa|z)$, $\Phi(z)$ is the standard normal cumulative distribution function, and $I(a, x)$ is the incomplete gamma function. See the `gammmap(a, x)`

◆ Rodzina modeli

- $\kappa = 1 \rightarrow$ Weibull
- $\kappa = \sigma = 1 \rightarrow$ exponential
- $\kappa = 0 \rightarrow$ log-normal

Wybór formy modelu parametrycznego (2)

- ◆ Dopasowujemy model z $\varepsilon \sim G\Gamma(\kappa, \sigma)$
- ◆ Test hipotezy $H_0: \kappa = 0$
 - np. test Walda lub ilorazu wiarygodności
 - jeśli istotny statystycznie, nie możemy użyć modelu log-normalnego
- ◆ Test hipotezy $H_0: \kappa = 1$
 - jeśli istotny statystycznie, nie możemy użyć modelu Weibulla
- ◆ Sprawdzić dopasowanie wybranego modelu przy pomocy reszt !

Model AFT: zamki ortodontyczne (17)

- ♦ Model uogólniony-gamma; $\ln T = \ln T_0 + X'\beta$

_t	Coef.	Std. Err.	z	P> z	[95% Conf. Interval]	
term	-.0854606	.1942349	-0.44	0.660	-.466154	.2952327
mat1	-1.075086	.302885	-3.55	0.000	-1.668729	-.4814418
mat2	-1.755934	.2185789	-8.03	0.000	-2.184341	-1.327527
termmat1	.161583	.316652	0.51	0.610	-.4590435	.7822096
termmat2	1.236515	.2856645	4.33	0.000	.676623	1.796407
_cons	2.785922	.1448654	19.23	0.000	2.501991	3.069853
/ln_sig	-.8161719	.1057526	-7.72	0.000	-1.023443	-.6089005
/kappa	.3668636	.4560403	0.80	0.421	-.526959	1.260686
sigma	.4421209	.0467555			.3593555	.5439486

- ♦ Test hipotezy $\kappa = 0$ **nieistotny** \rightarrow model log-normalny możliwy
- ♦ Test hipotezy $\kappa = 1$: $(0.367 - 1)^2 / 0.456^2 = 1.927$
 - χ^2 z 1 stopniem swobody (wartość krytyczna 3.84)
 - $1.927 < 3.84 \rightarrow$ test nieistotny statystycznie \rightarrow model Weibulla możliwy

Wybór formy modelu parametrycznego (3)

- ◆ Uogólniony rozkład F : $GF(\beta, \sigma > 0, m_1, m_2)$

$$f_{GF}(t) = \frac{e^{-\beta m_1 / \sigma t^{1/\sigma}} (m_1 / m_2)^{m_1}}{\sigma B(m_1, m_2) [1 + (m_1 / m_2) (e^{-\beta t})^{1/\sigma}]^{m_1 + m_2}}$$

- ◆ Dla $q = (m_1^{-1} - m_2^{-1}) (m_1^{-1} + m_2^{-1})^{-1/2}$ i $p = 2(m_1 + m_2)^{-1}$ mamy

- $q=0, p=0 \rightarrow$ log-normalny
- $q=0, p=1 \rightarrow$ log-logistyczny
- $q=1, p=0 \rightarrow$ Weibull
- $q>0, p=0 \rightarrow$ uogólniony gamma

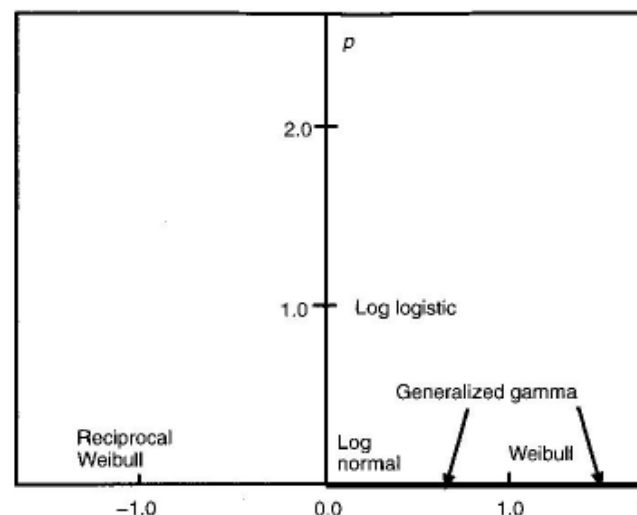


Figure 3.2 Special cases of the log F model. Note that $\{(q, 0) : q \geq 0\}$ gives the generalized gamma model.

Model AFT: zamki ortodontyczne (18)

◆ Model uogólniony-F; $\ln T = \ln T_0 + X'\beta$

Estimates:

	data	mean	est	L95%	U95%	exp(est)	L95%	U95%
mu	NA		2.8400	2.5900	3.0900	NA	NA	NA
sigma	NA		0.2440	0.0862	0.6900	NA	NA	NA
Q	NA		0.7410	-0.6790	2.1600	NA	NA	NA
P	NA		2.9500	0.1980	43.9000	NA	NA	NA
term	0.5420		-0.1270	-0.4220	0.1690	0.8810	0.6560	1.1800
mat1	0.3220		-1.0100	-1.4800	-0.5490	0.3630	0.2280	0.5770
mat2	0.3220		-1.7900	-2.1100	-1.4700	0.1670	0.1210	0.2300
termmat1	0.1690		0.1320	-0.4820	0.7450	1.1400	0.6180	2.1100
termmat2	0.1860		1.3600	0.8920	1.8200	3.8800	2.4400	6.1700

N = 59, Events: 59, Censored: 0

Total time at risk: 561.8991

Log-likelihood = -153.5943, df = 9

AIC = 325.1887

Model AFT: zamki ortodontyczne (19)

◆ Model log-logistyczny; $\ln T = \ln T_0 + X'\beta$

Estimates:

	data	mean	est	L95%	U95%	exp(est)	L95%	U95%
mu		NA	2.7800	2.5300	3.0200	NA	NA	NA
sigma		NA	0.3490	0.2810	0.4340	NA	NA	NA
Q		NA	0.0000	NA	NA	NA	NA	NA
P		NA	1.0000	NA	NA	NA	NA	NA
term	0.5420		-0.0913	-0.4170	0.2340	0.9130	0.6590	1.2600
mat1	0.3220		-1.3200	-1.7500	-0.8880	0.2670	0.1730	0.4120
mat2	0.3220		-1.8100	-2.1800	-1.4300	0.1640	0.1130	0.2390
termmat1	0.1690		0.3320	-0.2270	0.8900	1.3900	0.7970	2.4400
termmat2	0.1860		1.2800	0.7700	1.7900	3.5900	2.1600	5.9600

N = 59, Events: 59, Censored: 0

Total time at risk: 561.8991

Log-likelihood = -154.2939, df = 7

AIC = 322.5878

Model AFT: zamki ortodontyczne (20)

♦ Logarytmy funkcji wiarygodności:

```
> brack.AFT.genF$loglik # loglik generalized F
[1] -153.5943
> brack.AFT.LL$loglik # loglik log-logistic
[1] -154.2939
> brack.AFT.LN$loglik # loglik log-normal
[1] -155.4093
> brack.AFT.W$loglik # loglik Weibull
[1] -155.8208
```

♦ Testy ilorazu funkcji wiarygodności:

```
> 2*(brack.AFT.genF$loglik-brack.AFT.LL$loglik)
[1] 1.399175
> 1-pchisq(2*(brack.AFT.genF$loglik-brack.AFT.LL$loglik),2)
[1] 0.4967902
> 2*(brack.AFT.genF$loglik-brack.AFT.LN$loglik)
[1] 3.629975
> 1-pchisq(2*(brack.AFT.genF$loglik-brack.AFT.LN$loglik),2)
[1] 0.1628399
> 2*(brack.AFT.genF$loglik-brack.AFT.W$loglik)
[1] 4.452899
> 1-pchisq(2*(brack.AFT.genF$loglik-brack.AFT.W$loglik),2)
[1] 0.1079109
```


Model AFT

- ◆ Użycie modelu parametrycznego generalnie zwiększa precyzję wnioskowania
- ◆ Wymaga poprawnej specyfikacji rozkładu
- ◆ Model Coxa nie wymaga, więc jest bardziej popularny
 - Zawsze warto sprawdzić, czy można użyć modelu AFT

Model PH vs. AFT

- ◆ Rozważmy model PH $\lambda(t | x_1, x_2) = \lambda_0(t)e^{\beta_1 x_1 + \beta_2 x_2}$
- ◆ Pominięcie X_2 może spowodować obciążenie oszacowań β_1
 - Nawet jeśli rozkład X_2 jest zrównoważony dla X_1
 - Problem w próbach klinicznych!
- ◆ Ponadto spowoduje zależność od czasu HR dla X_1
- ◆ Modele AFT są bardziej „odporne” na takie zaburzenia