

CHOVÁNÍ SILOFUNKCÍ TESTŮ V COXOVĚ MODELU PROPORCIONÁLNÍCH RIZIK

**Aneta Andrášiková¹, Eva Fišerová¹,
Silvie Bělašková²**

¹Univerzita Palackého v Olomouci, PřF, KMaAM

²Fakultní nemocnice u sv. Anny v Brně, Mezinárodní centrum klinického výzkumu

Robust 2018

Osnova

- Úvod do analýzy přežívání
- Coxův model
- Síla testu
- Simulace
- Budoucí výzkum

Analýza přežívání

- široká škála odvětví - medicína, epidemiologie, demografie, . . .
- **time-to-event analysis**
 - náhodná veličina, kterou sledujeme, je čas do události
- data o přežití vs. ostatní typy dat
 - kromě četnosti výskytu sledované události nás zajímá průběh tohoto výskytu

Sledovaná událost a cenzorování

■ událost

- úmrtí pacienta
- progrese nádorového onemocnění
- + získání práce

- pokud k události během sledovaného období dojde/**nedojde** → **cenzorování** (zprava, zleva, intervalové)

Vztah mezi proměnnými

- vztah mezi časem přežití a vysvětlujícími proměnnými (věk, stádium onemocnění)
- Coxův model proporcionálních rizik
 - riziková funkce i -tého jednotlivce

$$h(t, \mathbf{x}_i) = h_0(t) \exp(x_{i1}\beta_1 + \dots + x_{ip}\beta_p),$$

t ... čas

$h_0(t)$... základní riziková funkce s nulovými prediktory

$\beta = (\beta_1, \dots, \beta_p)^T$... vektor regresních koeficientů

Předpoklad proporcionality

- konstatní poměr rizikových funkcí \rightarrow základní rizikové funkce není třeba uvažovat \rightarrow vliv vysvětlujících proměnných očištěn od vlivu času
- rozdělení času přežití: Weibullovo (exponenciální), Gompertzovo rozdělení

Testování významnosti

- ověření významnosti regresních parametrů

$H_0 : \beta = 0$ proti alternativě $H_A : \beta \neq 0$

- test poměrem věrohodnosti
- Waldův test
- skórový test

$$T \underset{H_0}{\sim} \chi_1^2$$

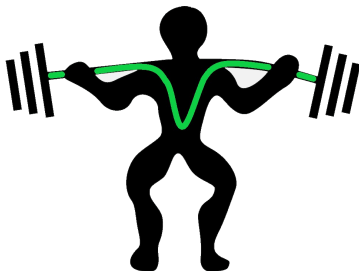
$$T \underset{H_A}{\sim} \chi_1^2(\delta)$$

- asymptotické testy

Silofunkce

- posouzení síly jednotlivých testů

$$\begin{aligned} \text{síla } (\beta^*) &= P\left(T \geq \chi_1^2(1 - \alpha) \mid \beta = \beta^*\right) \\ &= 1 - P(\text{chyba II. druhu}) \end{aligned}$$

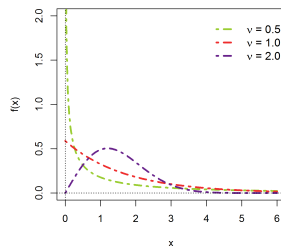
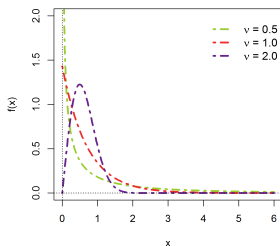


Nastavení parametrů

- statistický software R
- pevně nastaveno:
 - počet generovaných souborů $M = 10000$
 - $x_1 \sim Bi(n, 0,6)$
 - čas censorování $\sim R(0,b)$, kde b odpovídá:
 - a) konci studie generovanému na základě časů přežití a zvoleného procenta censorování
 - b) numerickému řešení rovnice, která porovnává požadované procento censorování a určitou kombinaci *gamma* funkcí

Nastavení parametrů

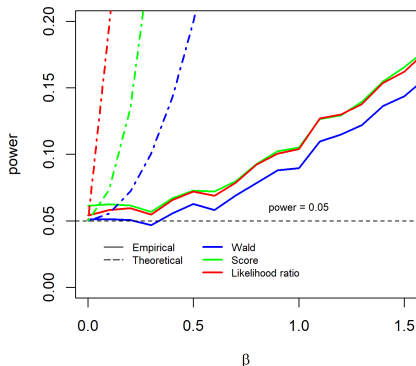
- volitelně nastaveno:
 - rozsah souboru $n = 20, 50, 70$, nebo 100
 - censorovaných pozorování 20% , nebo 50%
 - čas přežití \sim Weibullovo rozdělení s parametry:
 - $\lambda = 0,7$ (obr. vlevo); $1,7$ (obr. vpravo)
 - $\nu = 0,5; 1; 2$



Silofunkce

teoretické

empirické



Budoucí výzkum

- **chování silofunkcí testů v Coxově modelu z hlediska vlivu:**
 - zvoleného rozdělení času přežití, času censorování a prediktorů x_1, \dots, x_p
 - většího počtu vysvětlujících proměnných
 - použití korekce testů: Barndorff-Nielsen, Lugannani-Rice

Reference

- Bělašková, S., Fišerová, E., *Improvement of the accuracy in testing the effect in the Cox proportional hazards model using higher order approximations*, *Filomat* **31**(18), 5591 – 5601 (2017).
- Crumer, A. M., *Comparison between Weibull and Cox proportional hazards models*. [cit. 9. 1. 2018, 18:45]. Dostupné z: <https://krex.k-state.edu/dspace/bitstream/handle/2097/8787/AngelaCrumer2011.pdf>.
- Institut biostatistiky a analýz Masarykovy univerzity, *Coxův model proporcionální rizik I*. [cit. 10. 1. 2018, 19:50]. Dostupné z: <http://portal.matematickabiologie.cz/index.php?pg=aplikovana-analyza-klinickyh-a-biologickyh-dat-aplikovana-analyza-preziti-coxuv-model-proporcionalnich-rizik-i>.
- Gudicha, D. W., Schmittmann, V. D., Vermunt, J. K., *Statistical power of likelihood ratio and Wald test in latent class models with covariates*, *Behav Res* **49**(5), 1824 – 1837 (2017).
- Stack Exchange Inc, *Simulating survival times following a Weibull distribution with % of righth-censored observations*. [cit. 17. 1. 2018, 20:30]. Dostupné z: <https://stats.stackexchange.com/questions/246511/simulating-survival-times-following-a-weibull-distribution-with-of-righth-cens>.