

Analiza czasu trwania terapii i leczenia chorób serca

Michał Zwierzewicz Jakub Mikołajczak Patryk Piasecki

czerwiec 2026

Agenda

- 1 Cel badania i opis danych
- 2 Zmienna czasu, zdarzenie i cenzurowanie
- 3 Analiza nieparametryczna
- 4 Modele parametryczne AFT
- 5 Rozszerzenie bayesowskie
- 6 Model Coxa i diagnostyka
- 7 Porównanie modeli i wnioski

- Zbiór zawiera 13 zmiennych źródłowych i 299 obserwacji pacjentów z niewydolnością serca.
- Modelowana jest zmienna czasu `time`, a status zdarzenia określa `DEATH_EVENT`.
- `DEATH_EVENT=1` oznacza zgon, a `DEATH_EVENT=0` brak zgonu do końca obserwacji.
- Brak zgonu do końca obserwacji traktowany jest jako cenzurowanie prawostronne.
- Celem projektu jest porównanie nieparametrycznych, parametrycznych i semiparametrycznych metod analizy czasu trwania oraz ocena ich założeń.

- Obserwacje: 299
- Zgony: 96
- Cenzurowanie prawostronne: 203
- Zmienna czasu: `time`
- Zmienna zdarzenia: `DEATH_EVENT`
- Zmienne kliniczne: wiek, płeć, anemia, cukrzyca, nadciśnienie, palenie.
- Zmienne laboratoryjne: frakcja wyrzutowa, kreatynina, sód, płytki krwi, CPK.
- Transformacja CPK: $\log_cpk = \log(CPK+1)$.

Zmienne definicyjne i binarne

Zmienna	Znaczenie
DEATH_EVENT	1: zgon; 0: obserwacja cenzurowana prawostronnie
anaemia	rozpoznanie anemii
diabetes	rozpoznanie cukrzycy
high_blood_pressure	nadciśnienie tętnicze
sex	płeć pacjenta; 1: mężczyzna, 0: kobieta
smoking	palenie tytoniu

Zmienne ilościowe i transformacje

Zmienna	Znaczenie
time	czas obserwacji w dniach
age	wiek pacjenta
ejection_fraction	frakcja wyrzutowa serca
serum_creatinine	poziom kreatyniny w surowicy
serum_sodium	poziom sodu w surowicy
platelets	liczba płytek krwi
creatinine_phosphokinase	poziom CPK; w modelach użyto log_cpk

Tabela 1: Statystyki opisowe zmiennych ilościowych.

Zmienna	Średnia	Odch. std	Mediana	Min	Max
wiek	60.83	11.89	60.00	40.00	95.00
CPK	581.84	970.29	250.00	23.00	7861.00
frakcja wyrzutowa	38.08	11.83	38.00	14.00	80.00
płytki krwi	263358	97804	262000	25100	850000
kreatynina	1.39	1.03	1.10	0.50	9.40
sód	136.63	4.41	137.00	113.00	148.00
czas obserwacji	130.26	77.61	115.00	4.00	285.00

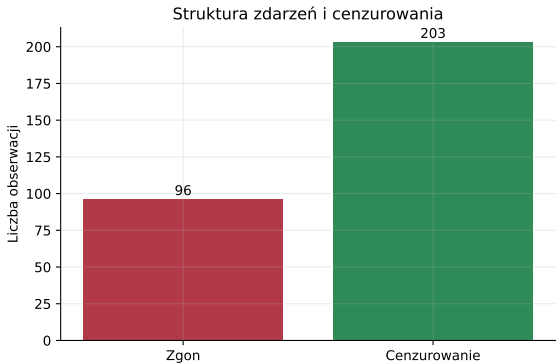
Tabela 2: Liczebności zmiennych binarnych i zbinaryzowanych.

Zmienna	Liczba 0	Liczba 1	Udział 1
anemia	170	129	43.1%
cukrzyca	174	125	41.8%
nadciśnienie	194	105	35.1%
płeć męska	105	194	64.9%
palenie	203	96	32.1%
frakcja wyrzutowa < 35%	206	93	31.1%
kreatynina > 1.5	232	67	22.4%
sód < 135	216	83	27.8%

Struktura zdarzeń i cenzurowania

Tabela 3: Struktura zdarzeń i obserwacji cenzurowanych.

Status	Liczba	Udział
Zgony	96	32.1%
Cenzurowane prawostronnie	203	67.9%
Razem	299	100.0%



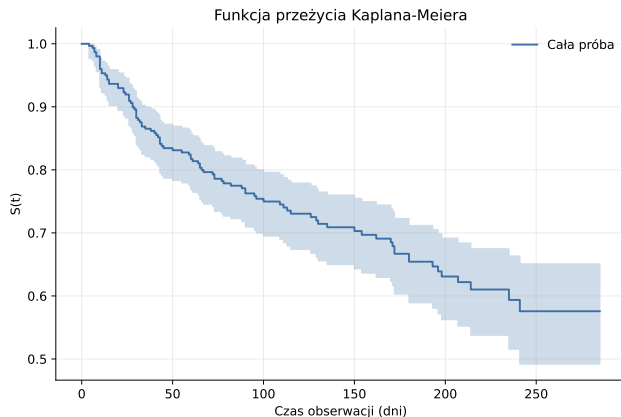
W zbiorze odnotowano 96 zgonów oraz 203 obserwacji cenzurowanych prawostronnie. Udział cenzurowania wpływa na precyzję estymacji funkcji przeżycia, szczególnie w końcowym zakresie czasu obserwacji.

Analiza nieparametryczna stanowi punkt odniesienia dla dalszego modelowania. Pozwala ocenić empiryczny przebieg funkcji przeżycia, skumulowanego hazardu oraz różnice między wybranymi podgrupami bez narzucania konkretnego rozkładu czasu przeżycia.

$$\hat{S}(t) = \prod_{t_i \leq t} \left(1 - \frac{d_i}{n_i}\right)$$

- d_i oznacza liczbę zdarzeń w czasie t_i .
- n_i oznacza liczbę osób w zbiorze ryzyka tuż przed t_i .
- Obserwacje cenzurowane zmniejszają zbiór ryzyka, ale nie powodują skoku funkcji przeżycia.

Kaplan-Meier dla całej próby

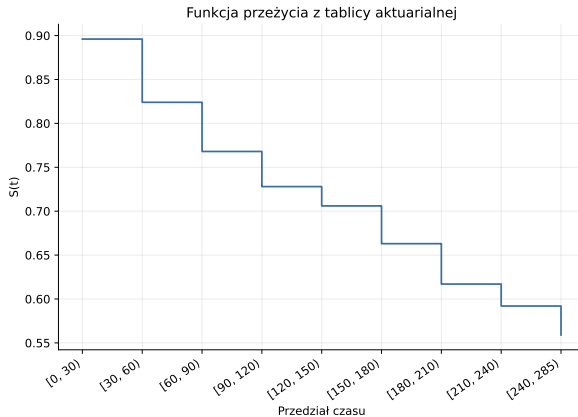


Zacieniowany obszar oznacza przedział ufności dla estymowanej funkcji przeżycia.

Tabela 4: Tablica aktuarialna dla 30-dniowych przedziałów czasu.

Przedział	N	Zgony	Cenz.	N efekt.	q	S(t)	h(t)
[0, 30)	299	31	4	297.0	0.104	0.896	0.003
[30, 60)	264	21	4	262.0	0.080	0.824	0.003
[60, 90)	239	15	35	221.5	0.068	0.768	0.002
[90, 120)	189	9	35	171.5	0.052	0.728	0.002
[120, 150)	145	4	23	133.5	0.030	0.706	0.001
[150, 180)	118	7	5	115.5	0.061	0.663	0.002
[180, 210)	106	6	38	87.0	0.069	0.617	0.002
[210, 240)	62	2	26	49.0	0.041	0.592	0.001
[240, 285)	34	1	32	18.0	0.056	0.559	0.001

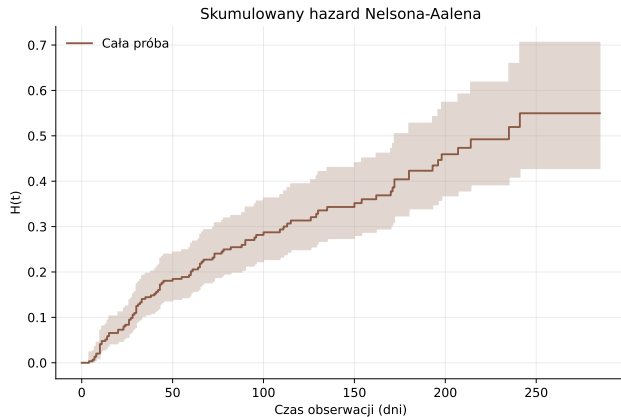
Tablica aktuarialna: wykres



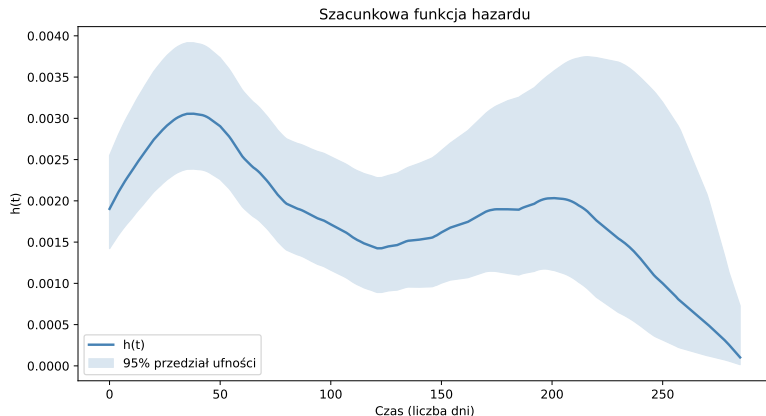
$$\hat{H}(t) = \sum_{t_i \leq t} \frac{d_i}{n_i}$$

Skumulowany hazard rośnie wraz z narastaniem ryzyka zdarzenia wśród pacjentów pozostających w obserwacji.

Nelson-Aalen: wynik

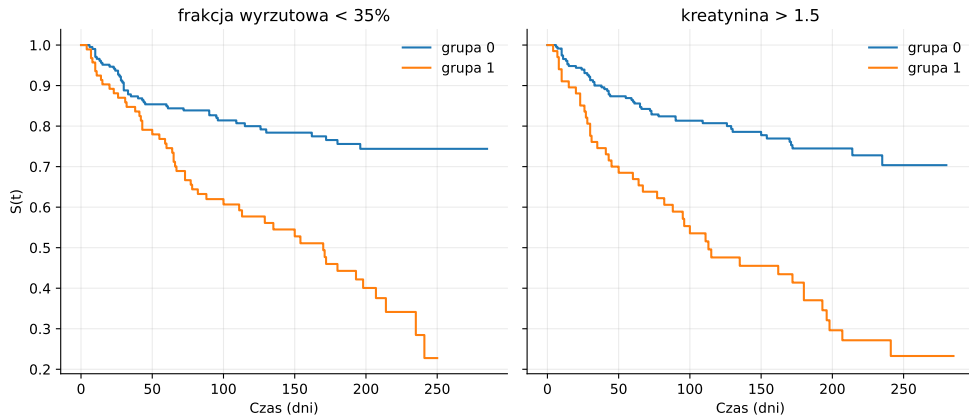


Nieparametryczna funkcja hazardu

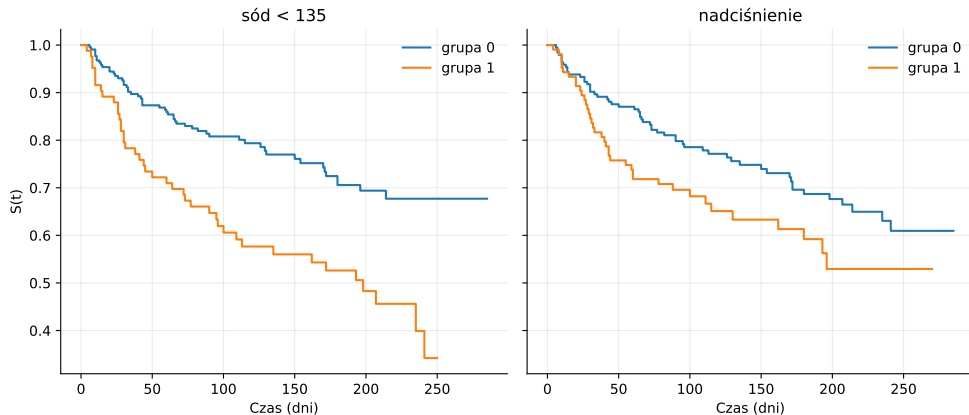


Wykres przedstawia wygładzoną funkcję hazardu Nelsona-Aalena dla pasma *bandwidth* = 50. Krzywa pokazuje bieżącą intensywność zgonów w czasie, a zacieniowany obszar oznacza 95% przedział ufności.

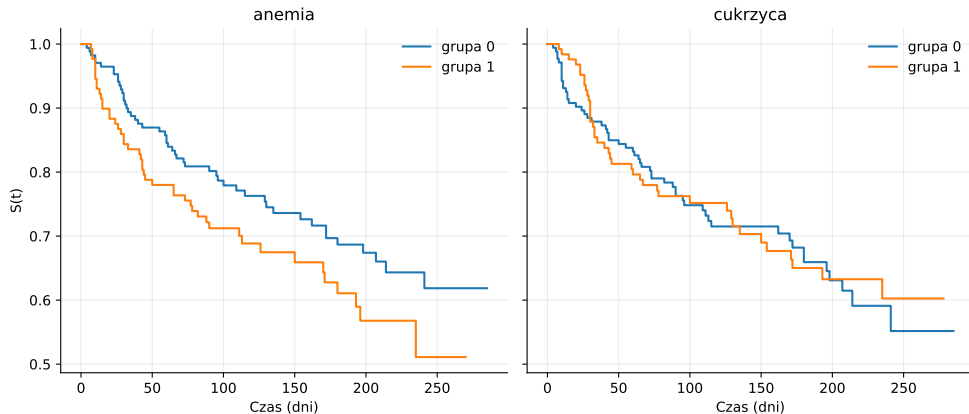
Kaplan-Meier dla podgrup I



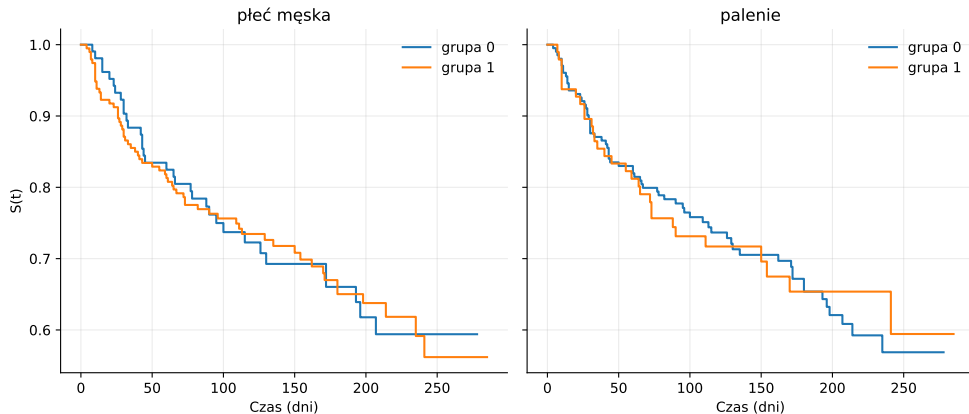
Kaplan-Meier dla podgrup II



Kaplan-Meier dla podgrup III



Kaplan-Meier dla podgrup IV



$H_0 : S_0(t) = S_1(t)$ dla wszystkich t , $H_1 : S_0(t) \neq S_1(t)$ dla co najmniej jednego t .

Test log-rank nadaje podobną wagę zdarzeniom w czasie, a test Wilcoxona silniej waży wcześniejsze zdarzenia.

Tabela 5: Testy log-rank i Wilcozona dla analizowanych podgrup.

Zmienna	N0	Zgony0	N1	Zgony1	LR χ^2	p LR	Wilc. χ^2	p Wilc.
frakcja wyrzutowa < 35%	206	45	93	51	30.63	< 0.001	18.52	< 0.001
kreatynina > 1.5	232	53	67	43	39.61	< 0.001	28.19	< 0.001
sód < 135	216	54	83	42	15.65	< 0.001	13.57	< 0.001
nadciśnienie	194	57	105	39	4.41	0.036	4.93	0.026
anemia	170	50	129	46	2.73	0.099	2.92	0.087
cukrzyca	174	56	125	40	0.04	0.840	0.01	0.941
płeć męska	105	34	194	62	0.00	0.950	0.03	0.853
palenie	203	66	96	30	0.00	0.964	0.06	0.806

Estymator Kaplana-Meiera pokazuje empiryczny spadek prawdopodobieństwa przeżycia bez narzucania rozkładu czasu trwania, natomiast estymator Nelsona-Aalena uzupełnia analizę o obraz narastania skumulowanego hazardu. Obie metody stanowią punkt odniesienia dla modeli parametrycznych i modelu Coxa.

Modele parametryczne opisują rozkład czasu przeżycia przez określoną rodzinę rozkładów. Ich zaletą jest możliwość estymacji funkcji przeżycia, hazardu i scenariuszy predykcyjnych dla profili pacjentów. Ich ograniczeniem jest wrażliwość na błędną specyfikację rozkładu czasu przeżycia.

$$\log(T) = \beta_0 + \beta^T X + \sigma \varepsilon, \quad \lambda(X) = \exp(\beta_0 + \beta^T X)$$

$\rho > 1$: hazard rosnący, $\rho = 1$: hazard stały, $\rho < 1$: hazard malejący

W modelu AFT $\exp(\beta)$ jest współczynnikiem czasu, a nie hazard ratio.

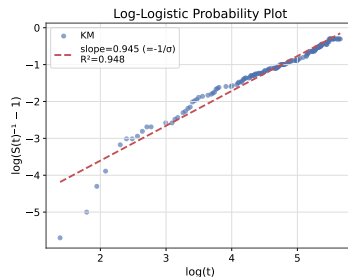
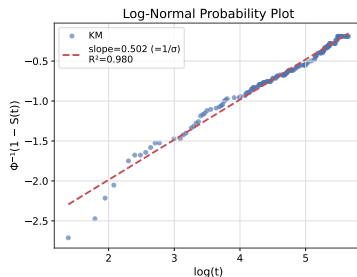
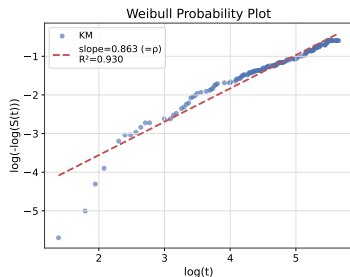
Tabela 6: Porównanie modeli parametrycznych.

Model	logLik	AIC	BIC	Param.
Weibull AFT pełny	-631.52	1287.04	1331.45	12
Log-normal AFT	-634.36	1292.72	1337.12	12
Log-logistic AFT	-633.04	1290.09	1334.49	12
Weibull AFT zredukowany	-632.13	1280.27	1309.87	8
Wykładniczy bez kowariant	-672.54	1347.08	1350.78	1

Najniższe wartości kryteriów informacyjnych uzyskał model Weibull AFT. Model wykładniczy bez kowariant estymuje jeden parametr intensywności zdarzenia, ponieważ nie zawiera zmiennych objaśniających ani dodatkowego parametru kształtu.

Ocena dopasowania rozkładu – probability plots

Probability Plots – ocena dopasowania rozkładów (KM)



Probability plots służą do wizualnej oceny zgodności empirycznego rozkładu czasu przeżycia z rozkładami parametrycznymi. Im bliżej punktów do linii referencyjnej, tym lepsze dopasowanie rozkładu w sensie marginalnym.

Wybór rozkładu: Weibull AFT

- Probability plots wskazują dobre dopasowanie graficzne trzech rozkładów parametrycznych; wartości R^2 przekraczają 0,93.
- Właściwym kryterium wyboru modelu regresyjnego jest AIC dla pełnego modelu z kowariantami.
- Pełny model Weibull AFT ma najniższe AIC w tej grupie; przewaga względem modelu log-normalnego wynosi około $\Delta AIC = 5,7$.
- Log-logistic AFT pozostaje modelem konkurencyjnym, natomiast log-normal AFT ma dobre dopasowanie graficzne, ale słabsze AIC.
- Oszacowany parametr kształtu $\hat{\rho} \approx 0,96$ jest bliski 1, co wskazuje na hazard zbliżony do stałego i klinicznie interpretowalną strukturę modelu.

Tabela 7: Parametry pełnego modelu Weibull AFT.

Parametr	coef exp(coef)		p
λ_{age}	-0.047	0.954	< 0.001
λ_{anaemia}	-0.425	0.654	0.047
$\lambda_{\text{diabetes}}$	-0.107	0.898	0.632
$\lambda_{\text{ejection_fraction}}$	0.048	1.050	< 0.001
$\lambda_{\text{high_blood_pressure}}$	-0.477	0.620	0.027
$\lambda_{\text{log_cpk}}$	-0.071	0.932	0.477
$\lambda_{\text{serum_creatinine}}$	-0.323	0.724	< 0.001
$\lambda_{\text{serum_sodium}}$	0.043	1.044	0.066
λ_{sex}	0.175	1.191	0.481
λ_{smoking}	-0.112	0.894	0.655
$\lambda_{\text{Intercept}}$	2.506	12.250	0.440
$\rho_{\text{Intercept}}$	-0.031	0.969	0.718

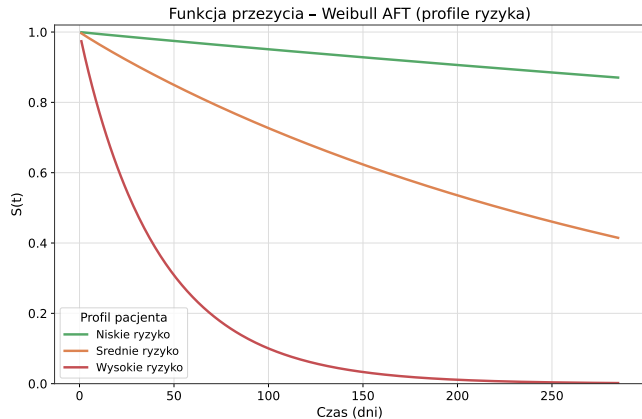
Tabela 8: Parametry zredukowanego modelu Weibull AFT.

Parametr	coef	exp(coef)	p
λ_{age}	-0.045	0.956	< 0.001
λ_{anaemia}	-0.405	0.667	0.055
$\lambda_{\text{ejection_fraction}}$	0.048	1.049	< 0.001
$\lambda_{\text{high_blood_pressure}}$	-0.496	0.609	0.021
$\lambda_{\text{serum_creatinine}}$	-0.310	0.733	< 0.001
$\lambda_{\text{serum_sodium}}$	0.044	1.045	0.068
$\lambda_{\text{Intercept}}$	1.999	7.378	0.535
$\rho_{\text{Intercept}}$	-0.032	0.968	0.709

Tabela 9: Porównanie pełnego i zredukowanego modelu Weibull AFT.

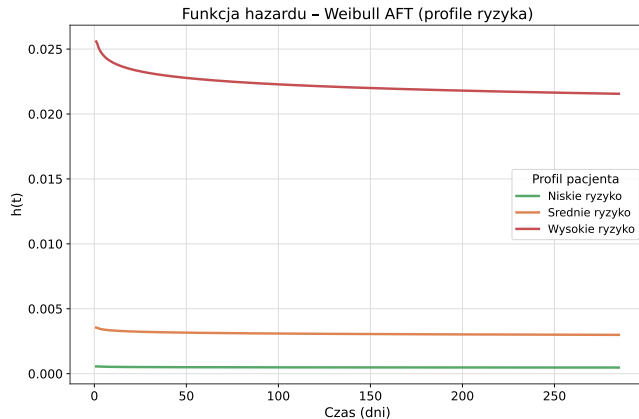
Model	logLik	AIC	BIC	Param.
Weibull AFT pełny	-631.52	1287.04	1331.45	12
Weibull AFT zredukowany	-632.13	1280.27	1309.87	8

Profile przeżycia w modelu AFT



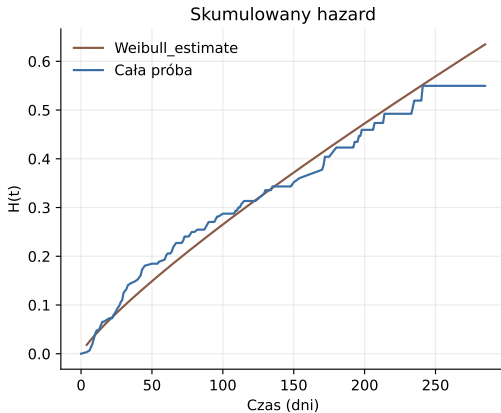
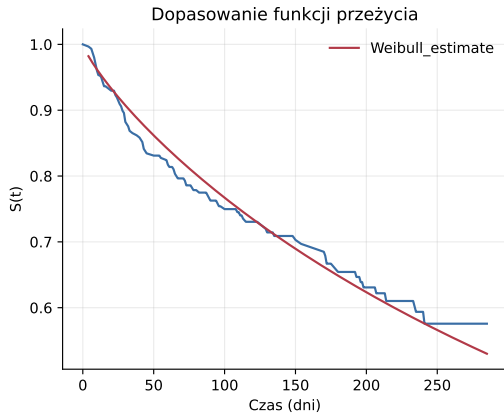
Profil wysokiego ryzyka charakteryzuje się szybszym spadkiem funkcji przeżycia w modelu Weibull AFT zredukowanym.

Hazard w modelu AFT



Profile ryzyka różnią się poziomem hazardu, przy podobnym kształcie przebiegu wynikającym ze wspólnego parametru rozkładu Weibulla.

Diagnostyka parametryczna



Liczba zdarzeń ogranicza liczbę parametrów, które można stabilnie interpretować. Zbyt rozbudowany model może prowadzić do niestabilnych oszacowań, szerokich przedziałów ufności i nadmiernego dopasowania do próby.

Bayesowski model Weibulla został oszacowany w uproszczonej wersji dla trzech kluczowych zmiennych: wieku, frakcji wyrzutowej i kreatyniny. Model ma charakter demonstracyjny i służy ocenie kierunków efektów oraz niepewności posteriori.

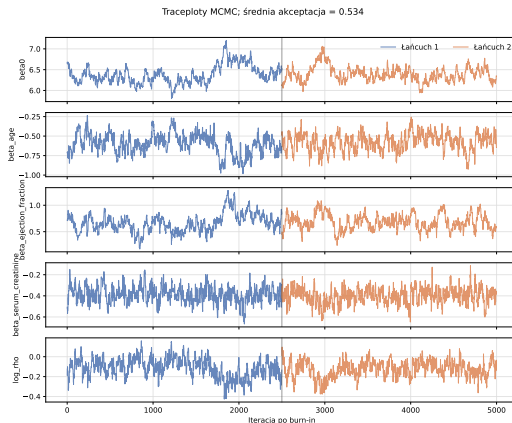
$$\begin{aligned}T_i &\sim \text{Weibull}(\rho, \lambda_i), & \log \lambda_i &= \beta_0 + \beta^T X_i \\ \beta_j &\sim N(0, 2.5^2), & \log \rho &\sim N(0, 1)\end{aligned}$$

Cenzurowanie uwzględniono przez wkład $S(t_i|X_i)$ dla obserwacji bez zdarzenia.

Tabela 10: Podsumowanie posteriori demonstracyjnego modelu bayesowskiego Weibulla.

Parametr	Średnia	SD	2.5%	97.5%	P(>0)
Intercept	6.422	0.215	6.044	6.934	1.000
age	-0.592	0.131	-0.917	-0.379	0.000
ejection_fraction	0.701	0.169	0.381	1.114	1.000
serum_creatinine	-0.404	0.081	-0.562	-0.246	0.000
log_rho	-0.124	0.099	-0.326	0.057	0.106

Traceploty MCMC



Średnia akceptacja MCMC wyniosła 0,5339, czyli przyjęto około 53,4% proponowanych przejść algorytmu Metropolisa-Hastingsa. Taki poziom oznacza, że łańcuch eksploruje posterior bez nadmiernego odrzucania propozycji.

Model Coxa umożliwia wielowymiarową analizę wpływu zmiennych klinicznych na hazard zgonu bez konieczności parametryzacji hazardu bazowego. Ceną tej elastyczności jest konieczność weryfikacji założenia proporcjonalności hazardów.

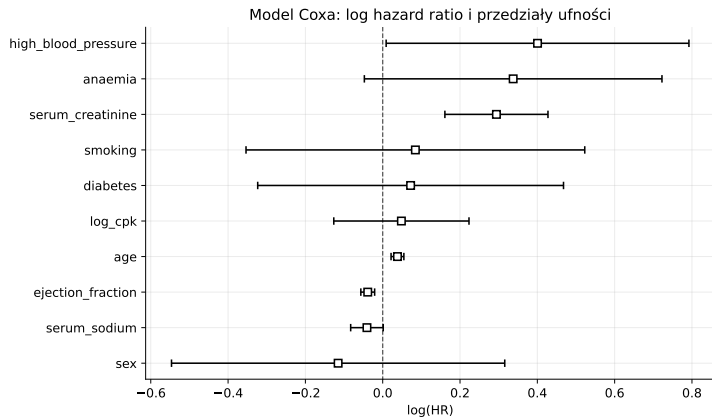
$$h(t|X) = h_0(t) \exp(\beta^T X)$$

$\exp(\beta_j)$ to hazard ratio dla jednostkowej zmiany zmiennej X_j , przy pozostałych zmiennych stałych.

Tabela 11: Wyniki podstawowego modelu Coxa.

Zmienna	coef	HR	p
wiek	0.038	1.039	< 0.001
frakcja wyrzutowa	-0.039	0.962	< 0.001
kreatynina	0.294	1.342	< 0.001
sód	-0.041	0.960	0.058
anemia	0.337	1.401	0.086
cukrzyca	0.072	1.075	0.721
nadciśnienie	0.401	1.493	0.045
płeć męska	-0.115	0.891	0.600
palenie	0.085	1.088	0.705
log(CPK+1)	0.048	1.050	0.588

Współczynniki modelu Coxa



Wartości dodatnie oznaczają wzrost hazardu, a ujemne jego spadek; poziome odcinki oznaczają przedziały ufności.

Założenie proporcjonalnych hazardów

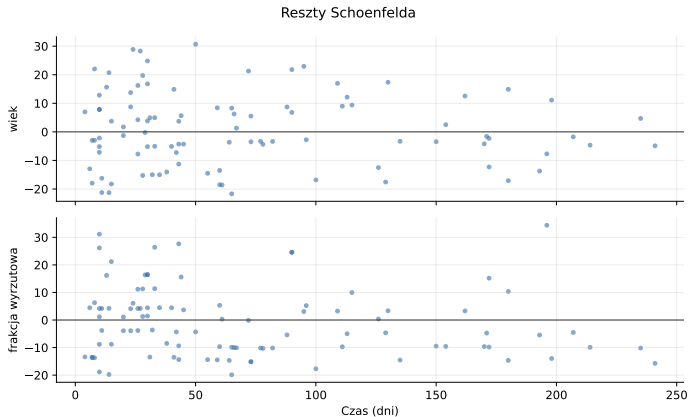
Poprawna kolejność analizy obejmuje estymację modelu Coxa, diagnostykę założenia PH, ewentualną modyfikację modelu i ponowną estymację. Naruszenie PH oznacza, że stałe hazard ratio może być interpretowane jedynie jako efekt uśredniony.

Tabela 12: Test proporcjonalności hazardów dla modelu Coxa.

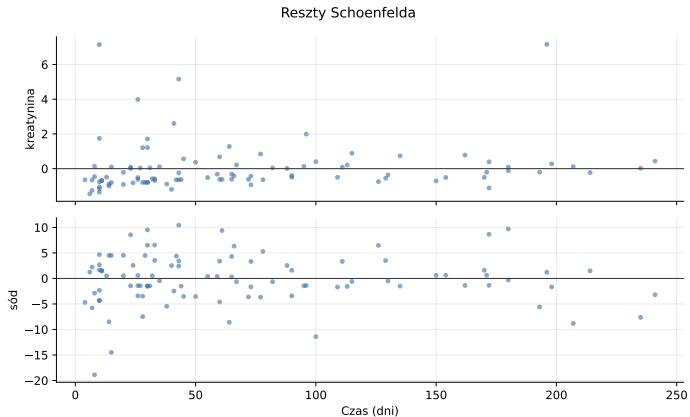
Zmienna	χ^2	p
wiek	0.153	0.695
anemia	0.009	0.926
cukrzyca	0.007	0.932
frakcja wyrzutowa	4.227	0.040
nadciśnienie	0.112	0.738
log(CPK+1)	2.722	0.099
kreatynina	2.257	0.133
sód	1.345	0.246
płeć męska	0.418	0.518
palenie	0.187	0.665

Test wskazuje na naruszenie założenia PH dla frakcji wyrzutowej na poziomie istotności 5%.

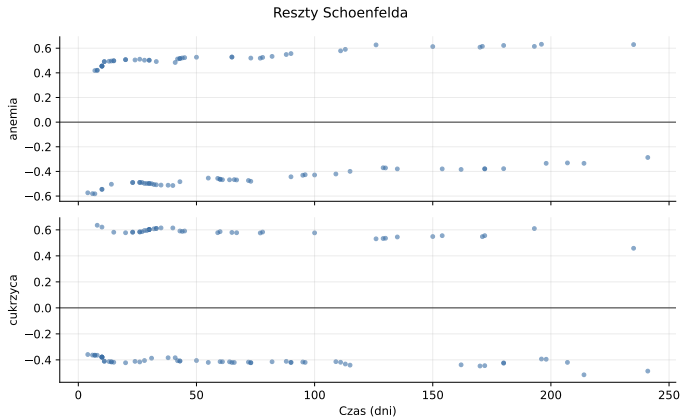
Reszty Schoenfelda I



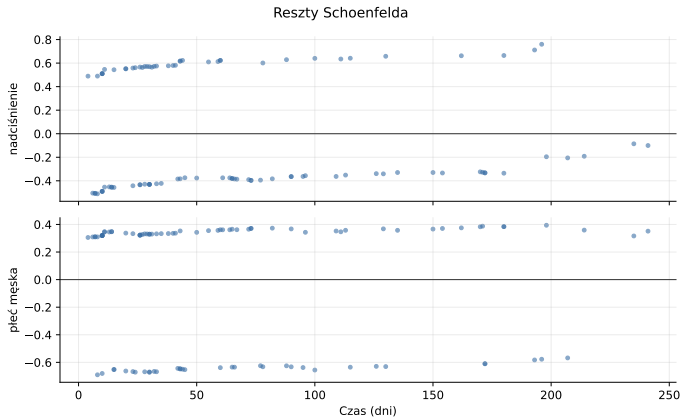
Reszty Schoenfelda II



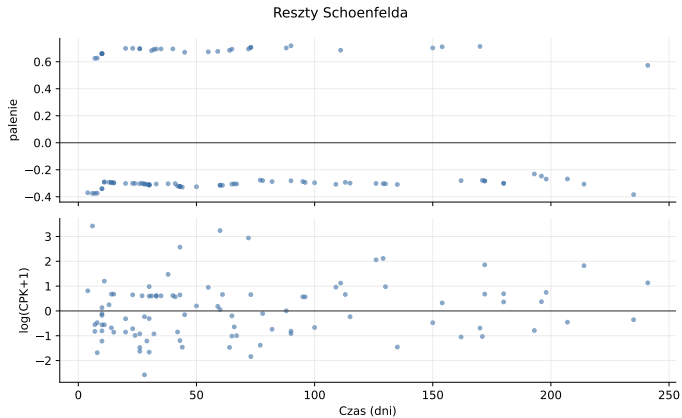
Reszty Schoenfelda III



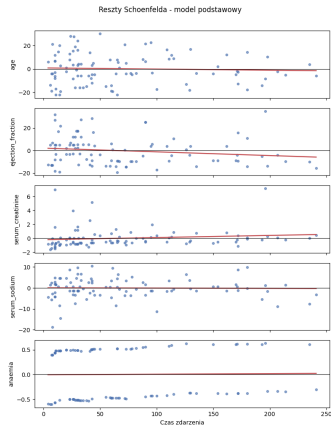
Reszty Schoenfelda IV



Reszty Schoenfelda V



Reszty Schoenfelda z prostą



Reszty Schoenfelda z prostą

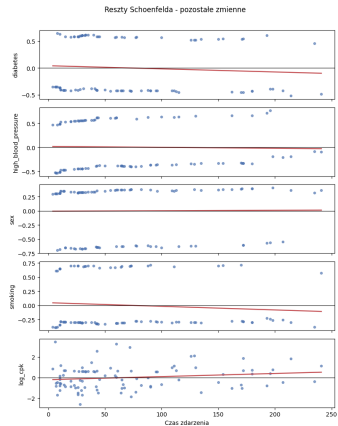


Tabela 13: Wyniki rozszerzonego modelu Coxa z efektem frakcji wyrzutowej zależnym od czasu.

Zmienna	coef	HR	p
wiek	0.018	1.018	0.002
frakcja wyrzutowa	-0.013	0.987	0.035
kreatynina	0.204	1.226	< 0.001
sód	-0.025	0.976	0.101
anemia	0.150	1.162	0.258
cukrzyca	-0.000	1.000	0.998
nadciśnienie	0.195	1.215	0.161
płeć męska	-0.019	0.981	0.891
palenie	0.008	1.008	0.954
log(CPK+1)	0.011	1.011	0.854
Frakcja wyrzutowa $\times \log(1 + t)$	-0.002	0.998	0.084

Interpretacja interakcji frakcji wyrzutowej z czasem

$$h(t | X) = h_0(t) \exp(\dots + \beta_{\text{EF}} \text{EF} + \beta_{\text{EF},t} \text{EF} \cdot g(t)), \quad g(t) = \log(1 + t).$$

$$\beta_{\text{EF}}(t) = \beta_{\text{EF}} + \beta_{\text{EF},t} g(t), \quad HR_{\text{EF}}(t) = \exp(\beta_{\text{EF}} + \beta_{\text{EF},t} g(t)).$$

- W modelu start-stop oszacowano:

$$\beta_{\text{EF}} = -0.0130, \quad \beta_{\text{EF},t} = -0.0023.$$

- Dla początku obserwacji, np. $t = 1$:

$$HR_{\text{EF}}(1) = \exp(-0.0130 - 0.0023 \log 2) \approx 0.985.$$

- Po około miesiącu, dla $t = 30$:

$$HR_{\text{EF}}(30) = \exp(-0.0130 - 0.0023 \log 31) \approx 0.979.$$

- W późniejszym okresie, dla $t = 100$:

$$HR_{\text{EF}}(100) = \exp(-0.0130 - 0.0023 \log 101) \approx 0.976.$$

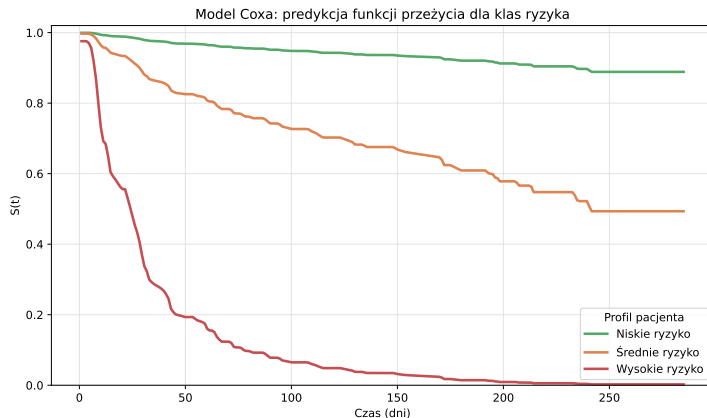
Interpretacja interakcji frakcji wyrzutowej z czasem

- Frakcja wyrzutowa ma efekt ochronny: wzrost o 1 punkt procentowy wiąże się z niższym hazardem zgonu.
- Ujemny składnik czasowy sugeruje lekkie wzmacnianie efektu ochronnego w czasie, ale jego istotność jest graniczna ($p \approx 0.084$).

Tabela 14: Porównanie modelu Coxa podstawowego i rozszerzonego o efekt frakcji wyrzutowej zależny od czasu.

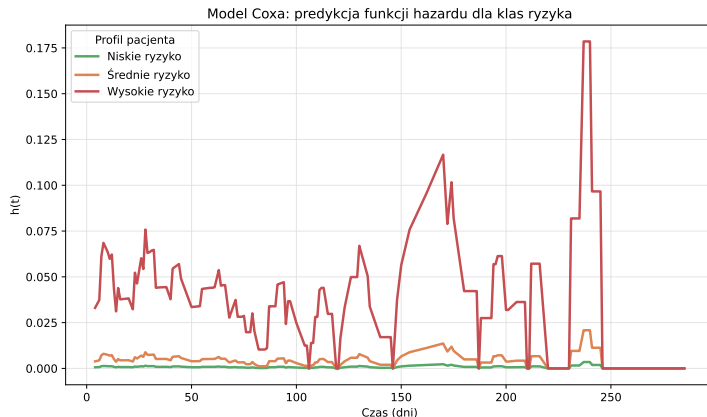
Model	logLik	AIC częściowy	Param.	C-index
Cox podstawowy	-471.28	962.57	10	0.734
Cox z $EF \times \log(1 + t)$, $t = 100$	-490.46	1002.92	11	0.732

Predykcja funkcji przeżycia z modelu Coxa



Trzy klasy ryzyka pokazują praktyczną interpretację modelu Coxa: wraz z pogarszaniem profilu klinicznego przewidywana funkcja przeżycia opada coraz szybciej.

Predykcja funkcji hazardu z modelu Coxa



Funkcja hazardu pokazuje bieżącą intensywność zdarzenia dla profili ryzyka. W modelu Coxa profile różnią się poziomem hazardu przez czynnik $\exp(\beta^T X)$, przy wspólnym hazardzie bazowym.

Predykcja skumulowanego hazardu z modelu Coxa

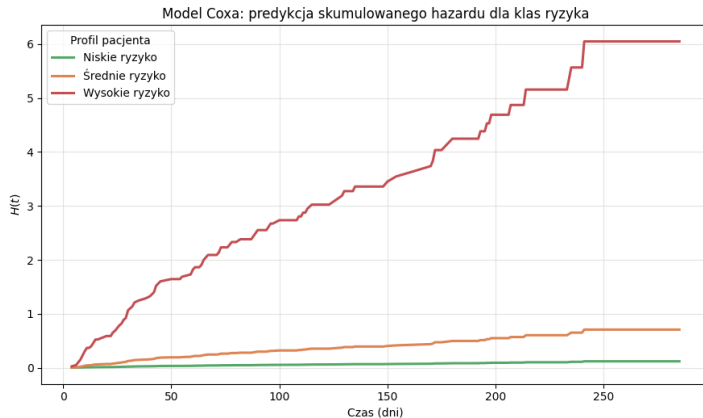


Tabela 15: Porównanie zastosowanych modeli.

Model	Rola	Główna zaleta	Główne ograniczenie
Kaplan-Meier	opis empiryczny	brak założenia rozkładu	brak kontroli kowariant
Weibull AFT pełny	model predykcyjny	profile przeżycia i hazardu	wrażliwość na rozkład
Weibull AFT zredukowany	model interpretacyjny	mniej parametrów	może pomijać słabe efekty
Cox podstawowy	model HR	interpretacja wielowymiarowa	naruszenie PH dla frakcji wyrzutowej
Cox z EF $\times \log(t)$	diagnostyka PH	zmienny efekt frakcji wyrzutowej	trudniejsza interpretacja
Bayes Weibull	rozszerzenie	posterior niepewności	model demonstracyjny

- 299 obserwacji i 96 zdarzeń ogranicza liczbę stabilnie interpretowanych parametrów.
- Duży udział cenzurowania obniża precyzję estymacji w końcowym zakresie czasu.
- Założenie niezależnego cenzurowania nie jest w pełni weryfikowalne.
- Modele parametryczne zależą od wyboru rozkładu czasu przeżycia.
- Dla frakcji wyrzutowej występuje sygnał naruszenia założenia PH.
- Model bayesowski ma charakter demonstracyjny i obejmuje ograniczony zestaw zmiennych.

- Spójnie zdefiniowano czas, zdarzenie i cenzurowanie.
- Model AFT oceniono w wersji pełnej i zredukowanej.
- Model Coxa uzupełniono diagnostyką PH, resztami Schoenfelda i wariantem z efektem czasowym.
- Rozszerzenie bayesowskie obejmuje estymację MCMC i diagnostykę traceplotów.

Analiza przeżycia została przeprowadzona w trzech uzupełniających się podejściach. Metody nieparametryczne opisały empiryczny przebieg przeżycia, model Weibull AFT pozwolił na parametryczną predykcję czasu przeżycia, a model Coxa umożliwił interpretację wpływu zmiennych przez hazard ratio. Wyniki wskazują na szczególne znaczenie wieku, frakcji wyrzutowej i kreatyniny, przy konieczności ostrożnej interpretacji założenia proporcjonalności hazardów dla frakcji wyrzutowej.