

Univerzita Palackého v Olomouci
Přírodovědecká fakulta
Katedra matematické analýzy a aplikací matematiky



**Coxův model proporcionálních rizik
pro zprava cenzorovaná a zleva krácená data**

The Cox proportional hazards model
for right censored and left truncated data

Disertační práce
k získání akademicko-vědeckého titulu doktor (Ph.D.)

Mgr. Bc. Silvie B ě l a š k o v á

Studijní obor: Aplikovaná matematika

Olomouc 2017

Čestné prohlášení:

Prohlašuji, že jsem danou disertační práci s názvem *Coxův model proporcionálních rizik pro zprava cenzorovaná a zleva krácená data* zpracovala sama s přispěním školitelky doc. RNDr. Evy Fišerové, Ph.D. a používala jsem jen literaturu uvedenou v disertační práci.

V Olomouci 20. 2. 2017

Podpis:

Na tomto místě bych ráda poděkovala doc. RNDr. Evě Fišerové, Ph.D. a prof. RNDr. Ing. Lubomíru Kubáčkovi DrSc., Dr.h.c. za jejich pomoc a podporu v průběhu studia. Také bych ráda poděkovala své rodině za jejich trpělivost.

BIBLIOGRAFICKÁ IDENTIFIKACE

Autor: Mgr. Bc. Silvie Bělašková

Název práce: Coxův model proporcionálního rizika pro zprava cenzorovaná a zleva krácená data

Typ práce: Disertační práce

Pracoviště: Katedra matematické analýzy a aplikací matematiky

Vedoucí práce: Doc. RNDr. Eva Fišerová, Ph.D.

Rok obhajoby práce: 2017

Abstrakt:

Coxův model proporcionálních rizik patří v oblasti analýzy přežívání k nejčastěji užívaným modelům. Jedná se o semiparametrický model, který sleduje dobu do výskytu události v závislosti na zvolených kovariátech. Model má široké využití, jak v oblasti medicínského výzkumu, tak také všude tam, kde se sleduje selhání, případně jiná předem definovaná událost v čase.

Typickým rysem pro data v oblasti analýzy přežívání je cenzorování, což je jev, kdy definovaná událost nemusí v průběhu pozorování nastat. To vede k tomu, že u některých subjektů není pozorování kompletní. Nejčastěji se vyskytuje cenzorování zprava, kdy pozorujeme minimum z hodnot skutečného času do události a pozorovaného (cenzorovaného) času přežití.

Kromě cenzorování se v praxi vyskytuje také krácení, ke kterému dochází v případech, kdy jsou do studie zahrnuti pouze ti pacienti, jejichž událost nastala v daném časovém intervalu. Při krácení zleva, na které je práce zaměřena, nejsou některé subjekty sledovány od času zahájení studie, ale vstupují do studie s

opožděným vstupem. V práci jsou ukázány různé oblasti výzkumu, kde lze metodiku analýzy přežívání a Coxův model aplikovat.

Běžným statistickým úkolem v analýze přežívání je modelovat závislost času sledované události na uvažovaných kovariátech. K ověření významnosti regresních koeficientů se v Coxově modelu proporcionálních rizik nejčastěji užívá test poměrem věrohodností, Waldův test a skórový test. Všechny tři uvedené testy jsou asymptotické, a proto jsou pouze přibližné a nemusí nutně zachovávat zvolenou hladinu významnosti. Práce je zaměřena na studium přesnosti těchto testů pro malé datové soubory u Coxova modelu pro zprava cenzorovaná a zleva krácená data. Za účelem zvýšení přesnosti testů je použita aproximace kořene věrohodnostní funkce. Přesnost těchto běžně užívaných testů je následně porovnána v rozsáhlé simulační studii s navrženými korekcemi. Simulační studie sleduje závislost přesnosti testů na poměru cenzorovaných pozorování, na procentu krácení, na rozsahu datového souboru a typu rozdělení pravděpodobnosti funkce základního rizika.

Klíčová slova: krácení, cenzorování zprava, analýza přežívání, Coxův model proporcionálních rizik, aproximace vyšších řádů

Počet stran: 101

Jazyk: Český

BIBLIOGRAPHICAL IDENTIFICATION

Author: Mgr. Bc. Silvie Bělašková

Title: The Cox proportional hazards model for right censored and left truncated data

Type of thesis: Dissertation thesis

Department: Department of Mathematical Analysis and Applications of Mathematics

Supervisor: Doc. RNDr. Eva Fišerová, Ph.D.

The year of presentation: 2017

Abstract:

The Cox proportional hazards model is one of the most used model in survival analysis. It is a semiparametric model that study the time to event depending upon the selected covariates. This model is widely used, both in a biomedical research, as well as wherever there is monitored the failure, or another type of event in time. A censoring is a typical phenomenon for survival data. It is used when missing information about the time of the event occurs. Most often a right censoring is used when a minimum of values of real time of event and observed survival time (censored time) is monitored. A truncation is another phenomenon in survival analysis. A truncation occurs, when only those subject are enrolled into the study whose time to event lies in a given interval. In case of a left truncation, on which this work is focused, the start of follow up for some subjects is different from the specified time origin. The work shows variants of research fields where

the methodology of survival analysis and the Cox model can be applied.

Common statistical task in survival analysis is to model dependence between time to event and selected covariates. The significance of the effect of each covariate is usually verified by means of the likelihood ratio test, the Wald test and the score test. These are large samples tests, and therefore, these are only approximate tests and they do not necessary maintain the significant level. This thesis is focused on the accuracy of these tests for small samples for the Cox model with right censored and left truncated observations. Higher order approximations are used in order to improve the accuracy of statistical tests. The accuracy of these tests together with proposed approximations are compared by means of large simulation study under conditions of decreasing sample size, increasing proportion of right censored and left truncated data, and different distribution of the baseline hazard function.

Key words: truncation, right censoring, survival analysis, Cox proportional hazards model, higher order approximations

Number of pages: 101

Language: Czech

Obsah

I ÚVOD	10
1.1 Současný stav problematiky, která je předmětem disertační práce	11
1.2 Cíl disertační práce	15
1.3 Hlavní výsledky dosažené v disertační práci	16
II METODY POUŽITÉ K ŘEŠENÍ	18
2.1 Cenzorování (censoring)	20
2.2 Krácení (Truncation)	22
2.3 Popis přežití z hlediska pravděpodobnosti	23
2.4 Hlavní rozdělení pravděpodobnosti užívané v analýze přežívání . .	25
2.5 Kaplan-Meierův odhad funkce přežití	29
2.6 Coxův model proporcionálních rizik	32
2.7 Odhad regresních koeficientů v Coxově modelu proporcionálních rizik	33
2.8 Simulace času přežití z Coxova modelu proporcionálních rizik . . .	35
2.9 Aproximace parciální věrohodnostní funkce pro shody událostí . .	36
2.10 Parciální věrohodnostní funkce pro zprava cenzorovaná a zleva krácená data	37
2.11 Testy o regresních koeficientech	38
2.12 Testování předpokladu proporcionálního hazardu	41
III VLASTNÍ ŘEŠENÍ DANÉ PROBLEMATIKY	45
Aplikace metodiky analýzy přežívání a Coxova modelu propor- cionálních rizik v různých oblastech výzkumu	46

3.1	Detekce hlavních faktorů ovlivňujících nezaměstnanost studentů Bažovy University	47
3.2	Faktory ovlivňující odolnost nikel–titanových vrtáků proti cyklické únavě	51
3.3	Vliv velikosti renáhrady srdeční chlopně na přežívání malých dětí	60
Přesnost testů významnosti regresních parametrů v Coxově modelu proporcionálních rizik		63
4.1	Metody vyhodnocení přesnosti testů	64
4.2	Korekce testů pomocí asymptotiky vyššího řádu	67
4.3	Simulační studie	68
4.3.1	Ukázka simulační studie	70
4.3.2	Využívané funkce programu SAS	75
4.4	Výsledky simulační studie	78
IV	ZÁVĚR	84
	Summary	89
	Seznam použitých zkratk a symbolů	93
	LITERATURA	95

II

KAPITOLA

ÚVOD

1.1 Současný stav problematiky, která je předmětem disertační práce

V oblasti aplikovaného výzkumu se často setkáváme s analýzou času do předem definované události. Soubor metod pro analyzování dat, kde sledovaná náhodná veličina je čas do události, se obecně označuje jako analýza přežívání (survival analysis). Především pro oblast medicíny, biologie a epidemiologii je tato problematika stěžejní. Událostí může být smrt, výskyt určitého onemocnění, sňatek, rozvod a další. Událostí tedy nazýváme subjektivně chápaný jev, který může být pozitivní např. u času registrace na úřadu práce je tímto jevem získání práce, negativní např. u pacienta sledovaného po transplantaci ledviny selhání této ledviny, nebo neutrální, u času do konce stávky je touto událostí konec stávky. Čas do události (time to event), také označován jako čas přežití (survival time), může být měřen ve dnech, týdnech, letech, atd.

Obvyklým úkolem statistické analýzy dat je zjištění vztahu mezi proměnnými. V analýze přežívání je tomu také tak. Zjišťuje se vztah mezi časem přežití a možnými vysvětlujícími proměnnými. Faktory, které mohou ovlivňovat přežití pacientů jsou nejčastěji věk, pohlaví, stádium onemocnění atd.

Práce je zaměřena na analýzu času přežití užitím Coxova modelu proporcionálních rizik (Cox proportional hazards model), který byl publikován v roce 1972, v časopise *Regression Models and Life-Tables* [16]. Od té chvíle patří tento článek k jedné z nejčastěji citovaných referencí v oblasti lékařského výzkumu spolu se svými aplikacemi [2, 14, 28, 33, 34, 36, 50]. Coxův model proporcionálních rizik sleduje vliv vybraných kovariátů na rizikovou funkci. Prof. D.R.Cox navrhl

způsob řešení této závislosti v případě, že analyzovaná data splňují předpoklad proporcionality. Tento specifický předpoklad, kdy poměr rizikových funkcí pro dva subjekty je konstantní, zajistí, že základní rizikové funkce, tzv. baseline hazard, se vyruší. Tím je vliv vysvětlujících faktorů očištěn od vlivu času [1]. Pro testování proporcionality se ustálila řada diagnostických technik [19, 47, 50]. Regresní koeficienty se pak odhadují metodou parciálních věrohodností, tzv. partial likelihood. [18] Model má širokou oblast využití [5, 6, 21]. Práce je zaměřena na užití modelu pro cenzorovaná a krácená data.

Cenzorování je charakteristickým jevem v analýze přežívání. Rozeznáváme tři základní typy cenzorování. Jsou jimi cenzorování zleva, cenzorování zprava a intervalové cenzorování. Nejčastějším typem cenzorování je cenzorování zprava. Název vychází z faktu, že skutečný čas události se nachází napravo od pozorovaného času. Předpokládejme, že ve studii sledujeme pacienty po dobu 20 týdnů. Ty subjekty u nichž za dobu 20 týdnů nedošlo ke sledované události nazveme zprava cenzorovanými, neboť se předpokládá, že čas přežití je minimálně tak dlouhý, jako čas trvání studie. Další situace, kdy dojde k výskytu cenzorování zprava je, když subjekt opustí studii před koncem sledovaného času a nedojde u něj ke sledované události. Subjekt potom nazveme zprava cenzorovaný, neboť víme, že u něj po dobu pozorování nenastala událost.[15]

Vedle cenzorování se v analýze přežívání vyskytuje také krácení (truncation). Ke krácení dochází v situaci, kdy do analýzy zahrneme pouze taková pozorování, které leží v předem stanoveném intervalu. Krácení zleva (left truncation), nebo též opožděný vstup (delayed entry), patří k běžně se vyskytujícímu typu krácení v analýze přežívání. Dochází k němu v situaci, kdy věk pacienta nepoužijeme v modelu jako vysvětlující kovariát, ale použijeme ho jako závisle proměnnou se zleva kráceným počátkem [36]. V převážné většině studií je čas uvažován jako

čas studie s definovaným počátkem a koncem studie. Věk je v těchto studiích uvažován jako kovariát. V posledních letech se začala vyskytovat literatura, která jako přesně definovaný počátek času do konce události uvažuje datum narození. Potom proměnná čas do události není náhodným výběrem z cílené populace, ale výběrem s ovlivněným časem. Do analýzy jsou zahrnuta pouze ta pozorování, která překročí počáteční bod času studie. Takováto data nejsou potom pouze cenzorovaná, ale jsou považována za zleva krácená, nebo též s opožděným vstupem. Problematice volby časové škály a s ní související přesně stanovený počátek (starting point), se věnují např. práce ([31, 23, 38]). Zatímco práce [38] upřednostňuje volbu věku pacienta jako časové škály, v práci [31] jsou navrženy dvě jednoduché podmínky, které zajišťují, že čas studie neposkytne vychýlené odhady v případě, kdy měl být použit věk. V práci [23] je zkoumáno šest různých proporcionálních modelů v závislosti na volbě časové škály a metodě, jak byl věk zahrnut před začátkem studie do daných modelů.

Krácení zleva se v oblasti medicíny objevuje často a to nejen při použití věku jako časové škály. U výsledků z výzkumu ovlivněného opožděným vstupem dochází k vychýleným odhadům globálních testů (Omnibus tests) významnosti regresních koeficientů [48]. Omnibus testy významnosti regresních koeficientů (test poměru věrohodností, Waldův test a skórový test) byly zavedeny v minulém století. Test poměru věrohodnostních funkcí byl v literatuře uveden v roce 1928 Neymanem a Pearsonem [44]. Waldův test byl publikován v roce 1943 [53] a skórový test byl publikován Raoem v roce 1948 [46]. U dostatečně velkých výběrů z populace dávají tyto testy podobné numerické výsledky. Peers v roce 1971 ukázal, že za obecných podmínek není žádný z testů výhodnější z hlediska síly testu. Chandra a Joshi [30] dokázali v roce 1983, že Raoův skórový test je při velkém rozsahu silnější. Li [41] v roce 2001 porovnával všechny tři testy

testováním citlivosti na nadbytečných (nuisance) parametrech. Jeho závěrem bylo, že jsou podobně citlivé. Ve své práci se Yi a Wang v roce 2011 opět zaměřili na porovnání těchto testů ve speciálním designu experimentu. Na základě jejich simulační studie autoři tvrdili, že síla Waldova testu je větší než zbývajících dvou testů u malých a středně malých výběrů. [57]

Simulační studie a metoda Monte Carlo hrají významnou roli v moderním statistickém výzkumu. Umožňují ověřování statistických výzkumů a předpokladů na reálných datech. Tato data jsou generována ze speciálních modelů za speciálních podmínek a umožňují statistikům pochopit řešený problém. Nedávné studie uvádějí principy simulačních technik pro analýzu přežívání. Bender [7] ukázal, jak je možné nasimulovat časy přežívání z Coxova modelu proporcionálních rizik pro určité typy rozdělení proměnné času a Austin [3] ukázal, jak je možné tuto simulaci rozšířit pro časově závislé proměnné. Tím umožnily hlubší studium analýzy přežívání. V některých studiích jsou data pro analýzu přežití generována z exponenciálního rozdělení [29, 54].

1.2 Cíl disertační práce

Disertační práce je zaměřena na studium Coxova modelu proporcionálních rizik. Coxův model patří v oblasti analýzy přežívání k nejčastěji užívaným modelům. Jedná se o semiparametrický model, který analyzuje vztah mezi časem přežití a možnými vysvětlujícími proměnnými. Model má široké využití nejen v oblasti medicínského výzkumu, ale také ve všech vědních oblastech, kde se sleduje selhání, případně jiná předem definovaná událost.

K ověření významnosti vlivu vysvětlujících proměnných na čas přežití se obvykle používá test poměru věrohodností, Waldův test a skórový test. Všechny tři uvedené testy mají asymptoticky stejné rozdělení pravděpodobnosti. V praxi ovšem pracujeme s výběry konečných rozsahů, v důsledku čehož tyto testy poskytují různé numerické výsledky. V oblasti medicínských výzkumů, např. v preklinických studiích, pak navíc často pracujeme s výběry velmi malých rozsahů.

Další typický rys dat analýzy přežití je cenzorování, které souvisí se ztrátou informace o události a krácení, které souvisí s volbou časové škály.

Dílní cíle této disertační práce jsou následující:

- analýza přesnosti testu poměru věrohodností, Waldova testu a skórového testu pro malé datové soubory u Coxova modelu proporcionálních rizik pro zprava cenzorovaná a zleva krácená data,
- prověřit možnosti zvýšení přesnosti testů užitím aproximace vyšších řádů,
- aplikace metodiky analýzy přežití a Coxova modelu proporcionálních rizik v různých oblastech výzkumu.

Disertační práce je založena na publikacích:

- [S1] **Bělašková S.**, Fišerová E., Krupičková S. (2013). Study of Bootstrap Estimates in Cox Regression Model with Delayed Entry. *Acta Universitatis Palackianae Olomucensis. Facultas Rerum Naturalium. Mathematica.* 52 (2), 21-30.
- [S2] **Bělašková S.**, Fišerová E. (2014). Detection of Influential Factors on Unemployment Duration of University of Tomas Bata Graduates by the Hazard Model. *32nd International Conference Mathematical Methods in Economics MME 2014 Conference Proceedings.* ISBN 978-80-244-4209-9.
- [S3] Fišerová E., Chvosteková M., **Bělašková S.**, Bumbálek M., Joska Z. (2015). Survival analysis of factors influencing cyclic fatigue of nickel titanium endodontic instruments. *Advances in materials science and engineering* . 189703, doi.10.1155/2015/189703.
- [S4] **Bělašková S.**, Fišerová E. (2017). Improvement of the accuracy in testing the effect in the Cox proportional hazards model using higher order approximations. *Filomat* (akceptován k publikování).

1.3 Hlavní výsledky dosažené v disertační práci

Disertační práce se zabývá přesností testu poměrem věrohodností, Waldova testu a skórového testu v Coxově modelu proporcionálních rizik pro zprava cenzurovaná a zleva krácená data. Asymptoticky mají tyto testy stejné rozdělení pravděpodobnosti. V disertační práci jsou tyto testy zkoumány z pohledu malých datových souborů, kdy nemusí dosahovat požadované přesnosti. Extrémně malé výběry, které byly uvažovány v simulačních studiích (datový soubor rozsahu 20 a

30) vychází ze zkušeností z pilotních studií, případně preklinických, kdy velikost vzorku málokdy překročí tuto hranici. Zvolené procento cenzorovaných pacientů, které je v této situaci uvažováno jako extrémní (70 %) je také zvoleno s ohledem na reálnou situaci z oblasti kardiologie, kdy velké množství pacientů opouští studii z jiného důvodu, než je úmrtí.

V disertační práci je též zkoumána možnost zvýšení přesnosti testů užitím asymptotiky vyššího řádu. Tyto aproximace vychází z Lugannani-Riceovy a Barndorff-Nielsenovy věty a jsou založeny na kombinaci věrohodnostní funkce a Waldovy či skórové statistiky. Jak z výsledků rozsáhlé simulační studie vyplývá, Waldův test se chová převážně konzervativně oproti testu poměru věrohodností a skórového testu, které jsou ve většině případů liberálnější. Proto kombinace kořene poměru věrohodností s Waldovou statistikou vede ke zpřesnění testů významnosti regresních koeficientů. Nejhorších výsledků z pohledu přesnosti dosahuje skórový test, proto ani asymptotika vyššího řádu založená na kombinaci s tímto testem nevede ke zpřesnění. Z výsledků studie vyplývá, že dané testy se chovají nepřesně až za velmi specifických podmínek, a těmi jsou velké procento krácených dat, velké množství cenzorovaných dat nebo pro velmi malé datové soubory.

V neposlední řadě je třeba zmínit oblasti výzkumu, jako je ekonometrie, materiálové inženýrství a klinické studie, v nichž byla s úspěchem aplikována metodika analýzy přežívání a Coxova modelu proporcionálních rizik.

III

K A P I T O L A

Metody použité k řešení

Pojmem „analýza přežívání“ se obecně rozumí statistické metody, které se zabývají studiem času do určité předem stanovené události. Pojem čas, zde chápeme jako proměnnou, s předem definovaným počátkem a trváním, dokud nenastane událost. Jednotka času může být např. rok, měsíc, týden nebo den. Hlavní zaměření analýzy přežívání je studium času do události v oblasti klinického výzkumu, např. úmrtí pacienta po operaci, kde je čas definován jako délka intervalu od zahájení operace do úmrtí pacienta.

Statistické nástroje analýzy přežívání mohou být aplikovány i v jiných oblastech, jako jsou ekonometrie, sociologie, počítačové vědy, kriminologie, materiálové technologie, atd. V sociologii se může jednat o úlohu délky trvání manželství, kdy délka intervalu, který sledujeme je dána svatbou, jako počátečním bodem, a rozvodem, jako událostí. Zde musí být přesně stanoveno, co se rozumí pojmem rozvod. Zda se jedná o podání návrhu na rozvod manželství, či je konečným bodem intervalu rozhodnutí o zániku manželství. Ve zmíněných počítačových vědách můžeme sledovat čas od zahájení přenosu do selhání přenosu dat. V ekonometrii se pomocí metod z analýzy přežívání sleduje doba nezaměstnanosti, tzn. doba strávená v registru úřadu práce. V oblasti materiálového inženýrství se analýza přežívání osvědčila při studiu materiálové odolnosti.

S ohledem na široký záběr uplatnění této analýzy se ustálila označení tohoto času jako čas přežití (survival time) v klinických výzkumech, čas selhání (failure time) v průmyslovém inženýrství a také čas události (event time) v biostatistice. Základní cíle v analýze přežívání z hlediska klinického výzkumu jsou:

- odhad doby času přežití v homogenní skupině pacientů (odhad funkce přežití)

- porovnání času přežití dvou a více skupin pacientů podle klasifikační proměnné (porovnání funkcí přežití)
- sledování vlivu nezávislých proměnných na odezvu ve formě času přežití (modely analýzy přežívání)

Následující kapitola bude věnována zavedení pojmů a vzorců potřebných při analýze přežívání. O této analýze je dostupné velké množství literatury. Ve své disertační práci jsem vycházela především z následujících knih [1, 36, 37, 49].

2.1 Cenzorování (censoring)

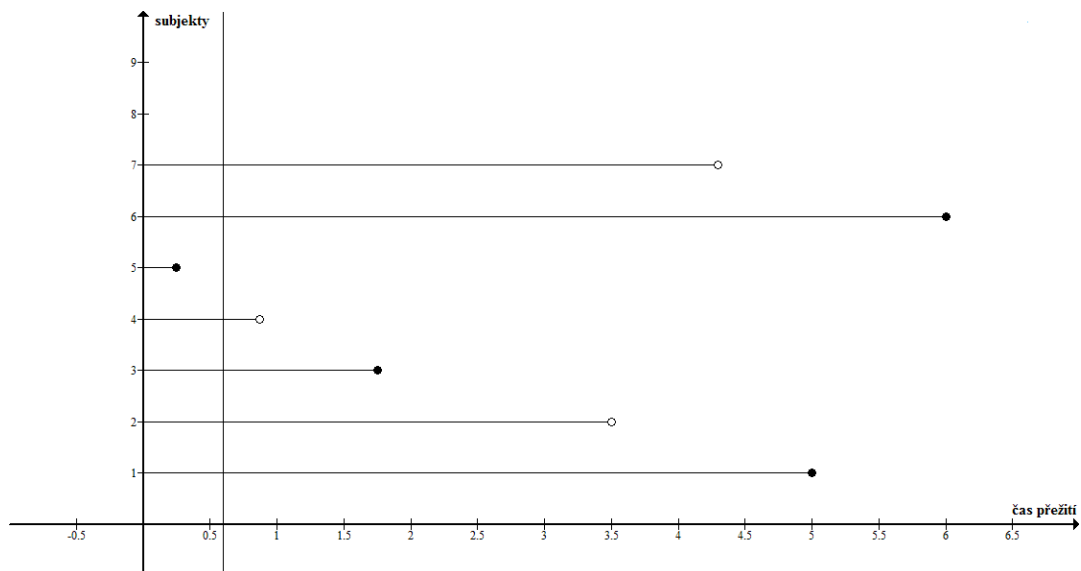
Hlavním charakteristickým rysem dat do události (time to event data) je cenzorování, které se sebou nese neúplné informace o přežití pacientů. Nejčastějším typem cenzorování je cenzorování zprava, ke kterému často dochází v případě, že máme pevně stanovenou délku studie. Cenzorování zprava potom nastává tehdy, pokud daný subjekt pozorujeme po jistou dobu, ale sledování je ukončeno dříve, než u tohoto subjektu nastala sledovaná událost. Obecně řečeno, u cenzorování je každý subjekt (pacient) spojen s potenciaálním časem cenzorování (censoring time) C_i a potenciaálním časem do události (time to event) T_i , které jsou považovány za nezávislé náhodné veličiny.

V datovém souboru potom u subjektů sledujeme náhodnou veličinu Y_i (časové údaje obsahující čas do události i cenzorování) a tzv. indikátor d_i , který určuje, zda subjekt v daném čase dospěl k cenzorování nebo události. Pro cenzorování zprava tedy pozorujeme dvojice (Y_i, d_i) , kde $Y_i = \min(T_i, C_i)$ a $d_i = I(T_i \leq C_i)$. Situace, ve kterých u subjektu může nastat cenzorování zprava, jsou například případy kdy sledovaná událost u subjektu nenastane do konce studie, subjekt je v průběhu sledování ze studie vyřazen, nebo sám dobrovolně studii opouští.

Další méně časté typy cenzorování jsou cenzorování zleva, kde $Y_i = \max(T_i, C_i)$ a $d_i = I(C_i \leq T_i)$, a intervalové cenzorování, které je kombinací cenzorování zleva a zprava, kdy sledujeme T_i pouze jako interval $[L_i, R_i]$.

Cenzorování zprava může nastat z mnoha příčin a podle toho, jak k situaci došlo, jej dále rozdělujeme. U cenzorování Typu I, je výběr n jednotek sledován v pevně daném časovém intervalu $\langle 0, \tau \rangle$. Počet událostí, které nastanou v tomto časovém intervalu je náhodný, ale čas studie je fixní a je omezen hodnotou τ . Skutečnost, že doba času do události je omezena, bývá nejčastěji způsobeno designem studie sledování (follow-up study). Tomuto schématu se často říká (pevné) fixní cenzorování. Druhým typem cenzorování je Typ II, pro který máme opět k dispozici výběr o rozsahu n z populace a v tomto výběru sledujeme subjekty až do doby, než nastane v událostí. V tomto designu studie je počet událostí pevně stanoven na d , ale celkový čas trvání studie je náhodný.

Standardní metody analýzy přežívání předpokládají, že cenzorování je neinformativní, tudíž nerozlišují cenzorování Typu I, Typu II. Příkladem informativního cenzorování může být například studie, ve které sledujeme studenty Ph.D. programu. Mnoho studentů odejde ze studia před dokončením studia. Tento druh cenzorování je považován za informativní cenzorování, neboť se předpokládá, že tito studenti by patřili k těm s nejdelsším časem do konce studia. Informativní cenzorování sebou nese komplikace jako je např. vychýlení odhadu mediánu času do konce události.



Obrázek 1: Ilustrace zprava cenzorovaných a zleva krácených dat. Na ose x je proměnná čas v letech a na ose y se nachází jednotlivé subjekty. Prázdným kolečkem jsou značeny zprava cenzorované časy přežití a plným kolečkem jsou značeny časy událostí.

2.2 Krácení (Truncation)

Další jev typický pro analýzu přežívání je krácení (truncation), označováno též jako vstup (entry). Ke krácení dochází v případě, že do studie zahrneme pouze subjekty, jejichž událost nastane v určitém časovém intervalu (T_L, T_R) . Subjekty, jejichž čas události neleží v daném intervalu nejsou do studie zahrnuti, a z toho důvodu o nich nemáme vůbec žádnou informaci. V případě, že $T_R = \infty$, dostáváme tzv. krácení zleva (left truncation, delayed entry), kdy do studie zahrneme pouze ty subjekty, jejichž čas do události T přesáhl danou dolní mez T_L , tzn. $T > T_L$. Ke krácení zleva tedy dochází, když subjekt vstoupí do studie až v určitém časovém okamžiku po zahájení sledování, a je sledován od tohoto opožděného vstupu, dokud nenastane událost, nebo dokud nebude cenzorován. Ilustrace krácení zleva a cenzorování zprava je uvedena na obrázku 1. Na obrázku 1 jsou na ose x zaznamenány jednotlivé časy přežití v letech. Čas cenzorování

zprava je pro cenzorované subjekty označen prázdným kolečkem a čas do události je u subjektů s událostí označen plným kolečkem. Časová osa má svůj počátek v čase $t_0 = 0$. Krácení je vyznačeno v čase $t_e = 0,6$ let. Je zde také patrné, že krácením zleva, došlo ke ztrátě pozorování u pátého subjektu.

2.3 Popis přežití z hlediska pravděpodobnosti

Nechť nezáporná náhodná veličina T s distribuční funkcí $F(t)$ značí čas přežití v cílové homogenní populaci. Nejčastěji užívanou funkcí charakterizující náhodnou veličinu T je tzv. funkce přežití. Funkce přežití udává pravděpodobnost, že sledovaný subjekt přežije do času t a je tedy definována vztahem

$$S(t) = Pr(T > t) = 1 - F(t), \quad t > 0. \quad (2.1)$$

Funkce přežití je nerostoucí, nabývá hodnot v intervalu $\langle 0, 1 \rangle$ a $S(0) = 1$.

Jestliže T je spojitá náhodná veličina s hustotou $f(t)$, je funkce přežití též spojitá a platí

$$S(t) = \int_t^{\infty} f(u) du. \quad (2.2)$$

Odtud

$$f(u) = -\frac{dS(u)}{du}. \quad (2.3)$$

Je-li T diskrétní náhodná veličina, která nabývá hodnot $t_1 < t_2 < \dots$ s pravděpodobnostmi $p(t_j) = Pr(T = t_j)$, funkce přežití je schodovitá a platí

$$S(t) = \sum_{t_j > t} p(t_j). \quad (2.4)$$

Další základní funkcí v teorii analýzy přežívání je riziková funkce (hazard function), nazývaná též funkce hazardu. Tato funkce udává míru rizika, že v

daném malém časové intervalu nastane událost. Riziková funkce je definována vztahem

$$h(t) = \lim_{\Delta t \rightarrow 0} \frac{P[t \leq T < t + \Delta t | T \geq t]}{\Delta t}. \quad (2.5)$$

Mezi rizikovou funkcí, funkcí přežití a hustotou rozdělení pravděpodobnosti času přežití T je vzájemně jednoznačný vztah. Je-li T spojitá náhodná veličina s hustotou $f(t)$, potom pro $h(t)$ platí

$$h(t) = f(t)/S(t) = -d \ln[S(t)]/dt. \quad (2.6)$$

Kumulativní riziková funkce $H(t)$ je definována vztahem

$$H(t) = \int_0^t h(u) du = -\ln[S(t)]. \quad (2.7)$$

Pro funkci přežití z toho plyne

$$S(t) = \exp[-H(t)] = \exp\left[-\int_0^t h(u) du\right]. \quad (2.8)$$

Pro hustotu potom platí

$$f(t) = h(t) \exp\left[-\int_0^t h(u) du\right]. \quad (2.9)$$

Je-li náhodná veličina T diskrétní, která nabývá hodnot $t_1 < t_2 < \dots$ s pravděpodobnostmi $p(t_j) = Pr(T = t_j)$, potom funkce hazardu v čase t_j je

$$h(t_j) = Pr(T = t_j | T \geq t_j) = \frac{p(t_j)}{S(t_{j-1})}. \quad (2.10)$$

Protože

$$p(t_j) = S(t_{j-1}) - S(t_j),$$

platí

$$h(t_j) = 1 - \frac{S(t_j)}{S(t_{j-1})}.$$

Funkce přežití může být zapsaná i ve tvaru

$$S(t) = \prod_{t_j \leq t} (1 - h(t_j)) = \prod_{t_j \leq t} \frac{S(t_j)}{S(t_{j-1})}.$$

Pro diskrétní čas můžeme kumulativní rizikovou funkci definovat vztahem

$$H(t) = \sum_{t_j \leq t} h(t_j).$$

2.4 Hlavní rozdělení pravděpodobnosti užívané v analýze přežívání

Časy přežití mají v klinických a biologických studiích převážně kladně sešikmené rozdělení. Nejčastěji užívaná parametrická rozdělení pravděpodobnosti času přežití jsou exponenciální, Weibullovo, Gompertzovo a logaritmiccko-logistické rozdělení.

Nejvýznamnější postavení z pohledu Coxova modelu zastávají exponenciální a Weibullovo rozdělení, a to s ohledem na fakt, že společně s Gompertzovým rozdělením splňují předpoklad proporcionality rizik [7], podrobněji viz sekce 2.6 a 2.11.

Exponenciální rozdělení pravděpodobnosti s parametrem $\lambda > 0$, $T \sim \text{Exp}(\lambda)$, má hustotu definovanou vztahem

$$f(t) = \begin{cases} \lambda \exp(-\lambda t), & t > 0, \\ 0, & t \leq 0. \end{cases}$$

Funkce přežití je tvaru

$$S(t) = \exp[-\lambda t], \lambda > 0, t > 0.$$

Exponenciální rozdělení je charakteristické konstantní funkcí hazardu [7]

$$h(t) = \lambda.$$

Vysoká hodnota parametru λ značí vysoké riziko výskytu sledované události v čase a krátké přežití, malá hodnota značí opak.

Exponenciální rozdělení je označováno jako „rozdělení bez paměti“, tj. čas od začátku sledování neovlivňuje riziko výskytu události v čase, matematicky

$$P(T \geq t + z | T \geq t) = P(T \geq z),$$

což je vyjádřeno právě konstantní funkcí hazardu. Z této vlastnosti plyne

$$E(T - t | T > t) = E(t) = 1/\lambda;$$

z čehož vyplývá, že střední hodnota reziduálního života (mean residual life) je konstantní.

Další ze spojitých rozdělení pravděpodobnosti, hojně využívaných v analýze přežívání, je rozdělení Weibullovo. Weibullovo rozdělení je zobecněním exponenciálního rozdělení, které uvažuje monotonní funkci hazardu. Weibullovo rozdělení pravděpodobnosti $\text{Wei}(\lambda, \nu)$ je určeno dvěma parametry $\lambda > 0$, $\nu > 0$. Parametr λ určuje měřítko hodnot (scale) a parametr ν tvar hustoty (shape). Hustota Weibullova rozdělení je tvaru

$$f(t) = \begin{cases} \lambda\nu(t)^{\nu-1} \exp(-\lambda t^\nu), & t > 0, \\ 0, & t \leq 0. \end{cases}$$

Exponenciální rozdělení je tedy speciálním rozdělením Weibullova rozdělení v případě, že $\nu = 1$. Funkce přežívání Weibullova rozdělení je dána vztahem [3]

$$S(t) = \exp[-\lambda t^\nu], t > 0.$$

Funkce rizika Weibullova rozdělení má flexibilnější tvar

$$h(t) = \lambda\nu t^{\nu-1}.$$

Je-li $\nu > 1$, je funkce hazardu rostoucí; je-li $\nu < 1$ je klesající, a je-li $\nu = 1$ je konstantní.

Další typy rozdělení, jejich funkce přežívání, funkce hazardu, funkce kumulativního hazardu a hustoty pravděpodobnosti jsou shrnuty v tabulce 1. Nebudeme je zde podrobně rozepisovat, neboť další část práce je omezena pouze na Weibullovo a exponenciální rozdělení pravděpodobnosti.

Rozdělení	$f(t)$	$h(t)$	$H(t)$	$S(t)$
Exponenciální	$\lambda \exp[-\lambda t]$	λ	λt	$\exp[-\lambda t]$
Weibullovo	$\lambda \nu t^{\nu-1} \exp(-\lambda t^\nu)$	$\lambda \nu t^{\nu-1}$	λt^ν	$\exp[-(\lambda t)^\nu]$
Gompertzovo	$a \exp[bt] \exp[-a/b(\exp[bt] - 1)]$	$a \exp[bt]$	$a/b(\exp[bt] - 1)$	$\exp[-a/b(\exp[bt] - 1)]$
Log-logistické	$abt^{b-1}/(1+at^b)^2$	$(abt^{b-1})/(1+at^b)$	$\log(1+at^b)$	$(1+at^b)^{-1}$

Tabulka 1: Charakteristiky popisující exponenciální a Weibullovo rozdělení, kde parametry rozdělení λ a a jsou parametry měřítka a parametry ν a b jsou parametry tvaru rozdělení.

2.5 Kaplan-Meierův odhad funkce přežití

Z hlediska úloh kladených na analýzu přežívání plní Kaplan-Meierův odhad základní diagnostickou funkci. Užívá se pro odhad rozdělení náhodné veličiny doby přežití pro stanovenou událost, a patří k nejznámějším a nej-používanějším neparametrickým odhadům funkce přežití. Abychom mohli odhadnout pravděpodobnost, že u daného subjektu se do času t nevyskytne sledovaná událost, musíme odhadnout odpovídající pravděpodobnosti také pro všechny časy, které času t předchází. Předpokládejme n různých časů přežití takových, že $t_1 < t_2 < \dots < t_n < t$.

Potom pravděpodobnost přežití bez výskytu sledované události do času t vyjádříme pomocí vztahu:

$$\begin{aligned} S(t) &= P(T > t)P\{(T > t_1) \cap (T > t_2) \cap \dots \cap (T > t_{n-1}) \cap (T > t_n)\} \\ &= P(T > t_1)P(T > t_2 | T > t_1) \dots P(T > t_{n-1} | T > t_{n-2})P(T > t_n | T > t_{n-1}). \end{aligned}$$

Podmíněné pravděpodobnosti přežití daného času můžeme odhadnout pomocí vztahu [37]

$$\hat{P}(T > t_i | T > t_{i-1}) = \frac{R_i - d_i}{R_i} = 1 - \frac{d_i}{R_i},$$

kde d_i je počet sledovaných událostí v čase t_i a R_i počet subjektů v riziku výskytu sledované události v čase t_i . Odtud Kaplan-Meierův odhad funkce přežití je v čase t dán vzorcem

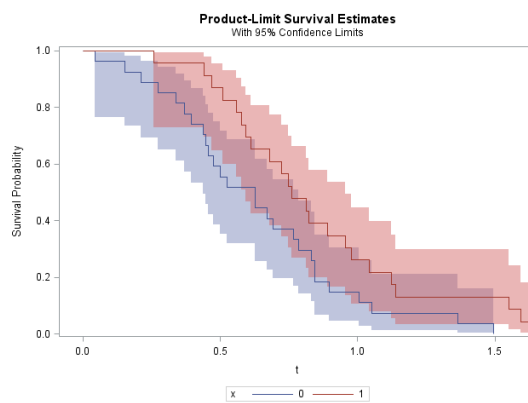
$$\hat{S}(t) = \prod_{t_i \leq t} \left(1 - \frac{d_i}{R_i}\right). \quad (2.11)$$

Uvedená metoda dává odhad funkce přežití v každém okamžiku, kdy dochází k alespoň jedné sledované události. Kaplan-Meierův odhad funkce přežití s 95% intervalem spolehlivosti času přežití generovaného z Weibullova rozdělení $Wei(1.7, 0.5)$ a $Wei(1.7, 2)$ je uveden na obrázku 2. U tohoto ilustrativního

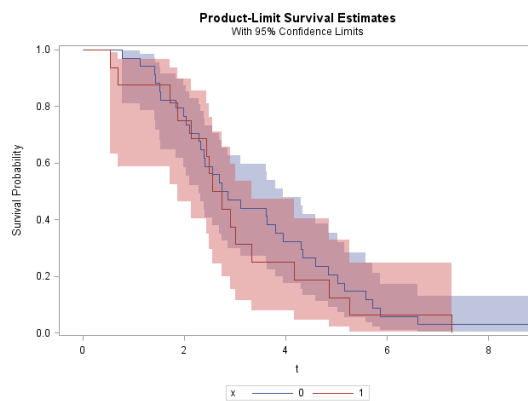
případu je velikost vzorku $n = 50$ a není zde uvažováno cenzorování zprava ani krácení. Funkce přežití, jak je z obrázku patrné, stratifikována dichotomickou proměnnou pohlaví.

Obrázek 2: Kaplan Meierův odhad funkce přežití s 95% intervalem spolehlivosti. Čas přežití je generován z Weibullova rozdělení $Wei(1.7, 0.5)$ na obrázku nahoře a z rozdělení $Wei(1.7, 2)$ na obrázku dole. Velikost vzorku je $n = 50$ a není zde uvažováno cenzorování zprava ani krácení. Funkce přežití je stratifikována dichotomickou proměnnou pohlaví.

(a) sample size $n=50$, $Wei(1.7, 0.5)$



(b) sample size $n=50$, $Wei(1.7, 2)$



2.6 Coxův model proporcionálních rizik

V klinických studiích často zkoumáme vliv nezávislých proměnných na výskyt sledované události. V analýze přežívání je touto závisle proměnnou čas do události s výskytem cenzorovaných informací. U lineárních modelů, kde je závisle proměnná spojitá, je míra vlivu nezávislých proměnných vyjádřena regresním koeficientem β . U logistické regrese, závisle proměnná je dichotomická, vyjádřena poměrem šancí (odds ratio), což je exponenciální funkce jednoho nebo více regresních koeficientů. V analýze přežití je tato míra závislosti vyjádřena poměrem rizik (hazard ratio), což je obdobně jako u logistické regrese exponenciální funkce regresních koeficientů [13]. Populárním modelem v analýze přežívání je Coxův model proporcionálních rizik [16], který vyšetřuje vztah mezi dobou přežití a možnými vysvětlujícími faktory.

Riziková funkce pro daný i -tý subjekt je u Coxova modelu dána vztahem

$$h(t, \mathbf{x}_i) = h_0(t) \exp(x_{i1}\beta_1 + x_{i2}\beta_2 + \dots + x_{ip}\beta_p) = h_0(t) \exp(\mathbf{x}_i' \boldsymbol{\beta}), \quad (2.12)$$

kde $h_0(t)$ je základní riziková funkce (baseline hazard), společná pro všechny subjekty a $\boldsymbol{\beta} = (\beta_1, \beta_2, \dots, \beta_p)'$ je vektor neznámých regresních koeficientů příslušný vektoru kovariátů $(x_{i1}, \dots, x_{ip})'$. Model může být považován za modifikaci parametrických modelů založených na exponenciálním rozdělení s tím rozdílem, že u Coxova modelu proporcionálních rizik se blíže nspecifikuje základní riziková funkce, a to z něj činí model semiparametrický. Úpravou modelu (2.12) na následující tvar

$$\ln \frac{h(t, \mathbf{x}_i)}{h_0(t)} = x_{i1}\beta_1 + x_{i2}\beta_2 + \dots + x_{ip}\beta_p \quad (2.13)$$

obdržíme klasický lineární model. Vliv vysvětlujících proměnných na riziko

výskytu sledované události je vyjádřen prostřednictvím jednotlivých regresních koeficientů β_k , $k = 1, \dots, p$. Podílu $h(t, x_i)/h_0(t)$ se říká relativní riziko (relative risk), nebo též hazardní poměr a značí se HR . Regresní koeficient β_k pak udává změnu logaritmu relativního rizika nastoupení sledované události, pokud se hodnota vysvětlující proměnné x_k zvýší o jednu jednotku za předpokladu, že se ostatní vysvětlující proměnné nezmění. Výhodou Coxova modelu je, že není třeba znát rozdělení pravděpodobnosti času událostí. Podobně není třeba znát základní rizikovou funkci. Základními předpoklady Coxova modelu je neinformativní cenzorování a proporcionalita hazardu tj., že poměr rizikových funkcí pro dva různé subjekty je v čase konstantní, podrobněji viz kapitola 2.11.

2.7 Odhad regresních koeficientů v Coxově modelu proporcionalních rizik

Pro odhad regresních koeficientů navrhl dr. David Cox metodu parciálních věrohodností (partial likelihood method), která je založena na tom, že místo maximalizování standardní funkce věrohodnosti je maximalizována parciální věrohodnostní funkce. Tato věrohodnostní funkce není závislá na základní rizikové funkci, je závislá pouze na vektoru regresních koeficientů.

Uvažujeme soubor n subjektů s m pozorovanými časy do události ($m \leq n$). Dále nechť $t_1 < t_2 < \dots < t_m$. Je-li vektor vysvětlujících proměnných konstantní v čase, pak je možné podmíněnou pravděpodobnost, že k výskytu sledované události došlo v čase t_i právě u i -tého subjektu mezi všemi subjekty v riziku, vyjádřit pomocí vztahu:

$$L_i(\boldsymbol{\beta}) = \frac{h(t_i, \mathbf{x}_i)}{\sum_{j \in R_i} h(t_i, \mathbf{x}_j)} = \frac{h_0(t_i) \exp(\mathbf{x}'_i \boldsymbol{\beta})}{\sum_{j \in R_i} h_0(t_i) \exp(\mathbf{x}'_j \boldsymbol{\beta})} = \frac{\exp(\mathbf{x}'_i \boldsymbol{\beta})}{\sum_{j \in R_i} \exp(\mathbf{x}'_j \boldsymbol{\beta})}, \quad (2.14)$$

kde R_i je množina všech subjektů v riziku selhání v čase t_i . Pokud považujeme tyto podmíněné pravděpodobnosti za nezávislé v jednotlivých časech selhání, potom můžeme parciální věrohodnostní funkci psát ve tvaru

$$L(\boldsymbol{\beta}) = \prod_i^m \frac{\exp(\mathbf{x}'_i \boldsymbol{\beta})}{\sum_{j \in R_i} \exp(\mathbf{x}'_j \boldsymbol{\beta})}. \quad (2.15)$$

Pro odhad regresních koeficientů se využívá maximalizace přirozeného logaritmu parciálních věrohodností:

$$\ln L(\boldsymbol{\beta}) = l(\boldsymbol{\beta}) = \sum_{i=1}^m l_i = \sum_{i=1}^m \left\{ \mathbf{x}'_i \boldsymbol{\beta} - \ln \left[\sum_{j \in R_i} \exp(\mathbf{x}'_j \boldsymbol{\beta}) \right] \right\}. \quad (2.16)$$

Odhady regresních koeficientů $\boldsymbol{\beta} = (\beta_1, \beta_2, \dots, \beta_p)'$ jsou poté dány parciální derivací $\ln L(\boldsymbol{\beta})$ podle parametrů β_k , $k = 1, \dots, p$, které jsou položeny rovnu nule a vyřešením daného systému rovnic iterační metodou, např. Newton-Raphson.[1]

Derivace logaritmu věrohodnostních funkcí se nadále využívají při odhadu přesnosti odhadů regresních parametrů $\boldsymbol{\beta}$ a v testech hypotéz o regresních koeficientech. Necht' $\mathbf{x}_i = (x_{i1}, \dots, x_{ip})'$ je vektor kovariátů i -tého subjektu, jehož čas události je v čase t_i . Potom parciální derivace prvního řádu logaritmu věrohodnostní rovnice l_i podle β_k je

$$\frac{\partial l_i}{\partial \beta_k} = x_{ik} - \frac{\sum_{j \in R_i} x_{jk} \exp(\mathbf{x}'_j \boldsymbol{\beta})}{\sum_{j \in R_i} \exp(\mathbf{x}'_j \boldsymbol{\beta})} \quad (2.17)$$

a parciální derivace druhého řádu podle β_k je dána[16]

$$\frac{\partial^2 l_i}{\partial \beta_k^2} = \left[-\frac{\sum_{j \in R_i} x_{jk}^2 \exp(\mathbf{x}'_j \boldsymbol{\beta})}{\sum_{j \in R_i} \exp(\mathbf{x}'_j \boldsymbol{\beta})} - \left(\frac{\sum_{j \in R_i} x_{jk} \exp(\mathbf{x}'_j \boldsymbol{\beta})}{\sum_{j \in R_i} \exp(\mathbf{x}'_j \boldsymbol{\beta})} \right)^2 \right]. \quad (2.18)$$

Parciální derivace druhého řádu podle β_k a β_l je dána vztahem

$$\frac{\partial^2 l_i}{\partial \beta_k \partial \beta_l} = \left[-\frac{\sum_{j \in R_i} x_{jk} x_{jl} \exp(\mathbf{x}'_j \boldsymbol{\beta})}{\sum_{j \in R_i} \exp(\mathbf{x}'_j \boldsymbol{\beta})} - \left(\frac{\sum_{j \in R_i} x_{jk} \exp(\mathbf{x}'_j \boldsymbol{\beta})}{\sum_{j \in R_i} \exp(\mathbf{x}'_j \boldsymbol{\beta})} \right) \left(\frac{\sum_{j \in R_i} x_{jl} \exp(\mathbf{x}'_j \boldsymbol{\beta})}{\sum_{j \in R_i} \exp(\mathbf{x}'_j \boldsymbol{\beta})} \right) \right].$$

Záporné hodnoty parciálních derivací druhého řádu přirozeného logaritmu parciálních věrohodností $l(\boldsymbol{\beta})$ uspořádané do matice $p \times p$, tj. na pozici (k, l) je hodnota $-\frac{\partial^2 l(\boldsymbol{\beta})}{\partial \beta_k \partial \beta_l}$, je empirická Fisherova informační matice $J(\boldsymbol{\beta})$ [16]. Odkud varianční matice maximálně věrohodného odhadu $\hat{\boldsymbol{\beta}}$ je potom dána vztahem $\text{var}(\hat{\boldsymbol{\beta}}) = [J(\hat{\boldsymbol{\beta}})^{-1}]$.

2.8 Simulace času přežití z Coxova modelu proporcionálních rizik

Uvažujeme obecný Coxův model proporcionálního rizika s pevnými časově nezávislými kovariáty, daný vztahem (2.12). Dále předpokládejme, že základní riziková funkce má spojitě rozdělení pravděpodobnosti. Funkce přežití daná modelem proporcionálního rizika je pak ve tvaru

$$S(t, \mathbf{x}) = \exp(-H_0(t) \exp(\boldsymbol{\beta}' \mathbf{x})), \quad (2.19)$$

Ze vztahu mezi distribuční funkcí a funkcí přežití plyne, že distribuční funkce času přežití je

$$F(t, \mathbf{x}) = 1 - \exp(-H_0(t) \exp(\boldsymbol{\beta}' \mathbf{x})) \quad (2.20)$$

Nechť je Y náhodná veličina s rostoucí spojitou distribuční funkcí $F(y)$. Potom má náhodná veličina $U = F(Y)$ spojitě rovnoměrné rozdělení na intervalu $\langle 0, 1 \rangle$,

Charakteristika	Cox-exponenciální rozdělení	Cox-weibullovo rozdělení
Čas přežití	$T = -\frac{\ln(U)}{\lambda \exp(\boldsymbol{\beta}' \mathbf{x})}$	$T = \left[-\frac{\ln(U)}{\lambda \exp(\boldsymbol{\beta}' \mathbf{x})} \right]^{1/\nu}$
Funkce hazardu	$h(t, \mathbf{x}) = \lambda \exp(\boldsymbol{\beta}' \mathbf{x})$	$h(t, \mathbf{x}) = \lambda \exp(\boldsymbol{\beta}' \mathbf{x}) \nu t^{\nu-1}$

Tabulka 2: Vzorce pro čas přežití a rizikové funkce pro jednotlivá rozdělení pravděpodobnosti, $U \sim Ro(0, 1)$.

tj. $U \sim Ro(0, 1)$. Navíc, pak také platí $(1 - U) \sim Ro(0, 1)$. Odtud vyplývá, že pokud je čas přežití odvozen z Coxova modelu (2.19), potom z (2.20) dostaneme

$$U = \exp(-H_0(t) \exp(\boldsymbol{\beta}' \mathbf{x})) \sim Ro(0, 1) \quad (2.21)$$

Jestliže je $h_0(t) > 0$ pro $\forall t$ potom čas přežití můžeme vyjádřit ve tvaru [7]

$$T = H_0^{-1} [-\ln(U) \exp(-\boldsymbol{\beta}' \mathbf{x})] \quad (2.22)$$

Časy přežití, nebo též, časy do události jsou pro jednotlivé rozdělení pravděpodobnosti uvedeny v tabulce 2.

2.9 Aproximace parciální věrohodnostní funkce pro shody událostí

Zmíněný přístup k odhadu regresních koeficientů je určen pro situace, kdy události nastanou v různých časech. Tento přístup neumožňuje tzv. vazby (ties), kdy dva a více subjektů má událost ve stejném čase t_i . V praxi k tomuto jevu dochází poměrně často, a proto byly navrženy různé aproximace parciální věrohodnostní funkce, aby bylo možno pracovat s vázanými daty. Mezi nejčastěji používané metody patří Efronova a Breslowova aproximace. Breslowova aproximace se

upřednostňuje v případě, že počet vazeb v datovém souboru není příliš velký. Kromě uvedených dvou aproximací můžeme zmínit např. ještě přesnou metodu (Exact method) a metodu určenou pro diskrétní časy (Discrete method) [1].

Breslowova aproximace je dána vztahem [11]

$$\ln L(\boldsymbol{\beta}) = \sum_{i=1}^m \left\{ \mathbf{s}'_i \boldsymbol{\beta} - d_i \ln \left[\sum_{j \in R_i} \exp(\mathbf{x}'_j \boldsymbol{\beta}) \right] \right\}, \quad (2.23)$$

kde $\mathbf{s}_i = \sum_{j \in D_i} \mathbf{x}_j$, D_i je množina subjektů, u kterých nastane událost v čase t_i a d_i je počet daných událostí v čase t_i . V případě, že počet vazeb v datech je malý (d_j/n_j je malé), je aproximovaná věrohodnostní funkce velmi blízká přesné věrohodnostní funkci. Při větším počtu vazeb je vhodnější použití Efronovy aproximace, která je dána vztahem [1]

$$\ln L(\boldsymbol{\beta}) = \sum_{i=1}^m \left\{ \mathbf{s}'_i \boldsymbol{\beta} - \sum_{l=1}^{d_i} \ln \left[\sum_{j \in R_i} \exp(\mathbf{x}'_j \boldsymbol{\beta}) - \frac{l-1}{d_i} \sum_{j \in D_i} \exp(\mathbf{x}'_j \boldsymbol{\beta}) \right] \right\}. \quad (2.24)$$

2.10 Parciální věrohodnostní funkce pro zprava cenzorovaná a zleva krácená data

V této části práce se zaměříme na aplikování modelu proporcionálních rizik na zprava cenzorovaná a zleva krácená data. Při krácení zleva Coxův model proporcionálních rizik pro množinu kovariátů \mathbf{x}_i opět modelujeme jako podmíněný poměr rizik v čase t_i daný kovariáty \mathbf{x}_i a tentokrát omezen navíc podmínkou krácení $T > T_L$.

$$h(t | \mathbf{x}_i, T > T_L) \cong \frac{P(T = t | \mathbf{x}_i, T > T_L)}{P(T \geq t | \mathbf{x}_i, T > T_L)} \quad (2.25)$$

K odhadu regresních koeficientů pro zleva krácená data lze tedy opět použít maximalizace parciální věrohodnostní funkce pro cenzorovaná data, přičemž

podmínka krácení se zahrne do rizikové množiny.

Odtud

$$L(\boldsymbol{\beta}) = \prod_{i=1}^m L_i = \prod_i \frac{\exp(\mathbf{x}'_i \boldsymbol{\beta})}{\sum_{j \in R_i} \exp(\mathbf{x}'_j \boldsymbol{\beta})}, \quad (2.26)$$

kde $R_i = [j : t_j \geq t_i \wedge t_i > T_L]$ je daná riziková množina, tentokrát je ale podmíněna tím, že $t_i > T_L$. Riziková množina tedy neobsahuje události, které nastaly před časem krácení.

2.11 Testy o regresních koeficientech

Chceme-li rozhodnout, zda daná vysvětlující proměnná x_k má či nemá vliv na dobu do nastoupení sledované události, vycházíme z hodnoty odpovídajícího regresního koeficientu β_k . V případě, že je tento regresní koeficient nulový, je odpovídající poměr rizik pro dva odlišné subjekty dané proměnné roven 1:

$$HR_k = \frac{h(t, x_{ik})}{h(t, x_{jk})} = \exp((x_{ik} - x_{jk})\beta_k) = \exp(0) = 1. \quad (2.27)$$

Proměnná x_k tedy neovlivňuje riziko výskytu sledované události.

Nulová a alternativní hypotéza pro test významnosti regresního koeficientu β_k bude mít tvar

$$H_0 : \beta_k = 0$$

$$H_1 : \beta_k \neq 0.$$

Ekvivalentně lze hypotézu přepsat pomocí poměru rizik ve tvaru

$$H_0 : HR_k = 1$$

$$H_1 : HR_k \neq 1$$

Nejběžněji používanými testy jsou Waldův (Wald) test, test pomocí poměru věrohodností (likelihood ratio test) a skórový (score) test. Tyto testy se používají nejen pro test významnosti jednotlivých regresních koeficientů, ale také ve formě tzv. globálních (global) testů, testujících, zda by nebyl místo našeho modelu dostatečný pouze model se základní rizikovou funkcí, tzn. test nulové hypotézy $H_0 : \boldsymbol{\beta} = \mathbf{0}$ proti alternativní hypotéze $H_1 : \boldsymbol{\beta} \neq \mathbf{0}$.

- **Test poměru věrohodností:** Test vyhodnocuje rozdíl přirozeného logaritmu parciální věrohodnostní funkce vektorového parametru $\boldsymbol{\beta}$ a logaritmu parciální věrohodnostní funkce za platnosti nulové hypotézy, které odpovídají dané hypotéze. Označme $\boldsymbol{\beta} = (\beta_k, \boldsymbol{\beta}'_{-k})'$, kde $\boldsymbol{\beta}_{-k}$ značí subvektor vektoru $\boldsymbol{\beta}$ s vynecháním k -té složky. Pro test nulové hypotézy $H_0 : \beta_k = 0$ ve prospěch alternativní hypotézy $H_1 : \beta_k \neq 0$, je testová statistika definována vztahem [40]

$$Q_{LR} = 2 \left[\ln L(\hat{\beta}_k, \hat{\boldsymbol{\beta}}'_{-k}) - \ln L(0, \tilde{\boldsymbol{\beta}}'_{-k}) \right]. \quad (2.28)$$

První část výrazu je výpočtem parciální věrohodnosti vektorového parametru $\boldsymbol{\beta}$, v druhé části výrazu je potom výpočet parciální věrohodnosti vektorového parametru $\boldsymbol{\beta}$ za platnosti nulové hypotézy, tj. pro β_k rovno nule. Testová statistika má za platnosti nulové hypotézy asymptoticky chí-kvadrát rozdělení s jedním stupněm volnosti, $Q_{LR} \sim^{as} \chi_1^2$.

Obecně lze testovat několik regresních koeficientů současně r , $r \leq p$. Testová statistika má potom asymptoticky chí-kvadrát rozdělení s r stupni volnosti.

- **Waldův test:** testová statistika je založena na maximálně věrohodném odhadu regresního koeficientu β_k a je dána vztahem [40]

$$Q_W = \hat{\beta}_k / \sqrt{\text{var}(\hat{\beta}_k)}, \quad (2.29)$$

Testová statistika má v tomto případě asymptoticky standardizované normální rozdělení. Úpravou vztahu (2.29) na kvadrát získáme rovnici

$$Q_W^2 = \hat{\beta}_k^2 / \text{var}(\hat{\beta}_k) \quad (2.30)$$

Statistika Q_W^2 má za platnosti nulové hypotézy asymptoticky chí-kvadrát rozdělení s jedním stupněm volnosti. Obecně je opět možné Waldův test použít i pro testování r regresních koeficientů současně a v tom případě má asymptoticky rozdělení chí-kvadrát s odpovídajícím stupněm volnosti.

- **Skórový test:** Tento test vyhodnocuje derivaci logaritmu parciální věrohodnosti za platnosti nulové hypotézy s ohledem na odmocninu pozorované informace dané druhou derivací tohoto logaritmu. Testová statistika má tvar [40]

$$Q_S = \frac{\partial l(\boldsymbol{\beta}) / \partial \beta_k}{\sqrt{-\partial^2 l(\boldsymbol{\beta}) / \partial \beta_k^2}} \Big|_{\beta_k=0} . \quad (2.31)$$

Testová statistika má asymptoticky standardizované normální rozdělení.

Úpravou na kvadrát získáme vztah

$$Q_S^2 = \frac{[\partial l(\boldsymbol{\beta}) / \partial \beta_k]^2}{-\partial^2 l(\boldsymbol{\beta}) / \partial \beta_k^2} \Big|_{\beta_k=0} , \quad (2.32)$$

který má opět asymptoticky chí-kvadrát rozdělení za platnosti nulové hypotézy. Po zobecnění na větší počet regresních koeficientů má testová statistika asymptoticky rozdělení chí-kvadrát s odpovídajícími stupni volnosti.

2.12 Testování předpokladu proporcionálního hazardu

Hlavní podmínkou pro užití Coxova modelu a odhadu regresních koeficientů metodou parciálních věrohodnostních funkcí je předpoklad proporcionality rizik. Jak již bylo zmíněno, hlavní myšlenkou této podmínky je, že poměr rizik dvou subjektů se v čase nemění. Poměr rizik pro dva subjekty s vektory vysvětlujících proměnných \mathbf{x}_1 a \mathbf{x}_2 vyjádříme vztahem

$$HR = \frac{h(t, \mathbf{x}_1)}{h(t, \mathbf{x}_2)} = \frac{h_0(t) \exp(\mathbf{x}'_1 \boldsymbol{\beta})}{h_0(t) \exp(\mathbf{x}'_2 \boldsymbol{\beta})} = \exp((\mathbf{x}_1 - \mathbf{x}_2)' \boldsymbol{\beta}) \quad (2.33)$$

Pro testování tohoto předpokladu bylo vyvinuto několik metod. Nejčastěji se využívají následující tři způsoby [37].

- grafická kontrola splnění předpokladu
- shoda s proložením (goodness of fit)
- test založený na časově závislém kovariátu

Grafická kontrola splnění předpokladu

Grafická kontrola je založena na porovnání křivek přežívání. Nejčastěji používanou metodou je metoda odhadu log-log křivky přežívání. Log-log křivka přežívání je logaritmicko-logaritmická transformace funkce přežívání. Vyjdeme-li z Coxova modelu (2.12), potom ze vztahu mezi rizikovou funkcí a funkcí přežití (2.8) získáme funkci přežití ve tvaru [37]

$$S(t, \mathbf{x}) = [S_0(t)]^{\exp(\sum_{i=1}^p \beta_i x_i)}, \quad (2.34)$$

kde $S_0(t)$ je základní funkce přežití. Funkci přežívání nyní dvakrát logaritmujeme:

- 1. přirozený logaritmus funkce přežívání

$$\ln S(t, \mathbf{x}) = \exp\left(\sum_{i=1}^p \beta_i x_i\right) \times \ln S_0(t). \quad (2.35)$$

Protože $0 \leq S(t, \mathbf{x}) \leq 1$, jsou $\ln S(t, \mathbf{x})$ i $\ln S_0(t)$ záporné, a proto dále pracujeme s funkcí $-\ln S(t, \mathbf{x})$

- 2. přirozený logaritmus daného logaritmu vede k následujícímu vztahu

$$\begin{aligned} \ln [-\ln S(t, \mathbf{x})] &= \ln \left[-\exp\left(\sum_{i=1}^p \beta_i x_i\right) \times \ln S_0(t) \right] \\ &= \ln \left[-\exp\left(\sum_{i=1}^p \beta_i x_i\right) \right] + \ln [-\ln S_0(t)] \\ &= \sum_{i=1}^p -\beta_i x_i + \ln [-\ln S_0(t)]. \end{aligned} \quad (2.36)$$

Nebo také ve tvaru

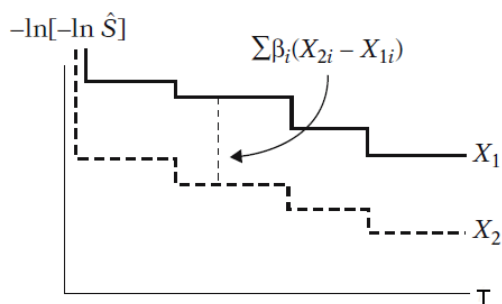
$$-\ln [-\ln S(t, \mathbf{x})] = \sum_{i=1}^p \beta_i x_i - \ln [-\ln S_0(t)].$$

Potom pro dva subjekty s vektory kovariátů $\mathbf{x}_1 = (x_{11}, x_{12}, \dots, x_{1p})'$

a $\mathbf{x}_2 = (x_{21}, x_{22}, \dots, x_{2p})'$ je rozdíl log-log funkcí přežití roven

$$\ln [-\ln S(t, \mathbf{x}_2)] - \ln [-\ln S(t, \mathbf{x}_1)] = \sum_{i=1}^p \beta_i (x_{1i} - x_{2i})$$

Zřejmě log-log křivky přežívání, které mají paralelní průběh, splňují podmínku proporcionality, viz. obrázek 3. Někdy se jako odhady funkce přežití uvažuje odhad Kaplan–Meiera, potom hovoříme o tzv. empirické log-log transformaci. I když se jedná o subjektivní posouzení, je tato metoda velmi častá. Za určitých podmínek je vhodná i pro spojitou vysvětlující proměnnou, která se však musí vhodnou transformací převést na kategorie vhodnou volbou intervalů. Není



Obrázek 3: Ilustrace paralelního průběhu log–log křivek splňujících podmínku proporcionality.

však vhodné používat velké množství kategorií, protože přijdeme o informaci. Vhodnější přístup pro spojitou proměnnou je použití časově závislé proměnné a testu významnosti regresního parametru takto zkonstruované proměnné [37].

Shoda s proložením

Druhým způsobem, který může být považován taktéž za grafický, je shoda pozorované funkce přežití versus očekávané funkce přežití neboli shoda s proložením (goodness of fit). Pro odhad pozorované funkce přežití použijeme Kaplan–Meierův odhad. Očekávaná funkce přežití se odhaduje z Coxova modelu proporcionálních rizik, kde je daná testovaná proměnná již zahrnuta. Pro odhad funkce přežití z Coxova modelu se opět použije vzorec (2.34). K porovnání pozorované funkce přežití vs očekávané funkce přežití dáme oba grafy dohromady a v případě, že jsou tyto funkce dostatečně blízko, můžeme předpokládat, že splňují předpoklad

proporcionality hazardu. Tato metoda, stejně jako předešlá je subjektivní.

Časově závislá proměnná jako test proporcionality

Další velmi častou metodou je zahrnutí časově proměnné do modelu. Tato proměnná je dána součinem testovaného kovariátu x_k s časem. Takto rozšířený Coxův model prorcionálních rizik tedy obsahuje kromě kovariátů, které budeme chtít testovat také kovariát $x_k \times g(t)$, kde $g(t)$ je nějaká funkce času. Takovýto model může mít tvar $h(t, \mathbf{x}_j) = h_0(t) \exp [\mathbf{x}_j' \boldsymbol{\beta} + \delta x_{jk} \times g(t)]$. Jako funkce času se často volí $g(t) = t$, nebo $g(t) = \ln(t)$. Nulová hypotéza má potom tvar $H_0 : \delta = 0$ a testuje se některou z uvedených statistik na test významnosti regresních koeficientů. Výhoda dané metody je, že je možné testovat víc regresních koeficientů současně.

III

KAPITOLA

VLASTNÍ ŘEŠENÍ

Aplikace metodiky analýzy přežívání a Coxova modelu proporcionálních rizik v různých oblastech výzkumu

Tato kapitola je věnována ukázkám reálných aplikací metodiky analýzy přežívání a Coxova modelu proporcionálních rizik v různých oblastech výzkumu. V první studii sledujeme čas od registrace na úřadu práce (unemployment duration) do události, kterou je opuštění registru nezaměstnaných z důvodu získání zaměstnání. Cílem této studie bylo zejména zjistit, zdá má studovaný obor, vliv na dobu strávenou v registru nezaměstnaných. Celá studie byla publikována v práci [5].

Druhým příkladem využití daného modelu je studium životnosti niklotitanových zubních vrtáků, které se používají k čištění kořenových kanálků. V tomto případě se sledoval vliv typu rotačního zařízení, velikosti vrtáku a poloměr zakřivení kanálku na cyklickou životnost vrtáku. Tato studie byla publikována v práci [21]. Obě tyto aplikace představují úlohu analýzy přežívání pro zprava cenzorovaná data.

Poslední aplikace je zaměřena na zjištění vlivu rozdílu velikosti srdeční renáhrady a srdeční chlopně na přežití u dětských pacientů. V tomto příkladu uvažujeme data zprava cenzorovaná a zleva krácená. Tato studie byla publikována v práci [6].

Data byla analyzována s využitím softwaru SAS 9.2 a 9.3 společnosti SAS Institut NC USA, ve všech případech byla užita procedura PHREG [1]. V případě

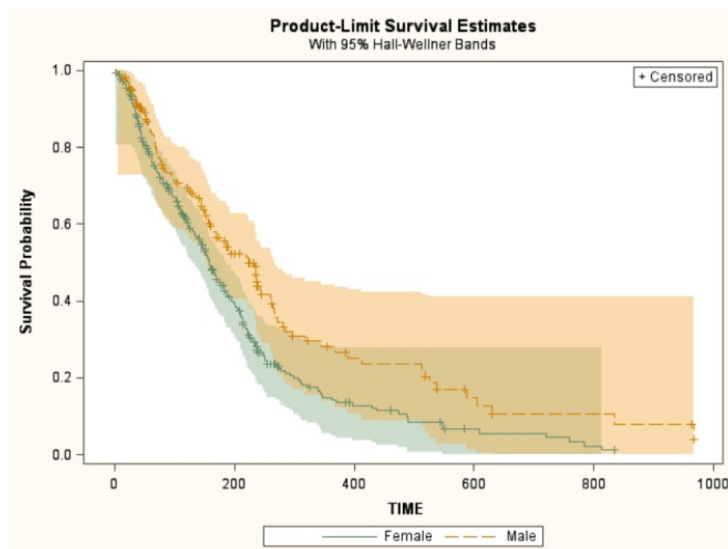
dat s opožděným vstupem bylo využito funkce definování času vstupu (ENTRY=) [1]. Tato procedura s využitím čítacích procesů zahrne do analýzy pouze ta pozorování, jejichž čas události je větší než stanovený čas vstupu. Toto řešení zleva krácených dat pro Coxův model je z pohledu softwarů unikátní.

3.1 Detekce hlavních faktorů ovlivňujících nezaměstnanost studentů Baťovy University

V této retrospektivní studii byla sledována doba strávená na úřadu práce (ÚP) po ukončení studia na Univerzitě Tomáše Bati ve Zlíně. Sledovanou skupinu tvořili studenti s ukončeným vzděláním, kteří se poprvé zaregistrovali na úřadu práce po získání titulu. Skupinu tvořilo 512 nezaměstnaných a data byla nashromážděna v letech 2011-2014. Sledovali jsme čas registrace uchazečů o zaměstnání v registru úřadu práce od prvního zaregistrování po zdárném ukončení studia po jeho opuštění. Událost je zde chápána v pozitivním smyslu, kdy událostí rozumíme opuštění registru nezaměstnaných z důvodu pracovního zařazení. Cenzorování zprava zde nastává ze dvou důvodů. Jedním je ukončení studie dne 25. března 2015, kdy dochází k cenzorování všech účastníků studie, kteří doposud neměli událost. Druhým důvodem cenzorování zprava je např. vystoupení z registru z důvodu těhotenství, stěhování, atd.

Ve studii jsme sledovali vliv proměnných jako jsou věk, pohlaví a studovaná fakulta na čas strávený v registru úřadu práce Zlín. V registru bylo 66 absolventů z Fakulty aplikované informatiky (FAI, z toho 24 cenzorovaných), 255 absolventů Fakulty managementu a ekonomie (FAME, z toho 81 cenzorovaných), 65 absolventů Fakulty humanitních studií (FHS, z toho 16 cenzorováno), 80 absolventů Fakulty technologické (FT, z toho 21 cenzorováno), 40 absolventů Fakulty mul-

timediálních komunikací (FMK, z toho 12 cenzorováno) a poslední sledovanou skupinou byli absolventi Universitního institutu v počtu 6 (UI, z toho 4 cenzorování). Z celkového počtu 512 registrovaných absolventů bylo 341 žen (z toho 26.98% cenzorovaných) a 171 mužů (z toho 38.60% cenzorovaných). Průměrný počet dnů strávených v registru ÚP byl 207.48 dnů se směrodatnou chybou 12.57 dnů pro ženy a 298.76 dnů se směrodatnou chybou 27.65 dnů pro muže.



Obrázek 4: Kaplan-Meierův odhad funkce přežití klasifikovaný podle pohlaví. Čas značí počet dnů strávených v registru na úřadu práce, událost značí odchod do zaměstnání. Zprava cenzorovaná data jsou značena křížkem.

Kaplan-Meierův odhad funkce přežití s 95% intervalem spolehlivosti klasifikovaný podle pohlaví je uveden na obr. 4. Interval spolehlivosti je založen na Hallově-Wellnerově odhadu [26]. Z odhadu funkce přežití je patrné, že ženy mají

horší schopnost přežití. V souvislosti s naší definovanou událostí to však znamená, že ženy stráví na úřadu práce kratší dobu než muži. Z odhadu křivky je patrné, že 50% žen získá práci do 160 dnů a 75% žen získá své první zaměstnání po 250 dnech. U mužů je situace horší: 50% mužů opouští úřad práce z důvodu nalezení zaměstnání po 230 dnech a 75% mužů po 420 dnech.

Z hlediska studovaných fakult, nejdelší průměrný čas strávený v registru měli absolventi FAME, a to 249.19 dnů se směrodatnou chybou 18.14 dnů, dále budeme značit 249.19 ± 18.14 dnů. Naopak nejkratší průměrně strávenou dobu měli absolventi UI a to 78.67 ± 13.34 dnů. Z dalších fakult byly výsledky následující FAI 229.0 ± 26.24 dnů, FT 218.08 ± 24.8 dnů, FHS 184.99 ± 22.18 dnů a FMK 203.14 ± 32.4 dnů. Průměrný věk uchazečů o zaměstnání byl na všech fakultách vesměs stejný. Průměrný věk všech uchazečů byl 23.94 let se směrodatnou chybou 1.26 let.

Jak již bylo zmíněno, analýza vlivu věku, pohlaví a studované fakulty na dobu strávenou v registru nezaměstnaných byla založena na Coxově modelu proporcionálních rizik. Čas je uvažován ve dnech, jedná se tudíž o počet dnů strávených v registru na úřadu práce. Pro každou kategorickou proměnnou uvažujeme jednu kategorii jako referenční kategorii. Referenční kategorii lze zvolit jako výchozí, dle preferencí výzkumného záměru. V našem modelu jsou zahrnuty kategorické proměnné pohlaví a studovaná fakulta. Referenční skupinou pro pohlaví je kategorie muž a referenční skupinou pro studovanou fakultu je absolvent univerzitního institutu (UI). Kategorické proměnné vstupují do modelu ve formě dummy proměnných (indikátor dané kategorie).

V daném modelu budeme indikátor pohlaví–žena značit $I_{[zena]}$ a dummy proměnnou kódovat 1 pro ženu a 0 pro muže. Pro identifikaci studované fakulty zvolíme dalších 5 dummy proměnných. Např. $I_{[FAI]}$ značí dummy proměnnou,

kteřá nabývá hodnoty 1 pro absolventy FAI, a pro absolventy zbývajících fakult nabývá hodnoty 0. Spojitá proměnná věk vstupuje do modelu ve formě kovariátu tak, jak jsem zvyklí v lineárním modelu. Model lze formálně vyjádřit ve tvaru

$$h(t, \mathbf{x}) = h_0(t) \exp(\beta_1 x_{[vek]} + \beta_2 I_{[FAI]} + \beta_3 I_{[FAME]} + \beta_4 I_{[FHS]} + \beta_5 I_{[FMK]} + \beta_6 I_{[FT]} + \beta_7 I_{[zena]}), \quad (3.37)$$

kde $\beta_1, \beta_2, \dots, \beta_7$ jsou neznámé regresní koeficienty, \mathbf{x} je vektor obsahující kovariát věku a zmíněné dummy proměnné a $h_0(t)$ je funkce základního rizika, tzn. funkce rizika pro nulové kovariáty.

Výsledky odhadů regresních koeficientů Coxova modelu proporcionálních rizik jsou prezentovány v tabulce 3. Z výsledků vyplývá, že statisticky významný vliv na délku doby strávené v registru ÚP, má z uvažovaných faktorů pouze pohlaví (p-hodnota $\ll 0.001$). Vliv kovariátu byl testován Waldovou testovou statistikou s jedním stupněm volnosti. Poměr hazardu pro ženy vůči mužům je 1.589, tj. ženy mají ve srovnání s muži o téměř 59 procent větší šanci opustit registr úřadu práce z důvodu získání zaměstnání, než muži.

Model byl použit v souladu s předpokladem proporcionality hazardů a statistická významnost modelu jako celku byla testována s použitím testu poměru věrohodností, Waldova testu i skórového testu (p-hodnoty 0.018, 0.022, 0.022). Výsledky této studie ukazují, že z hlediska studovaných fakult, není délka pobytu v registru úřadu práce, statisticky významně ovlivněna.

Koeficient	Odhad	SE	p-hodnota	HR
Věk	-0.010	0.045	0.824	0.990
FAI	-0.014	0.731	0.985	0.986
FAME	-0.286	0.716	0.690	0.752
FHS	-0.044	0.725	0.952	0.957
FMK	0.007	0.736	0.992	1.007
FT	-0.092	0.725	0.899	0.912
Žena	0.463	0.136	$\ll 0.001$	1.589

Tabulka 3: Odhady regresních koeficientů Coxova modelu proporcionálních rizik v analýze doby strávené v registru úřadu práce.

3.2 Faktory ovlivňující odolnost nikl–titanových vrtáků proti cyklické únavě

Nikl-titanové (Ni-ti) rotační nástroje se využívají k čištění kořenových kanálků v endodoncii. Pomocí rotačních Ni-ti nástrojů, u kterých se používá technika crown–down [27], je potřeba dosáhnout kónického tvaru preparace od vstupu do kanálku, až po jeho zakončení. Rotační nástroje umožňují rychlé a efektivní vypracování tohoto tvaru preparace. I přes zvyšující se odolnost těchto nástrojů s rostoucí kvalitou nerezové oceli, dochází k neočekávaným selháním v průběhu čištění kořenových kanálků. Selhání je nejčastěji způsobeno torzním přetížením, případně ohybovou únavou.

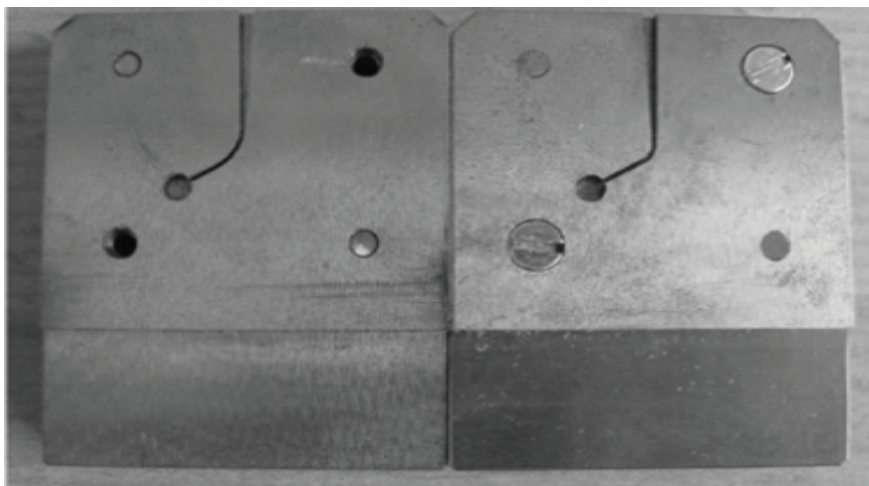
V této studii byl Coxův model proporcionálních rizik využit ke studiu faktorů ovlivňujících čas do selhání Ni-ti zubních vrtáků. Čas do selhání je v endodoncii označován jako cyklická odolnost a vliv faktorů ovlivňujících tuto cyklickou odol-

nost jsou tradičně testovány užitím ANOVY. Cyklická odolnost byla měřena v sekundách do zlomu vrtáku. Studované faktory, u kterých se předpokládal možný vliv na cyklickou odolnost, byly typ rotačního systému, poloměr zakřivení kanálku a velikost vrtáku. Událostí v tomto případě bylo zlomení daného vrtáku. Cenzorování nastalo v případě, kdy nedošlo ke zlomu, ale došlo k jinému poškození, které zamezovalo pokračování, např. zkřivení vrtáku.

Experiment probíhal na simulátoru zubního kanálku z nerezové oceli (obr. 5) na Ústavu mechanického inženýrství, Univerzity obrany v Brně. Poloměry zakřivení kanálku byly 3 a 5 mm a úhel zakřivení 60 stupňů. Všechny testované vrtáky byly nové, předem zkontrolované na případné poškození a stejné délky, a to 25 mm. ISO kódování (barevné odlišení) těchto vrtáků určovalo jejich velikost (žlutý velikost 20 a červený velikost 25).

Testovaly se celkem čtyři typy nikel-titanových rotačních nástrojů: Wizard Navigator (Medin, Nové Město na Moravě, Česká rep.); Mtwo (Sweden and Martina, Padova, Itálie); Revo-S (Micro-Mega, Basancon, Francie) a ProTaper (Dentsply-Maillefer, Ballaigues, Švýcarsko). ProTaperové vrtáky byly rozděleny na skupiny: 17 vrtáků F1 velikosti 20, kuželovitost 0.07 (ISO žlutý) a 18 vrtáků F2 velikosti 25, kuželovitost 0.08 (ISO červený); Mtwo vrtáky byly tvořeny skupinou 17 vrtáků velikosti 20, kuželovitost 0.06 (ISO žlutá) a 17 vrtáků velikosti 25, kuželovitost 0.06 (ISO červená); skupinu Wizard Navigator tvořilo 20 vrtáků W-3 velikosti 20, kuželovitost 0.06 (ISO žluté) a 20 vrtáků typu W-4 velikosti 25, kuželovitost 0.06 (ISO červené); poslední typ Ni-Ti nástrojů byl Revo-S s 15 vrtáky velikosti 20 a kuželovitostí 0.04 (ISO žlutá) a 18 vrtáků velikosti 25, kuželovitost 0.06 (ISO červená).

Vrtáky byly testovány za stálé rychlosti 250 otáček za minutu a zaznamenával se čas do zlomu. Celkem 73 vrtáků bylo testováno na ocelové destičce s poloměrem



Obrázek 5: Simulátor zubního kanálku, na kterém probíhal test zubních vrtáků. Levý panel má poloměr zakřivení 5 mm a pravý panel má poloměr zakřivení 3 mm.

zakřivení 3 mm, 61 vrtáků bylo testováno na destičce s poloměrem zakřivení 5 mm. Podrobnosti o celém experimentu jsou přehledně uvedeny v tabulce 4. Cílem experimentu bylo zjistit, zda některý z uvažovaných faktorů má vliv na dobu do zlomu a detekovat, které typy vrtáků jsou odolnější.

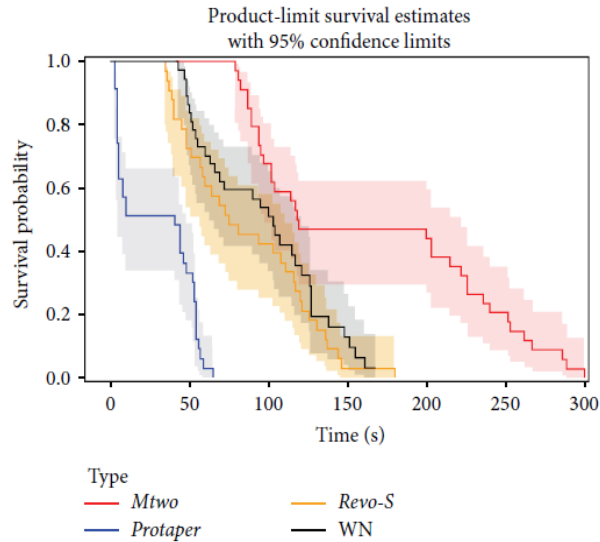
Celkově bylo testováno 142 vrtáků. Všechny vrtáky byly testovány až do chvíle, kdy došlo ke zlomu, případně jiné události. Kaplanův–Meierův odhad funkce přežití byl proveden pro všechny čtyři typy rotačního systému (obr. 6), pro dva poloměry zakřivení (obr. 7), a pro dvě velikosti vrtáků charakterizované kódy ISO normy (obr. 8). Z obrázku 6 je patrné, že ze sledovaných typů vrtáků nejhůře dopadl ProTaper, který se vyznačoval nejhorší cyklickou životností. 75% vrtáků

Poloměr	Systém	Celkový počet	Počet ISO (žlutá/červená)
3 mm	Mtwo	18	9/9
	Wizard Navigator	20	10/10
	Revo-S	17	7/10
	ProTaper	18	9/9
5 mm	Mtwo	16	8/8
	Wizard Navigator	20	10/10
	Revo-S	16	8/8
	ProTaper	17	8/9

Tabulka 4: Počty testovaných rotačních nástrojů rozdělených podle typu systému, velikosti dané ISO normou (žlutá je velikosti 20, červená je velikosti 25) a poloměru zakřivení simulačního kanálku (3 mm a 5 mm).

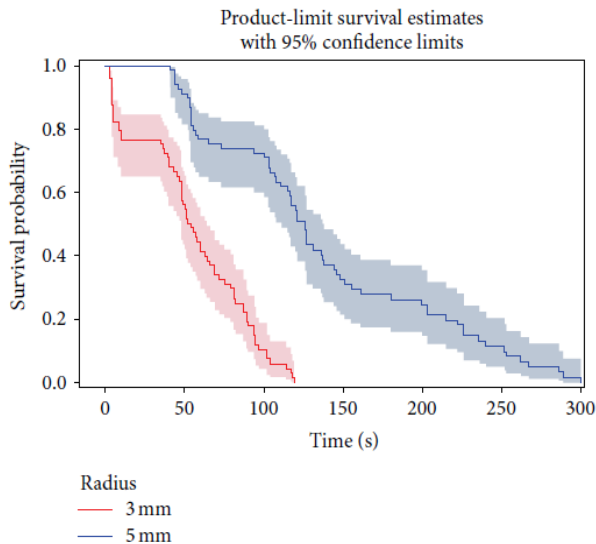
ProTaper selhalo do 53 sekund. Oproti tomu nejlepší odolnost prokázaly vrtáky typu Mtwo, kdy 20% vrtáků selhalo až v 94. sekundě od začátku měření. Zbývající dva typy dodavatelů, Wizard Navigator a Revo-S, měly obdobnou odolnost. Z našich testů vyplývá, že 50% vrtáků firmy Wizard Navigator selhalo do 103. sekundy od počátku měření, u Revo-S se jednalo o 75 sekund. Z obrázku 7 je patrné, že křivka přežití pro kanálek s poloměrem 3 mm klesá rychleji než křivka přežití pro kanálek s poloměrem 5 mm. 50% rotačních přístrojů selhalo do 54 sekund v kanálku o poloměru 3 mm. Oproti tomu pouze 25% vrtáků selhalo do 73 sekund v kanálku o poloměru 5 mm. Z odhadu křivky přežití kategorizované podle ISO normy vyplývá, že červené typy vrtáků mají horší cyklickou životnost. 50% nástrojů červené ISO barvy selhalo do 73 sekund od zahájení testu, oproti tomu žlutě zbarvené nástroje selhaly v 50% procentech do 90 sekund od zahájení

testování.



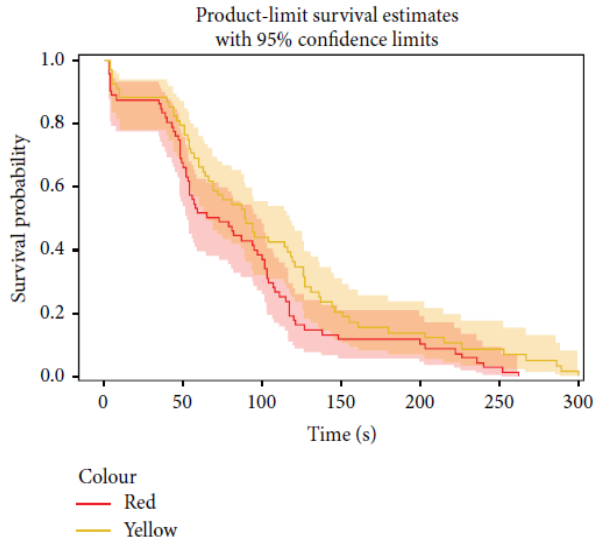
Obrázek 6: Odhad funkce přežití rotačních nástrojů kategorizovaný podle typu rotačního nástroje s 95% intervalem spolehlivosti. Na ose x je uveden sledovaný čas v sekundách.

Z výsledků odhadů funkcí přežití je vidět, že jednotlivé kategorie studovaných faktorů měly silný vliv na cyklickou odolnost vrtáků. Nyní budeme modelovat souhrnný vliv uvažovaných faktorů na cyklickou odolnost pomocí Coxova modelu proporcionálních rizik. Připomeňme, že uvažované faktory jsou velikost poloměru zakřivení kanálku, typ rotačního nástroje a velikost nástroje, která je dána ISO normou. Všechny zmíněné kovariáty jsou kategorické. Poloměr zakřivení má dvě kategorie a těmi jsou 3 a 5 mm, typ rotačního nástroje má čtyři kategorie (Mtwo, ProTaper, Wizard navigator a Revo-S). Poslední kategorickou proměnnou



Obrázek 7: Odhad funkce přežití rotačních nástrojů podle poloměru zakřivení s 95% intervalem spolehlivosti. Na ose x je uveden sledovaný čas v sekundách.

je velikost rotačního nástroje se dvěma kategoriemi ISO červená a ISO žlutá. Kategorické proměnné vstupují do modelu opět jako dummy proměnné. U každé kategorické proměnné dochází k volbě referenční skupiny. V našem sledovaném modelu byla u poloměru zakřivení touto referenční skupinou velikost 3 mm, u typu rotačního nástroje Wizard Navigator a u ISO normy určující velikost nástroje červený vrták. Indikátory v modelu pro danou kategorii jsou značeny jako u předchozího příkladu např. $I_{[ProTaper]}$, která je v dummy proměnné dána 1 pro vrtáky typu ProTaper a 0 pro zbylé rotační nástroje. Model lze formálně psát ve



Obrázek 8: Odhad funkce přežití rotačních nástrojů kategorizovaný podle ISO normy s 95% intervalem spolehlivosti. Na ose x je uveden sledovaný čas v sekundách.

tvaru

$$h(t, \mathbf{x}) = h_0(t) \exp(\beta_1 I_{[5mm]} + \beta_2 I_{[Protaper]} + \beta_3 I_{[Mtwo]} + \beta_4 I_{[Revo-S]} + \beta_5 I_{[zluty]}), \quad (3.38)$$

kde β_1, \dots, β_5 jsou neznámé regresní koeficienty, \mathbf{x} je vektor obsahující hodnoty dummy proměnných uspořádaných podle zvoleného modelu a $h_0(t)$ je základní riziková funkce v případě, že všechny dummy proměnné jsou rovny nule.

Z hlediska výsledků samotného Coxova modelu tabulka 5 je cyklická odolnost velmi silně ovlivněna typem rotačního systému. Jak už bylo zmíněno, referenční skupinou pro typ rotačního nástroje je Wizard Navigator. Odhad regresního koeficientu pro typ ProTaper je $\hat{\beta}_2 = 5.901$, což znamená, že se riziko selhání zvyšuje

oproti typu Wizard Navigator. Úpravou na exponenciální funkci dostaneme hodnotu rizika selhání pro ProTaper, která činí $\exp(5.901) = 365.291$. Tzn. ProTaper má 365 krát vyšší riziko selhání než Wizard Navigator. Ve srovnání s rotačním nástrojem typu Revo-S je Wizard Navigator $1/1.791 = 0.558$ krát méně odolný než vrták Revo-S. Mtwo prokázalo signifikantně vyšší odolnost než zbývající typy. Ve srovnání s typem Wizard Navigator bylo riziko selhání 0.040 krát menší. Zatímco Mtwo bylo statisticky významně nejodolnější ($p < 0.001$), ProTaper byl statisticky signifikantně nejméně odolný ve srovnání se všemi zbývajícími typy rotačních instrumentů ($p < 0.001$). Wizard Navigator byl odolnější než Revo-S ($p=0.025$).

V případě, že nás zajímá jaké je riziko selhání rotačního nástroje, když z poloměru křivosti kanálku rovnému 3 mm přejdeme na poloměr křivosti 5 mm, užitím odhadu regresního koeficientu $\hat{\beta}_1 = -5.461$ vypočteme riziko selhání $\exp(-5.461) = 0.004$. Tzn. riziko selhání Ni-ti rotačního nástroje v kanálku poloměru 5 mm je 0.004 krát menší, než v kanálku o poloměru křivosti 3 mm. Ekvivalentně můžeme říci, že riziko selhání je u kanálku o poloměru křivosti 3 mm $1/\exp(-5.461) = 1/0.004 = 250$ krát větší, než v kanálku o poloměru křivosti 5 mm při zachování stejných podmínek pro ostatní kovariáty. Pro ISO kódování vyjadřující velikost daného rotačního nástroje je odhad regresního koeficientu vzhledem k referenční skupině červená barva $\hat{\beta}_5 = -1.7$, z čehož plyne, že riziko selhání je pro vrták s referenční barvou červená větší, neboť odhad regresního koeficientu je záporný a to znamená, že se dané riziko bude zmenšovat $\exp(\hat{\beta}_5) = \exp(-1.7) = 0.31$, nebo ekvivalentně $1/\exp(-1.7) = 1/0.31 = 3.226$. Jak je z výsledků patrné, riziko selhání je u vrtáku žluté barvy 3.226 krát menší, než riziko selhání u vrtáků červené barvy. Statistická významnost jednotlivých kovariátů byla ověřena Waldovým testem. Celá studie byla publikována v časopise

	Odhad β	Směrodatná chyba	p-hodnota	Poměr rizik
5mm	-5.461	0.476	0.0001	0.004
Mtwo	-3.212	0.394	0.0001	0.040
ProTaper	5.901	0.566	0.0001	356.291
Revo-S	0.583	0.259	0.0250	1.791
žlutá	-1.700	0.207	0.0001	0.310

Tabulka 5: Počty testovaných rotačních nástrojů rozdělených podle typu systému, velikosti dané ISO normou (žlutá je velikosti 20, červená je velikosti 25) a poloměru zakřivení simulátoru kanálku.

Advances in Materials Science and Engineering [21].

Studie prokázala signifikantní vliv všech sledovaných faktorů na cyklickou odolnost nikl-titanových vrtáků proti cyklické únavě. Z výsledků vyplývá, že riziko selhání nástroje v kanálku o velikosti 3 mm je signifikantně větší. Také velikost nástroje má statisticky signifikantní vliv na selhání materiálu a to v neprospěch červených vrtáků ISO velikosti 25, u kterých bylo riziko selhání více než třikrát větší, než u vrtáků žlutých velikosti 20. Co se výrobců týče i zde byly statisticky signifikantní rozdíly v odolnosti. Nejlépe si v hodnocení odolnosti vedl Mtwo, který prokázal nejlepší cyklickou odolnost ze všech sledovaných skupin.

3.3 Vliv velikosti renáhrady srdeční chlopně na přežívání malých dětí

Jedná se o retrospektivní studii 71 dětských pacientů Fakultní nemocnice Motol, u kterých proběhla operace srdeční renáhrady srdeční chlopně. Studie probíhala v letech 1991-2011. V této studii byla závisle proměnná čas do události uvažována, jako čas do úmrtí pacienta v letech od zahájení operace. Z původně sledovaných 71 pacientů bylo 10 pacientů vynecháno pro nekompletní informace o váze a šířce srdeční renáhrady (MVR). V této studii se vyskytovala vázaná data, což je u klinických studií běžný jev, a jak již bylo zmíněno, jedná se o stejný časový údaj u dvou a více subjektů. Tato vázaná data se vyskytla v časech 0.0027 (1/365 let, což odpovídá jednomu dni) a čase 0.0055 let, což odpovídá 2 dnům, v počtu dvou opakujících se časů. Tato studie je zaměřena na studium dat s opožděným vstupem. Data jsou zprava cenzorovaná a zleva krácená. U krácení zleva se soustředíme na jeho vliv na odhady regresních koeficientů a přesnost p-hodnoty. Zleva krácená data leží v intervalu $(0.0027, \infty)$, tzn. do analýzy vstupují pouze pacienti jejichž čas do události je větší než 24 hodin od zahájení operace. K tomuto krácení jsme se rozhodli s ohledem na to, že první 24 hodin po operaci je pacient napojen na podpůrné přístroje a nedochází ke skutečné zátěži renáhrady.

Data obsahovala velké procento cenzorování. Z 61 subjektů ve studii mělo 15(25%) událost a zbývajících 46(75%) bylo zprava cenzorovaných. První pacient zemřel v čase operace, tato událost byla zavedena jako čas $t_1 = 0$. Další tři pacienti zemřeli v průběhu 24 hodin, což bylo zavedeno jako čas 0.0027. Poslední pacient zemřel v čase 3.0219. První zprava cenzorovaný pacient se ve studii objevil v čase 0.1342 a poslední cenzorovaný pacient opustil studii v čase 16.8301. Zkoumané faktory z hlediska vlivu na závisle proměnnou čas byly vybrány lékaři na základě

jejich dlouholeté zkušenosti. Těmito faktory byly váha dětského pacienta, kde střední hodnota byla 14 kg a poměrem mezi průměrem srdeční chlopně a protézou (MVR), kde střední hodnota činila 1.13 mm. Věk pacienta byl v tomto případě nahrazen proměnnou váha, která lépe koresponduje s řešenou problematikou, kdy na základě jejich zkušenosti má váha vliv na schopnost uzdravení po operaci.

Uvažovali jsme dvě situace. V první jsme data uvažovali jako zprava cenzorovaná a analyzovali je za použití Coxova modelu proporcionálních rizik. Ve druhém případě jsme kromě cenzorování zprava uvažovali krácená data s časem krácení 1/365.25, tzn. 24 hodin po operaci. V tomto čase již zkoumáme vliv srdeční renáhrady na dobu přežití, neboť pacient je odpojen od podpůrných přístrojů a dochází ke kompletní zátěži dané renáhrady. V našem případě to znamená, že z analýzy byli vyřazeni 4 pacienti. Z těchto 57 pacientů 11 (19%) mělo událost a zbývajících 46 (81%) bylo zprava cenzorovaných. Vázaná data se tomto případě vyskytovala pouze v čase 0.0055, a to v počtu dvou subjektů. Statistická významnost regresních koeficientů byla testována s užitím Waldovy testové statistiky a ověřena na hladině významnosti 0.05.

Coxův model proporcionálních rizik sledoval vliv dvou spojitých kovariátů na funkci rizika. Ze základního modelu, bez opožděného vstupu, který lze formálně zapsat ve tvaru:

$$h(t, \mathbf{x}) = h_0(t) \exp(\beta_1 x_{[vaha]} + \beta_2 x_{[MVR]}), \quad (3.39)$$

β_1, β_2 jsou neznámé regresní koeficienty odpovídajícím jednotlivým kovariátům a $h_0(t)$ je základní riziková funkce, v případě, že regresní koeficienty jsou nulové.

V modelu je pro odhad regresních koeficientů využito Breslowovy aproximace parciální věrohodnostní funkce 2.23. Tato aproximace se využívá v případě, že

datový soubor obsahuje data vázaná.

Výsledky modelu bez krácení (tabulka 6) ukazují na statisticky významný vliv MVR (p-hodnota=0.003). Odhad odpovídajícího regresního koeficientu je $\hat{\beta}_2 = -0.284$. Jelikož, jak už bylo zmíněno, MVR je poměrem průměru původní chlopně a její renáhrady, optimální hodnota je jedna. Z výsledku modelu je patrné, že s rostoucím rozdílem mezi původní chlopni a její renáhradou bude narůstat riziko selhání. Váha dítěte nebyla statisticky významným faktorem (p-hodnota=0.067). V modelu s krácením, kde došlo ke ztrátě čtyř pozorování byly vlivy faktorů statisticky nevýznamné (tabulka 7). U faktoru vliv renáhrady MVR byla p-hodnota=0.128 a u váhy dítěte byla p-hodnota rovna 0.313.

Z pohledu změny významnosti faktoru MVR nás zajímá, zda změna souvisí s procentem cenzorovaných dat, použití krácení u dat, či je způsobena kombinací těchto faktorů. Testová statistika Waldova testu je určena pro velké rozsahy datových souborů, proto u malých rozsahů může dojít k nepřesnosti p-hodnot. Abychom zjistili, zda na vychýlení p-hodnot má nebo nemá vliv zmenšení rozsahu souboru, použili jsme převzorkování (bootstrap). Užitím procedury SURVEYSELECT v SASu jsme danou situaci zopakovali 1000 krát. Takto jsme získali datový soubor o 61 000 pozorování v případě zprava cenzorovaných dat se stejným procentem cenzorování a 57 000 pro krácená data se stejným procentem cenzorování i krácení. Každý z kovariátů a odezva byly generovány odděleně jako jednoduchý výběrový soubor s opakováním (metoda URS v SASu).

Z výsledků vyplývá, že váha dítěte nemá vliv na čas přežití ani u jednoho z modelů. 95%-ní interval spolehlivosti pro β_1 je $(-0.13226, 0.07301)$ v modelu bez krácení a 95%-ní interval spolehlivosti pro β_1 je $(-0.34373, 0.05854)$ v modelu s

Koeficient	Odhad	SE	Testová statistika	p-hodnota
váha	0.036	0.019	3.356	0.067
MVR	-0.284	0.096	8.809	0.003

Tabulka 6: Odhady regresních koeficientů pro Coxův model proporcionálních rizik v modelu bez krácení zleva.

Koeficient	Odhad	SE	Testová statistika	p-hodnota
váha	0.023	0.023	1.019	0.313
MVR	-0.152	0.099	2.316	0.128

Tabulka 7: Odhady regresních koeficientů pro Coxův model proporcionálních rizik v modelu s krácení zleva (n=57).

krácením zleva. MVR má statisticky významný vliv v modelu bez krácení. 95%-ní interval spolehlivosti pro β_2 je $(-0.56894, -0.05388)$ v modelu bez krácení a 95%-ní interval spolehlivosti pro β_2 je $(-0.39900, 0.09389)$ v modelu s krácením zleva a vliv MVR tudíž není statisticky významný. Výsledky ukazují, že krácení zleva, může zásadním způsobem ovlivnit významnost sledovaných faktorů ovlivňujících přežití [6].

Na tuto studii navazuje simulační studie, která je uvedena v následující kapitole. Zde je sledován vliv procenta cenzorování a krácení na přesnost p-hodnot u testů významnosti regresních koeficientů v Coxově modelu proporcionálních rizik. Kromě zmíněného testu Waldova, který je standardním testem regresních koeficientů, jsou zde sledovány testy příbuzné, a to jsou skórový test a test poměru věrohodností.

Přesnost testů významnosti regresních parametrů v Coxově modelu proporcionálních rizik

V předchozí kapitole věnované reálným aplikacím Coxova modelu proporcionálních rizik jsme narazili na problém, kdy zavedení opožděného vstupu do modelu způsobilo změnu významnosti vlivu vysvětlující proměnné. Původní rozsah datového souboru byl 61 pozorování, v modelu s opožděným vstupem bylo pouze 57 pozorování. V analýze přežívání se významnost efektu vysvětlujících proměnných v Coxově modelu proporcionálních rizik ověřuje pomocí testu poměru věrohodností, Waldova testu a skórového testu. Všechny tři uvedené testy jsou asymptotické tzn., že se jedná pouze o přibližné testy, které nemusí nutně dodržovat zvolenou hladinu významnosti α . Proto se nyní podrobně zaměříme na přesnost těchto testů a budeme zkoumat, jak ji ovlivňuje rozsah náhodného výběru, procento cenzorovaných pozorování, procento zleva krácených pozorování a typ rozdělení pravděpodobnosti základní rizikové funkce. Budeme uvažovat dvě nejběžněji používaná rozdělení pravděpodobnosti v analýze přežívání, a to exponenciální a Weibullovo rozdělení.

4.1 Metody vyhodnocení přesnosti testů

Rozhodnutí o zamítnutí či nezamítnutí nulové hypotézy se většinou provádí pomocí p-hodnoty. P-hodnota udává pravděpodobnost, že testová statistika dosáhne své hodnoty, případně hodnot ještě více svědčících proti nulové hypotéze, pokud nulová hypotéza opravdu platí. Čím je tedy p-hodnota menší, tím ne-

pravděpodobnějšího výsledku (za předpokladu platnosti nulové hypotézy) bylo dosaženo. Malé hodnoty p-hodnoty tudíž svědčí ve prospěch platnosti alternativní hypotézy.

Formálně, p-hodnota $p(\mathbf{X})$ je statistika, která nabývá hodnot v intervalu $\langle 0, 1 \rangle$ pro libovolnou realizaci \mathbf{x} . Nyní budeme definovat platnou a přesnou p-hodnotu [8]. Řekneme, že p-hodnota $p(\mathbf{X})$ je platná, jestliže

$$P(p(\mathbf{X}) \leq \alpha | H_0) \leq \alpha, \quad \forall \alpha \in \langle 0, 1 \rangle.$$

Řekneme, že p-hodnota $p(\mathbf{X})$ je přesná na hladině α , jestliže platí [52]

$$P(p(\mathbf{X}) \leq \alpha | H_0) = \alpha.$$

Je-li test přesný, je přesná i p-hodnota. Je-li však test pouze přibližný, p-hodnota může být nepřesná. Je tak možné, že pozorovaná p-hodnota p bude menší či větší než je skutečná hodnota p-hodnoty. Testy, které podhodnocují skutečnou p-hodnotu se nazývají liberální. Liberální testy tak mají tendenci nalézt statistickou významnost i v situacích, kdy to ve skutečnosti není pravda. Testy, které naopak nadhodnocují skutečnou p-hodnotu se nazývají konzervativní. Konzervativní testy tak mají tendenci nenalézt statistickou významnost, ačkoliv významnost skutečně existuje. Pro konzervativní testy tedy platí, že pravděpodobnost nesprávného zamítnutí nulové hypotézy nikdy nepřekročí zvolenou hladinu významnosti α .

Platná p-hodnota $p(\mathbf{X})$ má za platnosti nulové hypotézy rovnoměrné rozdělení $Ro(0, 1)$. [52] Toto však obecně neplatí pro aproximativní testové statistiky. Proto je vhodné studovat, jak blízko je rozdělení p-hodnoty $p(\mathbf{X})$ k rovnoměrnému spojitému rozdělení.

Přesnost p-hodnoty můžeme zjistit graficky porovnáním empirické distribuční funkce p-hodnoty $p(\mathbf{X})$ s distribuční funkcí rovnoměrného spojitého rozdělení [52].

Je-li p-hodnota platná, empirická distribuční funkce p-hodnoty se téměř shoduje s diagonálou, která reprezentuje přesné p-hodnoty. Křivka pro konzervativní p-hodnotu je nad diagonální přímkou, křivka pod diagonální přímkou signalizuje konzervativní p-hodnotu.

Další způsob ověření přesnosti p-hodnoty je založen na porovnání teoretické a empirické četnosti zamítnutí správné nulové hypotézy. Za platnosti nulové hypotézy, libovolný přesný test zamítá nulovou hypotézu na hladině významnosti α s pravděpodobností α . Provedeme-li N nezávislých opakování (náhodných výběrů), četnost zamítnutí Z platné nulové hypotézy má binomické rozdělení pravděpodobnosti $Z \sim Bi(N, \alpha)$. Odtud, s pravděpodobností $1 - \alpha$ je počet zamítnutí správných nulových hypotéz v intervalu $I(z, N, \alpha) = \langle q(\alpha/2), q(1 - \alpha/2) \rangle$, kde $q(\alpha/2)$ je $(\alpha/2)$ -kvantil binomického rozdělení $Bi(N, \alpha)$. Jestliže empirická četnost z zamítnutí správné nulové hypotézy leží v intervalu $I(z, N, \alpha)$, lze test i p-hodnotu považovat za přesné. Jestliže empirická četnost zamítnutí nulové hypotézy je větší než $q(1 - \alpha/2)$, test a jeho p-hodnota jsou liberální. Naopak, je-li empirická četnost z menší než $q(1 - \alpha/2)$, test a jeho p-hodnota jsou konzervativní. Pro $\alpha = 0.05$ dostáváme následující intervaly $I(z, N, \alpha)$:

$$I(z, 1000, 0.05) = \langle 37, 64 \rangle,$$

$$I(z, 10000, 0.05) = \langle 458, 543 \rangle,$$

$$I(z, 50000, 0.05) = \langle 481, 519 \rangle.$$

Zcela analogicky bychom místo absolutní četnosti zamítnutí správné nulové hypotézy mohli uvažovat relativní četnost zamítnutí nulové hypotézy. V tomto případě empirickou relativní četnost r zamítnutí porovnáváme s intervaly

lem $I(r, N, \alpha) = \langle q(\alpha/2)/N, q(1 - \alpha/2)/N \rangle$. Pro $\alpha = 0.05$ dostáváme následující intervaly $I(r, N, \alpha)$:

$$I(r, 1000, 0.05) = \langle 0.0370, 0.0640 \rangle ,$$

$$I(r, 10000, 0.05) = \langle 0.0458, 0.0543 \rangle ,$$

$$I(r, 50000, 0.05) = \langle 0.0481, 0.0519 \rangle .$$

4.2 Korekce testů pomocí asymptotiky vyššího řádu

Asymptoticky mají testy poměru věrohodností, Waldův test a skórový test stejné rozdělení pravděpodobnosti. V praxi ovšem pracujeme s výběrovými soubory konečných rozsahů a proto se jejich numerické výsledky liší. Tyto testy jsou založeny na asymptotice prvního řádu s relativní chybou $O(n^{-1/2})$ [9]. Za účelem zpřesnění p-hodnoty při testech významnosti regresních koeficientů Coxova modelu proporcionálních rizik budeme nyní aplikovat asymptotiku vyšších řádů. Předpokládejme Coxův model proporcionálních rizik s jedním kovariátem x . Pro skalární parametr β jsou testy poměru věrohodností, Waldův test a skórový test založeny na funkcích:

- kořenu věrohodnosti

$$r(\beta) = \text{sign}(\hat{\beta} - \beta) \left[2 \left\{ l(\hat{\beta}) - l(\beta) \right\} \right]^{1/2}$$

- skórové statistice

$$s(\beta) = j(\hat{\beta})^{-1/2} \partial l(\beta) / \partial \beta$$

- Waldové statistice

$$t(\beta) = j(\hat{\beta})^{-1/2} (\hat{\beta} - \beta)$$

Za platnosti nulové hypotézy mají statistiky (4.2 – 4.2) asymptoticky standardizované normální rozdělení $N(0, 1)$. Asymptotika vyšších řádů aplikovaná na věrohodnostní funkce je založena na kombinaci statistiky poměru věrohodností a skórové nebo Waldovy testové statistiky. V tomto směru můžeme dané aproximace považovat za zobecněné Fisherovy výsledky (1934) pro lokální model. Barndoffova-Nielsenova aproximace [4] modifikuje kořen věrohodnostní funkce úpravou za použití Waldovy a skórové testové statistiky následujícím vztahem

$$r^*(\beta) = r(\beta) + \frac{1}{r(\beta)} \ln\left(\frac{q(\beta)}{r(\beta)}\right). \quad (4.40)$$

kde $q(\beta) = s(\beta)$, když kombinujeme kořen věrohodnostní funkce se skórovou statistikou nebo $q(\beta) = t(\beta)$ v kombinaci s Waldovým testem. Statistika r^* má asymptoticky normální rozdělení, nebo ekvivalentně statistika $(r^*)^2$ má asymptoticky χ^2 -rozdělení s jedním stupněm volnosti.

Druhým typem modifikace je aproximace založená na Lugannani-Riceově větě [42], která je definována vztahem

$$\Phi\{r(\beta)\} + \left\{ \frac{1}{r(\beta)} - \frac{1}{q(\beta)} \right\} \phi\{r(\beta)\}, \quad (4.41)$$

zde Φ a ϕ značí kumulativní distribuční funkci a hustotu rozdělení pravděpodobnosti standardního normálního rozdělení. Výhodou těchto aproximací je, že relativní chyba řádu je $O(n^{-3/2})$ ve středu rozdělení a řádu $O(n^{-1})$ na okrajích. [9]

Práce je zaměřena na skalární parametr. Zobecnění pro vektor parametrů přesahuje rámec této práce a bude dalším předmětem studia.

4.3 Simulační studie

Následující simulační studie je zaměřena na přesnost testů poměrem věrohodnosti, Waldova testu a skórového testu a aproximací založených na

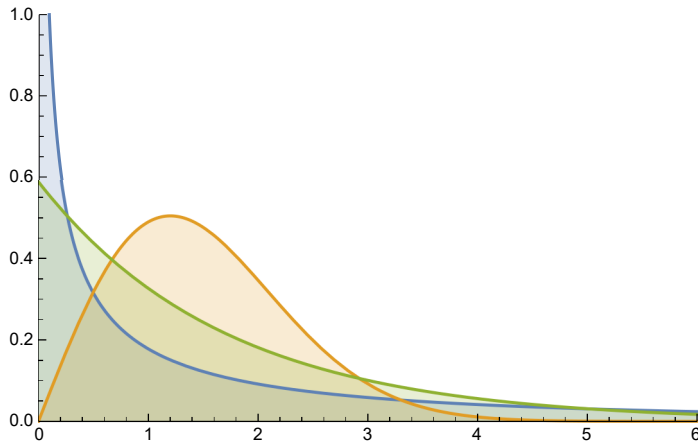
Charakteristika	Exponenciální rozdělení	Weibullovo rozdělení
Parametry	$\lambda > 0$	$\lambda > 0$ a $\nu > 0$
Rozsah	$[0, \infty)$	$[0, \infty)$
Hustota	$f_0(t) = \lambda \exp(-\lambda t)$	$f_0(t) = \lambda \nu t^{\nu-1} \exp(-\lambda t^\nu)$
Funkce přežití	$S_0(t) = \exp(-\lambda t)$	$S_0(t) = \exp(-\lambda t^\nu)$
Riziková funkce	$h_0(t) = \lambda$	$h_0(t) = \lambda \nu t^{\nu-1}$
Střední hodnota	$E(T) = \frac{1}{\lambda}$	$E(T) = \frac{1}{\sqrt[\nu]{\lambda}} \Gamma(\frac{1}{\nu} + 1)$

Tabulka 8: Charakteristiky popisující exponenciální a weibullovo rozdělení, kde parametry rozdělení λ a ν představují parametry měřítka a tvaru. Γ označuje gamma funkci

Barndorff-Nielsenově [4] a Lugannani-Riceově [42] větě v Coxově modelu proporcionálních rizik pro jeden kovariát. Simulační studie vychází z dat generovaných ze dvou nejčastěji používaných rozdělení času v analýze přežívání, a těmi jsou Weibullovo rozdělení a exponenciální rozdělení. Jejich bližší charakteristiky jsou uvedeny v tabulce 8 a v kapitole 2.4.. Obě tato rozdělení pravděpodobnosti společně s Gompertzovým splňují podmínku proporcionality rizik [39]. Gompertzovo rozdělení se často využívá ke sledování lidské úmrtnosti, další často užívaná rozdělení je Gamma a logaritmicke-normalní rozdělení [39].

Parametry exponenciálního a Weibullova rozdělení byly zvoleny s ohledem na parametry odpovídající delší a kratší časové škále. λ parametr, parametr měřítka λ byl zvolen $\lambda_1 = 1.7$, $\lambda_2 = 0.7$ a $\lambda_3 = 0.07$. Parametr tvaru ν je zvolen $\nu = 1$, pro exponenciální rozdělení a $\nu = 1/2$ a $\nu = 2$ pro Weibullovo rozdělení. Grafy odpovídajících hustot rozdělení pravděpodobností jsou v obrázcích 9-11.

Budeme uvažovat rozsah náhodného výběru n , kde n je 20, 30, 50, 70 a 100. Vysvětlující kovariát x je buď spojitý, tudíž generovaný ze standardizovaného normálního rozdělení $N \sim (0, 1)$, nebo dichotomický s hodnotami generovanými z binomického rozdělení $Bi \sim (1, 0.6)$. Průměrný počet zprava cenzurovaných pozorování je 0, 20, 50 a 70 procent. Počet zleva zkrácených dat je 0, 5, 15 a 25%. Pro každou simulaci bylo generováno 1000 nezávislých opakování.

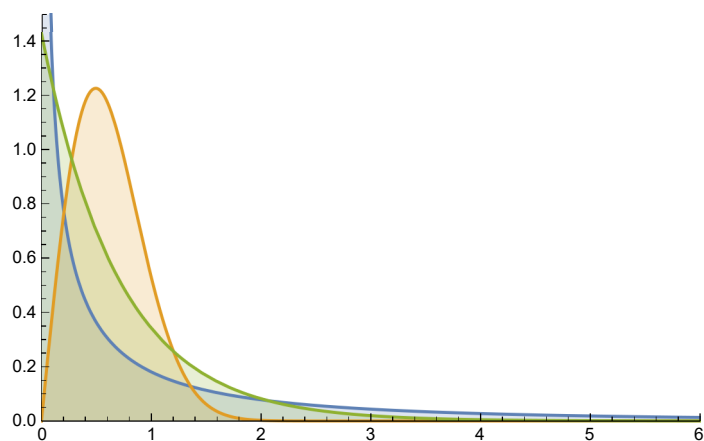


Obrázek 9: Hustota Weibullova rozdělení pravděpodobnosti s parametrem měřítka $\lambda = 1.7$ a parametry formy $\nu_1 = 1/2$ (modrá), $\nu_2 = 1$ (zelená) a $\nu = 2$ (oranžová).

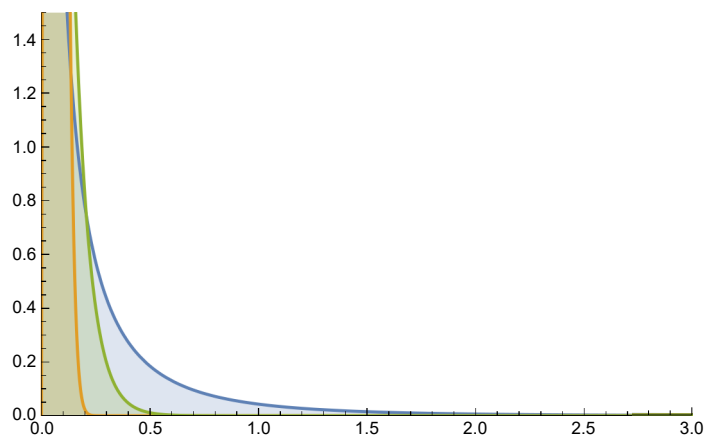
4.3.1 Ukázka simulační studie

Předpokládejme, že máme k dispozici náhodný výběr $n = 100$ pacientů a sledujeme vliv pohlaví na čas přežití po operaci. Nezávislá proměnná (kovariát pohlaví) má binomické rozdělení s předem daným poměrem mužů a žen v poměru 0.6 ve prospěch žen, tzn $x \sim Bi(1, 0.6)$. Nezávisle proměnnou pohlaví považujeme za statisticky nevýznamnou, a proto skutečná hodnota parametru β je $\beta = 0$.

Čas události má Weibullovo rozdělení s parametry $\lambda = 1.7$ a $\nu = 2$. Tím získáme datový soubor obsahující informace o čase do události, kterou je úmrtí.



Obrázek 10: Hustota Weibullova rozdělení pravděpodobnosti s parametrem měřítka $\lambda = 0.7$ a parametry formy $\nu_1 = 1/2$ (modrá), $\nu_2 = 1$ (zelená) a $\nu = 2$ (oranžová).



Obrázek 11: Hustota Weibullova rozdělení pravděpodobnosti s parametrem měřítka $\lambda = 0.07$ a parametry formy $\nu_1 = 1/2$ (modrá), $\nu_2 = 1$ (zelená) a $\nu = 2$ (oranžová).

Časy censorování c_i získáme z rovnoměrného spojitého rozdělení na intervalu $[0, t_i)$, kde t_i je aktuální čas události. Poměr censorování např. 70 procent získáme volbou proměnné s binomickým rozdělením $\delta \sim Bi(1, 0.3)$, tzn. v průměru získáme 30 procent pozorování, která budou mít událost a v průměru bude zbývajících 70 procent censorováno. Proměnná δ identifikuje zda je daný subjekt censorován, nebo má událost. $\delta = 0$ značí censorování a $\delta = 1$ značí, že u subjektu

nastala událost. Proměnná čas přežití T se tedy skládá z času t pro $\delta = 1$ a času c pro $\delta = 0$.

Pro každý subjekt i , tak máme k dispozici trojici (x_i, t_i, δ_i) , kde x_i je hodnota kovariátu (žena, muž), δ_i je identifikátor censorování (1 pro událost a 0 pro censorování) a t_i je pozorovaný čas přežití. Detailní kroky generování času se specifikovaným censorováním a specifikovanými parametry pro rozdělení jsou následující.

- Hodnotu kovariátu pohlaví x generujeme z rozdělení binomického $x \sim Bi(1, 0.6)$, které nám zaručí, že v průměru bude v datovém souboru 60% žen a zbývajících 40% budou muži. Hodnota $x = 1$ značí ženu a $x = 0$ muže.
- Časy do události pro Weibullovo rozdělení (1.7,2) generujeme pomocí vzorce $T = \left[-\frac{\ln(U)}{\lambda \exp(\boldsymbol{\beta}' \mathbf{x})} \right]^{1/\nu}$ [7]. Hodnoty náhodné veličiny U obdržíme využitím generátoru náhodných čísel pro $U \sim Ro(0, 1)$. Protože náhodná veličina $-\ln(U)$ má exponenciální rozdělení s parametrem 1, můžeme generovat hodnoty z rozdělení Exp(1) funkcí `rand('Exponential')` v SASu.
- Pro proměnnou censorování se předpokládá, že může nastat v kterémkoli časovém okamžiku v čase 0 až čas těsně před časem události. Čas censorování c_i je získán náhodným generátorem z rovnoměrného rozdělení $Ro(0, t_i)$. Tato volba nám zajistí, že $c_i < t_i$, což je důležitý předpoklad pro analýzu přežívání.
- Je-li pro každý subjekt specifikován čas události a čas censorování generujeme identifikátor censorování δ_i se zvoleným poměrem censorovaných událostí. Např. pro censorování 70% zvolíme $\delta \sim Bi(0.3, 1)$, získáme tak

v průměru 30 subjektů s událostí a zbývajících 70 subjektů censorovaných zprava. Získáme tímto trojici proměnných (t_i, δ_i, x_i) pro $i = 1, \dots, 100$, kde censorovaný subjekt uvažuje čas censorování c_i místo t_i .

- Poté nás zajímá čas krácení zleva, který zde není definován přesnou hodnotou, ale je zastoupen procentem krácených událostí. Pro tuto situaci byly pro proměnnou čas T vypočítány kvantily τ_5 , τ_{15} a τ_{25} , k zajištění opožděného vstupu pro pět, patnáct a dvacet pět procent krácených pacientů ve studii.
- Celá simulační studie se poté opakuje 1000 krát. Tím získáme tisíc datových souborů pro Coxův model proporcionálních rizik, kdy funkce hazardu odpovídá Weibullovu rozdělení pravděpodobnosti, jak je uvedeno v tabulce 2. Každý model splňuje podmínku proporcionality a proměnná x je zde chápána jako nadbytečný parametr.

Část kódu v programu SAS:

```
\%let sample\_size=100;
\%let iter\_size=1000;
\%let beta1=0;
\%let lambdat=1.7;
data simul(drop=i);
call streaminit(321);
do j=1 to &iter\_size;
  do i=1 to &sample\_size;
    x1=rand(" Binomial" ,0.6 ,1);
    predikt=exp(&beta1*x1);
```

```

t=(rand("Exponential")/(\&lambdat*predikt))**(2);
c=rand("Uniform",0,t);
censoring0=1;
censoring1=rand("Binomial",0.8,1);
censoring2=rand("Binomial",0.5,1);
censoring3=rand("Binomial",0.3,1);
output;
end;
end;
run;

data simul0;
set simul;

/*volba censorování*/
if censoring0=1 then time0=t; else time0=c;
if censoring1=1 then time1=t; else time1=c;
if censoring2=1 then time2=t; else time2=c;
if censoring3=1 then time3=t; else time3=c;
run;

/*opozdeny vstup*/

proc univariate data=simul0 noprint;
var time0;
output out=simul01 pctlpts=5 15 25 pctlpre=P;

```

```

by j ;
run ;

data simul1 ;
merge simul0 simul01 ;
by j ;
run ;

```

V uvedené simulační studii poté modifikujeme parametry a získáme datové soubory potřebných vlastností k samotnému vyhodnocení. Po vyhodnocení, odhadu parametrů a výpočtu testové statistiky Waldova testu, skórového testu a testu funkce poměru věrohodností, převedeme získané informace o modelu do tvaru vhodného pro korekci pomocí asymptotiky vyšších řádů.

4.3.2 Využívané funkce programu SAS

Pro simulační studii vycházím z generátoru náhodných čísel. Využívám zde tři základní funkce a to `RAND('BINOMIAL',p,n)` , `RAND('NORMAL')` a `RAND('EXPONENTIAL')`. Funkce `RAND` využívá tzv. Mersenne-Twister generátor náhodných čísel, který vyvinuli Matsumoto a Nishimura v roce 1998 [43]. Náhodný generátor má velmi dobré statistické vlastnosti.

Generátor `RAND('BINOMIAL',p,n)` generuje náhodná čísla z rozdělení s uvedenou hustotou rozdělení pravděpodobnosti:

$$f(x) = \begin{cases} 1 & p = 0, x = 0 \\ \binom{n}{x} p^x (1-p)^{n-x} & 0 < p < 1, x = 0, \dots, n, \\ 1 & p = 1, x = n \end{cases}$$

kde $x = 0, 1, \dots, n$, $0 \leq p \leq 1$ a $n = 1, 2, \dots$

Generátor RAND('EXPONENTIAL') generuje náhodná čísla z rozdělení s uvedenou hustotou rozdělení pravděpodobnosti

$$f(x) = \exp(-x), x > 0 \quad (4.42)$$

a generátor RAND('NORMAL', <, θ , λ >) generuje náhodná čísla z rozdělení s uvedenou hustotou rozdělení pravděpodobnosti

$$f(x) = \frac{1}{\lambda\sqrt{2\pi}} \exp\left(-\frac{(x-\theta)^2}{2\lambda^2}\right), \quad (4.43)$$

kde $-\infty < x < \infty$.

Pro odhad regresních koeficientů a výpočet testových statistik využívám proceduru PHREG v SASu. Tato procedura byla navržena speciálně pro regresní analýzu založenou na Coxově modelu proporcionálních rizik. Pro model s opožděným vstupem jsou v modelu umožněny dva způsoby zadání tohoto času. Obě tyto metody jsou založeny na čítacím procesu (counting process style), který navrhl Therneau v roce 1994 [49].

První způsob je zavedením proměnné specifikující opožděný, nebo krácený čas a tato proměnná se v modelu uvede jako entrytime příkazem ENTRY=. Příkaz lze použít následovně [55]

```
proc phreg data=dateone;  
model t2*dead(0)=x1/entry=t1;  
run ; .
```

Druhým způsobem je tento čas uvést přímo u specifikace času přežití v modelu

```
proc phreg data=datatwo;  
model (t1 , t2)*dead(0)=x1;
```

run ;.

4.4 Výsledky simulační studie

Část disertační práce se věnuje vlivu krácení zleva pro odstupňované cenzorování zprava na odhady regresních parametrů v Coxově modelu proporcionálního hazardu a přesnost jejich p-hodnot. Simulační studie je tedy zaměřena na přesnost testu poměrem věrohodnosti (LRT), Waldova testu (W) a skórového testu (S). Hodnoty těchto testových statistik jsou pak využívány ke zvýšení přesnosti za použití Barnsorff-Nielsen (BN) a Lugannani-Riceovy (LR) aproximace. V těchto aproximacích je kořen věrohodnosti kombinován s Waldovou testovou statistikou (označme BNW, respektive LRW) nebo s testovou statistikou skórového testu (BNS, respektive LRS). Statistická významnost vlivu efektu jednoho kovariátu v Coxově modelu proporcionálních rizik je sledována za podmínek klesajícího výběru, rostoucího procenta cenzorovaných událostí a zvětšujícího se krácení zleva. Všechny simulace uvažují pouze zprava cenzorované události. Simulace probíhají s využitím softwaru SAS 9.3. Pro odhad regresních koeficientů byla využita Breslowova aproximace parciální věrohodnostní funkce.

Disertační práce, jak už bylo zmíněno dříve, je inspirována skutečnou případovou studií [6], kdy byl aplikován Coxův model proporcionálních rizik na zprava cenzorovaná a zleva krácená data. V této studii, která se uskutečnila v nemocnici Motol v Praze, byl sledován vliv poměru velikostí původní srdeční chlopně s její protézou (poměr) na dobu přežívání pacienta po operaci. Událostí v tomto případě bylo úmrtí pacienta. Za počátek studie byl označen čas zahájení operace. U druhého uvažovaného modelu, byl čas zahájení studie posunut o 24 hodin od zahájení operace, a tím byla získána zleva krácená data.

Na hladině významnosti $\alpha = 0.05$ se testovala platná nulová hypotéza $H_0 : \beta = 0$ a určila se relativní četnost zamítnutí této nulové hypotézy. Sle-

dovaná relativní četnost zamítnutí nulové hypotézy byla poté porovnána s teoretickou četností zamítnutí nulové hypotézy, která má binomického rozdělení $Bi(1000, 0.05)$. Test a jeho odpovídající p-hodnota byl označen jako konzervativní, jestliže pozorovaná relativní četnost zamítnutí nulové hypotézy byla menší než 0.037. Hodnota 0.037 představuje 0.025-kvantil binomického rozdělení $Bi(1000, 0.05)$. Naopak v případě, že relativní četnost zamítnutí nulové hypotézy překročila hodnotu 0.064 (0.975-kvantil), byl tento test označen jako liberální. V případě, že se relativní četnost nacházela v intervalu $\langle 0.037, 0.064 \rangle$, byl test označen jako přesný.

Pozorované relativní četnosti zamítnutí skutečné nulové hypotézy pro 1000 opakování pro Coxův model proporcionálních rizik s dichotomickou proměnnou a se základní rizikovou funkcí, která pochází z Weibullova rozdělení pravděpodobnosti $Wei(1.7, 0.5)$ jsou uvedeny v tabulce 9. Výběrový soubor obsahuje $n = 50$ pozorování. Z výsledků je patrné, že skórový test vykazuje nejhorší přesnost. Byl ve více než polovině případů liberální. Testová statistika testu poměru věrohodností vykazuje také spíše liberální tendence. Největší přesnost je patrná z Waldova testu (konzervativní je pouze pro zkrácení 25% a cenzorování 70%). Lugannani-Rice a Barndoff-Nielsenova aproximace v kombinaci s Waldovým testem byla ve všech případech přesná.

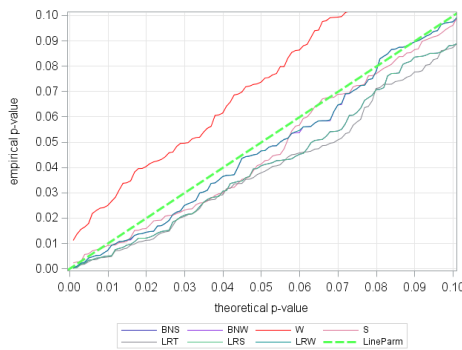
Obdobné výsledky jsme obdrželi pro další uvažovaná rozdělení a také pro spojitou vysvětlující proměnnou, která byla generována z normálního rozdělení $N(0, 1)$. U všech testů výrazně vzrostla nepřesnost s klesající velikostí vzorku, jak je patrné z obr. 12. Zde vidíme srovnání empirické distribuční funkce s teoretickou distribuční funkcí rovnoměrného rozdělení $Ro(0, 1)$, Coxova modelu s dichotomickou prediktivní proměnnou a Weibullovým rozdělením $Wei(1.7, 0.5)$ základního rizika. Z obrázku je také patrné, že Waldův test se chová konzervativně

pro malé výběry, za použití aproximace LR a BN dochází ke zpřesnění výsledků. Z obrázku nejsou patrné některé empirické distribuční funkce, neboť došlo k jejich překrytí (v tomto případě jde o BNW s LRW a BNS s LRS). Pro větší výběry, v našem případě se jedná o výběry $n = 70$, je přesnost všech testů srovnatelná a odchylky jsou v mezích kvantilů binomického rozdělení.

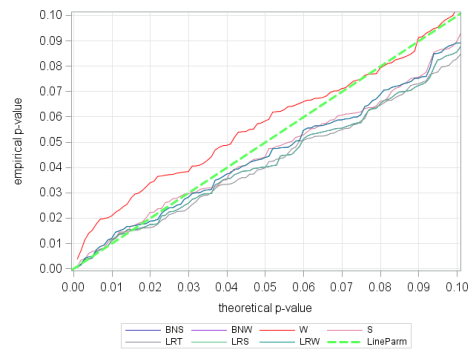
Relativní četnosti pozorovaných nepřesných p-hodnot (liberálních a konzervativních) jsou shrnuty pro oba kovariáty a rozdělení základního rizika v tabulkách 10,11. Z tohoto shrnutí je patrné, co již bylo dříve zmíněno, že Waldův test se chová převážně konzervativně a nadhodnocuje skutečnou p-hodnotu, zatímco test poměru věrohodností společně se skórovým testem, jsou převážně liberální a podhodnocují skutečnou p-hodnotu. U dichotomické proměnné jsou tyto tendence mnohem znatelnější. Barndoff-Nielsen a Lugannani-Riceova aproximace v kombinaci s Waldovým testem poskytují zpřesnění a tyto aproximace jsou méně nepřesné ve srovnání s ostatními testy. Výsledky ukazují, že pro spojitou proměnnou je Waldův test dobrou volbou pro testování hypotéz o skalárním parametru. Tento test je také hlavním testem o testu regresních koeficientů v programu SAS v proceduře PHREG. Kombinace kořene věrohodnosti s Waldovou testovou statistikou poskytuje možnou korekci přesnosti p-hodnot.

Obrázek 12: Přesnost p-hodnot testu poměru věrohodností (LRT), Waldova testu (W), skórového testu (S) společně s aproximacemi užitím Lugannani-Riceovy (LR) and Barndorff-Nielsenovy (BN) věty pro Coxův model proporcionálních rizik a jedním testovaným dichotomickým kovariátem. Čas přežití je generován z Weibullova rozdělení $Wei(1.7, 0.5)$, krácení je zvoleno 25 procentní a cenzorování 50 procent.

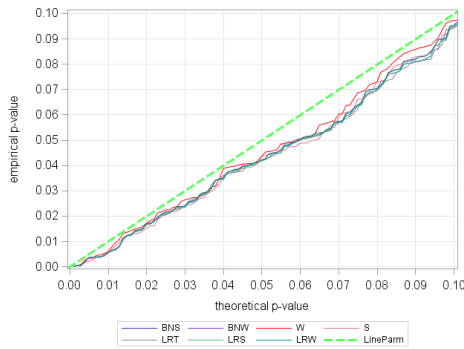
(a) sample size n=20



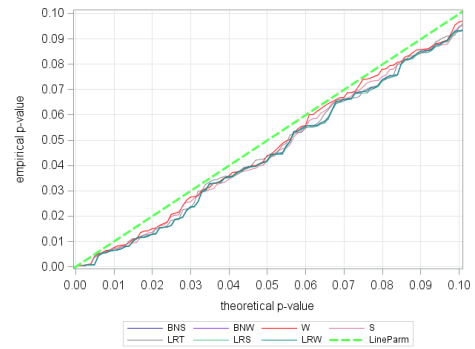
(b) sample size n=30



(c) sample size n=70



(d) sample size n=100



Tabulka 9: Pozorované relativní četnosti zamítnutí pravdivé nulové hypotézy o regresním koeficientu β na hladině významnosti $\alpha = 0.05$ pro dichotomický kovariát v Coxově modelu s funkcí základního rizika pocházející z Weibullova rozdělení $Wei(1.7, 0.5)$. Velikost vzorku je $n = 50$ a počet simulací je 1000.

Krácení (%)	Cenzorování (%)	LRT	S	W	BNS	BNW	LRS	LRW
0	0	0.061	0.063	0.059	0.061	0.061	0.061	0.061
	20	0.062	0.069	0.062	0.064	0.064	0.064	0.064
	50	0.057	0.060	0.055	0.058	0.058	0.058	0.058
	70	0.066	0.066	0.044	0.067	0.056	0.067	0.055
5	0	0.063	0.065	0.060	0.064	0.062	0.064	0.062
	20	0.061	0.064	0.061	0.062	0.061	0.062	0.061
	50	0.060	0.064	0.057	0.062	0.060	0.062	0.060
	70	0.060	0.062	0.041	0.059	0.051	0.059	0.049
15	0	0.061	0.066	0.061	0.060	0.060	0.060	0.060
	20	0.063	0.069	0.062	0.065	0.062	0.065	0.062
	50	0.056	0.063	0.055	0.056	0.055	0.056	0.055
	70	0.064	0.066	0.044	0.065	0.054	0.065	0.050
25	0	0.065	0.063	0.062	0.063	0.063	0.063	0.063
	20	0.063	0.067	0.062	0.064	0.063	0.064	0.063
	50	0.061	0.066	0.052	0.063	0.059	0.063	0.059
	70	0.071	0.075	0.034	0.070	0.054	0.070	0.048

Tabulka 10: Přehled relativních četností (v procentech) pozorovaných nepřesných p-hodnot (konzervativní/liberální testy) pro dichotomickou proměnnou.

Rozdělení pravděpodobnosti	LRT	S	W	BNS	BNW	LRS	LRW
Wei(0.7,2)	0/12.5	0/13.75	18.75/1.25	0/15	0/7.5	0/15	12.5/1.25
Wei(1.7,2)	0/13.75	0/15	27.5/1.25	0/12.5	1.25/8.75	0/12.5	13.75/2.5
Wei(0.07,2)	0/21.25	0/23.75	0/23.75	0/22.5	0/12.5	0/22.5	11.25/6.25
Wei(0.7,0.5)	0/17.5	0/27.5	0/16.25	0/17.5	0/11.25	0/17.5	12.5/3.75
Wei(1.7,0.5)	0/38.75	0/56.25	17.5/5	0/45	0/23.75	0/45	10/15
Wei(0.07,0.5)	1.25/27.5	1.25/26.25	23.75/7.5	1.25/26.25	2.5/18.75	1.25/26.25	13.75/11.25
Wei(0.7,1)	0/33.75	0/45	16.25/7.5	0/38.75	0/22.5	0/38.75	12.5/16.25
Wei(1.7,1)	1.25/25	0/31.25	21.25/5	1.25/26.25	1.25/12.5	1.25/26.25	12.5/6.25
Wei(0.07,1)	0/30	0/37.5	18.75/7.5	0/35	0/16.25	0/35	10/10

Tabulka 11: Přehled relativních četností (v procentech) nepřesných p-hodnot (konzervativní/liberální testy) testu regresním koeficientu pro spojitý kovariát.

Rozdělení	LRT	S	W	BNS	BNW	LRS	LRW
Wei(0.7,2)	0/18.75	0/7.5	7.5/2.5	0/17.5	0/12.5	0/17.5	0/10
Wei(1.7,2)	0/18.75	0/8.75	8.75/3.75	0/16.25	0/12.5	0/16.25	0/11.25
Wei(0.07,2)	0/13.75	0/7.5	7.5/1.25	0/12.5	0/10	0/12.5	0/7.5
Wei(0.7,0.5)	0/20	0/11.25	10/2.5	0/15	0/11.25	0/15	1.25/6.25
Wei(1.7,0.5)	0/27.5	2.5/10	16.25/5	0/22.5	1.25/17.5	0/22.5	1.25/13.75
Wei(0.07,0.5)	0/26.25	1.25/13.25	0/10	0/26.25	0/20	0/26.25	2.5/15
Wei(0.7,1)	0/20	1.25/13.75	8.75/0	0/17.5	0/12.5	0/17.5	0/8.75
Wei(1.7,1)	0/32.5	0/20	10/10	0/32.5	0/22.5	0/32.5	0/18.75
Wei(0.07,1)	0/15	0/7.5	11.25/0	0/13.75	0/8.75	0/13.75	1.25/5

IV

KAPITOLA

Závěr

Analýza přežívání patří k jednomu z nejstarších odvětví statistické analýzy. Nejvíce se uplatní v oblasti lékařského výzkumu a její počátky se datují kolem 17. století našeho letopočtu. Cílem studia je čas do události, který lze měřit v různých jednotkách. Časem může být počet dnů, let, hodin, ale také počet cyklů do selhání.

V analýze přežívání je velmi důležitý pojem události. Analyzujeme zde čas do předem definované události, která může být chápána v negativním smyslu, např. úmrtí pacienta, selhání vrtáku, rozvod manželství, tak i v pozitivním smyslu, jakým může být získání zaměstnání, získání diplomu atd.

Cílem této práce je studium Coxova modelu proporcionálních rizik. D.R. Coxův článek v časopise *Journal of the Royal Statistical Society*, „Regression Models and Life-Tables“ [16], kde byl poprvé uveden model proporcionálních rizik. Jedná se o jeden z nejvíce populárních článků a v roce 2007 již měl dle Google Scholar více než 8500 citací a v současnosti je zaznamenáno více než 44 000 citací tohoto článku. Tento model nesleduje „délku života“ jako takovou, ale sleduje selhání, případně riziko selhání v závislosti na zvolených proměnných. V práci je použití modelu demonstrováno na ne zcela běžných studiích.

První uvedenou studií je použití modelu v případě, že sledujeme událost v pozitivním slova smyslu. Studie sleduje vliv vybraných faktorů na dobu strávenou v registru úřadu práce. Studie se zaměřuje na absolventy Univerzity Tomáše Bati ve Zlíně a mezi sledované faktory patří věk absolventů, pohlaví a studovaná fakulta. Událostí v tomto případě bylo opuštění registru z důvodu zaměstnání. V tomto případě byl model sestaven z dat, která byla zprava cenzorovaná. Z výsledku studie vyplývá, že ze sledovaných kovariátů, má pouze pohlaví statisticky významný vliv na dobu ztrávenou v registru Úřadu práce (p -hodnota $\ll 0.001$). Vliv ko-

variátu byl testován Waldovou testovou statistikou s jedním stupněm volnosti. Poměr hazardu pro ženy vůči mužům je 1.589, tj. ženy mají ve srovnání s muži o téměř 59 procent větší šanci opustit registr úřadu práce, z důvodu získání zaměstnání, než muži.

Druhou vybranou studií, ve které byl využit Coxův model proporcionálních rizik, je studie Ni-ti rotačních nástrojů, která se zaměřuje na cyklickou odolnost. Sledujeme tudíž riziko selhání těchto nástrojů a vliv faktorů, které mohou toto riziko ovlivňovat. Vybrané faktory byly velikost nástroje, která byla dána ISO normou, jednalo se o dvě velikosti nástrojů. Další sledovaný faktor byl druh rotačního nástroje, kdy jsme studovali čtyři typy rotačních nástrojů a posledním sledovaným faktorem byl poloměr zakřivení kanálku. Ve studii jsou opět data zprava cenzorovaná. Studie prokázala statisticky signifikantní vliv všech sledovaných kovariátů na cyklickou odolnost nikel-titanových vrtáků proti cyklické únavě. Riziko selhání nástroje v kanálku o velikosti zakřivení 3 mm je signifikantně větší ($p=0.0001$) než u kanálku s velikostí zakřivení 5 mm. Také velikost nástroje má statisticky signifikantní vliv na selhání materiálu a to ve neprospěch červených vrtáků ISO velikosti 25 u kterých bylo riziko selhání více než třikrát větší, než u vrtáků žlutých velikosti 20. Co se výrobců týče i zde byly statisticky signifikantní rozdíly v odolnosti. Nejlépe si v hodnocení odolnosti vedl Mtwo, který prokázal nejlepší cyklickou odolnost ze všech sledovaných skupin. Zatímco Mtwo bylo statisticky významně nejodolnější ($p < 0.001$), ProTaper byl statisticky signifikantně nejméně odolný ve srovnání se všemi zbývajících typy rotačních instrumentů ($p < 0.001$). Wizard Navigator byl pak odolnější než Revo-S ($p=0.025$).

Poslední uvedená studie souvisí s navazující simulační studií, kdy se v modelu kromě zprava cenzorovaných dat vyskytují data krácená. Tato studie sledovala vliv velikosti renáhrady srdeční chlopně na riziko přežití pacienta po operaci.

Kromě velikosti renáhrady je do modelu zahrnuta váha pacienta. Studie porovnávala výsledky z modelu bez opožděného vstupu s modelem s opožděným vstupem, kdy čas počátku pozorování byl posunut o 24 hodin od počátku operace. Tato práce, ve které jsme pozorovali vychýlení regresních koeficientů a z toho plynoucí nepřesnost p-hodnoty byla motivací pro celou disertační práci.

Hlavní část práce je zaměřena na analýzu přesnosti testů významnosti regresních koeficientů v Coxově modelu proporcionálních rizik. V praxi se k ověření významnosti regresních koeficientů používá test poměrem věrohodností, Waldův test a skórový test. U těchto testů je známé, že se jedná o asymptotické testy, jsou tak určeny pro velké rozsahy. Pilotní studie, které se často objevují v oblasti základního výzkumu v medicíně, se však často opírají o výsledky z malých rozsahů. Z tohoto důvodu je práce zaměřena na přesnost těchto testů v situacích, kdy máme k dispozici rozsah 20-100 vzorků. Přesnost p-hodnoty analyzujeme v Coxově modelu proporcionálních rizik s jedním kovariátem, který je buď dichotomicky, nebo spojité. Simulační studie je zaměřena na data, která jsou cenzorovaná zprava a krácená zleva. Cenzorování je zde stanoveno procentem cenzorovaných subjektů a jedná se o běžné cenzorování, dané 20 procenty cenzorovaných subjektů až po extrémní procento cenzorovaných subjektů, které činí 70 procent. Čas do události vychází ze dvou z nejčastěji užívaných rozdělení v analýze přežívání a těmi jsou Weibullovo rozdělení a exponenciální rozdělení. Z hlediska Coxova modelu proporcionálních rizik obě rozdělení splňují základní předpoklad proporcionality.

Přesnost p-hodnoty můžeme vyhodnotit grafickým porovnáváním empirické a teoretické distribuční funkce p-hodnoty [52], nebo porovnáním empirické a teoretické relativní četnosti zamítnutí platné nulové hypotézy. Na základě těchto pozorování rozlišujeme testy na liberální, konzervativní a přesné. Ze simulační studie

vyplývá, že Waldův test regresních koeficientů je převážně konzervativní na rozdíl od dalších dvou testů regresních koeficientů (test poměru věrohodností a skórový test), které jsou převážně liberální. Přesnost p-hodnot klesá s rostoucím procentem zprava cenzorovaných hodnot a s rostoucí velikostí zprava krácených dat. Přesnost je také ovlivněna velikostí výběru a klesá s klesajícím rozsahem datového souboru. Dále je ovlivněna sledovaným kovariátem, kdy na základě simulační studie můžeme pozorovat, že přesnost testů pro kovariát pocházející z normálního rozdělení je lepší, než pro kovariát pocházející z binomického rozdělení. Dále pak z výsledků simulační studie plyne, že skórový test je méně přesný než test poměru věrohodností.

Disertační práce je věnována též zpřesnění těchto testů na základě Barnsorf-Nielsen a Lugannani-Rice aproximace. V těchto aproximacích je kořen věrohodnostní rovnice kombinován s Waldovou testovou statistikou a se skórovou testovou statistikou. Ze simulační studie plyne, že konzervativní chování Waldova testu je výhodné v kombinaci s liberálním chováním testu poměru věrohodností. Pokud využijeme těchto dvou vlastností v Lugannani-Rice a Bardof-Nielsenově aproximaci dojde k zlepšení přesnosti p-hodnot těchto testů. Naopak pokud v těchto aproximacích využijeme skórový test ke zlepšení přesnosti testů nedojde.

Summary

Survival analysis is one of the oldest part of statistics which is mainly used in medical research. The beginning of this part of statistics is dated around 17th century. The aim of this study is to analyze time to event and the time variable could be measured in various units, e.g. hours, days, monts, ect. Crucial is for survival analysis the definition of an event. This event can be considerer in negative way, e.g. deaht of the patient after the operation, in positive way, e.g. achieving new job or achieving diploma after the study.

This work is focused on the Cox model of proportional hazards [16]. The Cox model is one of the most popular analytical tool in the medical research. In 2007 had got at Google Scholar more than 8500 citations and now there is more that 44 000 citations of this artical. Using this model, one is modeling the effect of explanatory variables on the hazard of the outcome. In this work the Cox model is introduced on the case studies which are not so common for model pupose.

First retrospective study is focused on analyzing the duration of the registration on the Labour Office from the point of view gender problematic and employability of studied faculty conducted by Tomáš Bat´a University. We collected data on 512 graduates, from which we obtained the information on age, gender, approbation and the length of stay in the registry on the Labour Office after the graduation, and the statute in the registry (leaving the registry because of work, still in the registry, leaving the registry for another reason, e.g. the own request). The study indicates that the length of stay in the registry affects significantly only gender. The factors age and studied faculty were not statistically significant.

Second study shows usage of the Cox model in material technology. The aim of this study was to analyse the effect of type of rotary system, canal curvature, and instrument size on cyclic resistance. Materials and Methods. Cyclic fatigue testing was carried out in stainless steel artificial canals with radii of curvature of 3 or 5 mm and the angle of curvature of 60 degrees. ISO colour coding indicated the instrument size (yellow for size 20; red for size 25). Wizard Navigator instruments, Mtwo instruments, ProTaper instruments, and Revo-S instruments were passively rotated at 250 rotations per minute, and the time fracture was being recorded. The data were then analysed by the Kaplan-Meier estimator of the survival function, the Cox proportional hazards model, the Wald test for regression covariates, and the Wald test for significance of regression model. Conclusion. The lifespan registered for the tested instruments was Mtwo Wizard Navigator Revo-S ProTaper; 5 mm radius 3 mm radius; and yellow red in ISO colour coding system.

In the last study we applied the Cox regression model when right censoring and delayed entry survival data are considered. In the paper we present how re-sampling together with effect of delayed entry affect estimated parameters. The possibilities as well as limitations of this approach are demonstrated through the retrospective study of mitral valve replacement in children under 18 years. Our results indicate that the truncation can change the whole meaning of model and therefore it might not contribute to the decision on the effect of covariates on survival time.

The main part of this theses is focused on the accuracy of tests about significance of regression coefficient in the Cox proportional hazards model. The significance of the effect of the covariate is usually verified by means of the likelihood ratio test, Wald test and score test. Asymptotically, these tests have the

same distribution, however, numerically they give different results in applications. Often, these tests are used in the preclinical studies where sample size are usually around 20. So that is why there is a chance that for small sample those tests are inaccurate.

The values used for time to event data are generated from Weibull and exponential distribution. For each situation, 1000 independent samples were generated with the sample size $n = (100; 70; 50; 30; 20)$. We analyze right censored and left truncated data. Censoring was chosen as 0,20,50 and 70 % of right censored observation. Left truncation was represented by quartiles, and considered in mean 0, 5, 15 and 25 % of truncated values. The covariate is treated as nuisance and for this purpose we choose one categorical regressor, from Binomial distribution for first model and continuous from normal distribution for second model.

From Cox model the regression parameters were estimated. Those parameters are tested under null hypothesis using Wald, Likelihood ratio and score test. Relative frequency from 1000 repetition of p-values less or equals to 0.05 was computed. Then based on those relative frequencies and using comparison with quartiles of Binomial distribution those tests were marked as liberal, conservative and accurate.

In order to improve the accuracy of tests, modification of the likelihood root based on the theory of higher order asymptotics is used. Particularly the Barndorff-Nielsen and Lugannani–Rice formula are used. These approximations are based on combination likelihood root with Wand statistics and with score statistics.

The results from the large simulation study indicate that the Wald test is mostly conservative in contrast to the likelihood ratio test and the score test whose are liberal. The accuracy of tests decreases with increasing proportion of

right-censored and left-truncated data and decreasing sample size. The accuracy in testing the effects of a dichotomous covariate is less than for a continuous one. The score statistic is more inaccurate than the likelihood ratio statistic. The results from the corrections of the test statistics using higher order asymptotics showed usefulness mainly for the combination of the Lugannani-Rice formula and the Bardof-Nielsen formula with the Wald statistic. Conversely, the combination of the likelihood root with the score statistic does not improve the accuracy.

The delayed entry which is discussed in many papers can be considered as problematic in hypothesis testing and accuracy of the p-value of this omnibus tests. From the conclusion of our study follows that the main inaccurate results was obtained in extreme situation of truncation sample size and censoring. The Wald test, which is mainly used for hypothesis testing we obtained best results.

SEZNAM POUŽITÝCH ZKRATEK

- T náhodná veličina označující čas
- $S(t)$ funkce přežití (survival function)
- $F(t)$ distribuční funkce
- $f(t)$ hustota rozdělení pravděpodobnosti
- $h(t)$ riziková funkce
- $H(t)$ kumulativní riziková funkce
- $h_0(t)$ základní riziková funkce
- $H_0(t)$ kumulativní základní riziková funkce
- C_i čas cenzorování subjektu i
- d_i, Y_i indikátor události subjektu i
- d pevně stanovený počet událostí
- T_L krácení zleva (left truncation)
- T_R krácení zprava (right truncation)
- τ pevný čas studie
- $L(t)$ věrohodnostní funkce, parciální věrohodnostní funkce
- R_i riziková množina v čase t_i

- $\mathbf{x}_i = (x_{i1}, \dots, x_{ip})'$ vektor kovariátů i -tého subjektu
- $\boldsymbol{\beta} = (\beta_1, \beta_2, \dots, \beta_p)'$ vektor regresních koeficientů příslušný kovariátu
- $h(t, x_i)$ funkce hazardu pro daný subjekt i a dané kovariáty x_i
- HR relativní riziko
- $l(\boldsymbol{\beta})$ logaritmus věrohodnostní funkce a parciální věrohodnostní funkce
- $J(\boldsymbol{\beta})$ empirická Fisherova informační matice
- Q_{LR} testová statistika testu poměru věrohodností
- Q_W testová statistika Waldova testu
- Q_S testová statistika skórového testu
- $S(t, \mathbf{x})$ funkce přežití daná modelem proporcionálního rizika
- $F(t, \mathbf{x})$ distribuční funkce daná modelem proporcionálního rizika
- $\Phi(\cdot)$ distribuční funkce standardizovaného normálního rozdělení
- $\phi(\cdot)$ hustota rozdělení pravděpodobnosti standardizovaného normálního rozdělení

L I T E R A T U R A

- [1] Allison, P.D. and SAS Institute (1995). Survival Analysis Using the Sas System. *A Practical Guide. SAS Institute Incorporated.*
- [2] Andersen P.K., Gill R. (1982). Cox's regression model for counting processes: a large sample study. *The annals od statistics.* 10(4), 1100–1120.
- [3] Austin P. (2011). Generating survival times to simulate Cox proportional hazards models with time-varying covariates. *Statistics in Medicine.* 31, 3946–3958.
- [4] Barndorff-Nielsen O., Cox D.R. (1979) Edgeworth and saddle-point approximations with statistical applications. *Journal of the royal statistical society (Series B).* 41(3), 279–312.
- [5] Bělašková, S., Fišerová, E. (2014). Detection of Influential Factors on Enemployment Duration of Tomáš Baťa University Graduates by the Hazard Model. *Conference Proceedings of 32nd International Conference Mathematical Methods in Economics.* 37–42, ISBN 978-80-244-4209-9.
- [6] Bělašková S., Fišerová E. (2013). Study of bootstrap estimates in Cox regression model with delayed entry, *Acta Universitatis Palackianae Olomucensis (Facultas Rerum Naturalium. Mathematica).* 52, 21–30.
- [7] Bender R., Augustin T., Blettner M. (2005). Generating survival times to simulate Cox proportional hazards model. *Statistics in Medicine.* 24, 1713–1723.
- [8] Berger R.L., Boos D.D. (1994). P values maximized over a confidence set for nuisance parameter. *JASA.* 89, 1012–1016.

- [9] Brazzale, A.R., Davison, A.C., Reid, N. (2007). Applied Asymptotics Case Studies in Small-Sample Statistics *Stat Med.* ISBN 978-0-521-84703-2.
- [10] Breslow, N.E. (1972). Discussion of Professor Cox's Paper, *J. Royal Stat.Soc. B*, 34, 216–217.
- [11] Breslow, N. E. (1974). Covariance Analysis of Censored Survival Data, *Biometrics*, 30, 89–99.
- [12] Cary, N.C., SAS Institute Inc. (2008). User's Guide. *SAS Institute Inc. SAS/STAT 9.2*.
- [13] Clayton D., Holls M. (1993). Statistica models in epidemiology. *Oxford university press*. Oxford.
- [14] Collett, D. (1994). Modeling Survival Data in Medical Research. *London: Chapman & Hall*.
- [15] Commenges D., Letenneur L., Joly P., Alioum A., Datigues J.F. (1998). Modeling age-specific risk:application to dementia. *Statistics in Medicine* 17. 1973–1988.
- [16] Cox D. R. (1972). Regression Models and Life-Tables. *Journal of the Royal Statistical Society*, Series B 34 (2):JSTOR 2985181. MR 0341758, 187–220.
- [17] Cox D.R., Hinkey D.V. (1974). Theoretical Statistics, *London: Chapman & Hall*.
- [18] Cox D.R., Oakes D. (1984). Analysis of Survival Data, *London: Chapman & Hall*.

- [19] Cox D.R., Snell E.J. (1968). A general definition of residuals (with discussion). *Journal of the Royal statistical society*. Series B, 41(4), 248–275.
- [20] Efron B., Tibshirani R.J. (1993). An introduction to the bootstrap. *New York: Chapman & Hall, software*.
- [21] Fišerová, E., Chvosteková, M., Bělašková, S., Bumbálek, M., Joska, Z. (2015). Survival Analysis of Factors Influenceing Cyclic Fatigue of Nickel-Titanium Endodontic Instruments. *Advanced in Materials Science and Engineering*, 189703, 1–6, ISSN 1687-8434.
- [22] Fraser D.A.S., Reid N., Wu J. (1999). A simple general formula for tail probabilitie for frequentist and Bayesian inference. *Biometrika*.
- [23] Gail M.H., Graubard B., Williamson D.F., Flegal K.M. (2009). Comment on Choice of time scale and its effect on significance of predictors in longitudinal studies. *Stat Med.*, 28(8), 1315–1317.
- [24] Gardiner J.C. (2010). Survival Analysis: Overview of parametric, nonparametric and semiparametric approaches and new developments. *SAS Global forum*. 252–2010.
- [25] Gentle, J. E. (1998). Random Number Generation and Monte Carlo Methods. *New York: Springer-Verlag*.
- [26] Hall W.J., Wellner J.A. (1980). Confidence bands for a survival curve from censored data. *Biometrika*. 67(1),133–143.
- [27] Hamze F., Honardar K., Nazarimoghadam K. (2011). Comparison of two preparation techniques using Mtwo rotary instruments. *Iran endodontic journal*, 6(4), 150–154.

- [28] Hougaard P. (2000). Analysis of multivariate survival data. *Springer-Verlag*. New York.
- [29] Hu P., Tsiatis A.A., Davidian M. (1998). Estimating the parameters in the Cox model when covariate variables are measured with error. *Biometrics*. 54, 1407–1419.
- [30] Chandra T.K., Joshi S.N. (1983). Comparison of likelihood ratio, Rao’s and Wald’s tests and a conjecture of C.R.Rao, *Sankhya A*, 45, 226–246.
- [31] Ingram D.D, Makuc D.M. (2012). Statistical issues in analyzing the NHA-NES I Epidemiologic Follow-up Study. *J. Appl. Probab. Statist.*, 87–108.
- [32] Jamali M.A., Voghouei H., Nor Mohd N.G. (2015). Information technology and survival of SMEs: an empirical study on Malaysian manufacturing sector, *Information Technology and Management*. 16(2), 79–95.
- [33] Kablfleisch J., Prentice R. (1973). Marginal likelihoods based on Cox’s regression and life model. *Biometrika*. 60(2), 267–278.
- [34] Kablfleisch J.D., Prentice R.L. (1997). The statistical analysis of failure time data, 2nd. *John Wiley & Sons*. Hoboken, NJ.
- [35] Kaplan E.L., Meier P. (1958). Non-parametric Estimation from Incomplete Observations. *J. Am. Stat. Assoc.* 53, 457–481.
- [36] Klein J.P., Moeschberger M.L. (1997). Survival Analysis: Techniques for Censored and Truncated Data. *Springer, New York*.
- [37] Kleinbaum D.G., Klien M. (2005). Survival Analysis: A Self-Learning Text. Second Edition. *Springer-Verlag*, New York.

- [38] Korn E.L., Graubard B.I., Midthune D. (1997). Time-to-event analysis of longitudinal follow-up of a survey: choice of time scale. *American Journal of Epidemiology*. 145(1), 72–80.
- [39] Lee E.T., Go O.T. (1997). Survival analysis in public health research. *Annual Review of Public Health*. 18, 105–134.
- [40] Lee E.T., Wenyu W.J. (2003). Statistical methods for survival data analysis—3rd ed. *Wiley*. ISBN 0–471–36997–7.
- [41] Li B. (2001). Sensitivity of Rao’s score test, the Wald test and the likelihood ratio test to nuisance parameters. *Journal of Statistical Planning and Inference*. 97, 57-66.
- [42] Lugannani R. , Rice S. (1980). Saddle point approximation for the distribution of the sum of independent random variables. *Adv. Appl. Probab.* 12, 475–490.
- [43] Matsumoto M., Nishimura T. (1998). Mersenne Twister: A 623-Dimensionally Equidistributed Uniform Pseudo-Random Number Generator. *ACM Transactions on Modeling and Computer Simulation* 8, 3-30.
- [44] Neyman J., Pearson E. (1928). On the use and interpretation of certain test criteria for purposes of statistical inference. Part I, *Biometrika*. 20A.(1/2).
- [45] Peers H.W. Likelihood ratio and associated test criteria. *Biometrika* 58, 577–587.
- [46] Rao C.R. (1948). Large sample tests of statistical hypotheses concerning several parameters with application to problems of estimation. *Proceedings of the Cambridge Philosophical Society*. 44, 50-57.

- [47] Schoenfeld D. (1980). Chi-squared goodness-of-fit tests for the proportional hazards regression model. *Biometrika*. 67(1),145–153.
- [48] Su Y.R., Wang J.L. (2012). Modeling left-truncated and right-censored survival data with longitudinal covariates. *The Annals of Statistics*. 40(3), 1465–1488.
- [49] Therneau T.M. (1994). A Package for Survival Analysis in S, Technical Report 53, *Section of Biostatistics*, Mayo Clinic, Rochester, MN.
- [50] Therneau T.M., Grambsch P.M. (2000). Modeling survival data: Extending the Cox’s model. *Springer*. New York.
- [51] Thiébaud A.C., Bénichou J. (2004). Choice of time-scale in Cox’s model analysis of epidemiologic cohort data: a simulation study. *Statistics in Medicine*. 23, 3803–3820.
- [52] Volaufova J., LaMotte L. (2008). Comparison of approximate tests of fixed effects in linear repeated measures design models with covariates. *Tatra Mountains*. 39, 17–25.
- [53] Wald A. (1943). Tests of statistical hypotheses concerning several parameters when the number of observations is large. *Transactions of the American Mathematical Society*. 54, 426-482.
- [54] Wang C.Y., Hsu L., Feng Z.D., Prentice L.R. (1997). Regression calibration in failure time regression. *Biometrics*. 53, 131–145.
- [55] Wicklin R.(2013). Simulating data with SAS. *Cary NC: SAS Institute Inc.*

- [56] Lane W.R., Looney S.W., Wansley J.W. (1986). An application of the cox proportional hazards model to bank failure. *Journal of Banking & Finance*. 10(4), 511–531.
- [57] Yi Y., Wang X. (2011). Comparison of Wald, score and likelihood ratio tests for response adaptive designs. *J.Statistical Theory and Applications*. 10(4), 553–569.