Vybrané kapitoly z analýzy prežívania

Testovanie hypotéz

Stanislav Katina[1]

[1]Ústav matematiky a statistiky
Přírodovědecká fakulta
Masarykova univerzita v Brne

ZS 2013

INVESTICE DO ROZVOJE VZDĚLÁVÁNÍ

Poďakovanie

Tento učební text vznikl za přispění Evropského sociálního fondu a státního rozpočtu ČR prostřednictvím Operačního programu Vzdělávání pro konkurenceschopnost v rámci projektu Univerzitní výuka matematiky v měnícím se světě

(CZ.1.07/2.2.00/15.0203)

Testy na porovnanie kriviek prežívania

Prehľad testov

Delenie testov na porovnanie kriviek prežívania

- **typ dát:** necenzúrované alebo cenzúrované
- **počet porovnávaných kriviek prežívania:** $k = 2$ alebo $k \geq 3$
- **typ pozorovaní:** nepárové alebo párové
- **typ alternatívy:** všeobecná alebo zoradená
- **crossing efekt** (prekrižovanie sa kriviek prežívania): neexistuje alebo existuje
- **časový efekt liečby**: neexistuje alebo existuje

Testy na porovnanie kriviek prežívania

Prehľad testov

Neparametrické testy porovnania kriviek prežívania pre ***necenzurované dáta***

- testy porovnania **dvoch** kriviek prežívania ($k = 2$)
  - Wilcoxonov test (W)
  - Mann-Whitney test (MW)
  - Siegel-Tukey test (ST)
- testy porovnania **viac** kriviek prežívania ($k \geq 3$)
  - Kruskal-Wallis test (KW)
  - Jonckheere test (J)
  - Cuzick test (C)
  - Le test (L)

Neparametrické testy porovnania kriviek prežívania pre ***cenzurované dáta***

- testy porovnania **dvoch** kriviek prežívania ($k = 2$)
  - Gehan-Wilcoxon test, zovšeobecnený Wilcoxonov test (GB)
  - Cox-Mantel test, log-rank test (CM)
  - Tarone-Ware test (TW)
  - Peto-Peto test (PP)
- testy porovnania **viac** kriviek prežívania ($k \geq 3$)
  - Gehan-Breslow test, zovšeobecnený Wilcoxonov test, zovšeobecnený Kruskal-Wallis test (GB)
  - Cox-Mantel test, log-rank test (CM)
  - Mantel-Haenszel test, log-rank test (MH)
  - Peto-Peto test (PP)

Testované hypotézy

- **nulová hypotéza** $H_0 : S_1(t) = S_2(t) = S(t)$
- **alternatíva hypotéza** H_1 :
  - $S_1(t) \neq S_2(t)$
  - $S_1(t) \overset{st}{\prec} S_2(t)$
  - $S_1(t) \overset{st}{\succ} S_2(t)$

  pre $\forall t$

  $S(t)$ je funkcia prežívania

  $\overset{st}{\prec}$ a $\overset{st}{\succ}$ stochasticky menší, resp. stochasticky väčší

Predpoklady

- $X_1, ..., X_{n_1}$ je náhodný výber (NV) z nejakého spojitého rozdelenia
- $Y_1, ..., Y_{n_2}$ je NV z rovnakého spojitého rozdelenia a je oproti prvému rozdeleniu posunuté o nejakú konštantu δ
- veličiny $X_1, ..., X_{n_1}$ a $Y_1 - \delta, ..., Y_{n_2} - \delta$ majú rovnaké rozdelenie
- oba výbery sú nezávislé

Hypotézy

- $H_0 : \delta = 0$ ($S_1(t) = S_2(t)$, $\forall t$)
- $H_1 : \delta \neq 0$ ($S_1(t) \neq S_2(t)$, pre aspoň jedno t)

Označenia

- n_j je počet pozorovaní v j-tom NV, $j = 1, 2$
- $n_1 + n_2 = n$
- nech $R_1, R_2, ..., R_{n_1}$ sú poradia prvého NV v rámci usporiadaného združeného NV

Wilcoxonova štatistika

$$W_X = S_W = \sum_{i=1}^{n_1} R_i$$

Stredná hodnota a rozptyl S_W :

$$E_0\left[S_W\right] = \frac{n_1\left(n+1\right)}{2}$$

$$Var_0\left[S_W\right] = \frac{n_1 n_2\left(n+1\right)}{12}$$

Wilcoxonov test

Ak $n_1, n_2 \geq 10$

$$Z_W = \frac{S_W - E_0\left[S_W\right]}{\sqrt{Var_0\left[S_W\right]}} \sim N\left(0,1\right)$$

Stredná hodnota a rozptyl S_W :

$$E_0\left[S_W\right] = \frac{n_1\left(n+1\right)}{2}$$

$$Var_0[S_W|\mathbf{t}] = \frac{n_1 n_2\left(n+1\right)}{12}\left[1 - \frac{1}{n\left(n^2-1\right)}\sum_{j=1}^{L} t_j\left(t_j^2-1\right)\right]$$

Wilcoxonov test

Ak $n_1, n_2 \geq 10$

$$Z_{W,kor} = \frac{S_W - E_0\left[S_W\right]}{\sqrt{Var_0\left[S_W\right] - \frac{n_1 n_2 \sum_j\left(t_j^3 - t_j\right)}{12(n_1+n_2)(n_1+n_2-1)}}} \sim N\left(0,1\right)$$

Predpoklady

- $X_1, ..., X_{n_1}$ je NV z nejakého spojitého rozdelenia
- $Y_1, ..., Y_{n_2}$ je NV z rovnakého spojitého rozdelenia a je oproti prvému rozdeleniu posunuté o nejakú konštantu δ
- oba výbery sú nezávislé
- nech $\left(X_i, Y_j\right)$ sú možné páry pozorovaní, pre ktoré môže nastať buď $X_i < Y_j$ alebo $X_i > Y_j$

Hypotézy

- $H_0 : \delta = 0$ ($S_1(t) = S_2(t)$, $\forall t$)
- $H_1 : \delta > 0$ ($S_1(t) \overset{st}{\prec} S_2(t)$, pre aspoň jedno t)

Označenia

- n_j je počet pozorovaní v j-tom NV, $j = 1, 2$
- $n_1 + n_2 = n$

Mann-Whitney štatistika

$$S_{MW} = \#\left(x_i, y_j\right), \text{ kde } x_i > y_j$$

Testy na porovnanie dvoch kriviek prežívania
Mann-Whitney test

Stredná hodnota a rozptyl S_{MW} :

$$E_0\left[S_{MW}\right] = \frac{n_1 n_2}{2}$$

$$Var_0\left[S_{MW}\right] = Var_0\left[S_W\right] = \frac{n_1 n_2 \left(n_1 + n_2 + 1\right)}{12}$$

Mann-Whitney test

Ak $n_1, n_2 \geq 10$

$$Z_{MW} = \frac{S_{MW} - E_0\left[S_{MW}\right]}{\sqrt{Var_0\left[S_{MW}\right]}} \sim N\left(0, 1\right)$$

Testy na porovnanie dvoch kriviek prežívania
Mann-Whitney vs Wilcoxonov test

U_X vyjadruje počet dvojíc X_i, Y_j, kde platí $X_i < Y_j$

$$U_X = n_1 n_2 + \frac{n_1\left(n_1 + 1\right)}{2} - W_X,$$

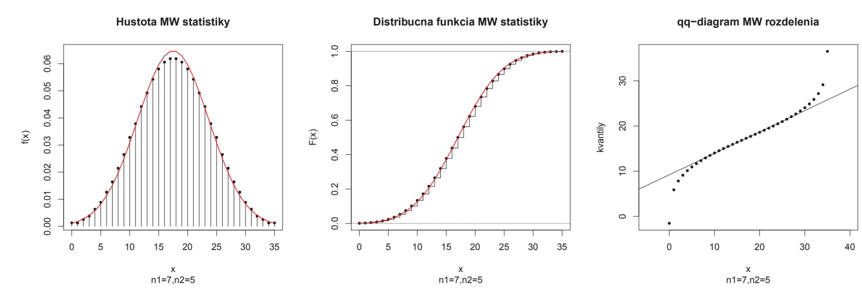
U_Y vyjadruje počet dvojíc X_i, Y_j, kde platí $X_i > Y_j$

$$U_Y = n_1 n_2 + \frac{n_2\left(n_2 + 1\right)}{2} - W_Y$$

Asymptotická normalita rozdelenia S_{MW}

```
n1 <- 7; n2 <- 5; n <- n1+n2
SUMmax <- sum(6:12); SUMmin <- sum(1:5)
Smw.max <- n1*n2-SUMmin+n2*(n2+1)/2
Smw.min <- n1*n2-SUMmax+n1*(n1+1)/2
x <- Smw.min:Smw.max
fx <- dwilcox(x, n1, n2); Fx <- pwilcox(x, n1, n2)
E.Smw <- n1*n2/2; Var.Smw <- n1*n2*(n+1)/12
fx.norm <- dnorm(x,E.Smw,sqrt(Var.Smw))
Fx.norm <- cumsum(dnorm(x,E.Smw,sqrt(Var.Smw)))/sum(dnorm(x,E.Smw,sqrt(Var.Smw)))
par(mfcol=c(1,3))
plot(x, fx,type="h", col="black", sub="n1=7,n2=5", xlab="x",
        ylab="f(x)",main= "Hustota MW statistiky",ylim=range(c(fx.norm,fx)))
points(x, fx,pch=16,cex=0.7)
lines(x,fx.norm,col="red",lwd=5)
plot(x, Fx,type="s", col="black", sub="n1=7,n2=5", xlab="x",
        ylab="F(x)",main= "Distribucna funkcia MW statistiky")
points(x, Fx,pch=16,cex=0.7)
lines(x,Fx.norm,col="red",lwd=5)
abline(h=0:1, col="gray20",lty=2)
p.mw <- seq(0.001,0.999,length=length(x))
q.mw <- qnorm(p.mw,E.Smw,sqrt(Var.Smw))
plot(x,q.mw,main = "qq-diagram MW rozdelenia", ylab="kvantily", sub="n1=7,n2=5",
        pch=16,cex=0.7,asp=1)
x1 <- quantile(x,0.25); x2 <- quantile(x,0.75)
y1 <- quantile(q.mw,0.25); y2 <- quantile(q.mw,0.75)
b1 <- (y2 - y1)/(x2 - x1); b0 <- y1 - b1 * x1
abline(a=b0,b=b1,lwd=2)
```


Testy na porovnanie dvoch kriviek prežívania
Mann-Whitney vs Wilcoxonov test



Obr.: Rozdelenie Mann-Whitneyho štatistiky S_{MW} $(n_1 = 7, n_2 = 5)$

Testy na porovnanie dvoch kriviek prežívania
Siegel-Tukey a Levene test

Predpoklady

- efekt nového typu liečby spôsobí rast alebo klesanie krivky prežívania oproti pôvodnému typu liečby
- liečba nespôsobuje zmenu priemernej odpovede, ale výsledná odpoveď
- $X_1, ..., X_{n_1}$ je náhodný výber (NV) z nejakého spojitého rozdelenia
- $Y_1, ..., Y_{n_2}$ je náhodný výber (NV) z nejakého spojitého rozdelenia
- oba výbery sú nezávislé

Hypotézy

- $H_0 : Var(S_1(t)) = Var(S_2(t)), \forall t$
- $H_1 : Var(S_1(t)) \neq Var(S_2(t))$, pre aspoň jedno t

Testy na porovnanie dvoch kriviek prežívania
Siegel-Tukey test

Podstata Siegel-Tukey testu je nasledovná:

- poradie R_1 priradíme najmenšiemu pozorovaniu
- poradie R_2 priradíme najväčšiemu pozorovaniu
- poradie R_3 priradíme druhému najmenšiemu pozorovaniu
- poradie R_4 priradíme druhému najväčšiemu pozorovaniu atď.

Siegel-Tukey štatistika

$$S_{ST} = \sum_{i=1}^{n_1} R_i,$$

kde daná suma prislúcha súčtu poradí pre prvý NV

Testy na porovnanie dvoch kriviek prežívania
Siegel-Tukey test

Stredná hodnota a rozptyl S_{ST} (resp. S_{ST}^{alt}):

$$E_0[S_{ST}] = \frac{n_1(n_1+n_2+1)}{2}$$

$$Var_0[S_{ST}] = \frac{n_1 n_2(n_1+n_2+1)}{12}$$

Siegel-Tukey test

Ak $n_1, n_2 \geq 10$

$$Z_{ST} = \frac{S_{ST} - E_0[S_{ST}]}{\sqrt{Var_0[S_{ST}]}} \sim N(0,1)$$

Testy na porovnanie dvoch kriviek prežívania
Levene test

Podstata Leveneho alternatívy ST testu (Levene testu) je nasledovná:

- odchýlky $D_X = |X - \mu_X|$ a $D_Y = |Y - \mu_Y|$
- odchýlky $\{d_i = |x_i - \overline{x}|\}_{i=1}^{n_1}$ a $\{d_j = |y_j - \overline{y}|\}_{j=1}^{n_2}$
- $d_{(1)} < d_{(2)} < ... < d_{(n)}, n = n_1 + n_2$

Levene štatistika

$$S_L = S_{ST}^{alt} = \sum_{i=1}^{n_1} R_{diff,(i)},$$

kde $R_{diff,(i)}$ predstavujú poradia odchýlok od priemeru pre prvý NV

Stredná hodnota a rozptyl S_{ST}^{alt}:

$$E_0\left[S_{ST}\right] = E_0\left[S_{ST}^{alt}\right] = \frac{n_1\left(n_1+n_2+1\right)}{2}$$

$$Var_0\left[S_{ST}\right] = Var_0\left[S_{ST}^{alt}\right] = \frac{n_1 n_2\left(n_1+n_2+1\right)}{12}$$

Levene test

Ak $n_1, n_2 \geq 10$

$$Z_L = Z_{SL}^{alt} = \frac{S_{ST}^{alt} - E_0\left[S_{ST}^{alt}\right]}{\sqrt{Var_0^{alt}\left[S_{ST}\right]}} \sim N(0,1)$$

Example

Nech $t_{ij}, i = 1, ..., n_j, j = 1, 2$ sú časy do zlyhania (úmrtia) od diagnostiky nádoru pľúc v mesiacoch, kde $j = 1$ predstavuje I. typ terapie a $j = 2$ zasa II. typ terapie, nech $\psi_{ij} = 0$ ak $j = 1$ a $\psi_{ij} = 1$ ak $j = 2$ (pozri tab.). Otestujete $H_0 : S_1(t) = S_2(t)$, alternatíva $H_1 : S_1(t) \neq S_2(t)$. Použite aj $S_{MW}, S_{ST}, S_{ST}^{alt}$. Vždy presne naformulujte H_1.

t_{ij}	52	240	19	53	15	43	340	133	111	231	378	49
ψ_{ij}	0	1	1	0	0	1	1	0	0	1	0	0

t_{ij}	52	240	19	53	15	43	340	133	111	231	378	49
ψ_{ij}	0	1	1	0	0	1	1	0	0	1	0	0

$t_{(i)}$	15	19	43	49	52	53	111	133	231	240	340	378
ψ_{ij}	0	1	1	0	0	0	0	0	1	1	1	0
$R_i^{(1)}$	1	-	-	4	5	6	7	8	-	-	-	12
$R_i^{(2)}$	-	2	3	-	-	-	-	-	9	10	11	-

Wilcoxon test

$W_{X_2} = S_W = \sum_{i=1}^{5} R_i^{(2)} = 35$

$E_0\left[S_W\right] = \frac{5(7+5+1)}{2}$

$Var_0\left[S_W\right] = \frac{7\times 5(7+5+1)}{12}$

$Z_W = (35 - 32.5)/6.157651 = 0.405999$, p-hodnota=0.6847

Mann-Whitney test

$S_{MW} = n_1 n_2 - \sum R_i^{(2)} + n_1(n_1+1)/2 = 20$

$E_0[S_{MW}] = n_1 n_2/2 = 17.5$,

$Var_0[S_{MW}] = n_1 n_2(n+1)/12 = 37.91667$

$Z_{ST} = (20 - 17.5)/37.91667 = 0.405999$, p-hodnota=0.6847

Siegel-Tukey test

t_{ij}	52	240	19	53	15	43	340	133	111	231	378	49
ψ_{ij}	0	1	1	0	0	1	1	0	0	1	0	0
$R_i^{(1)}$	9	-	-	11	1	-	-	10	12	-	2	7
$R_i^{(2)}$	-	6	3	-	-	5	4	-	-	8	-	-

$S_{ST} = \sum_{i=1}^{5} R_i^{(2)} = 26$

$E_0\left[S_{ST}\right] = \frac{5(7+5+1)}{2}$, $Var_0\left[S_W\right] = \frac{7\times 5(7+5+1)}{12}$

$Z_{ST} = (26 - 32.5)/6.157651 = -3.166792$, p-hodnota=0.2912

Testy na porovnanie kriviek prežívania
Prehľad testov

Testované hypotézy

- **nulovná hypotéza** H_0 : $S_i(t) = S_j(t) = S(t)$
- **alternatíva hypotéza** H_1 :
  - $S_i(t) \neq S_j(t)$ pre aspoň jedno i, j (KW test)
  - $S_i(t) \overset{st}{\prec} S_j(t)$ (J,C,L testy)
  - $S_i(t) \overset{st}{\succ} S_j(t)$ (J,C,L testy)

  pre $\forall t$, $i < j$, $i, j = 1, 2, ..., k$
  k je počet porovnávaných kriviek prežívania
  $S(t)$ je funkcia prežívania
  $\overset{st}{\prec}$ a $\overset{st}{\succ}$ stochasticky menší, resp. stochasticky väčší

Testy na porovnanie viacerých kriviek prežívania
Kruskall-Wallis test

Označenia

- n_i je počet pozorovaní v i-tom NV, $i = 1, 2, ..., k$
- $n = \sum_{i=1}^{k} n_i$
- $R_i = \sum_{j=1}^{n_i} R_{ij}$, $R = \sum_{i=1}^{k} R_i$, $\overline{R}_i = R_i / n_i$,
  $\overline{R} = R/n = (n+1)/2$

Kruskall-Wallisova testovacia štatistika

$$\begin{aligned} S_{KW} &= \frac{12}{n(n+1)} \sum_{i=1}^{k} n_i \left(\frac{R_i}{n_i} - \frac{n+1}{2} \right)^2 \\ &= \frac{12}{n(n+1)} \sum_{i=1}^{k} \frac{R_i^2}{n_i} - 3(n+1) \\ &= \frac{1}{Var[R]} \left(\sum_{i=1}^{k} \frac{R_i^2}{n_i} - \frac{n(n+1)^2}{4} \right) \sim \chi^2_{k-1} \end{aligned}$$

Testy na porovnanie viacerých kriviek prežívania
Kruskall-Wallisov test

Rozptyl S_{KW} :

$$Var[R] = \frac{1}{n-1} \sum_{i=1}^{k} \sum_{j=1}^{n_i} \left(R_{ij} - \frac{n+1}{2} \right)^2$$

$$\begin{aligned} Var[R|\mathbf{t}] &= \frac{1}{n-1} \sum_{i=1}^{k} \sum_{j=1}^{n_i} \left(R_{ij|\mathbf{t}} - \frac{n+1}{2} \right)^2 \\ &= \frac{n(n+1)}{12} \left[1 - \frac{1}{n(n^2-1)} \sum_{j=1}^{L} t_j \left(t_j^2 - 1 \right) \right] \end{aligned}$$

Kruskall-Wallisov test

$$\widetilde{S}_{KW} = \frac{1}{Var[R|\mathbf{t}]} \sum_{i=1}^{k} n_i \left(\frac{R_i}{n_i} - \frac{n+1}{2} \right)^2 \sim \chi^2_{k-1}$$

Testy na porovnanie viacerých kriviek prežívania
Jonckheere test

Označenia

- $i < j$, teda $i = 1, 2, ..., k-1$; $j = 1 + i, ..., k$, ďalej
  $\alpha_i = 1, 2, ..., n_i$, $\alpha_j = 1, 2, ..., n_j$
- nech S_{MW}^{ij} je Mann-Whitney štatistika porovnávajúca i-ty a j-ty výber

$$S_{MW}^{ij} = \# \left(x_{i\alpha_i}, x_{j\alpha_j} \right), \text{ kde } x_{i\alpha_i} < x_{j\alpha_j}$$

Jonckheere štatistika

$$S_J = \sum_{i<j} S_{MW}^{ij} = \sum_{i=1}^{k-1} \sum_{j=1+i}^{k} S_{MW}^{ij}$$

Stredná hodnota a rozptyl S_J :

$$E_0\left[S_J\right] = \frac{n^2 - \sum n_i^2}{4}$$

$$Var_0\left[S_J\right] = \frac{n^2\left(2n+3\right) - \sum n_i^2\left(2n_i+3\right)}{72}$$

Jonckheere test

$$Z_J = \frac{S_J - E_0\left[S_J\right]}{\sqrt{Var_0\left[S_J\right]}} \sim N\left(0,1\right)$$

Alternatívna podoba Jonckheere štatistiky

$$\widetilde{S}_J = 2\sum_{i=1}^{k-1}\sum_{j=1+i}^{k} S_{MW}^{ij} - \sum_{i=1}^{k-1}\sum_{j=1+i}^{k} n_i n_j,$$

kde $\sum_{i=1}^{k-1}\sum_{j=1+i}^{k} n_i n_j = \max_{\forall S} S_J$

Stredná hodnota a rozptyl $\widetilde{S}_J$:

$$E[\widetilde{S}_J] = 0,\ Var_0\left[\widetilde{S}_J\right] = \frac{n^2\left(2n+3\right) - \sum n_i^2\left(2n_i+3\right)}{18}$$

Alternatívna podoba Jonckheere testu

$$\widetilde{Z}_J = \frac{\widetilde{S}_J - E_0\left[\widetilde{S}_J\right]}{\sqrt{Var_0\left[\widetilde{S}_J\right]}} \sim N\left(0,1\right)$$

Označenia

- nech $\left(X_1, Y_1\right)^T, \ldots, \left(X_n, Y_n\right)^T$ NV z dvojrozmerného rozdelenia
- realizácie $\left(x_i, y_i\right)^T, i = 1, 2, \ldots, n$
- dvojicu jednotiek s indexami i a j, $\left(x_i, y_i\right)$ a $\left(x_j, y_j\right)$, nazveme
  - *konkordantná* (usporiadaná) pokiaľ platí $x_i < x_j \wedge y_i < y_j$ alebo $x_i > x_j \wedge y_i > y_j$
  - *diskordantná* (neusporiadaná) pokiaľ platí $x_i < x_j \wedge y_i > y_j$ alebo $x_i < x_j \wedge y_i > y_j$
  - ak platí $x_i = x_j$ alebo $y_i = y_j$, nejde ani o konkordantný ani o diskordantný vzťah
- $C + D \leq n\left(n-1\right)$, C je počet konkordantných dvojíc, D počet diskonkordantných dvojíc medzi $\left(x_1, y_1\right), \ldots, \left(x_n, y_n\right)$

Kendallov korelačný koeficient

$$\tau = \tfrac{1}{n(n-1)}\sum_{i=1}^{n}\sum_{j=1}^{n} sign\left(x_i - x_j\right) sign\left(y_i - y_j\right),$$

čo je identické s

$$\widetilde{\tau} = \tfrac{2}{n(n-1)}\sum_{i=1}^{n-1}\sum_{j=i+1}^{n} sign\left(x_i - x_j\right) sign\left(y_i - y_j\right),$$

kde

$$sign(x_i - x_j) = \begin{cases} 1 & \text{ak } x_i > x_j \\ -1 & \text{ak } x_i < x_j \\ 0 & \text{ak } x_i = x_j \end{cases}$$

$$sign(y_i - y_j) = \begin{cases} 1 & \text{ak } y_i > y_j \\ -1 & \text{ak } y_i < y_j \\ 0 & \text{ak } y_i = y_j \end{cases}$$

Poradovú alternatíva Kendallovho korelačného koeficientu

- nech $R_1, \ldots, R_n$ sú poradia veličín $x_1, \ldots, x_n$
- nech $Q_1, \ldots, Q_n$ sú poradia veličín $y_1, \ldots, y_n$

Potom platí

$$\tau = \frac{1}{n(n-1)} \sum_{i=1}^{n} \sum_{j=1}^{n} sign\left(R_i - R_j\right) sign\left(Q_i - Q_j\right),$$

čo je identické s

$$\widetilde{\tau} = \frac{2}{n(n-1)} \sum_{i=1}^{n-1} \sum_{j=i+1}^{n} sign\left(R_i - R_j\right) sign\left(Q_i - Q_j\right)$$

Platí

$$\widetilde{\tau} \in \langle -1, 1\rangle, E[\widetilde{\tau}] = 0, Var[\widetilde{\tau}] = \frac{2(2n+5)}{9n(n-1)}$$

a

$$Z_{\widetilde{\tau}} = \frac{\widetilde{\tau}}{\sqrt{Var[\widetilde{\tau}]}} \sim N(0,1)$$

Vzťah Kendallovho a Pearsonovho korelačného koeficientu
Ak $(X, Y) \sim N_2(\mu, \Sigma)$ a $\rho_{X,Y}$, potom $\tau = \frac{2}{\pi}\arcsin(\rho_{X,Y})$, kde arcsin nadobúda hodnoty z $\langle -\frac{\pi}{2}, \frac{\pi}{2}\rangle$

Vzťah Kendallovho korelačného koeficientu a Jonckheere štatistiky

$$\tau = \frac{\widetilde{S}_J}{\sum_{i=1}^{k-1}\sum_{j=1+i}^{k} n_i n_j}, \tau \in \langle -1, 1\rangle,$$

kde τ nazývame *zovšeobecnený Kendallov korelačný koeficient*

Example

Majme pacientov s akútnou myeloidnou leukémiou (AML) a v rámci nich skupinu AG-pozitívnych (výskyt určitých špecifických indikátorov choroby v kostnej dreni). Pre chorobu je charakteristické, že s počtom bielych krviniek (white blood cells counts, WBC) vzrastná závažnosť choroby. Nech $t_i, i = 1, 2, \ldots, 17$ sú časy do zlyhania v týždňoch prislúchajúce zoradeným WBC (pozri tab.). Vypočítajte τ, $\widetilde{\tau}$ a R_S. Otestujte nezávislosť medzi počtom bielych krviniek a časmi do zlyhania.

WBC	t_i	C_{ij}	D_{ij}
750	156	0	16
2300	65	5	9
2600	134	1	13
4300	100	3	10
5400	39	5	7
6000	16	7	4
7000	143	0	10
9400	56	3	6
10000	121	0	8
10500	108	0	7
17000	4	4	2
32000	26	1	4
35000	22	1	3
52000	5	1	2
100000	1	1	0
100000	1	1	0
100000	65	0	0

$C_{ij} = \#(\uparrow t_i, \uparrow WBC_i)$ pod i
$C = \sum C_{ij} = 33$
$D_{ij} = \#(\downarrow t_i, \uparrow WBC_i)$ pod i
$D = \sum D_{ij} = 101$
$\frac{n(n-1)}{2} = \frac{17\times 16}{2}$
$\widetilde{\tau} = \frac{C-D}{\frac{n(n-1)}{2}} = -0.5$
$Var[\widetilde{\tau}] = \frac{2(2\times 17+5)}{9\times 17(17-1)} = 0.032$
$Z_{\widetilde{\tau}} = -0.5/\sqrt{0.032} = -2.801$
p-hodnota=0.002

Označenia

- nech R_{ij} je poradie ij-teho pozorovania v združenom NV
- nech z_{ij} je *skóre* prislúchajúce NV, do ktorého ij-te pozorovanie patrí
- $n = \sum_{j=1}^{k} n_j$

Cuzickova štatistika

$$S_C = \sum_{i=1}^{n_i} \sum_{j=1}^{k} z_{ij} R_{ij},$$

Stredná hodnota

$$E_0\left[S_C\right] = \left(\sum_{i=1}^{n} i\right) E\left[Z\right] = \frac{1}{2} n\left(n+1\right) E\left[Z\right],$$

kde $E\left[Z\right] = \sum_{j=1}^{k} z_j p_j$, k je počet skupín, $z_{ij} = z_j = j$, $p_j = n_j/n$

Rozptyl

$$Var\left[S_C\right] = \left[\frac{n^2\left(n+1\right)}{12}\right] Var\left[Z\right],$$

kde $Var\left[Z\right] = \sum_{j=1}^{k} z_j^2 p_j - \left(E\left[Z\right]\right)^2$

Cuzickov test

$$Z_C = \frac{S_C - E_0\left[S_C\right]}{\sqrt{Var_0\left[S_C\right]}} \sim N\left(0,1\right)$$

Označenia

- nech $\left(X_1, Y_1\right)^T, ..., \left(X_n, Y_n\right)^T$ je výber z dvojrozmerného rozdelenia
- nech $R_1, ..., R_n$ sú poradia veličín $X_1, ..., X_n$
- nech $Q_1, ..., Q_n$ sú poradia veličín $Y_1, ..., Y_n$

Spearmanova štatistika

$$S_N = \sum_{i=1}^{n} R_i Q_i$$

Stredná hodnota

$$E\left[S_N\right] = n\left(\frac{n+1}{2}\right)^2$$

Rozptyl

$$Var\left[S_N\right] = \frac{1}{n-1}\left(\frac{n(n^2-1)}{12}\right)^2$$

Spearmanov test

$$\sqrt{n-1} R_S \sim N(0,1),$$

kde $R_S = \frac{1}{\sqrt{(n-1) Var[S_N]}}\left(S_N - E\left[S_N\right]\right)$, $E\left[R_S\right] = 0$, $Var\left[R_S\right] = \frac{1}{n-1}$

Testy na porovnanie viacerých kriviek prežívania
Zovšeobecnený Spearmanov korelačný koeficient

Vzťah Spearmanovho a Pearsonovho korelačného koeficientu
Ak $(X_1, Y_1)^T, \ldots, (X_n, Y_n)^T$ je výber z dvojrozmerného normálneho rozdelenia s korelačným koeficientom $\rho_{X,Y}$, potom platí

$$\rho_{X,Y} = 2\sin\left(\frac{\pi}{6}\right) R_S$$

Vzťah Spearmanovho korelačného koeficientu a Cuzickovej štatistiky
Cuzickova štatistika S_C je rovná Spearmanovej štatistike S_N, kde jedna premenná predstavuje zoradenú (ordinálnu) premennú a druhá spojitú premennú

Testy na porovnanie viacerých kriviek prežívania
Le test

Označenia

- n_i je rozsah i-teho NV
- $L_i = \sum_{j<i} n_j = \#$ pozorovaní vo všetkých výberoch naľavo od i-teho výberu, $L_1 = 0$
- $M_i = \sum_{j>i} n_j = \#$ pozorovaní vo všetkých výberoch napravo od i-teho výberu, $M_k = 0$
- $L_i - M_i \in \langle -n, n\rangle$
- $\overline{R}_i$ je priemerné poradie pre i-ty výber

Le štatistika

$$S_L = \sum_{i=1}^{k} n_i \left(L_i - M_i\right) \overline{R}_i$$

Testy na porovnanie viacerých kriviek prežívania
Le test

Stredná hodnota

$$E\left[S_L\right] = 0$$

Rozptyl

$$Var\left[S_L\right] = \frac{n\left(n+1\right)}{12} \sum_{i=1}^{k} n_i \left(L_i - M_i\right)^2$$

Le test

$$Z_L = \frac{S_L - E_0\left[S_L\right]}{\sqrt{Var_0\left[S_L\right]}} \sim N\left(0, 1\right)$$

Testy na porovnanie viacerých kriviek prežívania
Zovšeobecnenia

Test odklonu od trendu

$$S_{KW} - \frac{S_L^2}{Var\left[S_L\right]} \sim \chi^2_{k-2}$$

Všeobecný tvar testovacej štatistiky

$$S_A = \sum_{i=1}^{k} n_i s_i r_i,$$

kde n_i sú rozsahy jednotlivých NV, s_i skóre prislúchajúce jednotlivým NV a r_i sú priemerné charakeristiky polohy prislúchajúce jednotlivým NV
Potom

$$\frac{\left(S_A - E_0[S_A]\right)^2}{Var_0\left[S_A\right]} \sim \chi^2_1$$

Example (pokrač.)

Nech $t_{ij}, i = 1, ..., n_j, j = 1, 2$ sú časy do zlyhania (úmrtia) od diagnostiky nádoru pľúc v mesiacoch, kde $j = 1$ predstavuje I. typ terapie a $j = 2$ zasa II. typ terapie, nech $\psi_{ij} = 0$ ak $j = 1$ a $\psi_{ij} = 1$ ak $j = 2$ (pozri tab.). Otestujte $H_0 : S_1(t) = S_2(t)$, alternatíva $H_1 : S_1(t) \neq S_2(t)$. Použite aj S_{KW}, S_J, S_C. Vždy presne naformulujte H_1.

t_{ij}	52	240	19	53	15	43	340	133	111	231	378	49
ψ_{ij}	0	1	1	0	0	1	1	0	0	1	0	0

$S_{KW} = S_W$
$S_J = S_{MW}$
$S_{MW} = S_C$

Example (pokrač.)

Majme pacientov s akútnou myeloidnou leukémiou (AML) a v rámci nich skupinu AG-pozitívnych (výskyt určitých špecifických indikátorov choroby v kostnej dreni). Pre chorobu je charakteristické, že s počtom bielych krviniek (white blood cells counts, WBC) vzrastná závažnosť choroby. Nech $t_i, i = 1, 2, ..., 17$ sú časy do zlyhania v týždňoch (pozri tab.). Otestujte $H_0 : S_1(t) = S_2(t) = S_3(t)$, alternatíva a) $H_1 : S_i(t) \neq S_j(t), i < j; i, j = 1, 2, 3$, b) $S_1(t) \overset{st}{\succ} S_2(t) \overset{st}{\succ} S_3(t)$, c) $S_1(t) \overset{st}{\prec} S_2(t) \overset{st}{\prec} S_3(t)$.

Rozdeľme AG-pozitívnych pacientov do troch skupín nasledovne

- Skupina 1: WBC ≥ 100000, $n_1 = 3$, (1, 1, 65)
- Skupina 2: WBC $\in \langle 10000, 100000)$, $n_2 = 6$, (108, 121, 4, 26, 22, 5),
- Skupina 3: WBC < 10000, $n_3 = 8$, (65, 156, 100, 134, 16, 39, 143, 56)

sk.1	1	1						
sk.2			4	5		22	26	
sk.3					16			39
poradie	1.5	1.5	3	4	5	6	7	8

sk.1		65						
sk.2				108	121			
sk.3	56	65	100			134	143	156
poradie	9	10.5	12	13	14	15	16	17

$\overline{R}_1 = 4.50$, $\overline{R}_2 = 7.8\overline{33}$, $\overline{R}_3 = 11.5625$

$S_{KW} = \frac{12}{n(n+1)} \sum_{i=1}^{k} \frac{R_i^2}{n_i} - 3(n+1) = \frac{12}{17 \times 18} \left[3 \times 4.5^2 + 6 \times 7.8\overline{33}^2 + 8 \times 11.5625^2 \right] - 3 \times 18 =$ 4.762662, p-hodnota$= 0.0924$

$S_L = \sum_{i=1}^{3} n_i (L_i - M_i) \overline{R}_i =$
$3 \times (0-14) \times 4.5 + 6 \times (3-8) \times 7.8\overline{33} + 8 \times (9-0) \times 11.5625 = 408.5$

$Var[S_L] = \frac{n(n+1)}{12} \sum_{i=1}^{k} n_i (L_i - M_i)^2 = \frac{17(17+1)}{12} \left[3 \times (0-14)^2 + 6 \times (3-8)^2 + 8 \times (9-0)^2 \right] = 187.9973^2$

$Z_L = 408.5/187.9973 = 2.172903$, p-hodnota=0.0298

$S_{KW} - (Z_L)^2 = 4.762662 - 2.172903^2 = 0.0412$, p-hodnota=0.8392

Formulácie sčítacím procesom

- (X_i, δ_i) nahradíme $(N_i(t), Y_i(t))$, kde $N_i(t)$ je počet pozorovaných udalostí v intervale $\langle 0, t\rangle$ v jednotke i,

$$Y_i(t) = \begin{cases} 1 & \text{jednotka } i \text{ je v riziku v čase } t \\ 0 & \text{inak} \end{cases}$$

- $Y_i(t) = I(\{T_i \geq t\})$ a $N_i(t) = I(\{T_i \leq t,\ \delta(x) = 1\})$
- agregovaný proces $\overline{Y}(t) = \sum_i Y_i(t)$, $\overline{N}(t) = \sum_i N_i(t)$, $d\overline{N}(t) = \Delta\overline{N}(t) = \overline{N}(t) - \overline{N}(t^-)$, kde $\overline{N}(t)$ je suma udalostí do času t vrátane, $\overline{Y}(t)$ je počet jednotiek v riziku v čase t

Testovacia štatistika na porovnanie dvoch kriviek prežívania

$$T(W,t) = \int_0^t W(s) \frac{\overline{Y}_1(s)\overline{Y}_2(s)}{\overline{Y}_1(s)+\overline{Y}_2(s)} \left(\frac{d\overline{N}_1(s)}{\overline{Y}_1(s)} - \frac{d\overline{N}_2(s)}{\overline{Y}_2(s)} \right) ds,$$

kde $W(s)$ je funkcia váh a $s \geq 0$

- **stredná hodnota** $E_0[T(W,t)] = 0$
- **rozptyl**

$$\begin{aligned} Var_0[T(W,t)] &= \sum_{i=1}^{2} \int_0^t \frac{W^2(s)}{\overline{Y}_i(s)} \left(\frac{\overline{Y}_1(s)\overline{Y}_2(s)}{\overline{Y}_1(s)+\overline{Y}_2(s)} \right)^2 \\ &\times \left(1 - \frac{\Delta\overline{N}_1(s)+\Delta\overline{N}_2(s)-1}{\overline{Y}_1(s)+\overline{Y}_1(s)-1} \right) \\ &\times \left(\frac{\Delta\overline{N}_1(s)+\Delta\overline{N}_2(s)}{\overline{Y}_1(s)+\overline{Y}_1(s)} \right) ds \end{aligned}$$

Potom asymptoticky

$$\frac{T(W,t) - E_0[T(W,t)]}{\sqrt{Var_0[T(W,t)]}} \sim N(0,1)$$

Tarone a Ware (1977) trieda váh

1. konštantný rozdiel v **logitovej** škále $f(p) = \ln\frac{p}{1-p}$, potom váhy $W(t) = 1$
2. konštantný rozdiel v **aritmetickej** škále: $f(p) = p$, potom váhy $W(t) = (\frac{1/\overline{Y}(t)}{1-1/\overline{Y}(t)})^{-1} = \overline{Y}^2(t)/(\overline{Y}(t)-1) \approx \overline{Y}(t)$
3. konštantný rozdiel v **arcsin** škále: $f(p) = \arcsin\sqrt{p}$, potom sú váhy rovné $W(t) = \frac{\overline{Y}(t)}{\sqrt{\overline{Y}(t)-1}} \approx \sqrt{\overline{Y}(t)}$ kde $p_t = 1/\overline{Y}(t)$ a $\overline{Y}(t)$ počet osôb v riziku v združenom výbere v čase t

Vo všeobecnosti môžeme váhy zapísať ako $W(t) = g(\overline{Y}(t)/n)$

Harrington a Fleming (1982) trieda váh $W(t) = \widehat{S}^{\rho}(t), \rho \geq 0$

1. $\rho = 0$, a teda $W(t) = \widehat{S}^0(t) = 1$ (**Cox-Mantel test** alebo **log-rank test**; Cox, 1972; Mantel, 1966)
2. $\rho = 1$, a teda $W(t) = \widehat{S}^1(t) = \widehat{S}(t)$ (**Gehan-Wilcoxon test** alebo **Peto-Peto-Wilcoxon test**, Gehan, 1965; Peto a Peto, 1972)

Formálna formulácia
Testovacia štatistika na porovnanie dvoch kriviek prežívania

$$T(W,t) = \sum_{j=0}^{t} W_j \left(d_{1j} - d_j \frac{n_{1j}}{n_k} \right),$$

potom

- **stredná hodnota** $E_0[T(W,t)] = 0$
- **rozptyl**

$$Var_0[T(W,t)] = \sum_{j=0}^{t} W_j^2 \frac{n_{1j}}{n_j} \left(1 - \frac{n_{1j}}{n_j}\right) \frac{d_j(n_j - d_j)}{n_j - 1}$$

Označenia

- majme dva náhodné výbery s rozsahmi n_1 a n_2
- prvý výber má r_1 cenzúr a $n_1 - r_1$ zlyhaní
- druhý výber r_2 cenzúr a $n_2 - r_2$ zlyhaní
- realizácie

$$\underbrace{x_{j1}^{(c)}, x_{j2}^{(c)}, \ldots, x_{jr_j}^{(c)}}_{\text{cenzúry}} \underbrace{x_{jr_j+1}, x_{jr_j+2}, \ldots, x_{jn_j}}_{\text{zlyhania}}, j = 1, 2$$

Testovacia štatistika $S_W^{(c)} = \sum_{i,j} U_{ij}$, kde

$$U_{ij} = \begin{cases} -1, & \text{ak } x_{1i} < x_{2j} \vee x_{1i} \leq x_{2j}^{(c)} \\ 0, & \text{ak } x_{1i} = x_{2j} \vee x_{1i}^{(c)} = x_{2j}^{(c)} \vee x_{1i}^{(c)} < x_{2j} \vee x_{1i} > x_{2j}^{(c)} \\ +1, & \text{ak } x_{1i} > x_{2j} \vee x_{1i}^{(c)} \geq x_{2j} \end{cases},$$

kde sumujeme cez všetkých $n_1 n_2$ porovnávaní

Ak nemáme prítomné cenzúry, $S_W^{(c)}$ sa redukuje na **Wilcoxonovu štatistiku** S_W, **Mann-Whitneho štatistiku** S_{MW} a **Kendallovo** τ nasledovne

$$S_W^{(c)} = n_2(n_1 + n_2 + 1) - 2S_W = 2S_{MW} - n_1 n_2 = \tau,$$

kde S_W je suma poradí druhého výberu v združenom výbere, $S_{MW} = \#(x_{1i}, x_{2j})$, $x_{1i} < x_{2j}$ a posledná rovnosť platí aj v prítomnosti zhôd
$S_W^{(c)}$ je možné zjednodušit ak všetky cenzúry nastali v čase t_n (Halperin, 1960), teda

$$S_W^{(c)} = 2S^{(z)} + r_1 r_2 - n_1 n_2,$$

kde $S^{(z)} = S_{MW}^{(z)} - r_1(n_2 - r_2)$, $S_{MW}^{(z)}$ je Mann-Whitney štatistika počítaná len na základe $(n_1 - r_1) + (n_2 - r_2)$ zlyhaní

Testy na porovnanie dvoch kriviek prežívania
Zovšeobecnený Wilcoxon test

Za platnosti H_0 platí

- **stredná hodnota** $E_0[S_W^{(c)}] = 0$
- **rozptyl**

$$Var_0[S_W^{(c)}] = \frac{n_1 n_2}{n(n-1)} \left\{ \sum_{j=1}^{L} d_j D_{j-1}(D_{j-1}+1) + \sum_{j=1}^{L} l_j D_j (D_j + 1) + \sum_{j=1}^{L} \left(d_j (n - D_j - L_{j-1})(n - 3D_{j-1} - d_i - L_{j-1} - 1) \right) \right\},$$

kde $n_1 + n_2 = n, D_i = \sum_{j=1}^{i} d_j, D_0 = 0, L_i = \sum_{j=1}^{i} l_j, L_0 = 0$, d_j je počet necenzúrovaných pozorovaní (zlyhaní) s poradím j (R_j) v združenom výbere zlyhaní, l_j je počet cenzúr z intervalu (R_j, R_{j+1})

Testy na porovnanie dvoch kriviek prežívania
Zovšeobecnený Wilcoxon test

Ak **nemáme žiadne zhody**, $d_1 = ... = d_L = 1$, ako aj žiadne cenzúry, $l_1 = ... = l_L = 0$ ($L = n$), potom

$$Var_0[S_W^{(c)}] = \frac{1}{3} n_1 n_2 (n+1)$$

Ak **nemáme zhody a všetky cenzúry sa objavili po** $L = (n_1 - r_1) + (n_2 - r_2)$ **zlyhaniach**, teda $d_1 = ... = d_L = 1, l_1 = ... = l_{L-1} = 0, l_L = r_1 + r_2$.

$$Var_0[S_W^{(c)}] = \frac{n_1 n_2 (n - r_1 - r_2)}{n(n-1)} \left(n(r_1 + r_2) + \frac{1}{3} \left((n - r_1 - r_2)^2 - 1 \right) \right)$$

Ak **máme len zlyhania, ale vyskytujú sa zhody**, dostaneme (Hemelrijk, 1952)

$$Var_0[S_W^{(c)}] = Var_0[S_{MW}|\mathbf{t}] = Var_0\left[S_{MW}\right] - \frac{n_1 n_2 \sum_j t_j \left(t_j^2 - 1\right)}{12\left(n_1 + n_2\right)\left(n_1 + n_2 - 1\right)}$$

Testy na porovnanie dvoch kriviek prežívania
Zovšeobecnený Wilcoxon test vs. kontingenčné tabuľky

Majme špeciálny prípad, kde

- $d_1 = d, l_1 = l, d_j = l_j = 0$ pre $i \neq 0$
- pozorovania usporiadajme do **kontingenčnej tabuľky (KT)** 2×2 s fixovanými marginálnymi početnosťami ako výsledok náhodného výberu z **hypergeometrického rozdelenia**
- následne sa testovacia štatistika $S_W^{(c)}$ redukuje na **rozdiel súčinov diagonálnych a mimodiagonálnych prvkov**, čo je v úzkom vzťahu ku **pomeru šancí**
- **rozptyl** $Var_0[S_W^{(c)}] = \frac{l d n_1 n_2}{n_1 + n_2 - 1}$

Testy na porovnanie dvoch a viac kriviek prežívania
Kontingenčné tabuľky

KT 2×2

	y_1	y_2	$\sum$
x_1	a	b	$n_{1\cdot}$
x_2	c	d	$n_{2\cdot}$
$\sum$	$n_{\cdot 1}$	$n_{\cdot 2}$	1

početnosti $n_{j\cdot}, n_{\cdot j}, j = 1, 2$ sa nazývajú marginálne početnosti a sú v tomto prípade fixované

χ^2 **test nezávislosti** (alebo **homogenity**) pre KT 2×2

$$\chi^2 = \left(\frac{a - E_0[A]}{\sqrt{Var_0[A]}} \right)^2 \sim \chi^2_{df}, df = 1,$$

kde a je početnosť v prvej bunke KT

Testy na porovnanie dvoch a viac kriviek prežívania
Kontingenčné tabuľky

Kombinovanie L jednoduchých KT (Gart, 1970; Cox, 1972) v L časoch zlyhania do **mnohorozmernej (L-rozmernej) KT**

- pre **dvojvýberový prípad** je KT $(2 \times 2) \times L$
- pre k**-rozmerný prípad** je KT $(2 \times k) \times L$

Použitý χ^2 test porovnania nezávislých kriviek prežívania bude potom formálne identický s **Birch-Armitage štatistikou asociácie týchto KT** (Mantel, 1966; Birch, 1965; Armitage, 1966)

χ^2 test pre kombináciu L KT $2 \times k$ (Mantel a Haenszel, 1959)

$$\chi^2 = \left(\frac{\sum_{i=1}^{L} (a_i - E_0[A_i])}{\sqrt{\sum_{i=1}^{L} Var_0[A_i]}} \right)^2 \sim \chi^2_{df}, df = k - 1$$

Testy na porovnanie dvoch kriviek prežívania
Prehľad testov

Pre každé $t_{(i)}$, $1 \leq i \leq I$, môžeme dáta zapísať do KT 2×2

výber/status	zlyhanie v $t_{(i)}$	nažive v $t_{(i)}$	spolu v $t_{(i)}$
1	d_{1i}	a_{1i}	n_{1i}
2	d_{2i}	a_{2i}	n_{2i}
spolu	d_i	a_i	n_i

- $n_{1i} = \#$ subjektov v prvom NV, ktorí boli v riziku tesne pred časom $t_{(i)}$, $n_{2i} = \#$ subjektov v druhom NV, ktorí boli v riziku tesne pred časom $t_{(i)}$, $n_i = n_{1i} + n_{2i}$
- $d_{1i} = \#$ zlyhaní z prvého NV, $d_{2i} = \#$ zlyhaní z druhého NV, $d_i = d_{1i} + d_{2i}$
- $a_i = n_i - d_i = a_{1i} + a_{2i} = \#$ subjektov, ktorí ostali nažive v čase $t_{(i)}$
- $\#$ zlyhaní do času $t_{(i)}$ vrátane $d = \sum_{j: t_j \leq t_{(i)}} d_j$

Testy na porovnanie dvoch kriviek prežívania
Prehľad testov

Testované hypotézy

$$H_0 : \lambda_1(t) = \lambda_2(t), H_1 : \lambda_1(t) = \theta\lambda_2(t),$$

$$H_0 : S_1(t) = S_2(t), H_1 : S_1(t) = [S_2(t)]^\theta$$

kde

- $\lambda(t)$ je riziko v čase t
- θ neznáma konštanta proporcionality rizík

Ak $\theta < 1$, liečba 1 je efektívnejšia ako liečba 2, naopak v prípade $\theta > 1$

Testy na porovnanie dvoch kriviek prežívania
Prehľad testov

- marginálne početnosti v tab., n_{1i}, n_{2i} a d_i sú náhodné premenné závislé iba na minulosti pred časom $t_{(i)}$
- Mantel a Haenzel (1959): **rozdelenie pozorovaní (realizácií) v bunkách KT podmienené pozorovanými marginálnymi početnosťami** $(d_i, a_i, n_{1i}, n_{2i})$ za platnosti H_0
- to implikuje **rozdelenie iba jednej bunky**, d_{1i}, pretože ostatné početnosti sú ľahko odvoditeľné od marginálnych
- za platnosti nulovej hypotézy, H_0, rozdelenie d_{1i} je *hypergeometrické*, teda

$$\Pr(d_{1i}) = \frac{\binom{n_{1i}}{d_{1i}}\binom{n_{2i}}{d_i - d_{1i}}}{\binom{n_i}{d_i}}$$

- v tejto forme H_0 o rovnosti kriviek prežívania implikuje **nezávislosť výberu a statusu (nažive alebo zlyhanie)**

Za platnosti H_0

- **očakávaná (stredná) hodnota** $E_0\left[d_{1i}\right] = n_{1i}\frac{d_i}{n_i}$
- **rozptyl**

$$Var_0\left[d_{1i}\right] = \left[n_{1i}\frac{d_i}{n_i}\left(1-\frac{d_i}{n_i}\right)\right]\left(\frac{n_i-n_{1i}}{n_i-1}\right) = \frac{n_{1i}n_{2i}a_i d_i}{n_i^2\left(n_i-1\right)}$$

Informáciu o KT v čase $t_{(i)}$ nám dá nasledovný vzťah

$$\chi_i^2 = \frac{\left[d_{1i}-E_0\left[d_{1i}\right]\right]^2}{Var_0\left[d_{1i}\right]} \sim \chi^2_{df}, df = 1$$

Pre všetky tabuľky ($i = 1, 2, ..., I$) píšeme

$$U = \sum_{i=1}^{I}\left(d_{1i}-E_0\left[d_{1i}\right]\right),$$

$$E_0\left[U\right] = 0, Var_0\left[U\right] = \sum_{i=1}^{I} Var_0\left[d_{1i}\right] = \sum_{i=1}^{I}\frac{n_{1i}n_{2i}a_i d_i}{n_i^2\left(n_i-1\right)}$$

Ak máme fixované d_i, n_{1i}, n_{2i}, potom platí (Mantel a Haenzel, 1959)

$$Q_{MH} = \frac{\left[\sum_{i=1}^{I}\left(d_{1i}-E_0\left[d_{1i}\right]\right)\right]^2}{\sum_{i=1}^{I} Var_0\left[d_{1i}\right]} = \frac{U^2}{Var_0\left[U\right]} \sim \chi^2_{df}, df = 1,$$

$$Q = \frac{\left(U-E_0\left[U\right]\right)^2}{Var_0\left[U\right]} \sim \chi^2_1, Z = \frac{U-E_0\left[U\right]}{\sqrt{Var_0\left[U\right]}} \sim N\left(0,1\right)$$

Example

Majme dáta z klinickej štúdie zhrnuté v nasledovnej tabuľke.

t_i	n_i	d_i	n_{1i}	d_{1i}	$E_0[d_{1i}]$	$d_{1i} - E_0[d_{1i}]$	$Var_0[d_{1i}]$
3	10	1	5	1	0.50	0.50	0.2500
5	9	1	4	1	0.44	0.56	0.2469
7	8	1	3	1	0.38	0.62	0.2344
12	6	1	1	0	0.17	−0.17	0.1389
18	5	1	1	1	0.20	0.80	0.1600
19	4	1	0	0	0.00	0	0
20	3	1	0	0	0.00	0	0
suma				4	1.69	2.31	1.0302

$\chi^2 = 2.31^2/1.0302 = 5.179674$
p-hodnota=0.0229
$z = \sqrt{2.31^2/1.0302} = 2.275890$
p-hodnota=$2 \times 0.0114 = 0.0229$

Majme váhy w_i asociované s KT v čase t_i, potom

$$U = \sum_{i=1}^{I} w_i\left(d_{1i}-E_0\left[d_{1i}\right]\right),$$

$$E_0\left[U\right] = 0, Var_0\left[U\right] = \sum_{i=1}^{I} w_i^2 Var_0\left[d_{1i}\right] = \sum_{i=1}^{I} w_i^2\frac{n_{1i}n_{2i}a_i d_i}{n_i^2\left(n_i-1\right)}$$

Ak máme fixované d_i, n_{1i}, n_{2i}, potom platí (Mantel a Haenzel, 1959)

$$Q = \frac{\left(U-E_0\left[U\right]\right)^2}{Var_0\left[U\right]} \sim \chi^2_1, Z = \frac{U-E_0\left[U\right]}{\sqrt{Var_0\left[U\right]}} \sim N\left(0,1\right)$$

Podľa výberu váh w_i rozoznávame nasledovné typy testov:

- ak $w_i = n_i$, $Q = Q_G$, ide o **Gehan-Wilcoxon test** (**zovšeobecnený Wilcoxonov test**; Gehan, 1965), ktorý môžeme zredukovať na Wilcoxonovu štatistiku pri absencii cenzúr
- ak $w_i = 1$, $Q = Q_{MH}$, ide o **Cox-Mantel test** (**log-rank test**; Mantel a Haenzel, 1959)
- ak $w_i = \sqrt{n_i}$, $Q = Q_{TW}$, ide o **Tarone-Ware test** (Tarone a Ware, 1977)
- ak $w_i = \widehat{S}_{pooled}(t_i) = \prod_{j:t_j \le t_i} \frac{n_j - d_j + 1}{n_j + 1}$, $Q = Q_P$, ide o **Peto-Peto test** (Peto a Peto, 1972; Prentice, 1978).

Za platnosti alternatívnej hypotézy $H_1 : \lambda_1(t_i) \neq \lambda_2(t_i)$, pre $\forall i$, očakávaná hodnota rozdielu

$$E[d_{1i} - E_0[d_{1i}]] = \tau_i \left(\frac{\lambda_1(t_i)}{\lambda_2(t_i)} - 1 \right), \tau_i = \frac{n_{1i} n_{2i}}{n_i \left(n_{1i} \frac{\lambda_1(t_i)}{\lambda_2(t_i)} + n_{2i} \right)},$$

a suma bude

$$NC_{parameter} = \sum_i \tau_i \left(\frac{\lambda_1(t_i)}{\lambda_2(t_i)} - 1 \right),$$

U čo nie je očakávaná hodnota sumy $\sum_i [d_{1i} - E_0[d_{1i}]]$, no Schoenfeld (1981) ukázal, že ide asymptoticky o *parameter necentrality* **normálneho rozdelenia**

Testované hypotézy

$$H_0 : \lambda_1(t) = \lambda_2(t) = ... = \lambda_k(t)$$

$$H_1 : \exists \text{ aspoň jedno } i < j, \lambda_i(t) \neq \lambda_j(t)$$

Pre každé $t_{(i)}, 1 \le i \le I$, môžeme dáta zapísať do KT $2 \times k$

status/výber	1	2	...	j	...	k	spolu
zlyhanie v $t_{(i)}$	d_{1i}	d_{2i}	...	d_{ji}	...	d_{ki}	d_i
nažive v case $t_{(i)}$	a_{1i}	a_{2i}	...	a_{ji}	...	a_{ki}	a_i
v riziku pred časom $t_{(i)}$	n_{1i}	n_{2i}	...	n_{ji}	...	n_{ki}	n_i

$a_i = \sum_j a_{ji} = n_i - d_i$, $a_{ji} = n_{ji} - d_{ji}$
$n_i = \sum_j n_{ji}$
$d_i = \sum_j d_{ji}$

Za platnosti nulovej hypotézy a fixovaných marginálnych početnostiach sa dá ukázať, že počet zlyhaní v k výberoch má **hypergeometrické rozdelenie s dimenziou** $k - 1$

$$U_j = \sum_{i=1}^{I} [d_{ji} - E_0[d_{ji}]], j = 1, 2, ..., k,$$

stredné hodnoty v časoch $t_{(i)}$

$$E_0[d_{ji}] = n_{ji} \frac{d_i}{n_i},$$

kovariancie v časoch $t_{(i)}$

$$Cov(d_{li}, d_{si}) = \begin{cases} \frac{n_{li}(n_i - n_{li}) d_i a_i}{n_i^2 (n_i - 1)} & \text{pre } l = s \\ -\frac{n_{li} n_{si} d_i a_i}{n_i^2 (n_i - 1)} & \text{pre } l \neq s \end{cases},$$

$j = 1, 2, ..., k - 1$

U_j substituujeme $(k-1)$-stĺpcovým vektorom $\mathbf{U}$ s elementami $U_j, j = 1, 2, ..., k-1$
$\mathbf{V}(t_{(i)})$ je $(k-1)\times(k-1)$ **kovariančná matica** s komponentami v časoch $t_{(i)}$ daných nasledovne

$$\left(\mathbf{V}(t_{(i)})\right)_{ls} = Cov(d_{li}, d_{si})$$

$$\mathbf{V} = \sum_{i=1}^{I} \mathbf{V}(t_{(i)})$$

Testovacia štatistika

$$Q_{overall} = \mathbf{U}^T\mathbf{V}^{-1}\mathbf{U} \sim \chi^2_{k-1}$$

Ak $k = 2$, štatistika $Q_{overall} = Q_{MH}$

V prípade pridania váh, bude platiť

$$\mathbf{U}_w = \sum_{i=1}^{I} w_i \mathbf{U}_i,$$

kde w_i sú váhy asociované s pozorovaním v čase $t_{(i)}$

$$\mathbf{U}_i = \begin{pmatrix} d_{1i} - E_0[d_{1i}] \\ \vdots \\ d_{ji} - E_0[d_{ji}] \\ \vdots \\ d_{ki} - E_0[d_{ki}] \end{pmatrix}$$

Podobne ako vyššie bude platiť

$$\mathbf{U}_w^T \mathbf{V}_w^{-1} \mathbf{U}_w \sim \chi^2_{k-1},$$

kde $\mathbf{V}_w = \mathbf{w}^T\mathbf{V}\mathbf{w}$

Voľba váh je nasledovná:

- ak $w_i = n_i$, ide o **zovšeobecnený Wilcoxonov test (zovšeobecnený Kruskal-Wallis test, Gehan-Breslow test)**,
- ak $w_i = 1$, ide o **Cox-Mantel test (log-rank test),**
- ak $w_i = \hat{S}(t_i^-)^\rho$, $\rho = 0$ ide o **Mantel-Haenszelov test (log-rank test)**, ak $\rho = 1$, ide o **Peto-Peto-Wilcoxon test**.

Test nulovej hypotézy oproti stochasticky usporiadanej alternatíve je *testom trendu*, kde testujeme zoradený vzťah medzi k funkciami prežívania definovanými v zmysle vektora váh $\mathbf{w}_* = \left(w_1^*, w_2^*, ..., w_j^*, ..., w_k^*\right)^T$, potom

$$H_0 : \lambda_1(t) = \lambda_2(t) = ... = \lambda_k(t)$$

a H_1 :

$$\begin{aligned} \lambda_1(t) &= w_1^*\lambda_k(t), \\ \lambda_2(t) &= w_2^*\lambda_k(t), \\ &\cdots \\ \lambda_j(t) &= w_j^*\lambda_k(t), \\ \lambda_{k-1}(t) &= w_{k-1}^*\lambda_k(t), \end{aligned}$$

kde bez straty na všeobecnosti môžeme predpokladať, že $w_k = 1$

Testy na porovnanie viacerých kriviek prežívania
Test trendu

Testovacia štatistika

$$Q_{trend} = \frac{\left[U_{trend}\right]^2}{\mathbf{w}_*^T \mathbf{V}_* \mathbf{w}_*} \sim \chi_1^2,$$

kde

$$\begin{aligned} U_{trend} &= \sum_{j=1}^{k} U_{trend}^{(j)} = \sum_{j=1}^{k} w_j^* U_j \\ &= \sum_{j=1}^{k} w_j^* \sum_{i=1}^{l} \left[d_{ji} - E_0\left[d_{ji}\right]\right], \end{aligned}$$

a $\mathbf{V}_*$ počítame tak ako $\mathbf{V}$, ale s tým rozdielom, že ide o maticu $k \times k$

Testy na porovnanie viacerých kriviek prežívania
Test trendu

Testovaciu štatistiku Q_{trend} budeme potom písať nasledovne

$$Q_{trend} = \frac{\left(\sum_{j=1}^{k} w_j^* \sum_{i=1}^{l}\left[d_{ji} - E_0\left[d_{ji}\right]\right]\right)^2}{\sum_{i=1}^{l} \frac{n_i - d_i}{n_i - 1}\left(\sum_{j=1}^{k}\left(w_j^*\right)^2 E_0\left[d_{ji}\right] - \frac{1}{d_i}\left[\sum_{j=1}^{k}\left(w_j^*\right) E_0\left[d_{ji}\right]\right]^2\right)}$$

a ak sú váhy rozdelené lineárne, $w_j^* = j$, potom hovoríme o *teste lineárneho trendu*
Platí

$$Q_{residual} = Q_{overall} - Q_{trend} \sim \chi_{k-2}^2,$$

čo vedie ku záveru, že ak je tento test štatisticky signifikantný, potom váhy použité v Q_{trend} treba nahradiť inými, ktoré by lepšie modelovali trend v dátach

Testy na porovnanie viacerých kriviek prežívania
Príklad

Example

Majme experiment (Thomas et all, 1977), kde sme mali 3 rôzne koncentrácie látky ($konc_1 = 2.0$, $konc_2 = 1.5$ a $konc_3 = 0$) a hľadali sme jej účinok na pacientov, u ktorých sme sledovali objavenie sa nádoru (pozri Tab.). Zaujíma nás testovanie A) $H_0 : \lambda_1(t) = \lambda_2(t) = \lambda_3(t)$ oproti $H_1 : \exists$ aspoň jedno $i < j, \lambda_i(t) \neq \lambda_j(t)$ B) $H_0 : \lambda_1(t) = \lambda_2(t) = \lambda_3(t)$ oproti $\lambda_1(t) = w_1^* \lambda_3(t), \lambda_2(t) = w_2^* \lambda_3(t)$, kde $w_j^* = konc_j, j = 1, 2$ (test trendu).

Pozn.: časy do zlyhania alebo cenzúry; $^+$ znamená cenzúra, $n_0 = \#$ pozorovaní v t_0, $konc_j$ je koncentrácia látky v skupine j,

$konc_j$	n_0										
2.0	10	41^+	41^+	47	47^+	47^+	58	58	58	100^+	117
1.5	10	43^+	44^+	45^+	67	68^+	136	136	150	150	150
0	9	73^+	74^+	75^+	76	76	76^+	99	166	246^+	

Testy na porovnanie viacerých kriviek prežívania
Príklad

d_{ji}	47	58	67	76	99	117	136	150	166
konc. 1	1	3	0	0	0	1	0	0	0
konc. 2	0	0	1	0	0	0	2	3	0
konc. 3	0	0	0	2	1	0	0	0	1

a_{ji}	47	58	67	76	99	117	136	150	166
konc. 1	7	2	2	2	2	0	0	0	0
konc. 2	7	7	6	5	5	5	3	0	0
konc. 3	9	9	9	4	2	2	2	2	1

n_{ji}	47	58	67	76	99	117	136	150	166
konc. 1	8	5	2	2	2	1	0	0	0
konc. 2	7	7	7	5	5	5	5	3	0
konc. 3	9	9	9	6	3	2	2	2	2

Prvý čas, kedy sa nádor objavil je $t_{(1)} = 47$ a KT v $t_{(1)}$ je nasledovná

dávka	udalosť v $t_{(1)}$	bez udalosti v $t_{(1)}$	v riziku pred $t_{(1)}$
2.0	1	7	8
1.5	0	7	7
0.0	0	9	9
spolu	1	23	24

Čiastkové výpočty v $t_{(1)}$

dávka	$E_0\,[d_{j1}]$	U_{j1}
2.0	0.33333	$1 - 0.33333 = 0.66667$
1.5	0.29167	$0 - 0.29167 = -0.29167$
0.0	0.37500	

$$\mathbf{V}\left(t_{(1)}\right) = \begin{bmatrix} \frac{8\times(24-8)\times1\times(24-1)}{24^2(24-1)} = 0.222 & -\frac{8\times7\times1\times23}{24^2\times23} = -0.097 \\ -0.097 & \frac{7\times(24-7)\times1\times23}{24^2 23} = 0,207 \end{bmatrix}$$

$$\mathbf{U} = \begin{pmatrix} 3.209 \\ -0.803 \end{pmatrix}$$

$$\mathbf{V} = \begin{pmatrix} 1.319 & -0.641 \\ -0.641 & 2.663 \end{pmatrix}, \mathbf{V}^{-1} = \begin{pmatrix} 0.859 & 0.207 \\ 0.207 & 0.425 \end{pmatrix}$$

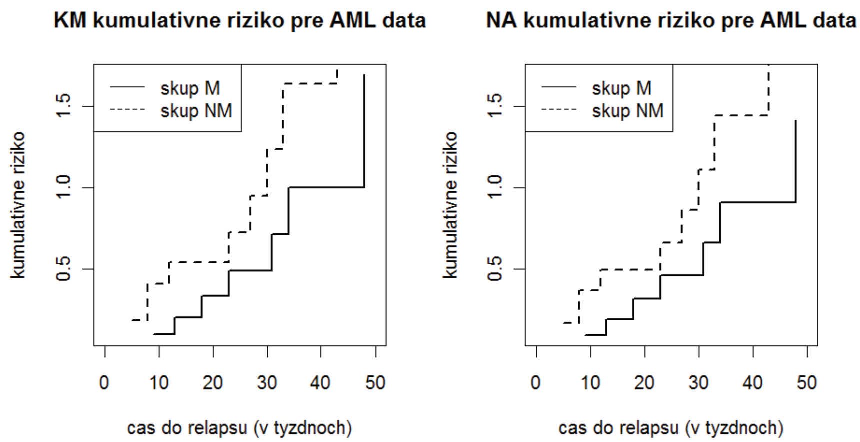
$Q_{overall} = \mathbf{U}^T\mathbf{V}^{-1}\mathbf{U} = 8.050$, p-hodnota=0.018
Ak $w^* = (0.0, 1.5, 2.0)^T$, potom
$U^2_{trend} = 36.186, \mathbf{w}_*^T\mathbf{V}_*\mathbf{w}_* = 5.991$,
$Q_{trend} = 6.04$, p-hodnota=0.014,
a naviac $Q_{residual} = Q_{overall} - Q_{trend} = 2.01$, p-hodnota=0.156

Príklad 1 (poznámky sú uvedené za znakom #):

```
library(survival)
attach(aml)
names(aml)
## odhady pre obe skupiny zvlast
# median, priemerny cas prezivania, rozsahy, pocty zlyhani
kmfit.aml <- survfit(Surv(cas,status)~skupina, data=aml)
print(kmfit.aml,show.rmean=TRUE)
## odhady v jednotlivych casoch
# fcia prezivania,IS, pocet v riziku, pocet udalosti v case
## testovanie hypotez
# default rho = 0 [log-rank]
test.aml<-survdiff(Surv(cas,status)~skupina, data=aml)
# Peto test rho = 1
test.aml<-survdiff(Surv(cas,status)~skupina, data=aml,rho = 1)
```

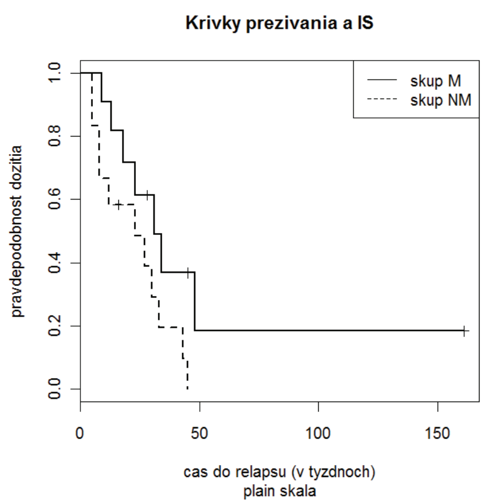

Príklad 1 (pokrač.):

```
skup <- as.numeric(aml$skupina)
cas1 <- kmfit.aml.1$time; cas2 <- kmfit.aml.2$time;
CAS <- c(cas1,cas2)
## kumulativne riziko (KM a NA)
# (pocitane rovnako ako v priklade 2, handout 1)
LAM.KM <- c(Lambda.KM.1,Lambda.KM.2)
par(mfcol=c(1,2)) # nastavenie poctu podokien
## obrazok (limitacia osi-argument xlim,ylim, kde beriem do
## uvahy rozsah zdruzeneho vektora kum.rizik)
## KM odhad kum.rizika (podobne aj NA odhad)
plot(CAS,LAM.KM,xlab="cas do relapsu (v tyzdnoch)",
ylab="kumulativne riziko", type="n", ylim=range(LAM.KM),
xlim=c(0,50))
lines(cas1,Lambda.KM.1,lty=1,lwd=2,type="s")
lines(cas2,Lambda.KM.2,lty=2,lwd=2,type="s")
abline(h=0,col="gray")
title(main="KM kumulativne riziko pre AML data")
legend("topleft",c("skup M","skup NM"),lty=c(1,2))
```



Príklad 1 (pokrač.):

```
## odhady funkcie prezivania pre kazdu skupinu zvlast
kmfit.aml.1<-survfit(Surv(cas[skup == 1],status[skup == 1])~1)
kmfit.aml.2<-survfit(Surv(cas[skup == 2],status[skup == 2])~1)
## obrazok (hrubka ciary lwd, conf.int kresli IS)
plot(kmfit.aml.1,xlab="cas do relapsu (v tyzdnoch)",
ylab="pravdepodobnost dozitia",conf.int=FALSE,lwd=2)
lines(kmfit.aml.2,lty=2,lwd=2)
legend("topright",c("skup M","skup NM"),lty=c(1,2))
title(main="Krivky prezivania a IS",sub="plain skala")
```

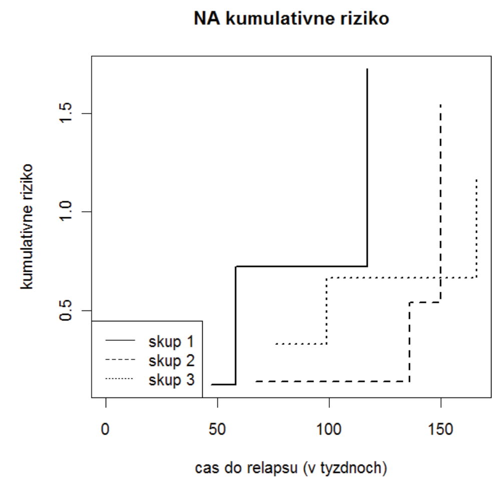



Príklad 2:

```
## odhady funkcie prezivania pre kazdu skupinu zvlast
## data z prednasky
konc1 <- c(41,41,47,47,47,58,58,58,100,117)
status1 <- c(0,0,1,0,0,1,1,1,0,1)
konc2 <- c(43,44,45,67,68,136,136,150,150,150)
status2 <- c(0,0,0,1,0,1,1,1,1,1)
konc3 <- c(73,74,75,76,76,76,99,166,246)
status3 <- c(0,0,0,1,1,0,1,1,0)
data.all <- c(konc1,konc2,konc3)
status.all <- c(status1,status2,status3)
skup.all <- c(rep(1,10),rep(2,10),rep(3,9))
## testovanie hypotez
# default rho = 0 [log-rank]
survdiff(formula = Surv(data.all, status.all)~skup.all)
# Peto test rho = 1
survdiff(formula = Surv(data.all, status.all)~skup.all,rho=1)
```

Príklad 2 (pokrač.):

```
## NA kumulativne riziko
# (pocitane rovnako ako v priklade 2, handout 1)
LAM <- Lambda.NA.1
plot(cas,Lambda.NA,xlab="cas do relapsu (v
tyzdnoch)",ylab="kumulativne riziko", type="n", ylim=range(LAM),
xlim=c(0,166))
lines(cas,Lambda.NA.1,lty=1,lwd=2,type="s")
lines(cas,Lambda.NA.2,lty=2,lwd=2,type="s")
lines(cas,Lambda.NA.3,lty=3,lwd=2,type="s")
abline(h=0,col="gray")
title(main="NA kumulativne riziko")
legend("bottomleft",c("skup 1","skup 2","skup 3"),lty=c(1,2,3))
```

Príklad 2 (pokrač.):

```
## odhady funkcie prezivania pre kazdu skupinu zvlast
kmfit.1 <- survfit(Surv(konc1,status1)~1)
kmfit.2 <- survfit(Surv(konc2,status2)~1)
kmfit.3 <- survfit(Surv(konc3,status3)~1)
## obrazok (hrubka ciary lwd, conf.int kresli IS)
plot(kmfit.1,xlab="cas do zlyhania",ylab="pravdepodobnost
dozitia",conf.int=FALSE,lwd=2)
lines(kmfit.2,lty=2,lwd=2)
lines(kmfit.3,lty=3,lwd=2)
legend("bottomleft",c("skup 1","skup 2","skup 3"),lty=c(1,2,3))
title(main="Krivky prezivania a IS",sub="plain skala")
```