UNIVERSITETET I OSLO

Det matematisk-naturvitenskapelige fakultet

Eksamen i:	STK9080 — Forløpsanalyse
Eksamensdag:	Onsdag 10. desember 2008.
Tid for eksamen:	14.30 – 17.30.
Oppgavesettet er på 4 sider.	
Vedlegg:	Ingen.
Tillatte hjelpemidler:	Godkjent lommeregner.

Kontroller at oppgavesettet er komplett
før du begynner å besvare spørsmålene.

Oppgave 1.

La T være en kontinuerlig fordelt levetid.

a) Definer overlevelsesfunksjonen $S(t)$ og hasardraten $\alpha(t)$ til T. Vis at $S(t) = \exp\left(-\int_0^t \alpha(u)du\right)$.

La $T_1, T_2, \ldots, T_n$ være uavhengige og identisk fordelte levetider med overlevelsesfunksjon $S(t)$ og hasardrate $\alpha(t)$. Vi observerer ikke T_i-ene, men bare de høyresensurerte levetidene $\tilde{T}_1, \tilde{T}_2, \ldots, \tilde{T}_n$ (som er minimum av levetidene og sensureringstider) og sensureringsindikatorene $D_i = I\{\tilde{T}_i = T_i\}$; $i = 1, \ldots, n$.

b) Forklar hva vi mener med uavhengig sensurering.

Forutsatt at sensureringen er uavhengig, kan vi estimere overlevelsesfunksjonen med Kaplan-Meier estimatoren.

c) Forklar hvordan du kan bruke Kaplan-Meier estimatoren til å estimere kvartilene i levetidsfordelingen. Forklar også hvordan du kan bestemme 95% konfidensintervall for kvartilene.

(Fortsettes side 2.)

I en studie av pasienter med aplastisk anemi (en tilstand der beinmargen ikke produserer tilstrekkelig med nye blodceller), fikk 64 pasienter en beinmargstransplantasjon. Pasientene ble så randomisert til behandling med (i) methotrexate (MTX) og cyclosporin (CSP) eller (ii) bare methotrexate. For hver pasient registrerte en tiden (i dager) fra randomisering til det oppstod en livstruende komplikasjon ("acute graft versus host disease"). Av de 32 pasientene som bare fikk MTX, opplevde 15 den livstruende komplikasjonen.

Nedenfor er det gitt utskrift fra `survfit`-kommandoen i `R` for denne pasientgruppen:

time	n.risk	n.event	survival	std.err	lower 95% CI	upper 95% CI
9	32	1	0.969	0.0308	0.798	0.996
11	31	1	0.938	0.0428	0.773	0.984
12	30	1	0.906	0.0515	0.737	0.969
20	29	2	0.844	0.0642	0.665	0.932
22	27	1	0.813	0.0690	0.629	0.911
25	26	2	0.750	0.0765	0.562	0.866
28	23	2	0.685	0.0826	0.493	0.816
31	21	1	0.652	0.0849	0.460	0.790
35	20	2	0.587	0.0880	0.397	0.736
46	18	1	0.554	0.0890	0.366	0.707
49	17	1	0.522	0.0895	0.336	0.678

d) Bruk utskriften til å estimere første kvartil (nedre kvartil) i fordelingen til levetidene for pasienter som bare fikk MTX. Gi et 95% konfidensintervall for første kvartil. (Husk at første kvartil $\xi_{0.25}$ er gitt ved $S(\xi_{0.25}) = 0.75$.)

Oppgave 2.

Anta at vi har to telleprosesser $N_1(t)$ og $N_2(t)$ med intensitetsprosesser på den multiplikative formen $\lambda_1(t) = \alpha_1(t)Y_1(t)$ og $\lambda_2(t) = \alpha_2(t)Y_2(t)$, henholdsvis. Her er $\alpha_1(t)$ og $\alpha_2(t)$ ikke-negative funksjoner, mens $Y_1(t)$ og $Y_2(t)$ er forutsigbare ("predictable") prosesser som ikke avhenger av ukjente parametere. (Vanligvis har vi at $Y_1(t)$ og $Y_2(t)$ er antall under risiko.) Vi ønsker å teste nullhypotesen $H_0 : \alpha_1(t) = \alpha_2(t)$ for alle $t \in [0, t_0]$.

a) Forklar at det er rimelig å basere testen på en observator av formen $Z_1(t_0) = \int_0^{t_0} L(t) \left(d\hat{A}_1(t) - d\hat{A}_2(t)\right)$, der $L(t)$ er en ikke-negativ forutsigbar vektprosess og $\hat{A}_1(t)$ og $\hat{A}_2(t)$ er Nelson-Aalen estimatorene basert på $N_1(t)$ og $N_2(t)$.

(Fortsettes side 3.)

b) Vis at under nullhypotesen er $Z_1(t_0)$ en martingal med forventning null (når vi ser på den som en prosesses i t_0). Bestem en estimator for variansen til $Z_1(t_0)$.

Log-rank testen svarer til vektprosessen $L(t) = Y_1(t)Y_2(t)/Y_\bullet(t)$, der $Y_\bullet(t) = Y_1(t) + Y_2(t)$. Log-rank testen ble brukt til å sammenligne behandlingene i studien av pasienter med aplastisk anemi (se Oppgave 1). Nedenfor er det gitt utskrift fra `survdiff`-kommandoen i `R` (`treat=0` svarer til gruppen som fikk både MTX og CSP, mens `treat=1` svarer til gruppen som bare fikk MTX):

```
         N Observed Expected (O-E)^2/E (O-E)^2/V
treat=0 32        5     10.2      2.65      5.49
treat=1 32       15      9.8      2.75      5.49

 Chisq= 5.5  on 1 degrees of freedom, p= 0.0192
```

c) Forklar hva utskriften sier deg om effekten av behandling med både MTX og CSP sammenlignet med behandling med bare MTX.

Oppgave 3.

Anta at vi har telleprosesser $N_1(t), N_2(t), \ldots, N_n(t)$ som registrerer når en hendelse inntreffer for n individer. For individ i har vi de to kovariatene x_{i1} og x_{i2}, og vi antar at intensitetsprosessen til $N_i(t)$ er gitt ved $\lambda_i(t) = Y_i(t)\{\beta_0(t) + \beta_1(t)x_{i1} + \beta_2(t)x_{i2}\}$; $i = 1, 2, \ldots, n$. Her er $Y_i(t) = 1$ hvis individ i er under risiko "like før" tid t og $Y_i(t) = 0$ ellers.

a) La $\mathbf{B}(t) = (B_0(t), B_1(t), B_2(t))^T$, der $B_j(t) = \int_0^t \beta_j(u)du$; $j = 0, 1, 2$; er kumulative regresjonsfunksjoner. Innfør passende matrise- og vektornotasjon og utled en estimator $\hat{\mathbf{B}}(t) = (\hat{B}_0(t), \hat{B}_1(t), \hat{B}_2(t))^T$ for $\mathbf{B}(t)$. Vis at estimatoren er tilnærmet forventningsrett ("unbiased").

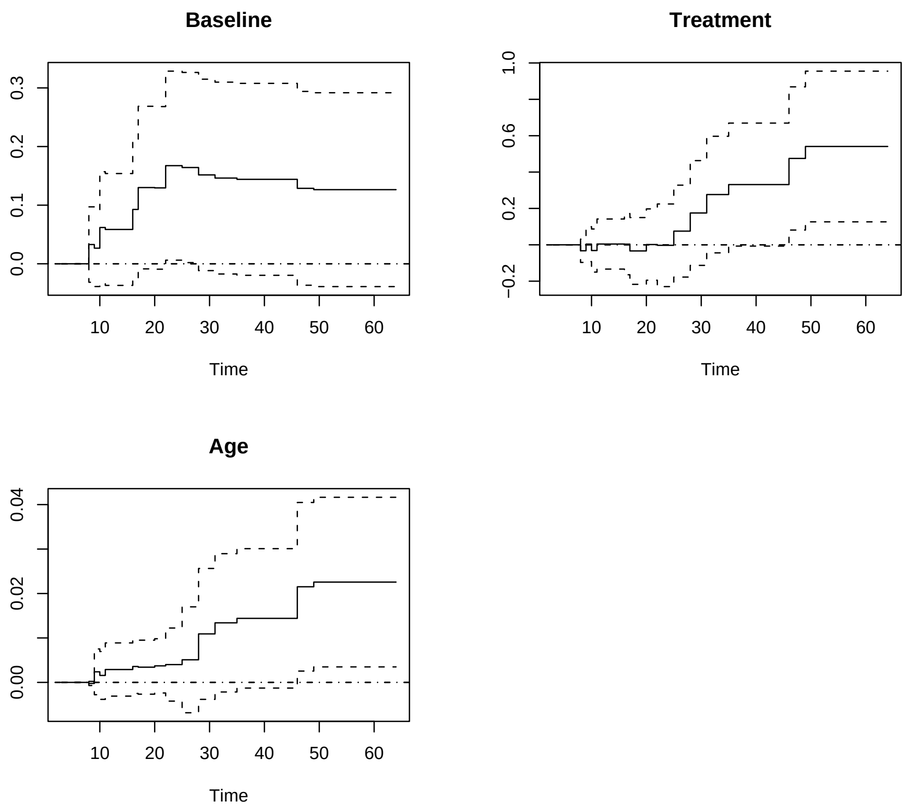
I studien av pasienter med aplastisk anemi (se Oppgave 1), registrerte en alderen (i år) til pasientene. (Gjennomsnittsalderen var omtrent 20 år.) På neste side er det gitt plott av $\hat{B}_0(t)$, $\hat{B}_1(t)$ og $\hat{B}_2(t)$ for modellen med kovariatene:

$$x_{i1} = \begin{cases} 0 & \text{hvis } i\,\text{te pasient fikk både MTX og CSP} \\ 1 & \text{hvis } i\,\text{te pasient bare fikk MTX} \end{cases}$$

$$x_{i2} = \text{alder til } i\,\text{te pasient} - 20$$

b) Gi en fortolkning av estimatet $\hat{B}_0(t)$ for den kumulative baseline hasardraten. Fortolk også estimatet $\hat{B}_1(t)$ for den kumulative regresjonsfunksjonen for behandling og estimatet $\hat{B}_2(t)$ for den kumulative regresjonsfunksjonen for alder.

(Fortsettes side 4.)



Oppgave 4.

La $M = \{M_0, M_1, M_2, \ldots\}$ være en martingal i diskret tid relativt til historien $\{\mathcal{F}_t\}$, og anta at $M_0 = 0$.

a) Gi en matematisk formulering av martingalegenskapen og vis at $E(M_n) = 0$ for alle n.

b) La $\langle M \rangle$ være den forutsigbare ("predictable") variasjonsprosessen til M. Vis at $M^2 - \langle M \rangle$ er en martingal med forventning null. Vis også at $\mathrm{Var}(M_n) = E\langle M \rangle_n$ for alle n.

La $H = \{H_0, H_1, H_2, \ldots\}$ være en forutsigbar prosess.

c) Definer transformasjonen $Z = H \bullet M$ og vis at Z er en martingal med forventning null. Finn et uttrykk for den forutsigbare variasjonsprosessen $\langle Z \rangle$.

SLUTT