Available online at www.sciencedirect.com
SCIENCE DIRECT
ELSEVIER
C. R. Acad. Sci. Paris, Ser. I 339 (2004) 425–428
COMPTES RENDUS MATHEMATIQUE

Probabilités/Statistique

Tests d'égalité contre l'alternative de croisement de deux fonctions de survie

Vilijandas Bagdonavičius [a], Ruta Levuliene [a], Mikhail Nikulin [b]

[a] *University of Vilnius, 24, Naugarduko, Vilnius, Lithuania*
[b] *Statistique Mathématique, Université Victor Segalen Bordeaux 2, 146, rue Léo Saignat, 33076 Bordeaux cedex, France*

Reçu le 29 janvier 2004 ; accepté après révision le 7 juin 2004

Disponible sur Internet le 26 août 2004

Présenté par Paul Deheuvels

Résumé

On propose deux tests pour tester l'hypothèse d'égalité de deux fonctions de survie contre l'alternative de croisement de ces fonctions pour des données censurées à droite. La loi asymptotique des statistiques de test est trouvée. La puissance des tests est calculée. ***Pour citer cet article : V. Bagdonavičius et al., C. R. Acad. Sci. Paris, Ser. I 339 (2004).***

Abstract

Tests for equality against the alternative of crossing of two survival functions. We propose two tests to test the hypothesis of the equality of two survival functions against the alternative of crossing of these functions for right-censured data. The asymptotic laws of test statistics are given. The powers of the tests are calculated. ***To cite this article: V. Bagdonavičius et al., C. R. Acad. Sci. Paris, Ser. I 339 (2004).***

1. Introduction

Il existe beaucoup de tests d'égalité des fonctions de survie à partir d'échantillons censurés. Une classe de tests inclut des variantes des tests classiques de Cramer–von-Mises et Kolmogorov–Smirnov au cas censuré (voir Andersen et al. [1]). Une autre classe de tests comprend les tests du logrank pondérés, basés sur une integrale pondérée par rapport à la différence des estimateurs des hasards cumulés (voir Fleming and Harrington [4], Andersen et al. [1], Klein and Moeschberger [5]). Brookmeyer and Crowley [3] ont proposé une généralisation du test des médianes. Une généralization du t-test classique, basé sur les estimateurs de Kaplan–Meier, est donnée par Klein and Moeschberger [5]. Cependant, les tests classiques du logrank pondérés ne sont pas puissants contre les alternatives de croisement des fonctions de survie. Les tests de type Cramer–von-Mises ou Kolmogorov–Smirnov sont légére-

Adresse e-mail : nikou@sm.u-bordeaux2.fr (M. Nikulin).

1631-073X/$ – see front matter
doi:10.1016/j.crma.2004.06.029

ment plus puissants contre de telles alternatives mais, étant des tests omnibus, ils ne sont pas optimaux contre des alternatives bien précises. Stablein et Koutrouvelis [6] ont proposé un test orienté contre l'effet de croisement. Ce test ne peut être appliqué que pour la censure de type II. Nous proposons deux tests de l'égalité des fonctions de survie contre l'alternative de croisement des fonctions de survie à partir de données censurés à droite.

2. Alternative de croisement des fonctions de survie

On considère le problème de la vérification de l'hypothèse $H_0 : S_1(t) = S_0(t)$ de l'égalité des fonctions de survie S_1 and $S_0(t)$ contre l'alternative écrite en terme de fonctions de risque :

$$H_A: \quad \lambda_1(t) = \mathrm{e}^{\beta}\left\{1 + \mathrm{e}^{\beta+\gamma}\Lambda_0(t)\right\}^{\mathrm{e}^{-\gamma}-1}\lambda_0(t);$$

nous notons $\Lambda_i(t) = \int_0^t \lambda_i(u)\,\mathrm{d}u$ $(i = 0, 1)$ les risques cumulés. Sous l'alternative H_A, on a :

1) Si $\gamma > 0$ et $\beta > 0$ (ou $\gamma < 0$ and $\beta < 0$), alors les fonctions de hasard et les fonctions de survie se croisent une et une seule fois dans l'intervalle $(0, \infty)$.

2) Si $\gamma > 0$ et $\beta \leqslant 0$ (ou $\gamma < 0$ et $\beta \geqslant 0$), alors les fonctions de hasards cumulés s'éloignent.

3) Si $\gamma = 0$ et $\beta \neq 0$, alors on a l'alternative de hasards proportionnels.

3. Test du score modifié

Supposons que n_0 sujets du groupe 0 et n_1 sujets du groupe 1 sont observés. Notons par T_{ij} et C_{ij} les instants de décès et de censure pour le j-ième sujet du i-ième groupe, et posons

$$X_{ij} = \min(T_{ij}, C_{ij}), \qquad \delta_i = \mathbf{1}_{\{T_{ij} \leqslant C_{ij}\}}, \qquad N_{ij}(t) = \mathbf{1}_{\{T_{ij} \leqslant t, \delta_{ij}=1\}}, \qquad Y_{ij}(t) = \mathbf{1}_{\{X_{ij} \geqslant t\}},$$
$$N_i(t) = \sum_{j=1}^{n_i} N_{ij}(t), \qquad Y_i(t) = \sum_{j=1}^{n_i} Y_{ij}(t), \qquad N(t) = N_0(t) + N_1(t), \qquad Y(t) = Y_0(t) + Y_1(t),$$

où $\mathbf{1}_A$ est l'indicatrice de l'événement A.

Les fonctions score $\tilde{U}_1(\beta,\gamma) = \frac{\partial}{\partial\beta}\ln\tilde{L}(\beta,\gamma)$ et $\tilde{U}_2(\beta,\gamma) = \frac{\partial}{\partial\theta}\ln\tilde{L}(\beta,\gamma)$, obtenues de la log-vraisemblance paramétrique (le cas de Λ_0 spécifiée)

$$\ln\tilde{L}(\beta,\gamma) = \int_0^\infty \left\{\beta + (\mathrm{e}^{-\gamma} - 1)\ln\left(1 + \mathrm{e}^{\beta+\gamma}\Lambda_0(v)\right)\right\}\mathrm{d}N_1(v)$$
$$- \int_0^\infty \ln\left[Y_0(v) + \frac{Y_1(v)\mathrm{e}^{\beta}}{(1 + \mathrm{e}^{\beta+\gamma}\Lambda_0(v))^{1-\mathrm{e}^{-\gamma}}}\right]\mathrm{d}N(v),$$

sont modifiées au cas semiparamétrique en remplaçant Λ_0 par son « estimateur » $\tilde{\Lambda}_0$ dans les expressions de $\tilde{U}_1$ et $\tilde{U}_2$. « L'estimateur » $\tilde{\Lambda}_0$ est définie par récurrence :

$$\tilde{\Lambda}_0(t,\beta,\gamma) = \int_0^t \frac{\mathrm{d}N(u)}{S^{(0)}(u-,\tilde{\Lambda}_0,\beta,\gamma)}, \quad \text{avec} \quad S^{(0)}(v,\tilde{\Lambda}_0,\theta) = Y_0(v) + \frac{Y_1(v)\mathrm{e}^{\beta}}{(1 + \mathrm{e}^{\beta+\gamma}\tilde{\Lambda}_0(v,\beta,\gamma))^{1-\mathrm{e}^{-\gamma}}}.$$

Les fonctions score modifiées (Bagdonavičius and Nikulin [2]) sont

$$U_1(\beta,\gamma) = \int_0^\infty \left\{1 + (\mathrm{e}^{\beta} - \mathrm{e}^{\beta+\gamma})\frac{\tilde{\Lambda}_0(t-,\beta,\gamma)}{1 + \mathrm{e}^{\beta+\gamma}\tilde{\Lambda}_0(t-,\beta,\gamma)}\right\}\left\{\mathrm{d}N_1(t) - \frac{Y_1(t)\mathrm{e}^{\beta}\,\mathrm{d}\tilde{\Lambda}_0(t,\beta,\gamma)}{(1 + \mathrm{e}^{\beta+\gamma}\tilde{\Lambda}_0(t-,\beta,\gamma))^{1-\mathrm{e}^{-\gamma}}}\right\},$$

$$U_2(\beta,\gamma)=\int_0^\infty\left[\frac{(\mathrm{e}^{\beta}-\mathrm{e}^{\beta+\gamma})\tilde{\Lambda}_0(t-,\beta,\gamma)}{1+\mathrm{e}^{\beta+\gamma}\tilde{\Lambda}_0(t-,\beta,\gamma)}-\frac{\ln(1+\mathrm{e}^{\beta+\gamma}\tilde{\Lambda}_0(t-,\beta,\gamma))}{\mathrm{e}^{\gamma}}\right]$$
$$\times\left[\mathrm{d}N_1(t)-\frac{Y_1(t)\mathrm{e}^{\beta}\,\mathrm{d}\tilde{\Lambda}_0(t,\beta,\gamma)}{(1+\mathrm{e}^{\beta+\gamma}\tilde{\Lambda}_0(t-,\beta,\gamma))^{1-\mathrm{e}^{-\gamma}}}\right].$$

Posons :

$$\hat{\Lambda}_i(t)=\int_0^t\frac{\mathrm{d}N_i(u)}{Y_i(u)},\qquad \hat{U}_1:=U_1(0,0)=\int_0^\infty\frac{Y_0(t)Y_1(t)}{Y(t)}\,\mathrm{d}\{\hat{\Lambda}_1(t)-\hat{\Lambda}_0(t)\},$$

$$\hat{U}_2:=U_2(0,0)=-\int_0^\infty\frac{Y_0(t)Y_1(t)}{Y(t)}\ln\big(1+\tilde{\Lambda}_0(t-)\big)\,\mathrm{d}\{\hat{\Lambda}_1(t)-\hat{\Lambda}_0(t)\}.$$

Sous les hypothèses standards, la loi limite (lorsque $n=n_0+n_1\to\infty$, $n_i/n\to l_i\in(0,1)$) de la statistique $X^2=(\hat{U}_1,\hat{U}_2)\hat{\Sigma}^{-1}(\hat{U}_1,\hat{U}_2)^{\mathrm{T}}$ est une loi de chi-deux à deux dègrés de liberté ; ici

$$\hat{\Sigma}=\begin{pmatrix}\displaystyle\int_0^\infty\frac{Y_0(t)Y_1(t)}{Y^2(t)}\,\mathrm{d}N(t) & \displaystyle-\int_0^\infty\frac{Y_0(t)Y_1(t)}{Y^2(t)}\ln\big(1+\tilde{\Lambda}_0(t-)\big)\,\mathrm{d}N(t)\\ \displaystyle-\int_0^\infty\frac{Y_0(t)Y_1(t)}{Y^2(t)}\ln\big(1+\tilde{\Lambda}_0(t-)\big)\,\mathrm{d}N(t) & \displaystyle\int_0^\infty\frac{Y_0(t)Y_1(t)}{Y^2(t)}\ln^2\big(1+\tilde{\Lambda}_0(t-)\big)\,\mathrm{d}N(t)\end{pmatrix}.$$

L'hypothèse H_0 est rejetée au seuil approximatif α si $X^2>\chi^2_{1-\alpha}(2)$, où $\chi^2_{1-\alpha}(2)$ est le $(1-\alpha)$-quantile de la loi du chi-deux à deux degrés de liberté.

4. Nouveau test

Considérons la statistique

$$W=\int_0^\infty K(t)\mathrm{d}\{\hat{\Lambda}_1(t)-\hat{\Lambda}_0(t)\},\quad \text{où } K(t)=\frac{Y_0(t)Y_1(t)}{\sqrt{n}Y(t)}\big\{\ln\big(1+\tilde{\Lambda}_0(\hat{t}_0,\hat{\beta},\hat{\gamma})\big)-\ln\big(1+\tilde{\Lambda}_0(t-,\hat{\beta},\hat{\gamma})\big)\big\},$$

$$\hat{t}_0=\begin{cases}\tilde{\Lambda}_0^{-1}\left\{\mathrm{e}^{-\hat{\beta}-\hat{\gamma}}\left[\exp\left\{\dfrac{\hat{\beta}}{1-\mathrm{e}^{-\hat{\gamma}}}\right\}-1\right]\right\} & \text{si } \hat{\beta}>0,\ \hat{\gamma}>0,\ \text{or } \hat{\beta}<0,\ \hat{\gamma}<0,\\ 0 & \text{sinon;}\end{cases}$$

$\hat{\beta}$ et $\hat{\gamma}$ sont les estimateurs du maximum de vraisemblance partielle modifiée pour les paramètres β et γ, obtenus en maximisant le logarithme de la fonction de vraisemblance partielle modifiée

$$\ln L(\beta,\gamma)=\int_0^\infty\big(\beta+\ln\big[1+\mathrm{e}^{\beta+\gamma}\tilde{\Lambda}_0(v-,\beta,\gamma)\big]^{\mathrm{e}^{-\gamma}-1}\big)\,\mathrm{d}N_1(v)$$
$$-\int_0^\infty\ln\left[Y_0(v)+\frac{Y_1(v)\mathrm{e}^{\beta}}{(1+\mathrm{e}^{\beta+\gamma}\tilde{\Lambda}_0(v-,\beta,\gamma))^{1-\mathrm{e}^{-\gamma}}}\right]\mathrm{d}N(v).$$

Sous H_0 la variable aléatoire W est asymptotiquement normale de moyenne zéro et de variance σ^2, et peut être estimée par l'estimateur consistent

$$\hat{\sigma}^2 = \int_0^\infty \frac{Y_0(t)Y_1(t)}{nY^2(t)} \left\{\ln\left(1+\tilde{\Lambda}_0(\hat{t}_0,\hat{\beta},\hat{\gamma})\right) - \ln\left(1+\tilde{\Lambda}_0(t-,\hat{\beta},\hat{\gamma})\right)\right\}^2 \mathrm{d}N(t).$$

La loi asymptotique de la statistique de test $T = W/\hat{\sigma}$ est normale standard et l'hypothèse H_0 est rejetée au seuil approximatif α si $|T| > z_{1-\alpha/2}$, où $z_{1-\alpha/2}$ est le $(1-\alpha/2)$-quantile de la loi standard normale.

Considérons la puissance du test sous la suite des alternatives locales :

$$H_n: \quad \lambda_1(t) = \mathrm{e}^{\frac{c_1}{\sqrt{n}}}\left\{1+\mathrm{e}^{\frac{c_1+c_2}{\sqrt{n}}}\Lambda_0(t)\right\}^{\mathrm{e}^{-c_2/\sqrt{n}}-1}\lambda_0(t);$$

ici $c_1 > 0$ et $c_2 > 0$ ou $c_1 < 0$ et $c_2 < 0$.

Si $Y_i/n \xrightarrow{P} y_i$, $y = y_1 + y_2$, alors sous des conditions standards (voir Fleming and Harrington [4, Ch. 7]) on a la convergence $W \xrightarrow{D} N(\mu,\sigma^2)$, où

$$\mu = \frac{1}{c_2}\int_0^\infty \frac{y_0(t)y_1(t)}{y(t)}\left\{c_1 - c_2\ln\left(1+\Lambda_0(t)\right)\right\}^2 \mathrm{d}\Lambda_0(t).$$

Donc $T = W/\hat{\sigma} \xrightarrow{D} N(a,1)$, $T^2 \xrightarrow{D} \chi^2(1,a)$, où $a = \mu/\sigma$ et $\chi^2(1,a)$ est la loi du chi-deux non-centrale à un degré de liberté et avec un paramètre de non-centralité a.

La puissance asymptotique du test est

$$\beta = \lim_{n\to\infty} \mathbf{P}\left\{(T/\hat{\sigma})^2 > \chi^2_{1-\alpha}(1) \mid H_n\right\} = \mathbf{P}\left\{\chi^2(1,a) > \chi^2_{1-\alpha}(1)\right\}.$$

5. Exemple

Stablein et Koutrouvelis [6] ont étudié la mortalité des patients atteint d'un cancer de l'estomac traités par chimiothérapie (groupe 0) et par chimiothérapie plus radiothérapie (groupe 1). Les graphes des estimateurs de Kaplan–Meier montrent que les fonctions de survie de deux groupes se croisent.

Le test du logrank classique ne rejette pas l'hypothèse d'égalité des fonctions de survie (la P-valeur est égale à 0,64, la valeur de la statistique est 0,23). Un autre test du logrank pondéré, basé sur la la statistique $\hat{U}_2$, ne rejette pas non plus l'hypothèse nulle (la P-valeur est 0,21).

La statistique de type Renyi rejette, mais pas très clairement H_0 (la P-valeur est 0,053, la valeur de la statistique Q est 2,20.

Le test de Stablein et Koutrouvelis (qui a la plus petite P-valeur entre tous les tests considérés par eux) rejette l'hypothèse (la valeur de la statistique est 3,78 et la valeur critique au niveau 0,01 est 3,41).

La statistique score modifiée rejette H_0 très fortement (la P-valeur est 0,00111, la valeur de la statistique X^2 est 13,61). Le second test rejette H_0 encore plus fortement (la P-valeur 0,00081, la valeur de la statistique est 3,323).

Références

[1] P.K. Andersen, O. Borgan, R.D. Gill, N. Keiding, Statistical Models Based on Counting Processes, Springer, New York, 1993.
[2] V. Bagdonavičius, M. Nikulin, Accelerated Life Models: Modeling and Statistical Analysis, Chapman and Hall/CRC, Boca Raton, 2002.
[3] R. Brookmeyer, J.J. Crowley, A k-sample median test for censored data, J. Am. Stat. Assoc. 77 (1982) 433–440.
[4] T.R. Fleming, D.P. Harrington, Counting Processes and Survival Analysis, Wiley, New York, 1991.
[5] J.P. Klein, M.L. Moeschberger, Statistics for Biology and Health, Springer, New York, 1997.
[6] D.M. Stablein, I.A. Koutrouvelis, A two sample test sensitive to crossing hasards in uncensored and singly censored data, Biometrics 41 (1985) 643–652.