

**YAŞAM ÇÖZÜMLEMESİNDE ALICI İŞLEM
KARAKTERİSTİĞİ EĞRİLERİ**

**RECEIVER OPERATING CHARACTERISTIC CURVES
IN SURVIVAL ANALYSIS**

ŞEYMA SERTKAYA

PROF. DR. DURU KARASOY

Tez Danışmanı

Hacettepe Üniversitesi

Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliğinin

İstatistik Anabilim Dalı için Öngördüğü

Yüksek Lisans TEZİ olarak hazırlanmıştır.

ÖZET

YAŞAM ÇÖZÜMLEMESİNDE ALICI İŞLEM KARAKTERİSTİĞİ EĞRİLERİ

Şeyma SERTKAYA

Yüksek Lisans, İstatistik Bölümü

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Duru KARASOY

Haziran 2024, 68 sayfa

Yaşam verilerinin yapısı, yaşam sürelerini ve olayın gerçekleşip gerçekleşmediğini gösteren durumu içerir. Yaşam çözümlemesindeki temel varsayım, izlem süresinin uzun olması halinde ilgilenilen olayın gerçekleşeceği. İlgilenilen olay gerçekleşene kadar geçen süreyle ilgilenildiği için bu varsayım çoğunlukla gerçekçi değildir. Alıcı işlem karakteristiği (Receiver Operating Characteristic - ROC) eğrileri, tahmin edilen performansı değerlendirmenin bir yoludur. Sürekli ölçekte tanımlı test sonuçları için ROC eğrileri doğruluğun standart özetidir. ROC eğrileri, durum değişkeni için sürekli bir değişkeni kullanarak duyarlılık (sensitivity) ve seçiciliği (specificity) elde etmek için kullanılır. Yaşam verilerinin analizinde kullanılan ROC eğrileri olayı yaşayanlar ile yaşamayanlar arasında ne kadar iyi ayırım yaptığını belirleyip doğru eşik değerini (cut-off) seçmeyi sağlar. Yaşam çözümlemesinde süre söz konusu olduğu için durum değişebileceğinden klasik ROC eğrileri doğru sonuçlar vermez. Bu nedenle zamana bağlı (time dependent) ROC eğrileri üzerinde araştırmalar yapılarak yeni yöntemler geliştirilmiş ve ROC(t) ile gösterilen ROC eğrisi tahminleri önerilmiştir. Bu çalışmada yaşam çözümlemesi için kullanılan ROC eğrisi tahmin edicileri yöntemlerinden kümülatif duyarlılık ve dinamik seçicilik (cumulative sensitivity and dynamic specificity – CD) başlığı altında: Heagerty ve arkadaşlarının (2000) Kaplan-Meier tahmin edicisi

(CD1), Heagerty ve arkadaşlarının (2000) en yakın komşu tahmin edicisi (CD2), Chambless ve Diao'nun (2006) Kaplan-Meier benzeri tahmin edicisi (CD3), Chambless ve Diao'nun (2006) alternatif tahmin edicisi (CD4), durdurma ağırlıklandırmasının ters olasılığı (CD5), koşullu durdurma ağırlıklandırmasının ters olasılığı (CD6), ağırlıklı AUC(t) (CD7), Viallon ve Latouche (2011) tahmin edicisi (CD8); olay duyarlılığı ve dinamik seçicilik (incident sensitivity and dynamic specificity – ID) başlığı altında Cox regresyonu (ID1), ağırlıklı ortalama sıralaması (ID2), kesirli polinom (ID3); olay duyarlılığı ve statik seçicilik (incident sensitivity and static specificity – IS) başlığı altında; marjinal regresyon modelleme yaklaşımı (IS1), genişletilmiş Cox regresyonu (IS2) ve son olarak Naive tahmin edicisi tanıtılmıştır. Bu tahmin edicilerin uygulanabilirliğini göstermek için literatür verisi olan akciğer kanseri verisi ve gerçek veri olan serviks kanseri verisi üzerinde uygulama yapılmıştır. Her iki veri setinde de CD1 ve CD2 tanımlamaları birbirine yakın sonuçlar vermiştir. CD4 tanımlaması hariç diğer tanımlamalarda yaşam süresi arttıkça belirtecin tahmin performansının düştüğü, CD4 tanımlamasında ise zamanla tahmin performansının arttığı gözlenmiştir.

Anahtar Kelimeler: ROC en yakın komşu tahmin edicisi, ROC Kaplan-Meier, ROC yaşam, Yaşam çözümlemesi, Zamana bağlı ROC eğrileri

ABSTRACT

RECEIVER OPERATING CHARACTERISTIC CURVES IN SURVIVAL ANALYSIS

Şeyma SERTKAYA

Master's Thesis, Department of Statistics

Supervisor: Prof. Dr. Duru KARASOY

June 2024, 68 pages

The structure of life data includes life times and status indicating whether the event occurred. The basic assumption in survival analysis is that the event of interest will occur if the follow-up period is long. This assumption is often unrealistic since we are interested in the time until the event of interest occurs. Receiver operating characteristic (ROC) curves are a way to evaluate predicted performance. For test results defined on a continuous scale, ROC curves are the standard summary of accuracy. ROC curves are used to obtain sensitivity and specificity by using a continuous variable for the state variable. ROC curves used in the analysis of survival data determine how well they discriminate between those who experience the event and those who do not, allowing to choose the correct cut-off value. Since time is involved in survival analysis and the situation may change, classical ROC curves do not give accurate results. For this reason, new methods have been developed by researching time-dependent ROC curves and ROC curve estimates denoted by $ROC(t)$ have been proposed. Among the ROC curve estimator

methods used for survival analysis in this study, under the title of cumulative sensitivity and dynamic specificity (CD): Heagerty et al.'s (2000) Kaplan-Meier estimator (CD1), Heagerty et al.'s (2000) nearest neighbor estimator (CD2), Chambless and Diao's (2006) Kaplan-Meier-like estimator (CD3), Chambless and Diao's (2006) alternative estimator (CD4), inverse probability of intercept weighting (CD5), conditional inverse probability of stopping weighting (CD6), weighted AUC(t) (CD7), Viallon and Latouche (2011) estimator (CD8); Cox regression (ID1), weighted average ranking (ID2), fractional polynomial (ID3) under the title of incident sensitivity and dynamic specificity (ID); under the title of incident sensitivity and static specificity (IS); marginal regression modeling approach (IS1), extended Cox regression (IS2) and finally Naive estimator are introduced. To demonstrate the applicability of these estimators, an application was made on lung cancer data, which is literature data, and cervical cancer data, which is real data. In both data sets, CD1 and CD2 definitions gave similar results. It has been observed that, except for the CD4 definition, the predictive performance of the marker decreases as life expectancy increases in other definitions, while the predictive performance of the marker increases over time in the CD4 definition.

Keywords: ROC nearest neighbor estimator, ROC Kaplan-Meier, ROC survival, Survival analysis, Time dependent ROC curves

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitimin ve tez sürecim boyunca bilgi ve birikimlerini benimle paylaşan, yol gösteren tez danışmanım Sayın Prof. Dr. Duru KARASOY'a, maddi ve manevi olarak yanımda olup beni destekleyen annem Rukiye SERTKAYA'ya, tüm içtenliğimle teşekkürlerimi sunuyorum.

Şeyma SERTKAYA

Haziran 2024, Ankara

İÇİNDEKİLER

Sayfa

ÖZET	i
ABSTRACT	iii
TEŞEKKÜR	v
İÇİNDEKİLER	vi
ÇİZELGELER DİZİNİ	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ	ix
KISALTMALAR	x
1. GİRİŞ	1
2. TANI TESTLERİ VE ROC EĞRİSİ	5
3. YAŞAM ÇÖZÜMLEMESİNDE ROC EĞRİLERİ	7
3.1. Kümülatif Duyarlılık ve Dinamik Seçicilik	10
3.1.1. Heagerty ve Arkadaşlarının Kaplan – Meier Tahmin Edicisi	11
3.1.2. Heagerty ve Arkadaşlarının En Yakın Komşu Tahmin Edicisi	13
3.1.3. Chambless ve Diao'nun Kaplan-Meier Benzeri Tahmin Edicisi	16
3.1.4. Chambless ve Diao'nun Alternatif Tahmin Edicisi	17
3.1.5. Durdurma Ağırlıklandırmasının Ters Olasılığı	18
3.1.6. Koşullu Durdurma Ağırlıklandırmasının Ters Olasılığı	20
3.1.7. Ağırlıklı AUC(t)	20
3.1.8. Viallon ve Latouche Tahmin Edicileri	21
3.2. Olay Duyarlılığı ve Dinamik Seçicilik	23
3.2.1. Cox Regresyonu	25
3.2.2. Ağırlıklı Ortalama Sıralaması	26
3.2.3. Kesirli Polinom	28
3.3. Olay Duyarlılığı ve Statik Seçicilik	30
3.3.1. Marjinal Regresyon Modelleme Yaklaşımı	32
3.3.2. Genişletilmiş Cox Regresyonu	33
3.4. Naive Tahmin Edicisi	34

4. UYGULAMA	36
4.1. Akciğer Kanseri Veri Seti	36
4.1.1. Kümülatif / Dinamik Tanımlamalarının Sonuçları	37
4.1.2. Olay / Dinamik Tanımlamalarının Sonuçları	48
4.2. Serviks Kanseri Veri Seti	48
4.2.1. Kümülatif / Dinamik Tanımlamalarının Sonuçları	50
4.2.2. Olay / Dinamik Tanımlamalarının Sonuçları	60
5. SONUÇLAR VE TARTIŞMA	62
6. KAYNAKLAR	64

ÇİZELGELER DİZİNİ

Çizelge 4.1. pat.karno belirteci ile CD1 tanımlamasının sonuçları.....	39
Çizelge 4.2. pat.karno belirteci ile CD2 tanımlamasının sonuçları.....	40
Çizelge 4.3. pat.karno belirteci ile CD4 tanımlamasının tahmin hataları.....	42
Çizelge 4.4. pat.karno belirteci ile CD5 tanımlamasının sonuçları.....	44
Çizelge 4.5. pat.karno belirteci ile CD8 Cox tanımlamasının sonuçları	45
Çizelge 4.6. pat.karno belirteci ile CD8 Cox tanımlamasının tehlike ve kümülatif tehlike oranları	46
Çizelge 4.7. pat.karno belirteci ile CD8 Aalen tanımlamasının sonuçları.....	47
Çizelge 4.8. tm belirteci ile CD1 tanımlaması sonuçları	51
Çizelge 4.9. tm belirteci ile CD2 tanımlaması sonuçları.....	53
Çizelge 4.10. tm belirteci ile CD4 tanımlamasının tahmin hataları	56
Çizelge 4.11. tm belirteci ile CD5 tanımlamasının sonuçları	57
Çizelge 4.12. tm belirteci ile CD8 Cox tanımlamasının sonuçları.....	58
Çizelge 4.13. tm belirteci ile CD8 Cox tanımlamasının tehlike ve kümülatif tehlike oranları	59
Çizelge 4.14. tm belirteci ile CD8 Aalen tanımlamasının sonuçları	60
Çizelge 5.1. Veri setlerine göre farklı tanımlamaların AUC değerleri.....	63

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1. ROC eğrisi grafiği	6
Şekil 4.1. pat.karno belirteci ile klasik ROC eğrisi grafiği.....	37
Şekil 4.2. pat.karno belirteci ile CD1 tanımlamasının ROC eğrisi grafiği.....	38
Şekil 4.3. pat.karno ile CD2 tanımlaması ($\lambda = 0.05$)	39
Şekil 4.4. pat.karno belirtecinin (t , $AUC(t)$) grafiği.....	41
Şekil 4.5. pat.karno belirteci ile zamana bağlı AUC grafiği.....	42
Şekil 4.6. pat.karno belirteci ile CD5 tanımlamasının ROC eğrisi grafiği.....	43
Şekil 4.7. pat.karno belirteci ile CD6 tanımlamasının ROC eğrisi grafiği.....	44
Şekil 4.8. pat.karno belirteci ile ID1 tanımlaması grafiği	48
Şekil 4.9. tm belirteci ile klasik ROC eğrisi grafiği.....	49
Şekil 4.10. tm belirteci ile CD1 tanımlamasının ROC eğrisi grafiği	50
Şekil 4.11. tm belirtecinin ile CD2 tanımlaması ($\lambda = 0.05$)	52
Şekil 4.12. tm belirtecinin (t , $AUC(t)$) grafiği	54
Şekil 4.13. tm belirteci ile zamana bağlı AUC grafiği	55
Şekil 4.14. tm belirteci ile CD5 tanımlamasının ROC eğrisi grafiği	56
Şekil 4.15. tm belirteci ile CD6 tanımlamasının ROC eğrisi grafiği	58
Şekil 4.16. tm belirteci ile ID1 tanımlamasının ROC eğrisi grafiği.....	61

KISALTMALAR

Kısaltmalar

ROC	Alıcı İşlem Karakteristiği
KM	Kaplan - Meier
NNE	En Yakın Komşu
TP	Duyarlılık
TN	Seçicilik
FP	1 - Seçicilik
AUC	Eğri Altında Kalan Alan
CD	Kümülatif - Dinamik
ID	Olay - Dinamik
IS	Olay - Statik
IPCW	Durdurma Ağırlıklandırmasının Ters Olasılığı
MPL	Maksimum Kısmi Olabilirlik
IMSE	Bütünleşik Ortalama Kare Hata

1. GİRİŞ

Teknoloji alanındaki ilerlemeler sağlık alanında da ilerlemelere ve gelişmelere neden olmuştur. Bu ilerlemeler sayesinde yeni teknikler geliştirilmiştir ve hastalıklarda doğru tanı ve tedavinin uygulanmasına olanak sağlanmıştır. Bu tekniklerin uygulanması için yapılan testlerin ayırt etme yeteneğinin yüksek olması, hedefe yönelik ölçümün olayı yaşayan birimler ile olayı yaşamayan birimler arasında daha doğru bir ayırım yapması çok önemlidir. Testlerin ayırt etme yeteneği, duyarlılık ve seçicilik doğruluk özetleri, kesikli veya sürekli belirteç (marker-covariate) ölçümlerine sahip basit ikili değişkenler ile belirlenir. İlgilenilen olay ile ilgili tarama yapılırken ilgilenilen olayın başlangıç riskini bulabilmek için uygun bir belirteç belirlenmelidir. Bu belirteç değeri puan verilerek, sürekli ölçüm değeri (klinik ölçüm değerlerinden biri) ya da hastalığı belirleyen faktörlerin regresyon analizi ile belirlenebilir. Yapılan çalışmalarda ölüm oranı ya da ilgilenilen olaydaki istenmeyen durumu en fazla etkileyen değer de belirteç olarak ele alındığı görülmüştür (Heagerty ve ark., 2000; Pepe, 2003).

Yaşam çözümlemesi, tüm birimlerin ilgilenilen olayı yaşayacağı varsayımına dayanır. Ancak bazı durumlarda, birimlerin bir kısmı ilgilenilen olayı hiç yaşamayabilir. Örneğin, kanserin tekrar nüksetmesine kadar geçen süre ile ilgilenildiğinde bazı birimlerde nüksetme gözlenmeyebilir. Bu durumda yaşam çözümlemesinde iki durum söz konusu olur: İlgilenilen olayın gerçekleşmesi ve ilgilenilen olayın gerçekleşmemesi (Heagerty ve ark., 2000; Amico ve ark., 2021).

Yaşam verileri ile çalışmanın zorluğu, sağdan durdurmanın (right censoring) varlığıdır. Sağdan durdurma, yalnızca yaşam süresinin daha düşük bir sınırının gözlenmesi anlamına gelir. Kesin olay zamanı sadece bazı gözlemler için gerçekleşir ve kalan birimler durdurulmuş (censored) gözlem olarak ifade edilir. Tedavi kesiti (cure fraction) varlığında iyileşmiş birimler her zaman durdurulur çünkü onlar asla ilgilenilen olayı deneyimlemezler. Durdurulan kesit hem iyileşmiş hem iyileşmemiş gözlemleri içerir ve iyileşme durumundan sonra gözlenmez (Amico ve ark., 2021).

Durdurulmuş gözlemler analiz yapmayı zorlaştırdığı için klasik modeller geliştirilerek yeni modeller elde edilmiştir. Amico ve arkadaşları (2021), bu çalışmaların Boag (1949), Berkson ve Gager (1952), Farewell (1977, 1982), Yakolev ve arkadaşları (1996) ile başladığını belirtmişlerdir (Heagerty ve ark., 2000; Amico ve ark., 2021).

Yaşam çözümlemesinde ilgilenilen olayı doğru tahmin etmek için ROC eğrilerinden yararlanır. ROC eğrisine ilişkin genel tartışmalar Swets ve Pickett (1982), Hanley (1989), Begg (1991), Zweig ve Campbell (1993) ve Pepe, Leisenring ve Rutter (1999) tarafından yapılan çalışmalarda bulunabilir. Yaşam çözümlemesinde ROC eğrileri, yaşam fonksiyonları $S_0(c) = P(X > c | D = 0)$ ve $S_1(c) = P(X > c | D = 1)$ ampirik dağılımlarını kullanarak parametrik olmayan yöntemle tahmin edilir. Burada D durum göstergesidir. Olay için $D = 1$ ve kontrol için $D = 0$ değerlerini alır. Düzgün (smooth) parametrik olmayan ve yarı parametrik tahmin ediciler sırasıyla Zhou, Hall ve Shapiro (1997) ve Metz, Herman ve Shen (1998) tarafından önerilmiştir (Heagerty ve Zheng, 2000).

ROC eğrisini tahmin etmek için çeşitli yaklaşımlar önerilmiştir (Zhou ve ark., 2002; Pepe, 2003). Ortak değişkenlerin bir biyobelirteç (biomarker) doğruluğu üzerinde etkisi olduğunda, bunları hesaba katmak önemlidir (Zhou ve ark., 2002; Pepe, 2003). Bu durum, ortak değişkene özgü ROC eğrisine yol açar (Song ve Zhou, 2008).

ROC eğrileri ile başlangıçta ölçülen değer izlenen süre boyunca olay ve kontrol grubunu ne kadar iyi ayırt ettiği görülür. Yaşam verilerinde durdurulmuş gözlemlerde ilgilenilen olayın durum bilgisi eksik olduğu için klasik ROC eğrileri doğru sonuçlar vermez. Klasik ROC eğrileri kullanmak yerine zamana bağlı ROC eğrileri geliştirilmiştir (Heagerty ve ark., 2000).

ROC eğrisi, bir hastalığın ilerleme süresi gibi bir olaya kadar geçen süreye dayalı olarak birimleri sınıflandırmada belirteçlerin doğruluğunu değerlendirmek için yaşam sürelerine genişletilmiştir. Heagerty ve Zheng (2005) bu tür zamana bağlı ROC eğrilerinin

sistematik bir incelemesini yapmıştır. Heagerty, Lumley ve Pepe (2000), yaşam dağılımının Kaplan-Meier (KM) tahmin edicisini ve belirtecin ampirik dağılım tahmin edicisini kullanarak, olay duyarlılığı (incident sensitivity) ve dinamik seçiciliğe (dynamic specificity) dayalı zamana bağlı ROC eğrisi için parametrik olmayan bir yaklaşım önermişlerdir. Heagerty ve Zheng (2005), belirteç olarak birkaç değişkenin doğrusal bir kombinasyonu için orantılı tehlikeler modelini kullanarak kümülatif duyarlılık (cumulative sensitivity) ve dinamik seçiciliğe (dynamic specificity) dayalı zamana bağlı ROC eğrisi için yarı parametrik bir yaklaşım benimsemişlerdir. Hem Heagerty, Lumley ve Pepe (2000) hem de Heagerty ve Zheng (2005) yaklaşımları, yaşam sürelerine göre birimleri sınıflandırmada belirteçleri değerlendirmek ve karşılaştırmak için kullanılabilir. Etzioni ve arkadaşları (1999) ve Slate ve Turnbull (2000), olay grubunu ilgilenilen olayın zamanına göre tabakalandırarak olay duyarlılığını (incident sensitivity) ve sabit takip süresi boyunca olayı yaşamayan birimler ile statik seçicilik (static specificity) tanımlamaları yapmışlardır (Heagerty ve Zheng, 2005; Song ve Zhou, 2008).

Bu çalışmada ileriye dönük çalışmalarda elde edilen zamana bağlı hastalık değişkeni ya da başarısızlık süresi ile ROC eğrilerini tahmin etmek için kullanılan yöntemlerden bahsedilmiştir. Bu yöntemlerden bazıları Bayes teoreminin ve Kaplan - Meier tahmin edicisinin (Kaplan ve Meier, 1958) kullanılması ile elde edilmiştir. Kaplan – Meier tahmin edicisi ile monoton olmayan duyarlılık ve seçicilik değerleri elde edilirken monoton sonuçlar veren alternatif tahmin ediciler geliştirilmiştir (Heagerty ve ark., 2000).

Bu çalışmadaki amaç, yaşam çözümlemesinde duyarlılık ve seçicilik değerleri ile doğru tanının elde edilmesine yardım eden ROC eğrisinin kullanımını vermek, bu amaçla kullanılan tahmin edicileri tanıtmak ve bir uygulama yaparak yöntemlerin uygulanabilirliğini göstermektir.

Bu amaç için Bölüm 2’de tanı testleri ve ROC eğrisi ele alınmıştır. Bölüm 3’te yaşam çözümlemesinde ROC eğrisi tahmin edicileri anlatılmış, Bölüm 4’te literatür verisi olan akciğer kanseri verisi ve gerçek veri olan serviks kanseri verisi kullanılarak RStudio’da bulunan “timeROC”, “survivalROC”, “risksetROC”, “survAUC”, “timereg”, “survival”

paketlerinden yararlanılarak yöntemlerin uygulanabilirlikleri gösterilmiş ve elde edilen sonuçlar yorumlanmıştır (Blanche, 2024; Heagerty ve Saha-Chaudhuri, 2024a; Heagerty ve Saha-Chaudhuri, 2024b; Potatov ve ark., 2024; Scheike, 2024; Thernau ve Lumley, 2024). Bölüm 5'te sonuçlar özetlenip yorumlanmıştır.

2. TANI TESTLERİ VE ROC EĞRİSİ

Tanı testinden alınan karar genellikle belirteç değerinin bir eşik değerini aşıp aşmadığına göre verilir. Birimlerin teşhisi, “olayı yaşayanlar” ve “olayı yaşamayanlar” olarak ikiye ayrılarak yapılır. Araştırmada ilgilenilen olay için yapılan testlerde, belirteç değerinden daha büyük sonucu olan birimler ya da test sonucu pozitif olan birimler “olay” grubuna, belirteç değerinden daha küçük sonuç alan birimler ya da test sonucu negatif olan birimler “kontrol” grubuna dahil edilir. Duyarlılık (doğru pozitif) değeri, “gerçekte ilgilenilen olayı yaşayan birimlerin olayı yaşadı” olarak tahmin edilmesi (true positive - TP), seçicilik (doğru negatif) değeri de “gerçekte ilgilenilen olayı yaşamayan birimlerin olayı yaşamadı” olarak tahmin edilmesi (true negative - TN) olarak tanımlanır. Duyarlılık ve seçicilik değerleri belirtece göre belirlenen eşik değerine göre değişir (Pepe, 2003; Kamarudin ve ark., 2017).

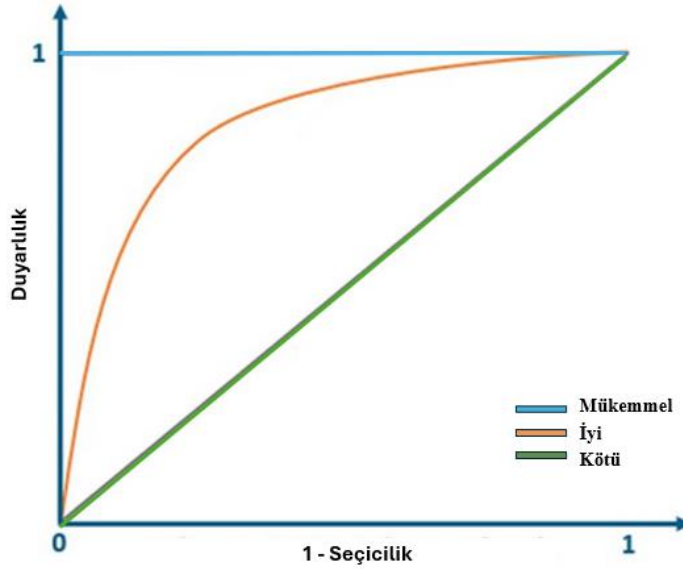
Tanı testlerinde çıkan sonuçlarla, ilgilenilen olayda yanlış tespit edilenler arasında kabul edilebilir bir oran olmalıdır. Bu oranı göstermek için kullanılan araçlardan biri ROC eğrileridir ve ilgilenilen olayda doğru bilgiyi elde etmek için en çok kullanılan yöntemlerden biridir. Bir c eşiği ve X belirteci (sürekli açıklayıcı değişken) için, duyarlılık ve seçicilik sırasıyla,

$$\text{Duyarlılık}(c) = P(X > c \mid D = 1),$$

$$\text{Seçicilik}(c) = P(X < c \mid D = 0)$$

olarak ifade edilir. Burada c eşik değeri, X'in aldığı tüm olası değerler olabilir. Eşik değeri c'nin değiştirilmesi ile hesaplanan duyarlılık ve seçicilik değerleri kullanılarak elde edilen ROC eğrisi, x ekseninde 1-seçicilik(c) (False Positive – FP(c)) ve y ekseninde duyarlılık(c) (True Positive – TP(c)) değerleri ile gösterilmektedir. ROC eğrisi, Şekil 2.1'de görüldüğü gibi yanlış pozitif (1-seçicilik) tahminleri ile duyarlılık tahminlerinin kullanılması ile çizilen bir grafik (Anonim, 2024). Bu grafik (0,1)×(0,1) aralığında tanımlanan monoton artan bir fonksiyondur. X sınıflandırıcısının olay ve kontrol grubunun ayırım performansı (0,1)×(0,1) aralığında çizilen ROC eğrileri ile ölçülür.

Mükemmel sınıflandırma $P(X > c | D = 1) = 1$ ve $P(X > c | D = 0) = 0$ eşitlikleri sağlandığı durum ile tanımlanır. Hatalı sınıflandırma $P(X > c | D = 1) = P(X > c | D = 0)$ sağlandığı durum ile tanımlanır. Hatalı sınıflandırma olay ve kontrol grubunun aynı olduğu durumdur ve ROC eğrisi açığortaya eşittir. ROC eğrisinin altında kalan alan (Area Under Curve - AUC) değeri, X sınıflandırıcısının olay ve kontrol grubunu doğru sınıflandırma performansını belirler.



Şekil 2.1. ROC eğrisi grafiği.

Eğri altında kalan alanın (AUC) değeri;

$$AUC = \int_0^1 ROC(u)du$$

biçiminde elde edilir. AUC değeri bire eşit çikarsa mükemmel sınıflandırma, 0.5'e eşit çıkması halinde ise kötü sınıflandırma elde edilir. AUC ayrıca olayın gerçekleştiği bir birimin kontrol grubundaki bir birimden daha yüksek bir belirteç değerine sahip olma olasılığına eşittir (Heagerty ve ark., 2000; Pepe, 2003; Heagerty ve Zheng, 2004; Song ve Zhou, 2008; Kamarudin ve ark., 2017; Amico ve ark., 2021).

3. YAŞAM ÇÖZÜMLEMESİNDE ROC EĞRİLERİ

Yaşam çözümlemesinde ilgilenilen olay hastalığın tedavi edilmesi (iyileşme) olduğunda, hastalığı atlatan birimlerin tekrar hastalığa yakalanması durumunda belirteçler kullanılarak birimlerden hangilerinin tedaviye yanıt vereceğini hangilerinin yanıt vermeyeceğini ya da tedaviye yanıt veren birimlerin yaşam sürelerini gerçek değere yakın tahmin etmek çok önemlidir. Bu konuda birçok çalışma yapılmıştır. Gönen ve Heller (2005), durdurma zamanlarını ve gözlenen olayı kullanmadan yalnızca belirtecin dağılımını ve regresyon parametrelerinin bir fonksiyonunu kullanarak bir tahmin edici önermişlerdir. Zhang ve Shao (2018) çalışmalarında Harrell ve arkadaşları (1982, 1984) tarafından önerilen c-indeksine uygun olarak, tedavi edilme oranını dikkate alarak iyileşmemiş hastalar için genel yaşam sürelerinin tahmin doğruluğunu değerlendirmek için bir uyum ölçütü önermişlerdir. Beyene ve arkadaşları (2019) yaptıkları çalışma ile Heagerty ve arkadaşları (2000), Heagerty ve Zheng (2005), Chambless ve Diao (2006), Blanche ve arkadaşları (2013), Li ve arkadaşları (2018) tarafından klasik yaşam çözümlemesi için daha önce elde edilen sonuçları tedavi yaşam verilerine genişleterek zamana bağlı olay tahmininin doğruluğunu araştırmışlardır (Amico ve ark., 2021).

Yaşam çözümlemesinde ROC eğrilerinin kullanılmasının birçok nedeni vardır. Bunlardan ilki, bir ROC eğrisi, bir testin doğal ayırt etme kapasitesini, onu herhangi bir spesifik eşiğe bağlamadan tanımlar. İkincisi, ROC eğrileri özellikle farklı tanısal belirteçlerin ayırt edici kapasitesinin karşılaştırılmasında faydalıdır. Belirteçler tamamen farklı ölçüm ölçeklerinde olsa bile karşılaştırma için geçerli bir yaklaşım sağlarlar. Diğer bir özellik ise bunların hastalık prevalansına bağlı olmaması ve dolayısıyla vaka kontrol çalışmalarından tahmin edilebilmesidir. Son olarak, ROC eğrisinin altındaki alan, rastgele seçilmiş hastalıklı bir bireyin test sonucunun, rastgele seçilmiş hastalıklı olmayan bir bireyin test sonucunu aşma olasılığı olarak yorumlanabilir ve sıklıkla ROC eğrisini özetlemek için kullanılır (Heagerty ve ark., 2000).

Standart ROC eğrisi analizinde, birimlerin hastalık durumu belirtecin ölçülen bir değeri ile tanımlanır ve bu değer çalışma periyodu boyunca sabit varsayılır. Çalışma periyodu uzun izlem süresi olduğunda hastaliksız birim hastalıklı olabilir. Zamana bağlı ROC eğrisi analizinde ise bir birimin hastalık durumu her zaman noktasında gözlemlenir,

değişiklikler kaydedilir, farklı zaman noktalarında ROC eğrisi elde edilir ve belirtecin sınıflandırma yeteneği karşılaştırılabilir. Böylece belirli zaman noktalarında birimlerin gerçek hastalık durumunu veren aday belirtecin performansını belirlemede zamana bağlı ROC eğrisi etkili bir araçtır. Genelde, sınıflandırma yeteneğini hesaplamak için temel belirteç değeri kullanılır. Sınıflandırma yeteneği temel değerden uzaklaştıkça performansı azalır (Kamarudin ve ark., 2017).

Yaşam çözümlemesinde ROC eğrilerinin en genel problemi durdurmadır. Durdurulmuş birimler ihmal edilirse duyarlılık ve seçicilik değerlerinin tahmin edicileri yanlı olabilir. Zamana bağlı ROC eğrisi analizinde duyarlılık ve seçicilik her bir zaman noktasında tanımlanır. Klinik çalışmaya katılan birimlerin hepsinin bilgileri birbirinden farklılık gösterdiği için aynı olması beklenmez (Kamarudin ve ark., 2017). Sağdan durduruların, ilgilenilen olaydan bağımsız olarak gerçekleştiği veya açıklayıcı değişkenler göz önüne alındığında koşullu bağımsızlık olduğu varsayılır (Kim, 2022).

T_i , i. birimin başarısızlık süresi, X_i , i. birim için belirteç (açıklayıcı değişken) değeri, C_i durdurma süresi, $Z_i = \min(T_i, C_i)$ yaşam süresi, δ_i ; $\delta_i = 1$ ($T_i < C_i$ ise) ve $\delta_i = 0$ ($T_i > C_i$ ise) değerlerini alan durdurma göstergesi olsun. $D_i(t)$ sayma süreci olarak kullanılmıştır. $T_i \leq t$ ise $D_i(t) = 1$ olduğu durumda t zamanından önce olayın gerçekleştiğini belirtirken tersi durumda $T_i > t$ ise $D_i(t) = 0$ olduğunda t zamanına kadar olayın gerçekleşmediğini gösterir (Heagerty ve ark., 2000; Kamarudin ve ark., 2017).

ROC eğrisi, duyarlılık ve (1-seçicilik) tahminlerinden yararlanarak X_i ile D_i arasındaki ilişkiyi gösterir. Hastalık durumu zamana bağlı olduğunda duyarlılık ve seçicilik değerleri zamana bağlı olurlar ve aşağıdaki gibi tanımlanırlar:

$$\text{Duyarlılık}(c, t) = P\{X > c \mid D(t) = 1\},$$

$$\text{Seçicilik}(c, t) = P\{X \leq c \mid D(t) = 0\}$$

Bu tanımlardan yola çıkarak t. zamandaki ROC eğrisi, ROC(t) ile gösterilir. Herhangi bir t zamanına karşılık gelen ROC eğrisi, c eşik değerleri için 1- seçicilik(c, t) değerine karşı duyarlılık(c, t) değerleri ile çizilir.

$$[1 - \text{Seçicilik}(c, t)] = \frac{\partial [1 - \text{Seçicilik}(c, t)]}{\partial c} dc$$

ile zamana bağlı AUC,

$$\text{AUC}(t) = \int_{-\infty}^{\infty} \text{Duyarlılık}(c, t) d[1 - \text{Seçicilik}(c, t)]$$

ile tanımlanır (Heagerty ve ark., 2000; Kamarudin ve ark., 2017).

AUC, rastgele seçilmiş bir olayı yaşayan ve olayı yaşamayan birim çiftinden elde edilen tanısal test sonuçlarının doğru bir şekilde sıralanma olasılığına eşittir (Bamber, 1975; Hanley ve McNeil, 1982).

Heagerty ve Zheng (2005), durdurulmuş olay süresi için yukarıda verilen zamana bağlı duyarlılık ve seçiciliği tahmin etmek için üç farklı tanımlama önermişlerdir. İlki kümülatif duyarlılık ve dinamik seçicilik, ikincisi olay duyarlılığı ve dinamik seçicilik ve üçüncüsü olay duyarlılığı ve statik seçiciliktir (Kamarudin ve ark., 2017).

Yaşam çözümlenmesi doğası gereği, yukarıda tanımlanan üç tür duyarlılık ve seçicilik tanımından, kümülatif duyarlılık ve dinamik seçicilik en sık uygulananıdır. Başka bir deyişle, t zamanına kadar olayı yaşamış olan olay grubunun, olayı henüz yaşamamış olan kontrol grubuna göre daha yüksek belirteç değerlerine sahip olması beklenmektedir (Kim, 2022).

3.1. Kümülatif Duyarlılık ve Dinamik Seçicilik

Bu tanımlamada herhangi bir t sabit zamanında tüm birimler, t zamanındaki önem durumuna göre bir olay grubu ya da kontrol grubu olarak sınıflandırılır. Ayrıca her birim $T_i > t$ zamanı için kontrol grubu olarak rol oynar ama sonraki zamanlarda $T_i \leq t$ olay grubu olarak katkı sağlar. Kümülatif duyarlılık, t zamanından önce olayı yaşayan birimler arasında bir birimin c eşik değerinden daha büyük bir belirteç değerine sahip olma olasılığıdır. Dinamik seçicilik, t zamanı ötesinde olayı yaşamayan birimler arasında bir birimin c eşik değerinden daha küçük ya da eşit belirteç değerine sahip olma olasılığıdır. Kümülatif/Dinamik doğruluk özetleri, belirli bir t' zamanında (ya da daha küçük t'_1, t'_2, \dots, t'_m zamanında) daha uygundur, önemlidir ve bilimsel ilgi belirli bir t' zamanından önce ölen birimler ile bu sürenin ötesinde yaşayanlar arasında ayırım yapılmasına dayanmaktadır.

Heagerty ve arkadaşları (2000), temel belirteç değeri X_i için zamana bağlı duyarlılık ve seçicilik tanımlamaları önermişlerdir. Zamana bağlı duyarlılık, seçicilik ve $AUC^C(t)$ sırasıyla,

$$\text{Duyarlılık} = P(X_i > c \mid T_i \leq t),$$

$$\text{Seçicilik} = P(X_i \leq c \mid T_i > t),$$

$$AUC^C(t) = P(X_i, X_j \mid T_i \leq t, T_j > t), i \neq j$$

olarak tanımlanır.

ROC eğrisi, durdurmanın yokluğunda olay ve kontrol grubu arasındaki birbirinden bağımsız belirteçlerin ampirik dağılımı kullanılarak tahmin edilebilir. Durdurulmuş yaşam süreleri ile Heagerty ve arkadaşları (2000), Akritas'ın (1994) iki değişkenli en

yakın komşu tahmin edicisine (Nearest Neighbor Estimator- NNE) dayanarak parametrik olmayan bir tahmin edici geliştirmişlerdir.

Belirli bir zamanla ilgilenildiğinde, belirlenen zamandan önce olayı yaşayan ve yaşamayan birimler arasında ayırım yapmak için uygulamada CD tanımlamalarını kullanmak daha uygundur. Bu ayırt etme işlemi, diğer tanımlamalardan (ID ve IS) daha fazla klinik anlamlılığa sahiptir ve bu yüzden CD tanımlaması klinik uygulamalarda yaygın olarak kullanılır. Ancak, bazı birimler ilk zamanlarda kontrol grubu olarak katkı sağlayabilir ve sonraki zamanlarda olay grubu olarak katkı sağlayabilir ve bu tanımlama olay grubunu ve kontrol grubunu ayırmak için gereğinden fazla bilgi kullanır (Heagerty ve Zheng, 2005; Blanche ve ark., 2013; Lambert ve Chevret, 2014; Kamarudin ve ark., 2017).

CD tanımlamaları altında on tahmin etme yöntemi önerilir. Bu yöntemler CD1-CD8 şeklinde sıralanmıştır. CD8 tanımlamasında üç tahmin etme yöntemi gösterilmiştir.

3.1.1. Heagerty ve Arkadaşlarının Kaplan – Meier Tahmin Edicisi

Heagerty ve arkadaşları (2000), zamana bağlı duyarlılık ve seçicilik değerlerini tahmin etmek için yaşam fonksiyonunun Kaplan - Meier tahmin edicisini kullanmışlardır. Bayes teoremini kullanarak duyarlılık ve seçiciliği sırasıyla aşağıdaki şekilde tanımlamışlardır:

$$P\{X > c \mid D(t) = 1\} = \frac{\{1 - S(t \mid X > c)\} P(X > c)}{\{1 - S(t)\}},$$

$$P\{X \leq c \mid D(t) = 0\} = \frac{\{1 - S(t \mid X \leq c)\} P(X \leq c)}{S(t)},$$

Buradaki $S(t)$ yaşam fonksiyonu $S(t) = P(T > t)$ ve $S(t \mid X > c)$, $X > c$ olarak tanımlı alt küme için koşullu yaşam fonksiyonudur (Heagerty ve ark., 2000).

Kaplan ve Meier (1958) tarafından verilen $S(t)$ 'nin parametrik olmayan tahmini çok yaygın kullanılır. Bu gösterimdeki T_n , $\delta_i = 1$ iken gözlenen olaylar için Z_i 'nin benzersiz değerlerini temsil eder. KM tahmin edicisi yaşam fonksiyonunu tahmin etmek için durdurulmuş gözlemlerin dahil edildiği verilerdeki tüm bilgileri kullanır. t zamanında duyarlılık ve seçicilik için basit bir tahmin edicisi, X açıklayıcı değişken belirtecinin ampirik dağılım fonksiyonu ve KM tahmin edicisinin birleşimi ile verilir. Sırasıyla KM tahmin edicisi, duyarlılık ve seçicilik değerleri aşağıdaki şekilde tanımlanır:

$$\hat{S}_{KM}(t) = \prod_{s \in T_n, s \leq t} \left\{ 1 - \frac{\sum_j 1(Z_j = s) \delta_j}{\sum_j 1(Z_j \geq s)} \right\},$$

$$\widehat{\text{Duyarlılık}}(c, t) = \hat{P}_{KM}\{X > c \mid D(t) = 1\} = \frac{\{1 - \hat{S}_{KM}(t \mid X > c)\} \{1 - \hat{F}_X(c)\}}{\{1 - \hat{S}_{KM}(t)\}},$$

$$\widehat{\text{Seçicilik}}(c, t) = \hat{P}_{KM}\{X \leq c \mid D(t) = 0\} = \frac{\hat{S}_{KM}(t \mid X \leq c) \hat{F}_X(c)}{\hat{S}_{KM}(t)}.$$

Burada,

$$\hat{F}_X(c) = \sum 1(X_i \leq c)/n$$

eşitliği ile elde edilir (Heagerty ve ark., 2000).

$\hat{F}_X(c)$, X belirtecinin ampirik dağılım fonksiyonudur. Belirteç değerlerinin etkisini göstermek için $X_i > c$ veya $X_i \leq c$ sınırlandırmalarını karşılayan iki grup için koşullu yaşam fonksiyonunun Kaplan-Meier tahminleri $\hat{S}_{KM}(t \mid X_i > c)$ 'yi ve $\hat{S}_{KM}(t \mid X_i \leq c)$ 'yi bulmak için belirli bir c değeri kullanılır.

Bu basit tahmin edicinin problemlerinden biri duyarlılık ya da seçicilik değerlerinin monotonluğu garanti etmemesidir ve $[0,1]$ ile sınırlı olmamasıdır. Bu durum ROC(t)'nin $[0, 1] \times [0, 1]$ aralığının dışına düşmesine neden olur. Bunun sebebi koşullu yaşam fonksiyonu tahminlerinin hesaplanmasında uygulanacak gözlemlerin c değerine göre değişmesinden kaynaklanır. Tanım gereği $c' > c$ için $P\{X > c \mid D(t) = 1\} \geq P\{X > c' \mid D(t) = 1\}$ olur. Ancak Bayes teoremi ile üretilen tahminler ve Kaplan-Meier bu monotonluk ihmal edilebilir çünkü çeyrek olasılık tahmin edicisi $\hat{P}(X > c, T > t) = \hat{S}_{KM}(t \mid X_i > c)\{1 - \hat{F}_X(c)\}$ geçerli bir iki değişkenli dağılım üretmeyebilir.

KM temelli ROC tahmin edicisinin bir diğer problemi koşullu Kaplan-Meier tahmin edicisi $\hat{S}_{KM}(t \mid X_i > c)$ X 'e bağlı durdurma süreçlerinin olmadığını varsaydığı için belirtece bağlı durdurmaya karşı sağlam (robust) olmamasıdır. Bu varsayım uygulamada takip çalışmalarının yoğunluğu temel tanı belirteç ölçümleri tarafından etkilendiğinde ihmal edilebilir (Heagerty ve ark., 2000; Kamarudin ve ark., 2017; Kim, 2022).

3.1.2. Heagerty ve Arkadaşlarının En Yakın Komşu Tahmin Edicisi

Heagerty ve arkadaşları (2000), CD1 tahmin edicilerinin dezavantajlarını iki değişkenli yaşam fonksiyonuna dayalı alternatif bir yaklaşım geliştirerek modifiye etmişlerdir. Bu yöntem Akritas (1994) tarafından gösterilen (X, T) iki değişkenli dağılımının en yakın komşu tahmin edicisi kullanılarak geliştirilmiştir. CD1 belirtece bağlı durdurmaya karşı sağlam değildir; ancak durdurma genellikle belirtece bağlıdır.

Geçerli bir ROC çözümü, Akritas (1994) tarafından gösterilen $S(c, t) = P(X > c, T > t)$ eşitliği ya da $F(c, t) = P(X \leq c, T \leq t)$ iki değişkenli dağılım fonksiyonunun bir tahmin edicisi kullanılarak gösterilebilir. Bu tahmin edici $S(c, t) = \int_c^\infty S(t \mid X = s) dF_X(s)$ gösterimine dayanmaktadır. Buradaki $F_X(s)$, X için dağılım fonksiyonudur. Bu model tabanlı yaklaşımda, her bir birimin olasılığı bir olay grubu için $1 - S(t \mid X_i)$ ve bir kontrol grubu için $S(t \mid X_i)$ ile modellenir. Akritas (1994) tarafından verilen bir tahmin edici aşağıdaki şekilde sağlanabilir:

$$\hat{S}_{\lambda_n}(c, t) = \frac{1}{n} \sum_i \hat{S}_{\lambda_n}(t | X = X_i) 1(X_i > c).$$

Buradaki $\hat{S}_{\lambda_n}(t | X = X_i)$, λ_n parametresi ile karakterize edilmiş koşullu yaşam fonksiyonunun uygun bir tahmin edicisidir. X kesikli değilse ve X_i 'nin her değerinde yeterli gözlem yoksa $S(t | X = X_i)$ 'yi tahmin etmek için düzleştirme gereklidir (Heagerty ve ark., 2000).

Akritas (1994), koşullu yaşam olasılığı için ağırlıklı Kaplan-Meier tahmin edicisi olarak adlandırılan ve aşağıdaki şekilde tanımlanan model tabanlı tahmin edicinin kullanılmasını önermiştir. Ağırlıklandırılmış Kaplan-Meier tahmin edicisi aşağıdaki şekilde tanımlanır:

$$\hat{S}_{\lambda_n}(t | X = X_i) = \prod_{s \in T_n, s \leq t} \left\{ 1 - \frac{\sum_j K_{\lambda_n}(X_j, X_i) 1(Z_j = s) \delta_j}{\sum_j K_{\lambda_n}(X_j, X_i) 1(Z_j \geq s)} \right\}.$$

Buradaki $K_{\lambda_n}(X_j, X_i)$, λ_n düzleştirme parametresine bağlı bir çekirdek fonksiyondur.

Akritas (1994) 0/1 en yakın komşu çekirdek fonksiyonu $K_{\lambda_n}(X_j, X_i) = 1\{-\lambda_n < \hat{F}_X(X_j) > \lambda_n\}$, $2\lambda_n \in (0,1)$, X 'in dağılımındaki sınırlar hariç her bir komşuluğa dahil edilen gözlemlerin yüzdelerini gösterir (X 'in dağılımındaki sınırlar hariç). Diğer çekirdek seçimleri de mümkündür ancak en yakın komşu kullanılması ile elde edilen ROC tahminleri belirteç değişkeninin monoton dönüşümleri için değişmezdir.

Akritas (1994), Hung ve Chiang (2010a) ve Cai ve arkadaşları (2011), CD2 tanımlamasının asimtotik özellikleri hakkında çalışmalar yapmışlardır. Bu çalışmalarda \sqrt{n} -tutarlılık, asimtotik normallik ve bootstrap yeniden örnekleme varyanslarını tahmin etmek için kullanılmasının doğru olabileceğini göstermişlerdir.

Akritis (1994), iki değişkenli dağılım fonksiyonu tahmin edicisinin zayıf tutarlılığını sağlamak için yeterli olan λ_n düzgünleştirme parametreleri dizisi üzerine sınırlar belirlemiştir. Uygulamada bu koşulları sağlayan $\lambda_n = O(n^{-1/3})$ kullanılır ve λ_n 'nin seçiminde yol gösterici olabilir. Akritis (1994) en yakın komşu tahmin edicisinin yarı parametrik etkin bir tahmin edici olduğunu göstermiştir (Akritis, 1994; Heagerty ve ark., 2000; Blanche ve ark., 2013; Kamarudin ve ark., 2017). Song ve Zhou (2008) tarafından ortak değişkenler ve ID tanımlaması da eklenerek bu tahmin edici genişletilmiştir (Heagerty ve ark., 2000; Kamarudin ve ark., 2017).

Duyarlılık ve seçicilik değerlerinin tahminleri aşağıdaki şekilde verilir:

$$\widehat{\text{Duyarlılık}}(c, t) = \widehat{P}_{\lambda_n} \{X > c \mid D(t) = 1\} = \frac{[1 - \widehat{F}_X(c)] - \widehat{S}_{\lambda_n}(c, t)}{1 - \widehat{S}_{\lambda_n}(t)}, \quad (3.1)$$

$$\widehat{\text{Seçicilik}}(c, t) = \widehat{P}_{\lambda_n} \{X \leq c \mid D(t) = 0\} = 1 - \frac{\widehat{S}_{\lambda_n}(c, t)}{\widehat{S}_{\lambda_n}(t)}. \quad (3.2)$$

Burada $\widehat{S}_{\lambda_n}(t) = \widehat{S}_{\lambda_n}(-\infty, t)$ ile tanımlıdır (Akritis, 1994; Heagerty ve ark., 2000). Bu verilen duyarlılık ve seçicilik tahminleri belirtecin monoton dönüşümleri için sabit (invariant) ROC eğrisi tahminleri üretir. Duyarlılık ve seçicilik değerleri monoton ve $[0, 1]$ ile sınırlıdır. CD1'in aksine parametrik olmayan yöntem olan CD2, yarı parametrik yöntem kadar etkilidir ve belirteç uzayına bağlı olan durdurmaya da izin verir. Bu tahmin edicinin güven aralığını tahmin etmek için Heagerty ve arkadaşları (2000) bootstrap yeniden örnekleme yöntemini kullanmışlardır (Kamarudin ve ark., 2017).

Eşitlik (3.1)'deki $[1 - \widehat{F}_X(c)] - \widehat{S}_{\lambda_n}(c, t) = n^{-1} \sum_i 1(X_i > c) \{1 - S_{\lambda_n}(t \mid X = X_i)\}$ olarak gözlemlenir ve c eşik değerine göre monoton azalandır. Eşitlik (3.2)'deki $\widehat{S}_{\lambda_n}(t) - \widehat{S}_{\lambda_n}(c, t)$ ise c eşik değerine göre monoton artandır. Burada KM tahmin edicisinin tam tersi durum söz konusudur (Akritis, 1994; Heagerty ve ark., 2000).

CD2 tahmin edicisinin diğer önemli bir avantajı X tanı belirtecine bağlı durdurma süreçlerine izin vermesidir. Bu $X=x$ 'in her olası komşuluğunda yalnızca yerel KM tahmin edicilerin kullanılması nedeniyle ortaya çıkar. Çünkü tarama çalışmalarında hastalığın daha belirgin görüldüğü belirteç değerlerine sahip birimler için takipleri genellikle daha sık olacaktır, durdurma mekanizmasındaki bu esneklik uygulamada daha önemli olabilmektedir (Akritas, 1994; Heagerty ve ark., 2000).

3.1.3. Chambless ve Diao'nun Kaplan-Meier Benzeri Tahmin Edicisi

Chambless ve Diao'nun (2006) Kaplan-Meier benzeri tahmin edicisi, t zamanından önce durdurulmuş birimlerin t zamanındaki olay durumu bilinmediğinde zamana bağlı duyarlılık, seçicilik ve AUC değerlerinin tahmin edicilerinin direkt tahmin problemi ile ilgilenmişlerdir. Chambless ve Diao (2006), her bir sıralanmış olay süresindeki risk kümesini kullanarak tekrarlı hesaplama gerektiren Kaplan-Meier tahmin edicisine benzeyen bir tahmin edici önermişlerdir. Blanche ve arkadaşları (2013) hesaplama kolaylığı için bu tahmin ediciye bazı düzenlemeler yapmışlardır. Sıralı gözlenen olay süresi $s_0 = 0 < s_1 < s_2 < \dots < s_{m(t)}$, s_k , k. gözlemlenen sıralı olay süresi ve $s_{m(t)}$ hedeflenen t zamanından önce en son gözlemlenen olay süresi olsun. Chambless ve Diao (2006) diğer tahmin edicilerle karşılaştırmayı kolaylaştırmak için aşağıdaki tahmin edicileri önermişlerdir.

Duyarlılık ve seçicilik sırasıyla aşağıdaki şekilde tanımlanmıştır:

$$\widehat{\text{Duyarlılık}}(c, t) = \frac{\sum_{k=1}^{m(t)} I(X_{d(k)} > c) \{ \hat{S}(s_{k-1}) - \hat{S}(s_k) \}}{1 - \hat{S}(s_{m(t)})},$$

$$\widehat{\text{Seçicilik}}(c, t) = \frac{\hat{F}_X(c) - \sum_{k=1}^{m(t)} I(X_{d(k)} \leq c) \{ \hat{S}(s_{k-1}) - \hat{S}(s_k) \}}{\hat{S}(s_{m(t)})}.$$

Burada $d(k)$, s_k zamanında olayı yaşayan birimlerin indeksini gösterir. $\hat{S}(\cdot)$, T olay zamanı için yaşam fonksiyonunun Kaplan-Meier tahmin edicisidir.

$I(X_{d(k)} > c)$, $P(X_i > c | s_{k-1} \leq T_i \leq s_k)$ değerini, $I(X_{d(k)} \leq c)$, $P(X_i \leq c | s_{k-1} < T_i \leq s_k)$ değerini ve $\hat{S}(s_{k-1}) - \hat{S}(s_k)$ ise $P(s_{k-1} < T_i \leq s_k)$ 'yi tahmin eder (Blanche ve ark., 2013; Kamarudin ve ark., 2017).

CD1'in aksine bu duyarlılık tahmin edicisi $[0,1]$ aralığında monotondur. Ancak seçicilik tahmin edicisi monoton değildir ve $[0,1]$ aralığında sınırlı olması gerekmez. Bu yüzden karşılık gelen $\widehat{ROC}(t)$ eğrisi ne monoton ne de zorunlu olarak $[0,1] \times [0,1]$ alanına dahil değildir. Ayrıca birimler X 'e göre sıraladığında X belirtecinin iki ardışık gözlenen değeri $X_{(i)} < X_{(i+1)}$ için iki eşik değeri arasındaki seçiciliğin değişimi $\delta_{(i+1)}$ ve $Z_{(i+1)} < t$ olduğunda negatiftir. Bu iki ardışık gözlenen zaman s_{k-1} ve s_k arasındaki Kaplan-Meier tahmin edicisindeki değişim her zaman $1/n$ 'den büyük veya eşit olması gerçeğinden kaynaklanmaktadır.

CD3 tahmin edicisinin avantajı, duyarlılığın monoton olması ve $[0,1]$ aralığında sınırlı olmasıdır. Bu parametrik olmayan tahmin edicinin bir diğer özelliği de CD2'nin aksine herhangi bir düzgünleştirme parametresi içermemesidir. Chambless ve Diao (2006) yaptıkları simülasyon çalışmasında lojistik regresyondan gelen c istatistiği ile karşılaştırma yaptıklarında CD3 için daha küçük yan elde etmişler, varyans ve güven aralıklarını bootstrap yeniden örnekleme ile hesaplamışlardır (Chambless ve Diao, 2006; Blanche ve ark., 2013; Kamarudin ve ark., 2017).

3.1.4. Chambless ve Diao'nun Alternatif Tahmin Edicisi

CD1, $X > c$ ile tanımlanan alt küme altında Kaplan-Meier yöntemini kullanarak koşullu yaşam fonksiyonlarını $S(t | X > c)$ tahmin eder. Bu nedenle, büyük bir c eşik değeri için, $X > c$ alt kümesi koşullu Kaplan-Meier tahmin edicisini tahmin etmek için küçük olabilir. Ancak klinik uygulamalarda, bu "kuyruk (tail)" yaşam fonksiyonu ile genellikle sık sık ilgilenilir. Bu sorunu çözmek için Chambless ve Diao (2006), CD2 gibi model tabanlı bir tahmin edici olan, ancak yaşam fonksiyonunu tahmin etme biçiminde farklılık gösteren alternatif bir tahmin edici olan CD4'ü önermişlerdir. CD4, Cox orantılı tehlikeler modelinden risk faktörlerinin katsayılarını tahmin eder ve daha sonra bu katsayılar yaşam fonksiyonunu tahmin etmek için kullanılırken, CD2, $S(t | X > c)$ 'nin en yakın komşu

tahmin edicisini kullanır. Bu tanımlamalarla duyarlılık ve seçicilik aşağıdaki gibi elde edilir:

$$\widehat{\text{Duyarlılık}}(c, t) = \frac{E[(1 - S(t | X_i))I(X_i > c)]}{E[1 - S(t | X_i)]},$$

$$\widehat{\text{Seçicilik}}(c, t) = \frac{E[S(t | X_i)I(X_i < c)]}{E[S(t | X_i)]}.$$

Bu eşitliklerdeki X yaşam fonksiyonundan elde edilen bir skordur. Bu tahmin edici, ham (raw) belirteç değeri ya da diğer modelden elde edilen skor değeri yerine bir yaşam fonksiyonundan elde edilen bir X skoru kullanmak zorundadır. Böylece CD4, eğer X kolayca bulunabilirse bir yaşam modelinden elde edilerek skor üretilir ama X dış kaynaklardan elde edilirse uygun bir yaşam modeli gerekir ve eşdeğer skor üretilir. Chambless ve Diao (2006), Cox modeli altında koşullu yaşam fonksiyonu $S(t | X_i)$ 'nin tahmin edilmesini ve beklenen değerlerin örnek ortalamaları ile değiştirilmesini önermiştir. Bu yüzden CD4 herhangi bir verilen zamanda mevcuttur. Ayrıca CD4 yaşam fonksiyonu özelliği taşıyan bir yaşam modelinden üretilen skor verildiğinde monoton duyarlılık ve seçicilik üretir. Chambless ve Diao (2006) simülasyon çalışmasında yaşam modeli yanlış belirlenmediği sürece CD4'ün CD3'e göre daha etkin olduğunu göstermişlerdir. CD2 ile kıyaslandığında, bu model tabanlı tahmin edici ayrıca belirtece bağlı durdurmaya izin verir. CD4'ün dezavantajı belirtecin (bir yaşam fonksiyonundan elde edilen skor olarak) artan dönüşümlerine karşı sabittir, bu ROC eğrisi tahmin edicisinin istenen özelliğidir ve bu sebeple Blanche ve arkadaşları (2013) bu yöntemin kıyaslanmasını önermemişlerdir (Chambless ve Diao, 2006; Viallon ve Latouche, 2011; Kamarudin ve ark., 2017).

3.1.5. Durdurma Ağırlıklandırmasının Ters Olasılığı

Uno ve arkadaşları (2007) ve Hung ve Chiang (2010b) tarafından önerilen durdurma ağırlıklandırmasının ters olasılığı (Inverse Probability of Censoring Weighting- IPCW), t zamanından önce durdurma yapılmamış birimlerin bir alt örnekleminin hastalık başlangıç

zamanına ve gözlenen belirteç değerlerine ağırlıklar ekleyerek Naive tahmin edicisini düzenlemişlerdir. Duyarlılık değeri hesaplanırken durdurulmamış olma olasılıkları ağırlıklandırma değeridir. CD5 tanımlaması yanlış örnekleme, durdurma ve ilgilenilen olayın bağımsızlığı yaşam fonksiyonunda ihlal edildiğinde, yarışan risk modellerine ve tekrarlayan olay verilerinin bağımlı durdurmasına uygulanabilir. CD5'in ana fikri, gözlem olasılığında bir ağırlık olarak kesilmeme olasılığını kullanarak örnekleme yanlışlığını telafi etmektir (Kamarudin ve ark., 2017; Kim, 2022).

Duyarlılık,

$$\widehat{\text{Duyarlılık}}(c, t) = \frac{\sum_{i=1}^n I(X_i > c, Z_i \leq t) \{\delta_i / n \hat{S}_c(Z_i)\}}{\sum_{i=1}^n I(Z_i \leq t) \{\delta_i / n \hat{S}_c(Z_i)\}}$$

biçiminde elde edilir. Burada $\hat{S}_c(Z_i)$, i'inci gözlenen olay zamanı Z_i 'de C_i durdurma zamanının yaşam fonksiyonunun Kaplan-Meier tahmin edicisidir. Blanche ve arkadaşları (2013) yukarıdaki duyarlılık tahmin edicisinin CD3 ile aynı olduğunu tartışmışlardır. Seçicilik tahmini de yukarıda gösterilen Naive tahmin edicisiyle aynıdır (Kamarudin ve ark., 2017).

CD5 duyarlılık ve seçicilik tahmin edicileri ve $\widehat{ROC}(t)$ eğrisi monoton ve $[0,1]$ ile sınırlıdır. $\frac{1}{n} \sum_{i=1}^n I(Z_i > t) = \hat{S}_c(t) \hat{S}(t)$ verildiğinde basit bir cebir sonucunda oluşan basamak $\widehat{ROC}(t)$ eğrisinin altında kalan alan için aşağıdaki eşitlik verilir (Hung ve Chiang, 2010a):

$$\widehat{AUC}(t) = \frac{\sum_{i=1}^n \sum_{j=1}^n I(Z_i \leq t, Z_j > t) I(X_i > X_j) \frac{\delta_i}{n^2 \hat{S}_c(Z_i) \hat{S}_c(t)}}{\hat{S}(t)(1 - \hat{S}(t))}.$$

Bu tahmin edicinin asimtotik normalliği ve \sqrt{n} -tutarlılığı Uno ve arkadaşları (2007) ve Hung ve Chiang (2010a, 2010b) tarafından gösterilmiştir ve varyansları tahmin etmek için bootstrap gibi yeniden örnekleme teknikleri kullanılabilir (Blanche ve ark., 2013).

3.1.6. Koşullu Durdurma Ağırlıklandırmasının Ters Olasılığı

Koşullu durdurma ağırlıklandırmasının ters olasılığı, durdurulmamış verilerin marjinal olasılığı yerine belirteç değeri verildiğinde durdurulmamış olmanın koşullu olasılığı ağırlıklandırılarak elde edilen CD5'in değiştirilmiş versiyonudur. Bu tahmin edici, parametrik olmayan tahmin edici olan önceki model tabanlı CD2 ve CD4 tahmin edicileri gibi belirtece bağlı durdurma için sağlamdır. Duyarlılık ve seçicilik değerleri sırasıyla aşağıdaki şekilde tanımlanır:

$$\widehat{\text{Duyarlılık}}(c, t) = \frac{\sum_{i=1}^n I(X_i > c, Z_i \leq t) \{\delta_i / n \hat{S}_c(Z_i | X_i)\}}{\sum_{i=1}^n I(Z_i \leq t) \{\delta_i / n \hat{S}_c(Z_i | X_i)\}},$$

$$\widehat{\text{Seçicilik}}(c, t) = \frac{\sum_{i=1}^n I(X_i \leq c, Z_i \leq t) \{1 / n \hat{S}_c(t | X_i)\}}{\sum_{i=1}^n I(Z_i > t) \{\delta_i / n \hat{S}_c(t | X_i)\}}.$$

Buradaki $\hat{S}_c(t | X_i)$ fonksiyonu $P(C_i > t | X_i)$ fonksiyonunun eşitidir ve Cox model kullanılarak tahmin edilebilen durdurulmuş yaşam olasılığıdır. Ancak, Blanche ve arkadaşları (2013) yaşam fonksiyonu $S_c(t | X)$ 'i tahmin etmek için parametrik olmayan ağırlıklı KM tahmin edicisinin kullanılmasını önermişlerdir, bu da monotondur ve $[0, 1]$ 'de sınırlıdır (Blanche ve ark., 2013; Kamarudin ve ark., 2017).

3.1.7. Ağırlıklı AUC(t)

Lambert ve Chevret (2014), Heagerty ve Zheng (2005) ile benzer bir yaklaşım kullanmışlar ve sabit zaman aralığı (τ_1, τ_2) ile sınırlı, zamana bağlı aşağıdaki ağırlıklı AUC(t) tahmin edicisini önermişlerdir:

$$\widehat{AUC}_{\omega\tau_1\tau_2}^{C,D} = \frac{1}{\widehat{S}(\tau_1) - \widehat{S}(\tau_2)} \left[\sum_{\tau_1 \leq (i) \leq \tau_2} \widehat{AUC}^{C,D}(t^{(i)}) \{ \widehat{S}(t^{(i)}) - \widehat{S}(t^{(i-1)}) \} \right].$$

Bu eşitlikte kullanılan $t^{(i)}$, $t^{(1)} > \tau_1$ ise $t^{(0)} = \tau_1$ olduğu varsayılan sıralı farklı başarısızlık süreleridir, $\widehat{S}(t)$ yaşam fonksiyonunun Kaplan-Meier tahminidir. $\widehat{AUC}^{C,D}(t)$, AUC'nin zamana bağlı parametrik olmayan bir tahmin edicisidir. Eğer klinik olarak belirlenmiş bir seçim yoksa τ_2 değeri maksimum beklenen takip süresinin hemen altındaki değer olarak belirlenebilir. CD7'nin güven aralıkları bootstrap yeniden örnekleme ile hesaplanır. Çünkü CD altında tanımlanan bu ağırlıklı AUC, uyum ölçüleriyle direkt olarak ilişkili değildir farklı olarak bütünleşik AUC, ID tanımlaması altında tartışılacaktır. Önerilen tahmin edici, sağlık alanında çalışan bilim insanları tarafından daha iyi anlaşılır ve ayrıca klinik düzenlemelere daha yakındır çünkü çoğu klinik çalışma başarısız olan birimler ile başlangıçtan herhangi bir t zamanına kadar hastalığı atlatan birimler arasında ayırım yapmak ister. Uygulaması kolaydır çünkü her CD tahmin edicisi kullanılabilir (Royston ve Parmar, 2011; Kamarudin ve ark., 2017).

3.1.8. Viallon ve Latouche Tahmin Edicileri

Viallon ve Latouche (2011), koşullu mutlak risk fonksiyonunun farklı tahmin edicilerine dayanarak birkaç zamana bağlı AUC tahmin edicileri önermişlerdir. Koşullu mutlak risk fonksiyonu standart Cox orantılı tehlike (CD8 Cox) modeli altında, Aalen eklemeli (CD8 Aalen) model ya da koşullu Kaplan – Meier (CD8 KM) tahmin edicisi kullanarak tahmin edilir. Zamana bağlı AUC tahmin edicisi aşağıdaki şekilde tanımlanır:

$$AUC_n(t) = \frac{\sum_{i=1}^n \frac{i}{n} \widehat{F}_n(t; X_i) - \{ \sum_{i=1}^n \widehat{F}_n(t; X_i) \}^2 / 2}{\sum_{i=1}^n \widehat{F}_n(t; X_i) \{ 1 - \sum_{i=1}^n \widehat{F}_n(t; X_i) \}}.$$

Burada n birimlerin sayısını, X_k ; X_1, X_2, \dots, X_n belirtecine bağlı k. sıra istatistiğini gösterir.

Koşullu mutlak risk fonksiyonu $F(t; X = x) = P(T \leq t | X = x)$ ile tanımlanır ve tahmin edicisi $\hat{F}_n(t; X = x)$ CD8 Cox, CD8 KM ve CD8 Aalen olmak üzere üç şekilde hesaplanır.

CD8 Cox: Cox (1972) model altındaki koşullu tehlike oranı $\lambda(t; X = x) = \lambda_0(t)\exp(\alpha x)$ olsun. Burada λ_0 temel tehlike oranı ve α , $X=x$ 'e ait log tehlike oranıdır. X verildiğinde $T=t$ 'nin koşullu kümülatif tehlike oranı, $\Lambda(t; X = x) = \int_0^t \lambda(u; X = x)du$ ile hesaplanır. CD8 Cox modeli için koşullu mutlak risk fonksiyonunun tahmin edicisi aşağıdaki gibi hesaplanır:

$$\hat{F}_{n,Cox}(t; X = x) = 1 - \exp\{-\hat{\Lambda}_0(t)\exp(\hat{\alpha}x)\},$$

CD8 Cox, Heagerty ve Zheng (2005) tarafından önerilen tahmin edicisi ile çok benzerdir ve bu ID1 tanımlamasında gösterilecektir (Viallon ve Latouche, 2011; Kamarudin ve ark., 2017).

CD8 Aalen: Aalen (1989) eklemeli (additive) model için koşullu tehlike oranı $\lambda(t; X = x)$, $\beta_0(t) + \beta_1(t)x$ şeklini alır. Böylece CD8 Aalen koşullu mutlak risk fonksiyonunun tahmin edicisi aşağıdaki şekilde tanımlanır:

$$\hat{F}_{n,Aalen}(t; X = x) = 1 - \exp(-\hat{\beta}_0(t) - \hat{\beta}_1(t)x).$$

CD8 KM: Koşullu mutlak risk fonksiyonunun bir en yakın komşu tipi tahmin edicisi CD8 KM için kullanılır ve aşağıdaki şekilde tanımlanır:

$$\hat{F}_{n,KM}(t; X = x) = 1 - \prod_{Z_i \leq t, \delta_i=1} \left\{ \frac{K_{1n}(X_i, x)}{\sum_j I(Z_j \geq Z_i^-) K_{1n}(X_j, x)} \right\}.$$

Eşitlikteki I_n , 0/1 simetrik komşu çekirdek K_{I_n} 'nin düzgünleştirme parametresidir (Akritas 1994; Kamarudin ve ark., 2017).

CD8 tahmin edicisi, sadece koşullu mutlak risk fonksiyonlarının tahminini zamana bağlı AUC tahmin edicisine ekleyerek hesaplandığı için uygulaması kolaydır. AUC tahmin edicisine eklenmesiyle koşullu mutlak risk fonksiyonlarının özelliklerinden diğer tahmin edicilerinin izlenmesini kolaylaştırır. Ayrıca, C durdurma zamanı ile (T, Z) çifti arasındaki bağımsızlık varsayımının ihlal edilebileceği durumlarda CD2'ye kıyasla CD8'in kullanılması tavsiye edilir (Viallon ve Latouche, 2011; Kamarudin ve ark., 2017).

3.2. Olay Duyarlılığı ve Dinamik Seçicilik

Olay duyarlılığı ve dinamik seçicilik tanımlamasında, olayı yaşayan ve yaşamayan birimlerin t zamanında olduğu varsayılır. Birimler $T_i < t$ (olay zamanı hedef zamanından daha küçük) olduğunda ne kontrol ne de olay grubunda değerlendirilir. Olayı yaşamış olan her bir birim, daha önceki bir zamanda kontrol grubunda olabilir (olay zamanı hedef zamandan daha büyük olduğunda, $T_i > t$) ancak daha sonraki olay zamanında bir olay grubunda katkıda bulunur (olay zamanı hedef zamanla aynı olduğunda, $T_i = t$).

Olay duyarlılığı, t zamanında olayı yaşayan birimlerin c eşik değerinden daha büyük bir belirteç değerine sahip olma olasılığıdır. Dinamik seçicilik, t zamanında olayı yaşamayan birimlerin c eşik değerine eşit ya da küçük belirteç değerine sahip olma olasılığıdır. Bu tanımlamalarla duyarlılık, seçicilik ve AUC değeri aşağıdaki gibi hesaplanır:

$$\text{Duyarlılık}^I = P(X_i > c \mid T_i = t) = P(X_i > c \mid D_i(t) = 1),$$

$$\text{Seçicilik}^D = P(X_i \leq c \mid T_i > t) = P(X_i \leq c \mid D_i(t) = 0),$$

$$\text{AUC}^{I,D}(t) = P(X_i > X_j \mid T_i = t, T_j > t), \quad i \neq j.$$

Bu yaklaşım kullanıldığında bir birim $T_i > t$ ilk zamanları için bir kontrol grubunda rol oynayabilir ama sonra $T_i = t$ olduğu zaman olay grubu olarak rol oynar. Bu dinamik durum bir birimin kısmi olabilirlik fonksiyonuna yapabileceği çoklu katkılarla paraleldir. Buradaki duyarlılık ölçümleri t zamanında olay grubundaki birimlerin alt popülasyonu arasında c eşik değerinden daha büyük belirteç değerli birimlerin beklenen oranıdır (fraction). Seçicilik ölçümleri t zamanı ötesinde kontrol grubu arasında c eşik değerine eşit ya da daha küçük belirteç değerli birimlerin oranıdır.

ID tanımlaması, tam olay zamanının bilindiği ve olayı yaşayan birimler ile belirli bir olay zamanında olayı yaşamamış birimler arasında ayırım yapmak istenildiğinde daha uygun olmaktadır ($T_i = t$ olduğu durumda). Olay duyarlılığı ve dinamik seçicilik, t zamanında risk grubu, olay grubu ve kontrol grubu olarak ayırarak tanımlanır ve bu tehlike modellerinin doğal bir eşidir. Ayrıca, bu tanımlar zamana bağlı belirteçlere genişletilmesine ve bilinen bir uyum ölçümü olan c -istatistiği ile doğrudan ilişkili zaman ortalamalı özetlere izin verir. Birçok uygulamada önceden bir t zamanı tanımlanmaz, bu nedenle genellikle genel bir doğruluk özeti istenir bu da ID tanımlamasının önemli bir avantajıdır. Uyum özeti, zamana bağlı ROC eğrisi altındaki alanın ağırlıklı bir ortalamasıdır ve Heagerty ve Zheng (2005) tarafından aşağıdaki gibi gösterilmiştir:

$$C^\tau = \int_0^\tau AUC^{I,D}(t)w^\tau(t)dt.$$

Bu eşitlikte, $w^\tau(t) = 2f(t)S(t)/W^\tau$, $W^\tau = \int_0^\tau 2f(t)S(t)dt = 1 - S^2(\tau)$ biçimindedir.

C^τ , orijinal uyumluluktan biraz farklı bir yoruma sahiptir ve daha kısa olay zamanının (0, τ) içinde gerçekleştiği göz önüne alındığında, rastgele bir birim çifti için tahminlerin sonuçlarıyla uyumlu olma olasılığıdır (Heagerty ve Zheng, 2005; Kamarudin ve ark., 2017).

$R_i(t) = I(Z_i \geq t)$ risk belirtecini gösterir. $R_i(t) = (i: R_i(t) = 1)$, t zamanında risk kümesindeki birimleri gösterir. Burada $R_t^1 = (i: T_i = t)$ olay grubundaki birimleri (olayı

yaşayan birimleri) ve $R_t^0 = \{i; T_i > t\}$ kontrol grubundaki birimleri (olayı yaşamayan birimleri) gösterir. $n_t = |R_t^0|$ t zamanındaki kontrol grubunun boyutunu ve $d_t = |R_t^1|$ t zamanındaki olay grubunun boyutunu temsil eder. Bu durumda t zamanı için risk kümesi olay ve kontrol grubunun birleşimi olur ve $R_t = (R_t^1 \cup R_t^0)$ ile gösterilir (Kamarudin ve ark., 2017).

3.2.1. Cox Regresyonu

Heagerty ve Zheng (2005), aşağıdaki üç adımı takip ederek duyarlılık ve seçiciliği tahmin etmek için standart Cox regresyon modelini kullanmışlardır:

(i) Cox model $\lambda_0(t)\exp(X_i\gamma)$ biçimindedir. Burada γ , orantılı tehlikeler regresyon parametresidir. Orantılılık varsayımını yumuşatmak (relax) için zamanla değişen katsayı $\hat{\gamma}(t)$ tahmini için regresyon düzleştirme yöntemini kullanır ve duyarlılığı tahmin etmek için de elde ettiği bu tahminden yararlanır.

(ii) (i)'deki adımdan $\hat{\gamma}(t)$ kullanılarak duyarlılık aşağıdaki gibi tahmin edilebilir:

$$\widehat{\text{Duyarlılık}}(c, t) = \sum_i I(X_i > c) \pi_k(\hat{\gamma}(t), t)$$

Bu eşitlikteki $\pi_i(\gamma(t), t) = R_i(t)\exp(X_i\gamma(t))/W(t)$, orantılı tehlikeler modeli altındaki ağırlıkları ifade eder ve $W(t) = \sum_i R_i(t)\exp(U_i^T\beta)$ biçimindedir. U_i ise zamanla değişmeyen açıklayıcı değişkenleridir.

(iii) Seçicilik değeri de aşağıdaki gibi ampirik olarak tahmin edilebilir:

$$\widehat{\text{Seçicilik}}(c, t) = 1 - \sum_k I(X_k > c) \frac{R_k^0(t)}{n_t}$$

Heagerty ve Zheng (2005), (i)'deki regresyon düzgünleştirme yöntemi için Cai ve Sun (2003) tarafından verilen yerel olarak ağırlıklandırılmış maksimum kısmi olabilirlik (Maximum Partial Likelihood- MPL) gibi esnek yarı-parametrik yöntemlerin kullanılmasını ve yanlılığı azaltmak için ölçekli Schoenfeld artıklarının basit yerel doğrusal bir düzgünleştirilmesini önermişlerdir (Heagerty ve Zheng, 2005).

Duyarlılık, $\hat{\gamma}(t)$ 'nin tutarlı bir tahmin edicisi kullanılırsa hem orantılı hem orantısız tüm tehlike modelleri için tutarlıdır (Xu ve O'Quigley, 2000). Seçicilik, kontrol grubu üzerinden hesaplanan ampirik bir dağılım fonksiyonu olduğundan, kontrol grubunun yansız bir birimi temsil etmesi koşuluyla tutarlıdır. Standart hataların ve güven aralıklarının hesaplanmasının, gözlemlerin yeniden örneklenmesine (X_i, Z_i, δ_i) dayalı parametrik olmayan bootstrap yönteminin kullanılması önerilmektedir (Heagerty ve Zheng, 2005; Kamarudin ve ark., 2017).

3.2.2. Ağırlıklı Ortalama Sıralaması

Ağırlıklı ortalama sıralaması, Saha-Chaudri ve Heagerty (2013) tarafından verilmiştir ve sıralı skorlar aracılığıyla risk kümesindeki birimlerin sıralanmasına dayanır. t olay zamanı verildiğinde önerilen zamana bağlı AUC, $AUC(t) = P(X_i > X_j | T_i = t, T_i > t)$ biçimindedir ve bunun tahmin edicisi olarak,

$$A(t) = \frac{1}{n_t d_t} \sum_{i \in R_t^1} \sum_{j \in R_t^0} 1(X_i > X_j)$$

incelenebilir. Burada, R_t^0 t zamanında olayı yaşamayan (durdurulmuş) birimleri, R_t^1 ise t zamanında olayı yaşayan (başarısız olan) birimleri ifade etmektedir. n_t durdurulmuşların sayısını d_t ise başarısızlıkların sayısını ifade etmektedir.

Ancak, genellikle, t zamanında olayı yaşayan birimlerin sayısı oldukça azdır ve çoğunlukla da $d_t = 1$ 'dir. Bu nedenle t etrafındaki komşu bilgilerinden yararlanılır.

$d_t = 1$ olduğunda, $n_t \times A(t) = \sum_{i \in R_t^1} \sum_{j \in R_t^0} 1(X_i > X_j)$ eşit olur. Yerel olarak ID2 kullanımı önerilmiştir. ID2, Eşitlik (3.3) ile verildiği gibidir:

$$ID2(t) = \frac{1}{|N_t(h_n)|} \sum_{t_j \in N_t(h_n)} A(t_j) \quad (3.3)$$

Burada, $N_t(h_n) = \{t_j: |t - t_j| < h_n\}$ ifadesi t etrafındaki komşuluğu gösterir. Bu değer AUC'nin en yakın komşu tahmin edicisidir ve aşağıdaki gibi genelleştirilebilir:

$$\widehat{AUC}(t) = \sum_j K_{h_n}(t - t_j) \cdot A(t_j) \quad (3.4)$$

Bu eşitlikteki K_{h_n} standartlaştırılmış çekirdek fonksiyonudur. $\sum_j K_{h_n}(t - t_j) = 1$ 'dir. Eşitlik (3.3), Eşitlik (3.4)'ün düzgünleştirilmiş versiyonudur ve yerel U-istatistik özetlerine dayanır. Saha-Chaudri ve Heagerty (2013) optimal bant genişliğini (bandwidth) seçmek için potansiyel bir yöntem olarak bütünleşik ortalama kare hatayı (Integrated Mean Squared Error-IMSE) önermişlerdir.

Belirli koşullar altında, Saha-Chaudri ve Heagerty (2013) ID2(t)'nin normal dağıldığını göstermişlerdir. Çıkarım için varyans tahmin edicisinin pratikte uygulanabileceği önerilmektedir, çünkü basittir ve yeniden örnekleme yöntemleri gerektirmez. Saha-Chaudhuri ve Heagerty (2013) bu tahmin edicinin büyük örneklem özelliklerinin detaylarını kanıtlamışlardır ve asimtotik özelliklerini kullanarak ID2(t) için güven aralıklarının yapısını açıklamışlardır. ID2 aynı zamanda potansiyel olarak sağlam olma avantajına da sahiptir çünkü görece ID1 tahmin edicisine göre önemli ölçüde daha düşüktür (Kamarudin ve ark., 2017).

3.2.3. Kesirli Polinom

ID2 yöntemi, özellikle bant genişliği seçiminin hesaplama yoğunluğu açısından, Shen ve arkadaşları (2015) çok sayıda olası belirteci karşılaştırırken ve tararken daha kolay ve uygulanabilir olan yarı parametrik zamana bağlı bir AUC tahmin edicisi önermişlerdir. Önerilen model, kesirli polinomları kullanır. Bu modelin parametreleri sözde (pseudo) kısmi olabilirlik fonksiyonları kullanılarak tahmin edilir.

$\eta(\cdot)$ bağlantı (link) fonksiyonunu (örneğin, lojistik fonksiyon) gösterebilir. $AUC(t)$, G dereceli kesirli polinomlar kullanılarak t zamanının parametrik bir fonksiyonu olarak doğrudan Eşitlik (3.5)'deki gibi modellenir:

$$\eta(AUC(t)) = \sum_{g=0}^G \beta_g t^{(p_g)} \quad (3.5)$$

Burada $g = 1, \dots, G$ ve

$$t^{(p_g)} = \begin{cases} t^{p_g}, & p_g \neq 0 \\ \ln(t), & p_g = 0 \end{cases}$$

ile tanımlıdır. Gerçek değerli güçler $p_1 \leq \dots \leq p_g$ ve β_0, \dots, β_g bilinmeyen regresyon parametreleridir. Royston ve Altman (1994), güçlerin $(-2, -1, -1/2, 0, 1/2, 1, 2)$ kümesinden seçilmesini önermişlerdir. Geleneksel polinomun aksine kesirli polinom esnektir ve uygulamada birçok fonksiyon biçimini taklit edebilir. Sözde kısmi olabilirliği oluşturabilmek için gözlenen verilerden elde edilen her risk kümesi $R(t_k)$ üzerinde iki olay dikkate alınır ve aşağıdaki biçimdedir:

$$e_1(X_i, X_j, Z_i, Z_j) = \{X_i > X_j | Z_i = t_k, \delta_i = 1, j \in R(t_k)\},$$

$$e_2(X_i, X_j, Z_i, Z_j) = \{X_i \leq X_j | Z_i = t_k, \delta_i = 1, j \in R(t_k)\}.$$

$e_1(X_i, X_j, Z_i, Z_j)$ ve $e_2(X_i, X_j, Z_i, Z_j)$ sırasıyla uyumlu ve uyumsuz olaylar olarak adlandırılır. Birim j 'nin daha uzun yaşama sahip olduğu bilindiğinde j . birim i . birimden daha küçük belirteç değerine sahipse $e_1(X_i, X_j, Z_i, Z_j)$ meydana gelir ve j . birim i . birimden daha büyük belirteç değerine sahipse $e_2(X_i, X_j, Z_i, Z_j)$ meydana gelir. Her bir olay zamanı t_k için iki tür olayın sayıları aşağıdaki biçimdedir:

$$n_1(t) = \sum_j I\{j: X_i > X_j \mid Z_i = t_k, \delta_i = 1, j \in R(t_k)\},$$

$$n_2(t) = \sum_j I\{j: X_i \leq X_j \mid Z_i = t_k, \delta_i = 1, j \in R(t_k)\}.$$

Risk kümesi $R(t_k)$ koşulunda, her bir zaman noktası t_k 'da $n_1(t_k)$ sayısı, $AUC(t_k)$ ile eşit olasılıkla bir dağılım izlediği unutulmamalıdır. Sözde kısmi olabilirlik, gözlenen olay zamanındaki tüm risk kümeleri üzerinde uyumlu ve uyumsuz sayıların gözlenmesine ilişkin tüm olasılıkların çarpılması ile aşağıdaki şekilde elde edilir:

$$L(\beta) \propto \prod_{k=1}^K AUC(t_k; \beta)^{n_1(t_k)} \{1 - AUC(t_k; \beta)\}^{n_2(t_k)}.$$

Bu sözde kısmi olabilirlik maksimize edilerek $\hat{\beta}$ parametre tahminleri elde edilir. Daha sonra zamana bağlı AUC tahmini, β ve t zamanının düzgün bir fonksiyonu olarak Eşitlik (3.5)'den elde edilir. Uygulamada bütünleşik AUC, ID tanımlaması için her zaman ilgi çekicidir ve aşağıdaki gibi tanımlanır:

$$\int_0^\tau \omega(t; \tau) AUC(t; \hat{\beta}) dt.$$

Ağırlık fonksiyonu $\omega(t; \tau)$ zamanla değişmez. Bütünleşik AUC eğrisi, AUC eğrisinin genel (global) ortalaması olarak görülebilir. ID2 tanımlaması ile karşılaştırıldığında bu

tahmin edicinin bir avantajı önerilen yöntemin, t ve β 'nin bir fonksiyonu olarak tüm eğriyi tahmin etmesidir ama ID2 sadece AUC tahmin etmek için noktasal bir yaklaşım kullanır. Bu yöntem anlaşılabilir ve çıkarım yapmak kolaydır çünkü zamanın fonksiyonu olan açıklayıcı değişkenler ile “regresyon tipi” bir yöntemdir. Bütünleşik AUC’yi tahmin ederken ID3 tanımlaması daha uygun olduğundan analitik bir ifade kullanılırken ID2 tanımlaması daha karmaşıktır çünkü çekirdek tabanlı tahmin prosedürü N kez tekrarlanmalı ve bant genişliği seçimi dikkate alınmalıdır. Ancak, Saha-Chaudhuri ve Heagerty (2013), 10 zaman noktasında AUC(t)’nin ortalamasını alarak bütünleşik AUC’yi hesaplayarak hesaplama yükünü azaltmışlardır, bu da yaklaşık hatalara sebep olabilir (Royston ve Altman, 1994; Kamarudin ve ark., 2017).

3.3. Olay Duyarlılığı ve Statik Seçicilik

Etzioni ve arkadaşları (1999) ve Slate ve Turnbull (2000) zamana bağlı duyarlılığın ve seçiciliğin alternatif bir tanımlamasını aşağıdaki şekilde uyarlamışlardır:

$$\text{Duyarlılık}^I(c, t) = P(X_i > c \mid T_i = t) = P(X_i > c \mid dN_i^*(t) = 1),$$

$$\text{Seçicilik}^S(c, t^*) = P(X_i \leq c \mid T_i > t^*) = P(X_i \leq c \mid dN_i^*(t) = 1).$$

Buradaki $dN_i^*(t) = N_i^*(t) - N_i^*(t-)$ ile hesaplanır. Bu tanımlamada, her bir birimin hastalık durumu değişmez ve bir kontrol grubu ya da olay grubu olarak ele alınır. Kontrol grubu, olayın meydana geldiği (incident - olay) zamana göre tabakalandırılır ve kontrol grubu $(0, t^*)$ (static - statik) sabit bir takip periyodu boyunca olayı yaşamayan birimler olarak tanımlanır. Bu tanımlama karakterize edilmiş duyarlılık ve seçicilik için standart regresyon yaklaşımlarının kullanımını kolaylaştırır, çünkü olay zamanı T_i basit bir şekilde ortak değişken olarak kullanılabilir. Olay zamanı $T_i = t$ verildiğinde X_i belirtecinin koşullu dağılımının niceliklerini tahmin etmek için Etzioni ve arkadaşları (1999) ve Slate ve Turnbull (2000) normal dağılım varsayan ama ortalama ve varyansın olay grubu için olay zamanının, hastalık durumunun ve ölçüm zamanının fonksiyonu olmasına izin veren parametrik yöntemleri dikkate almışlardır. Cai ve arkadaşları (2003),

olay zamanı durdurulduğunda zamana bağlı duyarlılığı ve seçiciliği tahmin etmek için yöntemler önermişlerdir (Heagerty ve Zheng, 2005).

Olay duyarlılığı ve statik seçicilik tanımında olay grubu t zamanında olayı yaşayan birimlerden oluşurken kontrol grubu sabit takip süresi boyunca $(0, t^*)$ olayı yaşamayan birimlerden oluşur. Olay duyarlılığı ve statik seçicilik, genellikle t zamanında olay geçiren birimler ile $T_i \geq t^*$ ile karakterize edilen uygun uzunlukta bir takip süresinden sonra olayı yaşamayan birimler 'uzun dönem hayatta kalanlar' arasında ayırım yapmaya çalışıldığında kullanılır. Sabit takibi kullanmanın mantığı, t^* bitiş noktasının önceden belirlenmiş olması ve olayı gözlemlemek için yeterince uzun bir süre olarak kabul edilmesidir. Örneğin $t^* = 2$ yıl meme kanseri taramalarında kullanılır çünkü bireyler taramadan sonraki 2 yıl içinde klinik hastalıklar ortaya çıkmazsa bireylerin alt klinik hastalıklardan bağımsız olduğu varsayılır (Cai ve ark., 2006).

Kontrol grubu bu tanımlamada değişmezdir ve her birim sabit takip süresinde $(0, t^*)$ olay olarak veya olayı yaşamayan birim olarak yalnızca bir kez yer değiştirir. IS tanımı, birimlerin tekrarlı biyobelirteç ölçümleri ile sabit takip zamanlı çalışmalarda kullanılabilir. Ancak, birimin boylamsal olarak ölçülen tüm belirteç değerleri değil, yalnızca belirli bir ziyaret zamanındaki s belirteç değeri kullanılır (Cai ve ark., 2006; Heagerty ve Zheng, 2007).

Bazı çalışmalar düzenli ziyaret zamanına sahip değildir. Ziyaret zamanları her birim için farklı olabilir. Dolayısıyla ziyaret zamanı ile olayın başlama zamanı arasındaki fark olan ve olay öncesi zaman (time prior to event) olarak ifade edilen $T_i - s$ ile ilgilenilir. Duyarlılık ve seçicilik de $t = T_i - s$ farkına dayalı olarak tanımlanır. Olay duyarlılığı, T_i zamanında olayı yaşayan birimin t zamanındaki belirteç değeri ile test sonucunun pozitif çıkması olasılığı olarak tanımlanırken statik seçicilik ise birimin belirteç değeri ölçüldükten sonra t^* zamanına kadar olayı yaşamayan birimlerin olasılığı olarak tanımlanır. Temel belirteç değeri ile boylamsal belirteç değerleri arasındaki farkı göstermek için X 'in yerine Y kullanılmıştır. Y_{ik} ($i=1, 2, \dots, n$; $k=1, 2, \dots, K_i$), s_{ik} 'da i . biriminden elde edilen biyobelirteç değeri olsun. Burada s_{ik} , k . ziyaret zamanda i . birimin biyobelirteç ölçüm zamanıdır. Duyarlılık ve seçicilik aşağıdaki gibi tanımlanır:

$$\text{Duyarlılık}^L(c, t) = P(Y_{ik} > c \mid T_i - s_{ik} = t),$$

$$\text{Seçicilik}^S(c, t^*) = P(Y_{ik} \leq c \mid T_i - s_{ik} > t^*).$$

Yukarıdaki tanımlar, duyarlılık ve seçiciliği karakterize etmek için standart regresyon yaklaşımlarının kullanımını kolaylaştırmaktadır çünkü olaydan önceki zaman olan $T_i - s_{ik}$ basitçe bir açıklayıcı değişken olarak kullanılabilir (Kamarudin ve ark., 2017).

3.3.1. Marjinal Regresyon Modelleme Yaklaşımı

Cai ve arkadaşları (2006), ilk olarak Leisenring ve arkadaşları (1997) tarafından gösterilen marjinal regresyon modellemesinden yararlanarak durdurmanın varlığında kullanılacak bir tahmin edici yöntemi geliştirmişlerdir. Analize dahil edilecek veriler $((Y_{ik}, U_i, Z_i, \delta_i, s_{ik}), i = 1, 2, \dots, n; k = 1, 2, \dots, K_i)$ biçimde olsun. Aşağıdaki duyarlılık ve seçicilik eşitliklerinde, U_i, Y_{ik} ile ilişkili açıklayıcı değişken vektörü, T_{ik} ölçüm zamanı ve olay zamanı arasındaki zaman farkıdır ($T_{ik} = T_i - s_{ik}$). Cai ve arkadaşları (2006) (Y_{ik}, T_{ik}, U_i) ile ilişkili marjinal olasılığı modellemişlerdir. Marjinal olasılıklı duyarlılık ve seçicilik

$$\begin{aligned} \text{Duyarlılık}(t, s_{ik}, U_i, c) &= P(Y_{ik} > c \mid T_{ik} = t, U_i, s_{ik}) \\ &= g_D \eta \alpha_0(t, s_{ik}) + \beta'_0 U_i + h_0(c), \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \text{Seçicilik}(t^*, s_{ik}, U_i, c) &= P(Y_{ik} \leq c \mid T_{ik} > t^*, U_i, s_{ik}) \\ &= 1 - g_{\bar{D}} \{ \epsilon \alpha_0(s_{ik}) + b'_0 U_i + c_0(c) \} \end{aligned}$$

biçiminde gösterilir. Eşitliklerdeki g_D ve $g_{\bar{D}}$ belirli bir ters bağlantı fonksiyonları, h_0 ve c_0 , c eşik değerinin tamamen belirtilmemiş temel fonksiyonlarıdır. Eşik değeri c 'nin parametrik olmayan temel fonksiyonları, duyarlılık ve seçicilik fonksiyonlarının şeklini

ve konumunu temsil eder. β_0 ve b_0 parametreleri bunlar üzerindeki açıklayıcı değişken etkilerini ölçer ve $\eta\alpha_0$ ve $\varepsilon\alpha_0$ zaman etkileridir. Duyarlılık için zamana bağımlılık, $\eta\alpha_0(t, s) = \alpha'_0\eta(t, s)$ ve $\varepsilon\alpha_0(s_{ik}) = \alpha'_0\varepsilon(s)$ parametrik fonksiyonları aracılığıyla gerçekleşir. Buradaki η ve ε polinom ya da eğri tabanlı fonksiyonlardır.

$\Psi_0 = (H_0(\cdot) = [h_0(\cdot), c_0(\cdot)]')$ ve $\theta_0 = [\alpha'_0, \beta'_0, \alpha'_0, b'_0]$ ile tanımlı bilinmeyen parametrelerdir. Cai ve arkadaşları (2006) iki değişkenli $I(Y_{ik} \geq c)$ 'ye dayalı marjinal binom olasılık fonksiyonunu kullanarak aşağıdaki şekilde tanımlamışlardır:

$$\prod_{i=1}^n \prod_{k=1}^K \{p_{ik}(y; \Psi)\}^{I(Y_{ik} \geq c)} \{1 - p_{ik}(y; \Psi)\}^{I(Y_{ik} < c)}.$$

Karşılık gelen skor eşitliği, parametrik olmayan temel fonksiyon $H_0(c)$ 'yi tahmin etmek için çözülür. Ek olarak θ_0 değeri karşılık gelen skor eşitliğinin integrali çözülerek tahmin edilir. Cai ve arkadaşları (2006), durdurulmuş gözlemlerin ihmal edildiği yaklaşımı incelemiştir. Uygulamada duyarlılık ve seçicilik model parametrelerinin yansız tahminlerini elde etmişlerdir. Durdurulmuş gözlemlerin dahil edildiği yaklaşım her zaman durdurulmuş gözlemlerin dikkate alınmadığı yaklaşımdan daha uygundur (Kamarudin ve ark., 2017).

3.3.2. Genişletilmiş Cox Regresyonu

ID ve IS tanımlamalarındaki fark kontrol gruplarıdır. ID tanımlamasında kontrol grubundaki birimler hedef zamana bağlı değişirken IS tanımlamasındaki kontrol grubundaki birimler, belirlenen bir zamanın ötesindeki statik yaşamlardır. Bu fark nedeniyle geliştirilen bu yöntem, IS tanımlaması kullanılarak Cox regresyon tanımlamasını boylamsal tekrarlanan bir belirteç içerecek şekilde genişletilerek elde edilir. Belirli bir s ziyaret zamanındaki bir belirteç değeri dikkate alınır. Bu yüzden risk kümesi tanımı, hedef zamanın ötesindeki birimleri de dahil ederek sabit bir takip süresinin ötesindekileri içerecek şekilde değiştirilir. Ancak IS ve ID tanımlamaları gibi risk kümesinin t zamanındaki sınıflandırılmasına dayanmadığından bu genişletilmiş yöntemin

tehlike modellerinin doğal bir tamamlayıcısı olduğu söylenemez (Kamarudin ve ark., 2017).

3.4. Naive Tahmin Edicisi

Birçok çalışma, diğer tahmin yöntemleriyle karşılaştırma yapmak için ampirik bir tahmin ediciyi temel olarak kullanmıştır. Naive tahmin edicisi, yalnızca gözlenen olaylarla ilgilenir. Gözlenen olayların gerçek pozitif ve gerçek negatif oranlarından yararlanılarak duyarlılık ve seçicilik değerleri hesaplanır.

Eğer veri setinde durdurulmuş gözlem yoksa (tüm birimlerin her biri olayı yaşadysa ya da çalışma takip süresi boyunca olayı yaşamamayı sürdürüyorsa ve çalışma bırakıldıysa), t zamanındaki duyarlılık, t olay zamanından önce olayı yaşayan birimler arasında c eşik değerinden daha büyük belirteç değerine ($X_i > c$) sahip birimlerin oranı tahmin edilerek hesaplanır. t zamanındaki seçicilik, t zamanının ötesindeki olayı yaşamayan birimler arasında c eşik değerine eşit ya da daha küçük belirteç değerine ($X_i \leq c$) sahip birimlerin oranı ile hesaplanır. Durdurulmuş olay zamanları olduğunda, yukarıdaki tahmin ediciler t zaman noktasından önce tüm durdurulmuş birimler çıkarılarak hesaplanır. Duyarlılık, seçicilik ve AUC değerleri aşağıdaki eşitliklerden elde edilir:

$$\widehat{\text{Duyarlılık}}(c, t) = \frac{\sum_{i=1}^n \delta_i I(X_i > c, Z_i \leq t)}{\sum_{i=1}^n \delta_i I(Z_i \leq t)},$$

$$\widehat{\text{Seçicilik}}(c, t) = \frac{\sum_{i=1}^n I(X_i \leq c, Z_i > t)}{\sum_{i=1}^n I(Z_i > t)},$$

$$\widehat{\text{AUC}}(t) = \frac{\sum_{i=1}^n \sum_{j=1}^n \delta_i I(Z_i \leq t, Z_j > t) I(X_i > X_j)}{\sum_{i=1}^n \delta_i I(Z_i \leq t), \sum_{j=1}^n I(Z_j > t)}.$$

Burada kullanılan i ve j iki bağımsız birimin indeksini gösterir ve I(.) gösterge fonksiyonudur. Ancak durdurmayı ihmal ettiği için bu tahmin genellikle yanlıdır.

Durdurma X_i ve T_i 'den bağımsızsa seçicilik tahmini tutarlıdır, ancak duyarlılık ve AUC tahminleri yanı olabilir çünkü T_i genellikle X_i 'ye bağımlı olacaktır (Blanche, 2013; Kamarudin ve ark., 2017).

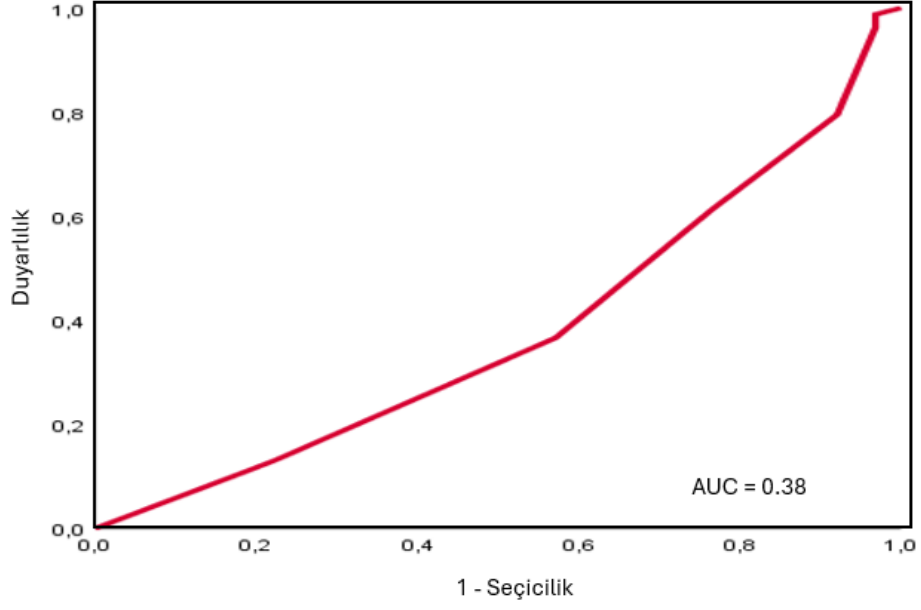
4. UYGULAMA

4.1. Akciğer Kanseri Veri Seti

RStudio'daki "survival" paketinde bulunan "lung" veri seti kullanılmıştır. Bu veri seti akciğer kanserine yakalanan 228 hastanın demografik ve klinik bilgilerini içermektedir (Therneau ve Lumley, 2024). Tedaviden sonra ölüm başarısızlık olarak tanımlanmıştır. Veri setinde bulunan eksik bilgiler çıkarılarak 224 hastanın bilgileri kullanılarak uygulamalar yapılmıştır. 224 hastadan 161'i (%71.88'i) başarısız ve 63'ü (%28.12'si) ise durdurulmuş gözlem olarak belirlenmiştir. Yaşam süresi, ölene kadar geçen süre (gün) ya da durdurulmasına kadar geçen süre (gün) (min = 5, max = 1022) olarak değerlendirilmiştir.

Bölüm 3'te verilen tanımlamaların uygulamaları, RStudio'daki "timeROC", "survivalROC", "risksetROC", "survAUC", "timereg", "survival" paket programları kullanılarak yapılmıştır. Veri setinin değişkenleri; hastanenin kimlik numarası, yaşam süresi, yaşam durumu, hastanın yaşı, cinsiyet, ECOG performans durumu, doktor tarafından değerlendirilen (0: Kötü – 100: İyi) karnofsky skoru (ph.karno), hasta tarafından değerlendirilen (0: Kötü – 100: İyi) karnofsky skoru (pat.karno), günlük alınan kalori miktarı, 6 ayda verilen kilo bilgilerinden oluşmaktadır. Yaşam süresi, hastanın yaşı, ECOG performans durumu, doktor ve hasta tarafından değerlendirilen karnofsky performans skorları, günlük alınan kalori miktarı, 6 ayda kaybedilen kilo değişkenleri sürekli değişken olarak ele alınmıştır. Yaşam durumu ve cinsiyet kategorik değişken olarak ele alınmıştır. Araştırmaya katılan hastaların yaş ortalaması 63 yıl (min = 40, max = 82) olarak bulunmuştur.

Şekil 4.1.'de zaman etkisi düşünülmeden oluşturulan pat.karno belirteci için klasik ROC eğrisi verilmiştir.

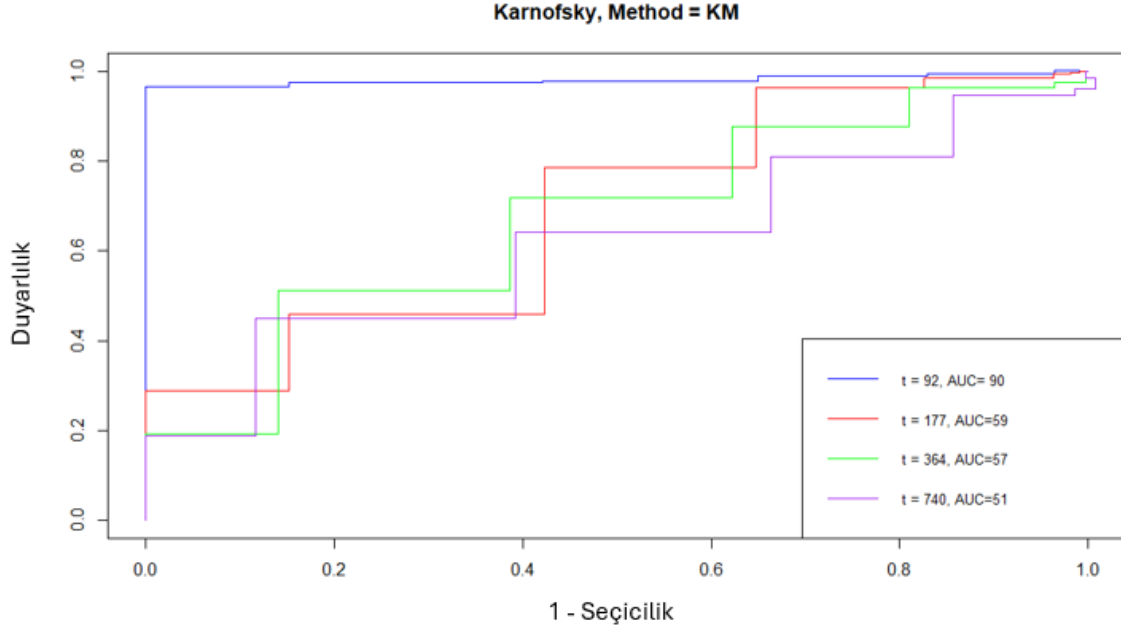


Şekil 4.1. pat.karno belirteci ile klasik ROC eğrisi grafiği.

Şekil 4.1. incelendiğinde zaman etkisi düşünülmeden oluşturulan pat.karno belirteci için ROC eğrisinin sınıflandırma performansının (%38) oldukça kötü olduğu görülmektedir. Bu nedenle akciğer kanseri veri seti için zamana bağlı ROC eğrileri yöntemlerinin uygulanması daha doğru sonuçlar elde etmemize olanak sağlar.

4.1.1. Kümülatif / Dinamik Tanımlamalarının Sonuçları

pat.karno değişkeni belirteç olarak kullanıldığında elde edilen CD1 tanımlamasının ROC eğrisi grafiği Şekil 4.2.'de verilmiştir.



Şekil 4.2. pat.karno belirteci ile CD1 tanımlamasının ROC eğrisi grafiği.

Şekil 4.2. incelendiğinde, $t = 92$ gün alındığında pat.karno belirteci ile 3 ay için tahmin edilen AUC değeri 0.90 elde edilmiştir. Bu durumda, pat.karno belirteci 3 ayda akciğer kanserinden öldü ya da yaşıyor ayrımını yapmak için kullanılabilir. $t = 92$ için pat.karno belirtecinin sınıflandırma performansının mükemmel olduğu söylenebilir. $t = 177$ gün olarak alındığında ise 6 ay için AUC değeri 0.59, bir yıl ($t = 364$) için AUC değeri 0.57 ve iki yıl ($t = 740$) için AUC değeri 0.51 olarak elde edilmiştir. Bu durumda pat.karno belirteci 6 ay, 1 yıl ve 2 yıl için akciğer kanserinden öldü ya da yaşıyor ayrımını yapmak için uygun değildir.

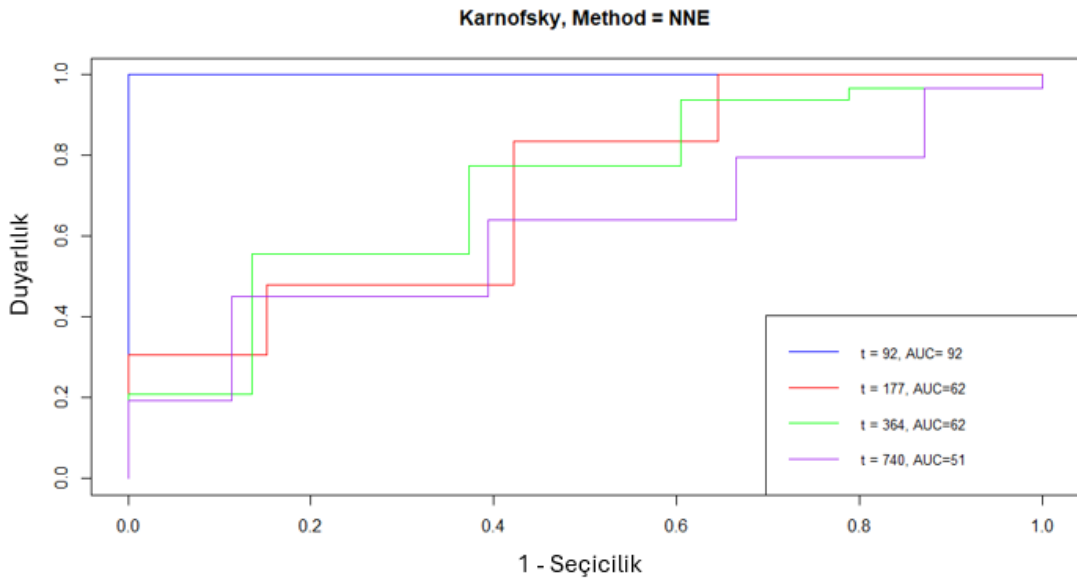
pat.karno değişkeni belirteç olarak kullanıldığında CD1 tanımlaması ile elde edilen duyarlılık, 1 – seçicilik ve yaşam olasılığı değerleri Çizelge 4.1’de verilmiştir.

Çizelge 4.1. pat.karno belirteci ile CD1 tanımlamasının sonuçları

pat.karno kesim değeri	t=92		t=177		t=364		t=740	
	TP(%)	FP(%)	TP(%)	FP(%)	TP(%)	FP(%)	TP(%)	FP(%)
30	100	99	100	99	97	100	98	100
40	100	98	99	98	97	98	96	100
50	99	96	98	96	96	96	95	99
60	99	83	96	82	88	81	81	86
70	98	65	79	65	72	62	64	66
80	98	42	46	42	51	39	45	39
90	97	15	29	15	19	14	19	12
100	0	0	0	0	0	0	0	0
Yaşam olasılığı (%)	99		97		70		45	

Çizelge 4.1. incelendiğinde, $t = 92$ için pat.karno kesim değeri 90 alındığında TP (Duyarlılık) %97, FP (1 – Seçicilik) %15, bir başka ifadeyle seçicilik = $1 - 0.15 = 0.85$ olarak elde edilmiştir. Bu durumda pat.karno = 90 değerinin sınıflandırma performansının iyi olduğu söylenebilir. $t = 177, 364, 740$ için ise hem duyarlılığı hem seçiciliği yüksek olan bir kesim değeri belirlenememiştir. 3 aylık ($t = 92$) yaşam olasılığı %99, 6 aylık ($t=177$) yaşam olasılığı %97, 1 yıllık yaşam olasılığı %70, 2 yıllık yaşam olasılığı ise %45 olarak elde edilmiştir.

Şekil 4.3.'te pat.karno belirteci kullanılarak elde edilen CD2 tanımlamasının grafiği verilmiştir.



Şekil 4.3. pat.karno belirteci ile CD2 tanımlaması ($\lambda = 0.05$).

Şekil 4.3. incelendiğinde, t = 92 gün alındığında pat.karno belirteci ile 3 ay için tahmin edilen AUC değeri 0.92, t = 177 gün olarak alındığında 6 ay için AUC değeri 0.62, bir yıl (t = 364) için AUC değeri 0.62 elde edilmiştir. Bu durumda, pat.karno belirteci 3, 6 ayda ve 1 yılda akciğer kanserinden öldü ya da yaşıyor ayrımını yapmak için kullanılabilir. t = 92 için pat.karno belirtecinin sınıflandırma performansının mükemmel olduğu söylenebilir. İki yıl (t = 740) için AUC değeri 0.51 olarak elde edilmiştir. Bu durumda pat.karno belirteci 2 yıl için akciğer kanserinden öldü ya da yaşıyor ayrımını yapmak için uygun değildir.

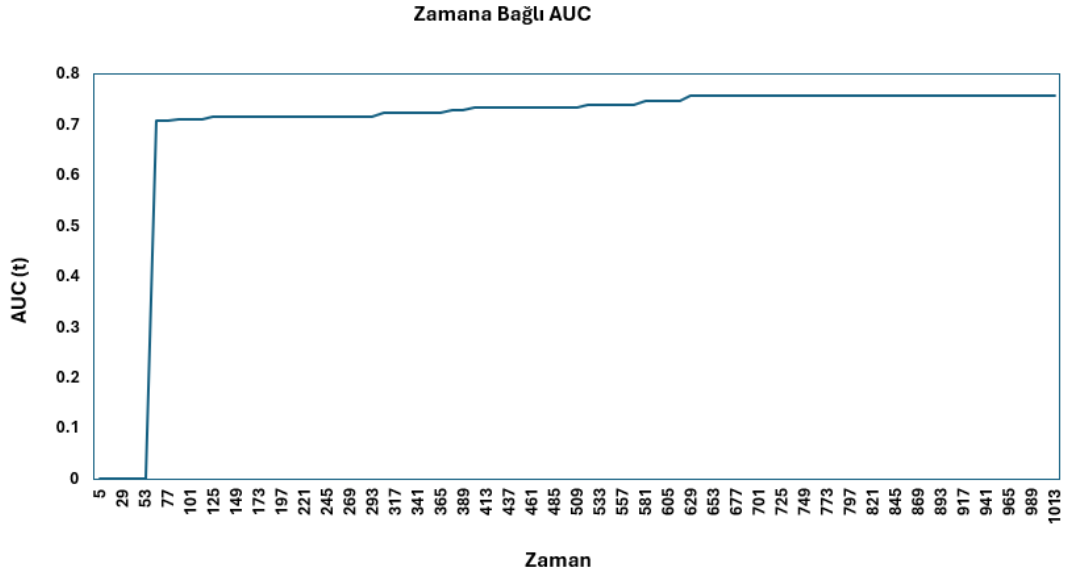
pat.karno değişkeni belirteç olarak kullanıldığında CD2 tanımlaması ile elde edilen duyarlılık, 1 – seçicilik ve yaşam olasılığı değerleri Çizelge 4.2’de verilmiştir.

Çizelge 4.2. pat.karno belirteci ile CD2 tanımlamasının sonuçları

pat.karno kesim değeri	t=92		t=177		t=364		t=740	
	TP(%)	FP(%)	TP(%)	FP(%)	TP(%)	FP(%)	TP(%)	FP(%)
30	100	99	100	99	97	100	98	100
40	100	98	100	98	97	99	97	100
50	100	96	100	96	97	96	97	96
60	100	83	100	82	94	79	79	87
70	100	65	84	65	77	60	64	66
80	100	42	48	42	56	37	45	39
90	100	15	31	15	21	13	19	11
100	0	0	0	0	0	0	0	0
Yaşam olasılığı (%)	99		97		70		45	

Çizelge 4.2. incelendiğinde, t = 92 için pat.karno kesim değeri 90 alındığında TP (Duyarlılık) %100, FP (1 – Seçicilik) %15, yani seçicilik = 1 – 0.15 = 0.85 olarak elde edilmiştir. Bu durumda pat.karno = 90 değerinin sınıflandırma performansının iyi olduğu söylenebilir. t = 177, 364, 740 için ise hem duyarlılığı hem seçiciliği yüksek olan bir kesim değeri belirlenememiştir. 3 aylık (t = 92) yaşam olasılığı %99, 6 aylık (t=177) yaşam olasılığı %97, 1 yıllık yaşam olasılığı %70, 2 yıllık yaşam olasılığı ise %45 olarak elde edilmiştir. CD1 tanımlaması ile benzer sonuçlar elde edilmiştir.

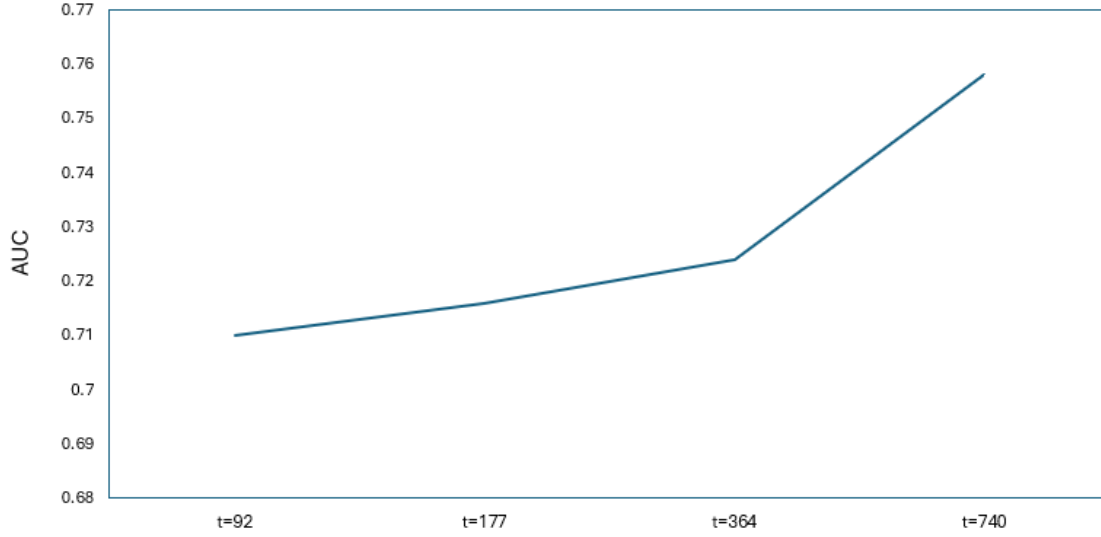
Şekil 4.4.'te CD4 tanımlaması kullanılarak elde edilen farklı zamanlardaki AUC değerlerinin grafiği verilmiştir.



Şekil 4.4. pat.karno belirtecinin (t, AUC(t)) grafiği.

Şekil 4.4.'te AUC değerinin, $t = 5$, $t = 29$, $t = 53$ zamanlarında akciğer kanserinden öldü ya da yaşıyor ayrımını yapamadığı görülmektedir. $t = 53$ zamanından sonra AUC değerlerinin 0.70'i aştığı ve akciğer kanserinden öldü ya da yaşıyor ayrımını yapmak için uygun olduğu görülmektedir.

Şekil 4.5'de CD4 tanımlaması ile elde edilen 3 aylık, 6 aylık, 1 yıllık ve 2 yıllık AUC değerlerinin grafiği verilmiştir.



Şekil 4.5. pat.karno belirteci ile zamana bağlı AUC grafiği.

Şekil 4.5. incelendiğinde, t = 92 gün alındığında pat.karno belirteci ile 3 ay için tahmin edilen AUC değeri 0.71, 6 ay için 0.72, 1 yıl için 0.73 ve 2 yıl için 0.76 olarak elde edilmiştir. Bu durumda, pat.karno belirteci değerlendirilen tüm zamanlar için akciğer kanserinden öldü ya da yaşıyor ayrımını yapmak için kullanılabilir.

Çizelge 4.3.'te CD4 tanımlaması oluşturulurken yapılan tahmin hataları eğrilerinin sonuçları verilmiştir.

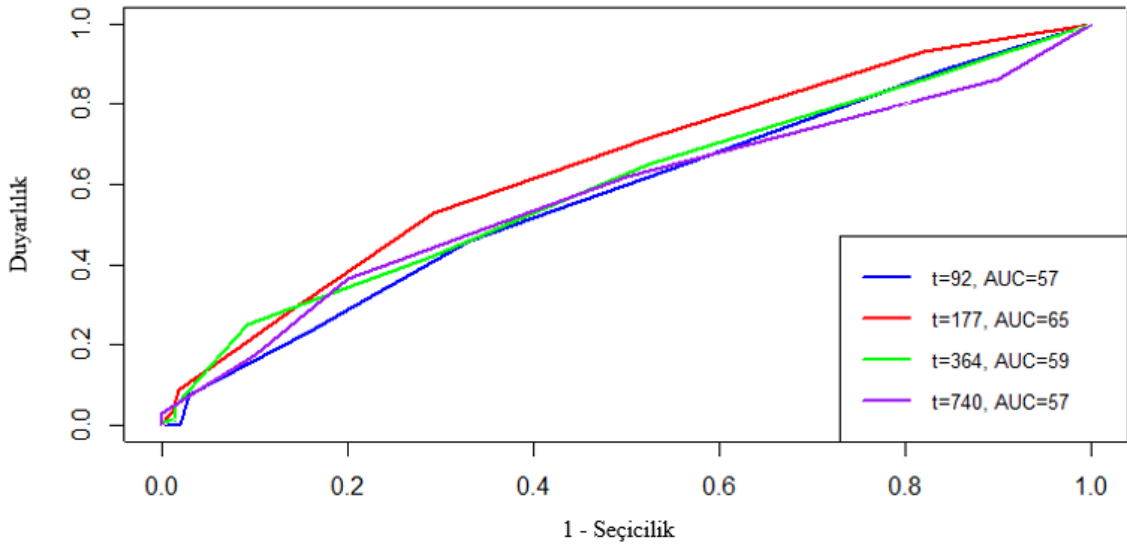
Çizelge 4.3. pat.karno belirteci ile CD4 tanımlamasının tahmin hataları

Zaman	Ağırlıklandırılmamış		Ağırlıklandırılmış
	Brier (%)	Sağlam (%)	Brier (%)
t=92	19	35	19
t=177	23	40	23
t=364	22	36	22
t=640	11	15	11
Tahmin Hatası (%)	11	19	20

Ağırlıklandırılmış ve ağırlıklandırılmamış integral yöntemi ile elde edilen tahmin hataları, sağlam ve brier skor türüne göre Çizelge 4.3.'te verilmiştir. Buradaki brier skor tahmin edilen ve gözlenen yaşam arasındaki kare sapmayı, sağlam skoru ise tahmin edilen ve gözlenen yaşam arasındaki mutlak sapmayı ifade eder. t = 640 için hem kare sapmanın

hem mutlak sapmanın her iki integral yönteminde de diğer t zamanlarına göre daha düşük olduğu görülmektedir.

Şekil 4.6.'da pat.karno belirteç değeri kullanılarak elde edilen CD5 tanımlamasının 3 aylık (t = 92), 6 aylık (t = 177), 1 yıllık (t = 364) ve 2 yıllık (t = 740) AUC değerlerinin karşılaştırmalı grafiği verilmiştir.



Şekil 4.6. pat.karno belirteci ile CD5 tanımlamasının ROC eğrisi grafiği.

Şekil 4.6. incelendiğinde, t = 92 gün alındığında pat.karno belirteci ile 3 ay için tahmin edilen AUC değeri 0.57, 6 ay (t = 177) için 0.65, 1 yıl (t = 364) için 0.60, 2 yıl (t = 740) için 0.57 elde edilmiştir. Bu durumda, pat.karno belirteci 6 ayda ve 1 yılda akciğer kanserinden öldü ya da yaşıyor ayrımını yapmak için kullanılabilir ancak, 3 ayda ve 2 yılda akciğer kanserinden öldü ya da yaşıyor ayrımını yapmak için uygun değildir.

IPCW tanımlaması kullanılarak elde edilen zamana bağlı ROC eğrilerinin AUC tahminleri ve güven aralıkları Çizelge 4.4.'de verilmiştir.

Çizelge 4.4. pat.karno belirteci ile CD5 tanımlamasının sonuçları

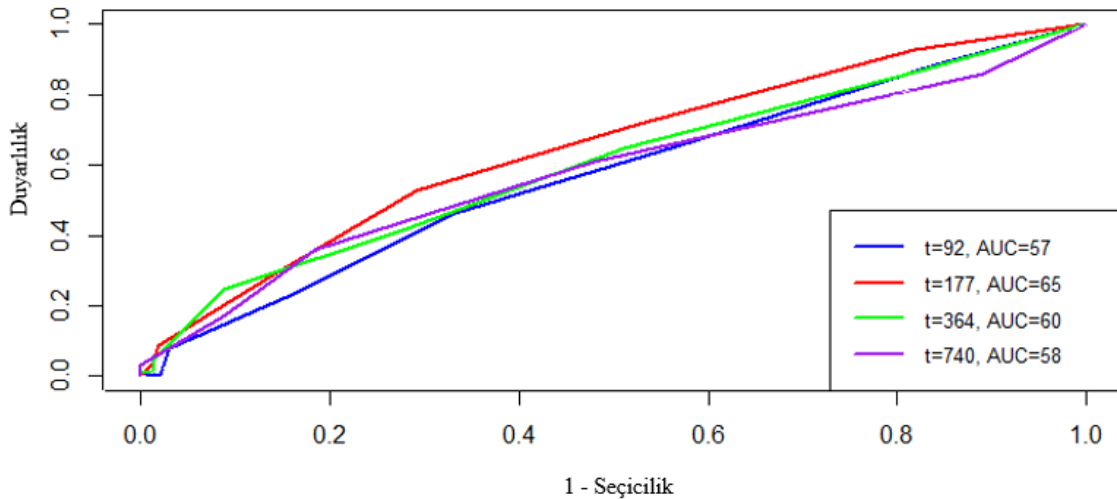
IPCW Kullanılarak Elde Edilen Zamana Bağlı ROC Eğrisi Tahminleri (n = 224)			Güven Aralığı	
Zaman	AUC (%)	Sh*	Alt Sınır	Üst Sınır
92	57.19	5.99	45.46	68.92
177	64.66	4.16	56.51	72.81
364	59.51	4.21	51.26	67.76
740	57.43	8	41.75	73.11

*Sh: Standart hata

Çizelge 4.4. incelendiğinde, t = 177 zamanında sınıflandırma performansının (%65), t = 92 (%57), t = 364 (%59) ve t = 740 (%57) zamanlarına göre daha yüksek olduğu görülmektedir.

Burada, güven aralıkları zamana bağlı AUC tahmin edicisinin asimtotik normalliğinden hesaplanır. Zamana bağlı AUC tahmin edicileri asimtotik normal dağılır.

Şekil 4.7.'de pat.karno belirteci ile elde edilen CD6 tanımlamasının ROC eğrisi grafiği verilmiştir.



Şekil 4.7. pat.karno belirteci ile CD6 tanımlamasının ROC eğrisi grafiği.

Şekil 4.7. incelendiğinde, t = 92 gün alındığında pat.karno belirteci ile 3 ay için tahmin edilen AUC değeri 0.57, t = 177 gün olarak alındığında ise 6 ay için AUC değeri 0.65, bir yıl (t = 364) için AUC değeri 0.60 ve iki yıl (t = 740) için AUC değeri 0.58 olarak elde edilmiştir. Bu durumda pat.karno belirteci 6 ay ve 1 yıl için akciğer kanserinden öldü ya da yaşıyor ayrımını yapmak için kullanılabilir ancak, 3 ay ve 2 yıl için uygun değildir.

Çizelge 4.5.'de pat.karno belirteci kullanıldığında CD8 Cox tanımlamasının parametreleri verilmiştir.

Çizelge 4.5. pat.karno belirteci ile CD8 Cox tanımlamasının sonuçları

	alfa	exp(alfa)	Sh*(alfa)	z	p
pat.karno	-0.01969	0.980501	0.005488	-3.588	0.000333
Olabilirlik oran testi = 12.19, p = 0.000481					
n = 224, olay sayısı = 161					

*Sh: Standart hata

Çizelge 4.5. incelendiğinde, p değerinin 0.05'ten küçük olduğu görülmektedir. Bu CD8 Cox tanımlamasının anlamlı olduğunu göstermektedir.

Çizelge 4.6.'da pat.karno belirteci ile oluşturulan CD8 Cox tanımlamasının zamana bağlı tehlike ve kümülatif tehlike oranları verilmiştir.

Çizelge 4.6. pat.karno belirteci ile CD8 Cox tanımlamasının tehlike ve kümülatif tehlike oranları

H(t)*	Zaman	Kümülatif (H(t)*)	H(t)*	Zaman	Kümülatif (H(t)*)
0.59	92	0.02	2.66	284	1.19
0.67	105	0.05	2.91	292	1.3
1.33	173	0.08	2.97	296	1.35
1.33	174	0.11	2.97	300	1.41
1.36	175	0.14	3.02	301	1.46
1.39	177	0.17	3.08	303	1.52
1.6	185	0.2	3.31	315	1.58
1.63	188	0.23	3.43	332	1.64
1.67	191	0.26	3.95	356	1.71
1.67	192	0.29	4.23	364	1.78
1.7	196	0.33	4.38	376	1.86
1.73	197	0.36	4.38	382	1.94
1.87	202	0.4	4.38	384	2.02
1.87	203	0.43	4.63	404	2.1
1.94	211	0.47	4.63	413	2.19
2.02	221	0.5	5.2	444	2.29
2.05	222	0.54	5.51	458	2.39
2.09	224	0.58	5.84	511	2.63
2.09	225	0.66	6.38	529	2.77
2.21	235	0.7	6.52	543	2.92
2.21	237	0.74	6.68	551	3.09
2.3	240	0.78	6.85	559	3.26
2.3	243	0.83	7.42	588	3.47
2.38	252	0.87	11.27	740	3.92
2.38	259	0.91	12.31	806	4.53
2.38	266	0.96	13	821	5.4
2.52	269	1	13	840	6.53
2.57	272	1.05	14.39	965	8.36
2.57	276	1.1	14.39	1010	11.01
2.57	279	1.15	14.39	1022	15.85

* H(t): tehlike oranı

$S(t; x) = \exp(-H(t;x))$ formülüne göre 3 aylık ($t = 92$) yaşam olasılığı %55, 6 aylık ($t = 177$) yaşam olasılığı %25, 1 yıllık ($t = 364$) yaşam olasılığı %1 ve 2 yıllık ($t = 740$) yaşam olasılığı %0 olarak hesaplanır. Kümülatif yaşam olasılıkları 3 ay için %98, 6 ay için %84, 1 yıl için %17 ve 2 yıl için yaşam olasılığı %2 olarak bulunur. Bu durumda zaman arttıkça yaşam olasılığının azaldığı söylenebilir.

Çizelge 4.7.'de pat.karno belirteci ile elde edilen CD8 Aalen eklemeli modelin parametre tahminleri ve test sonuçları verilmiştir.

Çizelge 4.7. pat.karno belirteci ile CD8 Aalen tanımlamasının sonuçları

Önemsiz etkiler testi		
Supremum önem testi	beta	P (H ₀ : B(t) = 0)
Sabit	1.72	0.4
pat.karno	1.23	0.74
Zamanla değişmeyen etki testi		
Kolmogorov - Smirnov testi	beta	P (H ₀ : sabit etki)
Sabit	0.401	0.44
pat.karno	0.00491	0.44
Cramer von Mises testi	beta	P (H ₀ : sabit etki)
Sabit	19.2	0.52
pat.karno	0.00275	0.54

Çizelge 4.7. önemsiz etkiler testi ve zamanla değişmeyen etki testi sonuçlarını içermektedir. Zamanla değişmeyen etki testi için beta değerleri yeniden örnekleme yöntemi ile hesaplanır. Her üç test için de H₀ hipotezi reddedilemez. Her üç teste göre CD8 Aalen koşullu mutlak risk fonksiyonunun tahmin edicisi sırasıyla

$$\hat{F}_{n,Aalen}(t; X = x) = 1 - \exp(-\hat{\beta}_0(t) - \hat{\beta}_1(t)x) = 1 - \exp(-1.72 - 1.23x),$$

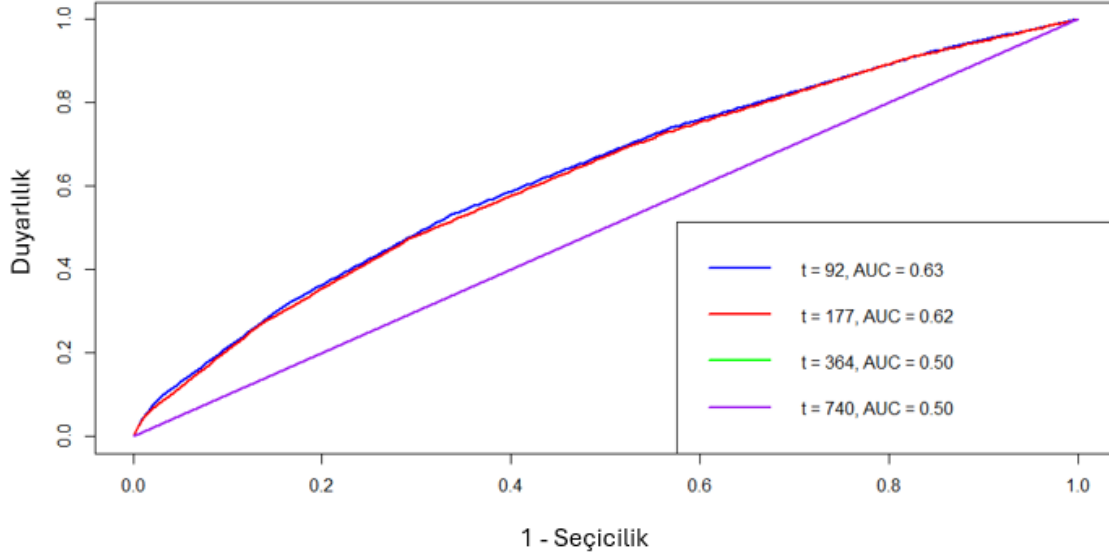
$$\hat{F}_{n,Aalen}(t; X = x) = 1 - \exp(-\hat{\beta}_0(t) - \hat{\beta}_1(t)x) = 1 - \exp(0.40 - 0.005x),$$

$$\hat{F}_{n,Aalen}(t; X = x) = 1 - \exp(-\hat{\beta}_0(t) - \hat{\beta}_1(t)x) = 1 - \exp(19.2 - 0.003x)$$

biçiminde elde edilir.

4.1.2. Olay / Dinamik Tanımlamalarının Sonuçları

Şekil 4.8.'de pat.karno belirteci kullanıldığında ID1 tanımlaması ile elde edilen ROC eğrisi grafiği verilmiştir.



Şekil 4.8. pat.karno belirteci ile ID1 tanımlamasının ROC eğrisi grafiği.

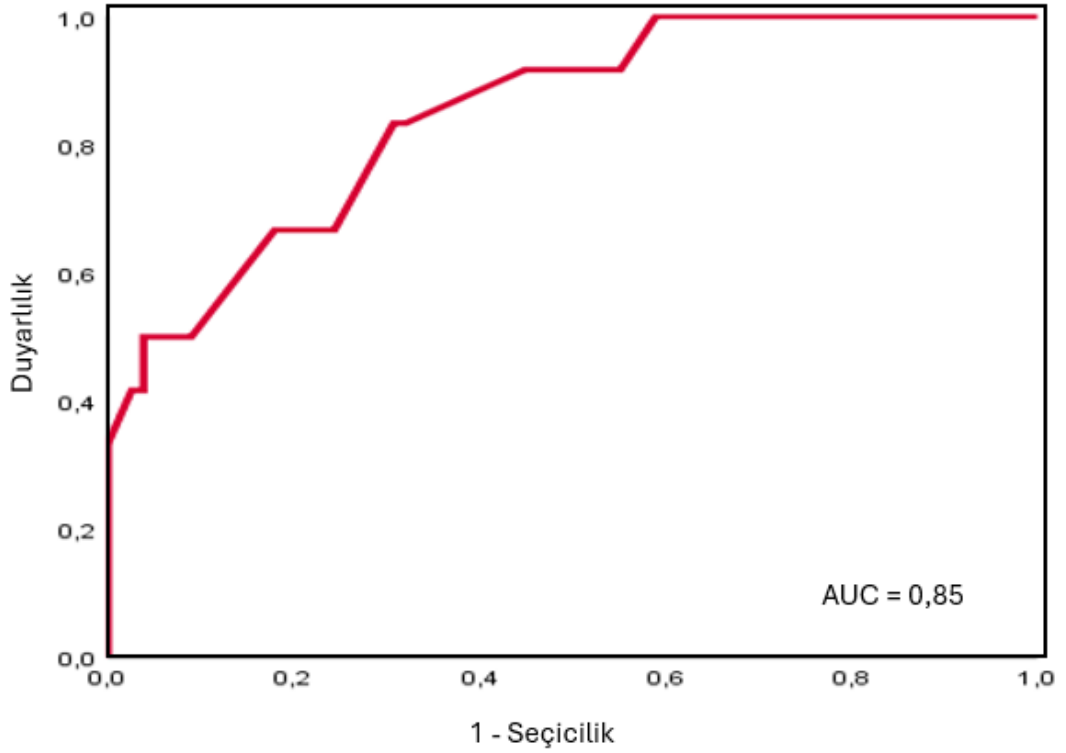
Şekil 4.8. incelendiğinde, t = 92 gün alındığında pat.karno belirteci ile 3 ay için tahmin edilen AUC değeri 0.63, t = 177 gün olarak alındığında ise 6 ay için AUC değeri 0.62, bir yıl (t = 364) için AUC değeri 0.50 ve iki yıl (t = 740) için AUC değeri 0.50 olarak elde edilmiştir. Bu durumda pat.karno belirteci 3 ay ve 6 ay için akciğer kanserinden ölüme ya da yaşıyor ayrımını yapmak için kullanılabilir ancak 1 yıl ve 2 yıl için uygun değildir.

4.2. Serviks Kanseri Veri Seti

Serviks kanseri olan 114 hastanın yapılan tedaviye göre nüks durumunu içeren gerçek bir veri seti kullanılmıştır (Çiftçi, 2023). Nüks durumu; hastalık ilk tanı aldıktan ve tedavi süreci bittikten sonra takipte nüks olmaması ve nükse kadar geçen süre (ay) incelenmiştir. Eksik veriler çıkarıldıktan sonra kalan 90 hastadan 78'i (%87'si) başarısız ve 12'si (%13'ü) durdurulmuş gözlem olarak belirlenmiştir.

Veri setinin değişkenleri; evre, yaşı, tümör büyüklüğü (tm), nüks durumu ve nüks süresinden (min =2, max =199) oluşmaktadır. Hastanın yaşı, tümör büyüklüğü ve süresi sürekli değişken olarak, evre ve nüks durumu değişkenleri kategorik değişken olarak değerlendirilmiştir. Çalışmadaki hastaların yaş ortalaması 54 yıl (min = 25, max = 80) olarak bulunmuştur.

Şekil 4.9.'da zaman etkisi düşünülmeden oluşturulan tm belirteci için klasik ROC eğrisi verilmiştir.

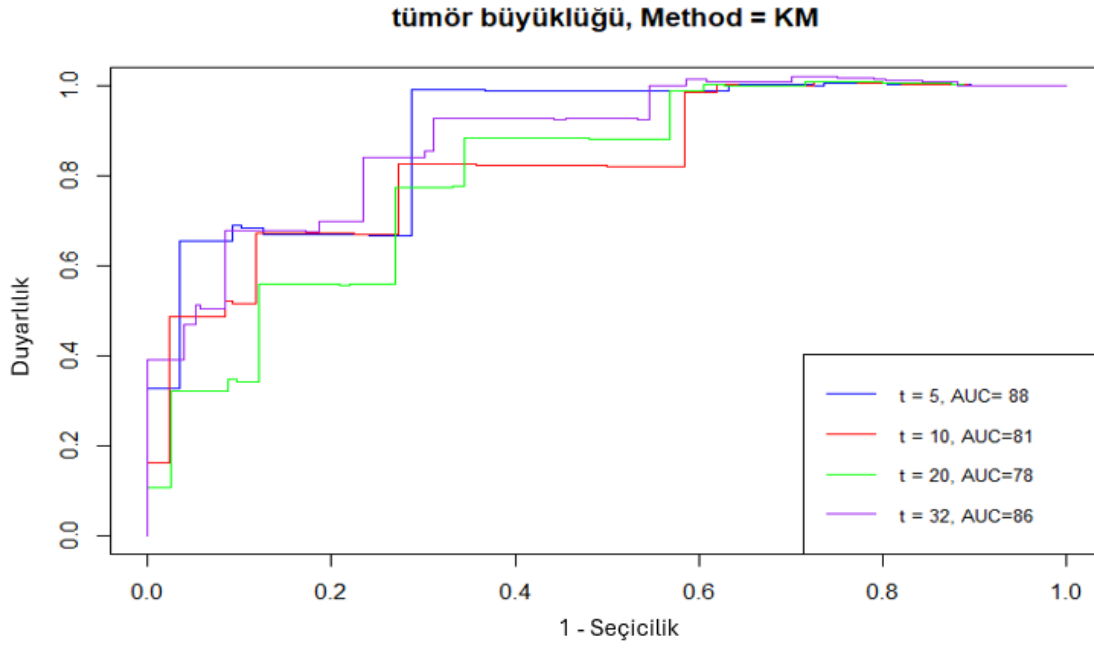


Şekil 4.9. tm belirteci ile klasik ROC eğrisi grafiği.

Şekil 4.9. incelendiğinde, zaman etkisi düşünülmeden oluşturulan tm belirteci için ROC eğrisinin sınıflandırma performansının (%85) iyi olduğu görülmektedir.

4.2.1. Kümülatif / Dinamik Tanımlamalarının Sonuçları

Şekil 4.10.'da tm belirteci kullanılarak elde edilen CD1 tanımlamasının ROC eğrisi grafiği verilmiştir.



Şekil 4.10. tm belirteci ile CD1 tanımlamasının ROC eğrisi grafiği.

Şekil 4.10. incelendiğinde, t = 5 ay alındığında tm belirteci ile 5 ay için tahmin edilen AUC değeri 0.88, t = 10 ay olarak alındığında 10 ay için AUC değeri 0.81, 20 ay (t = 20) için AUC değeri 0.78 ve 32 ay (t = 32) için AUC değeri 0.86 olarak elde edilmiştir. Bu durumda, tm belirteci 5, 10, 20 ve 32 ayda serviks kanseri nüksü yok ya da nüksü var ayırımını yapmak için kullanılabilir. t = 5 ve t = 32 için tm belirtecinin sınıflandırma performansının mükemmel olduğu söylenebilir.

tm değişkeni belirteç olarak kullanıldığında CD1 tanımlaması ile elde edilen duyarlılık, 1 – seçicilik ve yaşam olasılığı değerleri Çizelge 4.8'de verilmiştir.

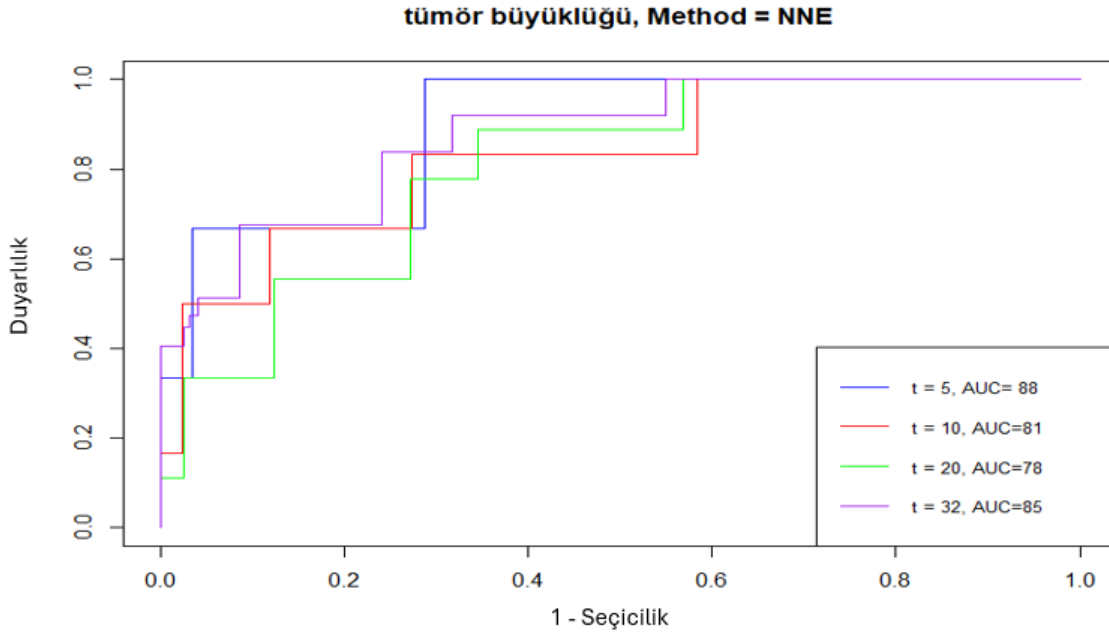
Çizelge 4.8. tm belirteci ile CD1 tanımlamasının sonuçları

tm kesim değeri	t=5		t=10		t=20		t=32	
	TP(%)	FP(%)	TP(%)	FP(%)	TP(%)	FP(%)	TP(%)	FP(%)
0	100	90	100	89	100	89	100	88
1	100	88	100	88	100	88	100	87
3	100	86	100	86	100	85	100	84
5	100	83	100	82	100	81	100	80
6	100	82	100	81	100	80	100	79
7	100	80	100	80	100	79	100	78
8	100	78	100	77	100	76	100	75
10	100	74	100	73	100	71	100	70
12	100	72	100	71	100	70	100	69
15	100	65	100	64	100	63	100	61
18	99	63	99	62	99	60	100	59
20	99	59	82	58	88	57	93	55
22	99	57	82	57	88	56	93	53
24	99	56	82	56	88	54	93	52
25	99	51	82	50	88	48	93	46
27	99	49	82	49	88	47	93	44
30	99	37	83	36	78	34	85	31
33	99	36	83	34	77	33	84	30
35	67	29	67	27	56	27	70	23
40	67	24	67	22	56	22	67	19
41	67	23	67	21	56	21	68	17
45	68	13	52	12	34	12	51	8
50	69	10	52	9	35	10	51	6
52	65	9	49	8	32	9	47	5
53	65	8	49	7	32	7	47	4
54	65	7	49	6	32	6	39	4
55	65	6	49	5	32	5	39	3
60	33	3	32	2	21	2	31	0
65	33	2	16	2	11	2	23	0
70	33	1	16	1	11	1	16	0
80	33	0	16	0	11	0	8	0
120	0	0	0	0	0	0	0	0
Yaşam olasılığı (%)	97		93		78		86	

Çizelge 4.8. incelendiğinde, t = 5, 10, 20, 32 için hem duyarlılığı hem seçiciliği yüksek olan bir tm kesim değeri belirlenememiştir. Ancak, tm için en uygun kesim değeri olarak 33 alınabilir. Bu durumda, t = 5 için duyarlılık 0.99, t = 10 için 0.83, t = 20 için 0.77, t = 32 için ise 0.84 olarak elde edilmiştir. Bu t değerlerine karşılık gelen seçicilik değerleri ise sırasıyla 0.64, 0.66, 0.67 ve 0.70 olarak bulunmuştur. 5 aylık yaşam olasılığı %97, 10

aylık yaşam olasılığı %93, 20 aylık yaşam olasılığı %78, 32 aylık yaşam olasılığı ise %86 olarak elde edilmiştir.

Şekil 4.11.'de tümör büyüklüğü belirteci kullanılarak elde edilen CD2 tanımlamasının ROC eğrisi grafiği verilmiştir.



Şekil 4.11. tm belirteci ile CD2 tanımlaması ($\lambda = 0.05$).

Şekil 4.11. incelendiğinde, $t = 5$ ay alındığında tm belirteci ile 5 ay için tahmin edilen AUC değeri 0.88, 10 ay ($t = 10$) için AUC değeri 0.81, 20 ay ($t = 20$) için AUC değeri 0.78 ve 32 ay ($t = 32$) için AUC değeri 0.85 olarak elde edilmiştir. Bu durumda, tm belirteci 5, 10, 20, 32 ayda serviks kanseri nüksü yok ya da nüksü var ayrımını yapmak için kullanılabilir. $t = 5$ ve $t = 32$ için tm belirtecinin sınıflandırma performansının mükemmel olduğu söylenebilir.

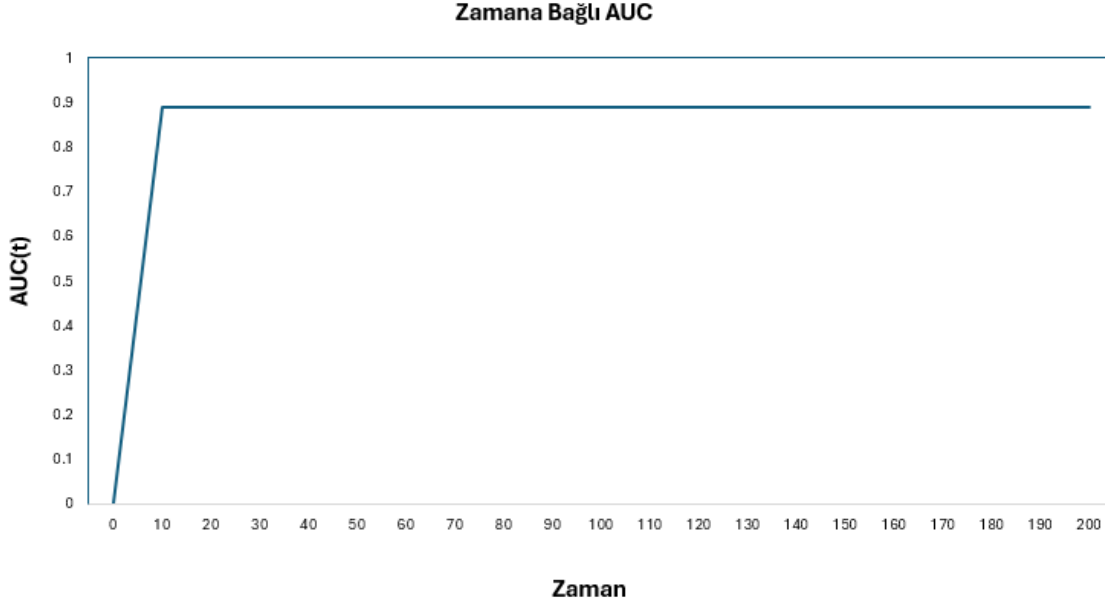
tm belirteci ile CD2 tanımlamasında elde edilen duyarlılık, 1 – seçicilik ve yaşam olasılığı değerleri Çizelge 4.9'da verilmiştir.

Çizelge 4.9. tm belirteci ile CD2 tanımlamasının sonuçları

tm kesim değeri	t=5		t=10		t=20		t=32	
	TP(%)	FP(%)	TP(%)	FP(%)	TP(%)	FP(%)	TP(%)	FP(%)
0	100	90	100	89	100	89	100	88
1	100	89	100	88	100	88	100	87
3	100	86	100	86	100	85	100	85
5	100	83	100	82	100	81	100	81
6	100	82	100	81	100	80	100	79
7	100	80	100	80	100	79	100	78
8	100	78	100	77	100	77	100	76
10	100	74	100	73	100	72	100	70
12	100	72	100	71	100	70	100	69
15	100	66	100	64	100	63	100	61
18	100	63	100	62	100	60	100	59
20	100	59	83	58	89	57	92	55
22	100	57	83	57	89	56	92	54
24	100	56	83	56	89	54	92	52
25	100	51	83	50	89	48	92	46
27	100	49	83	49	89	47	92	45
30	100	37	83	36	78	35	84	32
33	100	36	83	35	78	33	84	30
35	67	29	67	27	56	27	68	24
40	67	24	67	23	56	22	68	19
41	67	23	67	21	56	21	68	18
45	67	13	50	12	33	12	51	9
50	67	10	50	10	33	10	51	6
52	67	9	50	8	33	9	51	5
53	67	8	50	7	33	7	47	4
54	67	7	50	6	33	6	45	3
55	67	6	50	5	33	5	41	3
60	33	3	33	2	22	2	32	0
65	33	2	17	2	11	2	24	0
70	33	1	17	1	11	1	16	0
80	33	0	17	0	11	0	8	0
120	0	0	0	0	0	0	0	0
Yaşam olasılığı (%)	97		81		90		86	

Çizelge 4.9. incelendiğinde, t = 5, t = 10, t = 20, t = 32 için tm belirtecinin kesim değeri CD1 tanımlamasında olduğu gibi 33 olarak alınabilir. 5 aylık yaşam olasılığı %97, 10 aylık yaşam olasılığı %81, 20 aylık yaşam olasılığı %90, 32 aylık yaşam olasılığı ise %86 olarak elde edilmiştir. CD1 tanımlaması ile birbirine benzer sonuçlar elde edilmiştir.

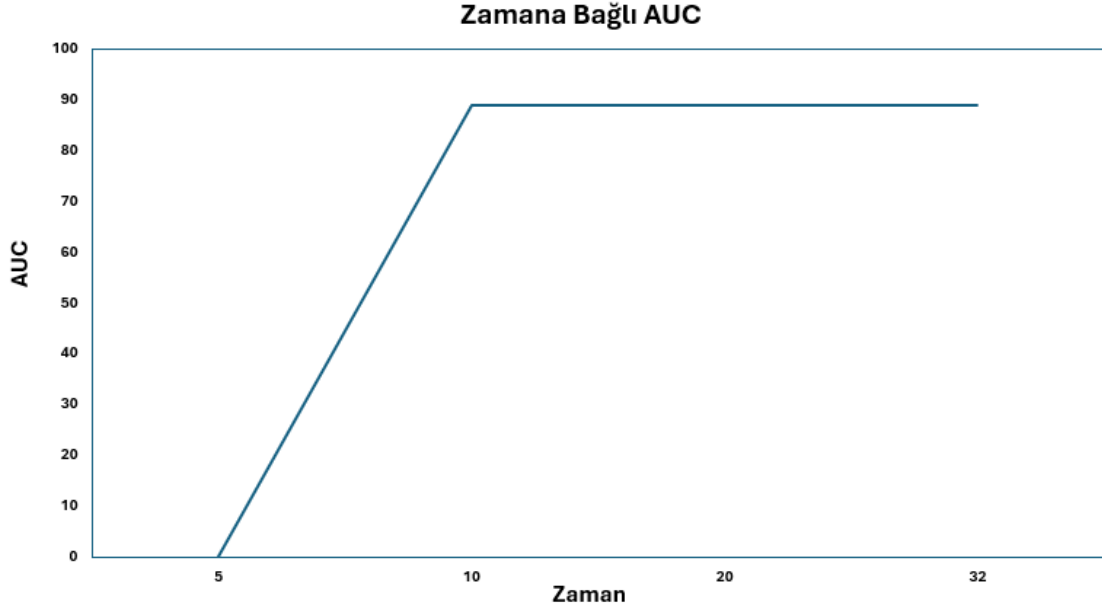
Şekil 4.12.'de CD4 tanımlaması kullanılarak elde edilen farklı zamanlardaki AUC değerlerinin grafiği verilmiştir.



Şekil 4.12. t_m belirtecinin (t , $AUC(t)$) grafiği.

Şekil 4.12'de, t zamanı arttıkça AUC değerinin arttığı görülmektedir. $t = 10$ ay ve daha sonraki zamanlarda t_m belirteci ile tahmin edilen AUC değeri 0.89 olarak elde edilmiştir. Bu durumda, t_m belirteci 10 ay ve daha sonraki zamanlarda serviks kanseri nüksü yok ya da nüksü var ayrımını yapmak için kullanılabilir. Bu durumda, $t = 10$ ve daha sonraki zamanlar için t_m belirtecinin sınıflandırma performansının mükemmel olduğu söylenebilir.

Şekil 4.13'te CD4 tanımlaması ile elde edilen 5 aylık, 10 aylık, 20 aylık ve 32 aylık AUC değerlerinin grafiği verilmiştir.



Şekil 4.13. tm belirteci ile zamana bağlı AUC grafiği.

Şekil 4.13. incelendiğinde, $t = 5$ ay alındığında tm belirteci ile 5 ay için tahmin edilen AUC değeri 0, 10 ay ($t = 10$) için AUC değeri 0.89, 20 ay ($t = 20$) için AUC değeri 0.89 ve 32 ay ($t = 32$) için AUC değeri 0.89 olarak elde edilmiştir. Bu durumda, tm belirteci 10, 20, 32 ayda serviks kanseri nüksü yok ya da nüksü var ayrımını yapmak için kullanılabilir. $t = 10$, $t = 20$, ve $t = 32$ için tm belirtecinin sınıflandırma performansının mükemmel olduğu söylenebilir. $t = 5$ ay olarak alındığında ise 5 ay için AUC değeri 0 olarak elde edilmiştir. Bu durumda tm belirteci 5 için serviks kanseri nüksü yok ya da nüksü var ayrımını yapmak için uygun değildir.

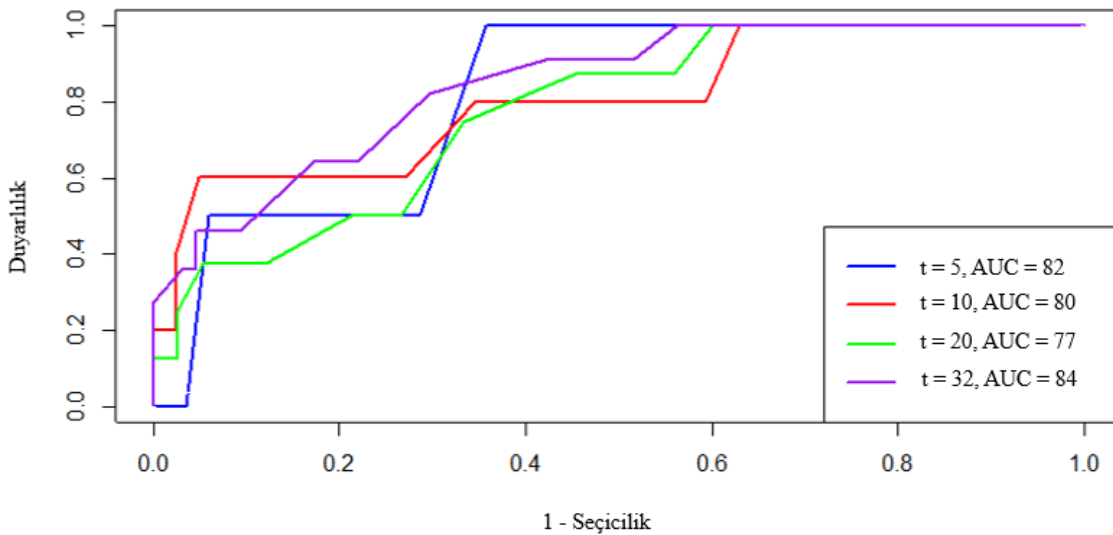
Çizelge 4.10.'da CD4 tanımlaması oluşturulurken yapılan tahmin hataları eğrilerinin sonuçları verilmiştir.

Çizelge 4.10. tm belirteci ile CD4 tanımlamasının tahmin hataları

Zaman	Ağırlıklandırılmamış		Ağırlıklandırılmış
	Brier (%)	Sağlam (%)	Brier (%)
5	4	4	4
10	34	46	39
20	35	47	35
32	26	37	26
Tahmin Hatası (%)	14	18	27

Ağırlıklandırılmış ve ağırlıklandırılmamış integral yöntemi ile elde edilen tahmin hataları, sağlam ve brier skor türüne göre Çizelge 4.10.'da verilmiştir. Buradaki brier skor tahmin edilen ve gözlenen yaşam arasındaki kare sapmayı, sağlam skoru ise tahmin edilen ve gözlenen yaşam arasındaki mutlak sapmayı ifade eder. $t = 5$ için hem kare sapmanın hem mutlak sapmanın her iki integral yönteminde de diğer t zamanlarına göre daha az olduğu görülmektedir.

Şekil 4.14.'de tm belirteç değeri kullanılarak elde edilen CD5 tanımlamasının 5 aylık, 10 aylık, 20 aylık ve 32 aylık AUC değerlerinin karşılaştırmalı grafiği verilmiştir.



Şekil 4.14. tm belirteci ile CD5 tanımlamasının ROC eğrisi grafiği.

Şekil 4.14. incelendiğinde, t = 5 ay alındığında tm belirteci ile 5 ay için tahmin edilen AUC değeri 0.82, t = 10 ay olarak alındığında ise 10 ay için AUC değeri 0.80, 20 ay (t = 20) için AUC değeri 0.77 ve 32 ay (t = 32) için AUC değeri 0.84 olarak elde edilmiştir. Bu durumda, tm belirteci 5, 10, 20 ve 32 ayda serviks kanserinden nüks yok ya da nüks var ayrımını yapmak için kullanılabilir. t = 32 için tm belirtecinin sınıflandırma performansının mükemmel olduğu söylenebilir.

IPCW tanımlaması kullanılarak elde edilen zamana bağlı ROC eğrilerinin AUC tahminleri ve güven aralıkları Çizelge 4.11.'de verilmiştir.

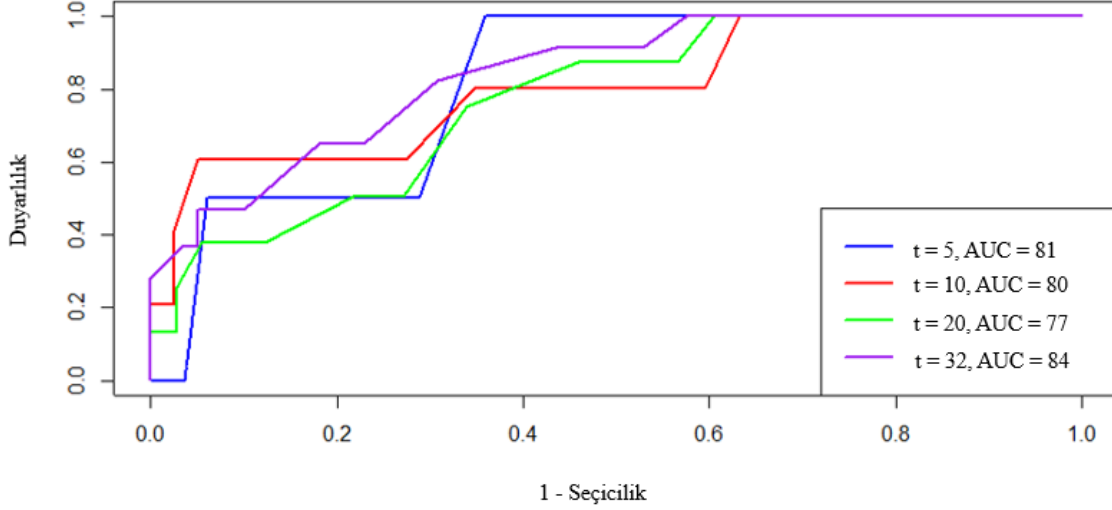
Çizelge 4.11. tm belirteci ile CD5 tanımlamasının sonuçları

IPCW Kullanılarak Tahmin Edilen Zamana Bağlı ROC Eğrisi (n = 90)			Güven Aralığı	
Zaman	AUC (%)	Sh*	Alt Sınır	Üst Sınır
5	81.55	10.19	61.57	101.53
10	80.35	10.88	59.03	101.67
20	77.38	7.45	62.78	91.99
32	84.37	5.68	73.25	95.5

*Sh: Standart hata

Çizelge 4.11. incelendiğinde, t = 5 ay alındığında tm belirteci ile 5 ay için tahmin edilen AUC değeri 0.82, t = 10 ay olarak alındığında ise 10 ay için AUC değeri 0.80, 20 ay (t = 20) için AUC değeri 0.77 ve 32 ay (t = 32) için AUC değeri 0.84 olarak elde edilmiştir. Bu durumda, tm belirteci 5, 10, 20 ve 32 ayda serviks kanserinden nüks yok ya da nüks var ayrımını yapmak için kullanılabilir. t = 32 için tm belirtecinin sınıflandırma performansının mükemmel olduğu söylenebilir.

Şekil 4.15.'de tm belirteci ile elde edilen CD6 tanımlamasının ROC eğrisi grafiği verilmiştir.



Şekil 4.15. tm belirteci ile CD6 tanımlamasının ROC eğrisi grafiği.

Şekil 4.15. incelendiğinde, t = 5 ay alındığında tm belirteci ile 5 ay için tahmin edilen AUC değeri 0.81, t = 10 ay olarak alındığında ise 10 ay için AUC değeri 0.80, 20 ay (t = 20) için AUC değeri 0.77 ve 32 ay (t = 32) için AUC değeri 0.84 olarak elde edilmiştir. Bu durumda, tm belirteci 5, 10, 20 ve 32 ayda akciğer kanserinden öldü ya da yaşıyor ayrımını yapmak için kullanılabilir. t = 32 için tm belirtecinin sınıflandırma performansının mükemmel olduğu söylenebilir.

Çizelge 4.12.'de tm belirteci kullanıldığında CD8 Cox tanımlamasının parametre tahminleri verilmiştir.

Çizelge 4.12. tm belirteci ile CD8 Cox tanımlamasının sonuçları

	alfa	exp(alfa)	Sh*(alfa)	z	p
tm	0.05275	1.05417	0.01116	4.728	0.00000227
Olabilirlik Oran Testi = 20.17, p = 0.007086					
n = 90, olay sayısı = 12					

*Sh: Standart hata

Çizelge 4.12. incelendiğinde, p değerinin 0.05'ten küçük olduğu görülmektedir. Bu CD8 Cox tanımlamasının anlamlı olduğunu göstermektedir.

Çizelge 4.13.'de tm belirteci ile oluşturulan CD8 Cox tanımlamasının zamana bağlı tehlike ve kümülatif tehlike oranları verilmiştir.

Çizelge 4.13. tm belirteci ile CD8 Cox tanımlamasının tehlike ve kümülatif tehlike oranları

H(t)*	Zaman	Kümülatif (H(t))*
0	3	0
0	4	0
0	5	0
0	6	0
0.01	8	0.01
0.01	10	0.01
0.01	11	0.01
0.01	20	0.01
0.02	22	0.02
0.02	28	0.02
0.02	32	0.02

* H(t): tehlike oranı

$S(t; x) = \exp(-H(t;x))$ formülüne göre 5 aylık alındığında yaşam olasılığı %100, 10 aylık yaşam olasılığı %99, 20 aylık yaşam olasılığı %99 ve 32 aylık yaşam olasılığı %98 olarak hesaplanır. Kümülatif yaşam olasılıkları da tehlike yaşam olasılığı ile aynıdır.

Çizelge 4.14.'de tm belirteci ile elde edilen CD8 Aalen eklemeli modelin parametre tahminleri ve test sonuçları verilmiştir.

Çizelge 4.14. tm belirteci ile CD8 Aalen tanımlamasının sonuçları

Önemsiz etkiler testi		
Supremum önem resti	beta	P (H ₀ : B(t) = 0)
Sabit	2.46	0.07
pat.karno	3.59	0.00
Zamanla değişmeyen etki testi		
Kolmogorov - Smirnov testi	beta	P (H ₀ : sabit etki)
Sabit	0.0545	0.39
pat.karno	0.00246	0.48
Cramer von Mises testi	beta	P (H ₀ : sabit etki)
Sabit	0.0186	0.49
pat.karno	0.0000332	0.69

Çizelge 4.14. önemsiz etkiler testi ve zamanla değişmeyen etki testi sonuçlarını içermektedir. Zamanla değişen etki testi için beta değerleri yeniden örnekleme ile hesaplanır. Her üç teste göre CD8 Aalen koşullu mutlak risk fonksiyonunun tahmin edicisi sırasıyla

$$\hat{F}_{n,Aalen}(t; X = x) = 1 - \exp(-\hat{\beta}_0(t) - \hat{\beta}_1(t)x) = 1 - \exp(-2.46 - 3.59x)$$

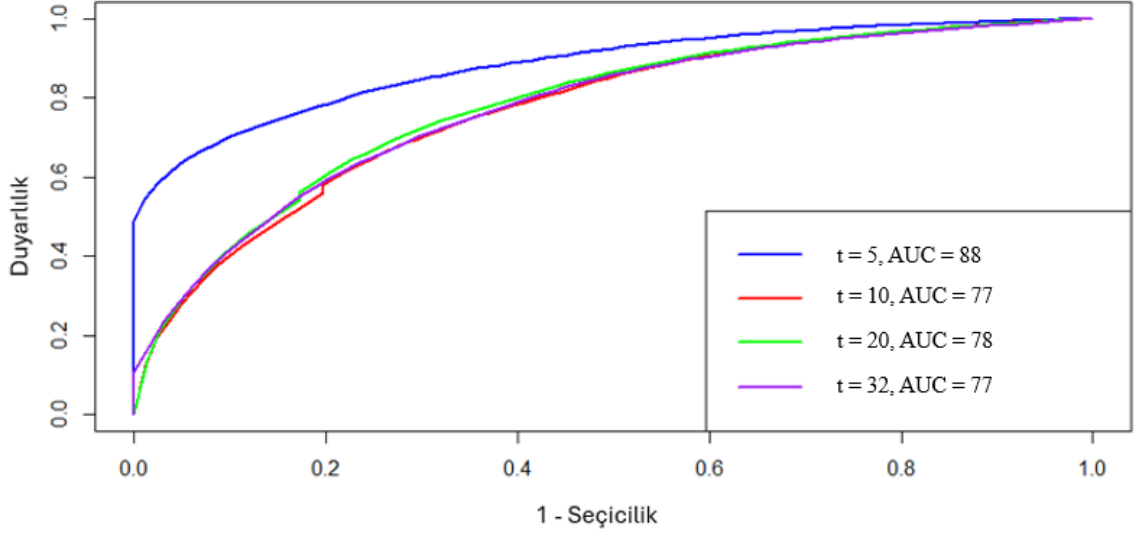
$$\hat{F}_{n,Aalen}(t; X = x) = 1 - \exp(-\hat{\beta}_0(t) - \hat{\beta}_1(t)x) = 1 - \exp(0.054 - 0.002x)$$

$$\hat{F}_{n,Aalen}(t; X = x) = 1 - \exp(-\hat{\beta}_0(t) - \hat{\beta}_1(t)x) = 1 - \exp(0.0186 - 0.0000332x)$$

biçiminde elde edilir.

4.2.2. Olay / Dinamik Tanımlamalarının Sonuçları

Şekil 4.16. tm belirteci kullanıldığında ID1 tanımlaması ile elde edilen ROC eğrisi grafiği verilmiştir.



Şekil 4.16. tm belirteci ile ID1 tanımlamasının ROC eğrisi grafiği.

Şekil 4.16. incelendiğinde, t = 5 ay alındığında tm belirteci ile 5 ay için tahmin edilen AUC değeri 0.88 t = 10 ay olarak alındığında ise 10 ay için AUC değeri 0.77, 20 ay (t = 20) için AUC değeri 0.78 ve 32 ay (t = 32) için AUC değeri 0.77 olarak elde edilmiştir. Bu durumda, tm belirteci 5, 10, 20 ve 32 ayda serviks kanseri nüksü yok ya da nüksü var ayırımını yapmak için kullanılabilir. t = 5 için tm belirtecinin sınıflandırma performansının mükemmel olduğu söylenebilir.

5. SONUÇLAR VE TARTIŞMA

Yaşam çözümlemesinde ilgilenilen olay gerçekleşene kadar geçen süreyle ilgilenildiğinde birimleri doğru sınıflandırmak için kullanılan belirteçlerin doğruluğunu değerlendirmek için ROC eğrilerinden yararlanılmıştır. Literatürde ROC eğrileri, yaşam süreleri ile genişletilerek farklı tanımlamalar yapılmıştır.

İlk olarak Heagerty ve Zheng (2005) tarafından tanıtılan duyarlılık ve seçiciliğin üç farklı tanımı arasında en yaygın kullanılanı kümülatif duyarlılık ve dinamik seçicilik tanımlamalarıdır. Kümülatif duyarlılık ve dinamik seçicilik başlığı altında gösterilenler arasında en çok kullanılan tanımlamalar ise Heagerty ve arkadaşlarının (2000) Kaplan-Meier tahmin edicisi (CD1) ve Heagerty ve arkadaşlarının (2000) en yakın komşu tahmin edicisidir (CD2).

Kümülatif duyarlılık ve dinamik seçicilik tanımlaması, birimlerin t zamanındaki durumuna göre birimleri sınıflandırır. Başarısızlık süresi t hedef zamanından büyük olduğunda birimler yer değiştirebilir ama başarısızlık süresinden küçük ya da eşit olduğunda olay grubuna dahil edilirler. Olay duyarlılığı ve dinamik seçicilik tanımlaması ise araştırmadaki tüm birimlerin t zamanında olduğu varsayılır ve birimler sınıflandırılmaz. Bu tanımlamada bir birimin başarısızlık süresi t hedef zamanından büyük olduğunda kontrol grubuna dahil edilir. Eğer başarısızlık süresi ve t hedef zamanı eşit ise olay grubuna dahil edilir. Olay duyarlılığı ve statik seçicilik tanımlamasında farklı olarak birimlerin olay durumu değişmez. Birimler t hedef zamanı ile başarısızlık zamanı durumuna göre kontrol ya da olay grubu olarak yer değiştirmez.

Naive tahmin edicisi, veri kümesindeki gözlenen olaylara karşılık gelen duyarlılık ve seçicilik değerleri ile ROC eğrisini tahmin eder. Durdurulmuş gözlem olmadığı durumda c eşik değerinden yararlanarak duyarlılık ve seçicilik değerlerini hesaplar. Durdurulmuş gözlemler olduğunda ise t zamanından önce durdurulan birimler çıkarılarak kalan gözlemler ile ROC eğrisini tahmin eder.

Bu tez çalışmasında akciğer kanseri ve serviks kanseri veri setleri kullanılarak RStudio’da bulunan paketlerden yararlanılarak tanımlamaların uygulanabilirliği gösterilmiştir. Kümülatif/Dinamik ve Olay/Dinamik tanımlamalarının başarısızlık sürelerine dikkat edilerek AUC değerleri hesaplanmıştır.

Çizelge 5.1.’de Bölüm 4’te uygulanan tanımlamaların AUC değerleri verilmiştir.

Çizelge 5.1. Veri setlerine göre farklı tanımlamaların AUC değerleri

Tanımlama	Akciğer Kanseri Veri Seti				Serviks Kanseri Veri Seti			
	t = 92	t = 177	t = 364	t = 740	t = 5	t = 10	t = 20	t = 32
CD1	90	59	57	51	88	81	78	86
CD2	92	62	62	51	88	81	78	85
CD4	71	72	72	76	0	88	88	88
CD5	57	65	59	57	82	80	77	84
CD6	57	65	60	58	81	80	77	84
ID1	63	62	50	50	88	77	78	77

Çizelge 5.1. incelendiğinde, her iki veri setinde de en yüksek AUC değerinin CD1 tanımlamasında olduğu görülmüştür. CD1 ve CD2 tanımlamaları birbirlerine yakın sonuçlar vermiştir.

Belirteç değeri kullanılarak zamana bağlı ROC eğrilerinin klasik ROC eğrilerine göre daha iyi sonuçlar verdiği görülmüştür.

Gelecek çalışmalarda kodları bulunamadığı için uygulanamayan Chambless ve Diao’nun (2006) Kaplan-Meier benzeri tahmin edicisi (CD3), ağırlıklı AUC(t) (CD7), Viallon ve Latouche (2011) tahmin edicisi (CD8), ağırlıklı ortalama sıralaması (ID2), kesirli polinom (ID3), marjinal regresyon modelleme yaklaşımı (IS1), genişletilmiş Cox regresyonu (IS2) ve Naive tahmin edicisi tanımlamalarının da uygulamaları yapılabilir ve tüm yöntemler birbirleri ile karşılaştırılabilir.

6. KAYNAKLAR

- Aalen, O.O., A Linear Regression Model for The Analysis of Life Times, *Statistic in Medicine*, 8(8) (1989) 907–925.
- Akritas, MG., Nearest Neighbor Estimation of A Bivariate Distribution Under Random Censoring, *The Annals of Statistic*, 22(3) (1994) 1299–1327.
- Amico, M., Keilegom, V. I. and Han, B., Assessing Cure Status Prediction from Survival Data Using Receiver Operating Characteristic Curves, *Biometrika*, 108(3) (2021) 727–740.
- Anonim, https://www.researchgate.net/figure/Three-examples-of-ROC-curves-Two-threshold-levels-labeled-A-and-B-are-identified-on_fig2_347797026 (Erişim tarihi: 5 Mayıs 2024)
- Bamber, D., The Area Above The Ordinal Dominance Graph and The Area Below The Receiver Operating Characteristic Graph, *Journal of Mathematical Psychology*, 12(4) (1975) 387–415.
- Begg, C., G., Advances in Statistical Methodology for Diagnostic Medicine in The 1980's, *Statistics in Medicine*, 10 (1991) 1887-1895.
- Beyene, K.M., El Ghouch, A. and Oulhaj, A., On The Validity of Time-Dependent AUC Estimation in The Presence of A Cure Fraction, *Biometrical Journal*, 61 (2019) 1430–1447.
- Blanche, P, Dartigues, J.F., Jacqmin-Gadda,H., Review and Comparison of ROC Curve Estimators for A Time-Dependent Outcome with Marker-Dependent Censoring, *Biometrical Journal*, 55(5) (2013) 687–704.
- Blanche, P., Package ‘timeROC’, <https://cran.r-project.org/web/packages/timeROC/timeROC.pdf> (Erişim tarihi: 20 Mayıs 2024)
- Cai, T., Pepe, M. S., Lumley, T., Zheng, Y., and Jenny, N. S., The sensitivity and specificity of markers for event times, *University of Washington Technical Report*, 188 (2003) 1–30.
- Cai, Z. and Sun, Y., Local Linear Estimation for Time-Dependent Coefficients in Cox’s Regression Models, *Scandinavian Journal of Statistics*, 30 (2003) 93–111.
- Cai, T., Pepe, M.S., Lumley, T., Zheng, Y., Jenny, N.J., The Sensitivity and Specificity of Markers for Event Times, *Biostatistics*, 7(2) (2006) 182–197.
- Cai, T., Gerds, T.A., Zheng, Y., Chen, J., Robust Prediction of t-Year Survival with Data from Multiple Studies, *Biometrics*, 67(2) (2011) 436–44.

- Chambless, L.E., Diao, G., Estimation of Time-Dependent Area Under The ROC Curve for Long-Term Risk Prediction, *Statistic in Medicine*, 25(20) (2006) 3474–3486.
- Cox, D.R., Regression Models and Life Tables, *Journal of the Royal Statistical Society Series B (Methodological)*, 34(2) (1972) 187–220.
- Çiftçi, E., Çok Durumlu Modellerde Geçiş Olasılıklarının Tahmini, Hacettepe üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, 2023, Ankara.
- Etzioni, R., Pepe, M., Longton, G., Hu, C., Goodman, G., Incorporating The Time Dimension in Receiver Operating Characteristic Curves: A Case Study of Prostate Cancer, *Medical Decision Making*, 19(3) (1999) 242–251.
- Gönen, M. and Heller, G., Concordance Probability and Discriminatory Power in Proportional Hazards Regression, *Biometrika*, 92 (2005) 965–970.
- Grambsch, P.M., Therneau, T.M., Proportional Hazards Tests and Diagnostics Based on Weighted Residuals, *Biometrika*, 81(3) (1994) 515–26.
- Hanley, J.A. and McNeil, B.J., The Meaning and Use of The Area Under A Receiver Operating Characteristic (ROC) Curve, *Radiology*, 143(1) (1982) 29–36.
- Hanley, J. A., Receiver operating characteristic (ROC) methodology: The State of The Art, *Critical Reviews in Diagnostic Imaging*, 29 (1989) 307-335.
- Harrell, F. E., Califf, R. M., Pryor, D. B., Lee, K. L. and Rosati, R. A., Evaluating The Yield of Medical Tests, *Jama*, 247 (1982) 2543–2546.
- Harrell, F. E., Lee, K.L., Califf, R.M., Pryor, D.B. and Rosati, R.A., Regression Modeling Strategies for Improved Prognostic Prediction, *Statistic in Medicine*, 3 (1984) 143–52.
- Heagerty, P.J., Lumley, T, Pepe, M.S., Time-Dependent ROC Curves for Censored Survival Data and A Diagnostic Marker, *Biometrics*, 56(2) (2000) 337–344.
- Heagerty, P.J. and Zheng, Y., Semiparametric Estimation of Time-Dependent ROC Curves for Longitudinal Marker Data, *Biostatistics*, 5(4) (2004) 615–632.
- Heagerty, P.J. and Zheng, Y., Prospective Accuracy for Longitudinal Markers, *Biometrics*, 63(2) (2007) 332–341.
- Heagerty, P.J., Saha-Chaudhuri P., Package ‘risksetROC’, <https://cran.r-project.org/web/packages/risksetROC/risksetROC.pdf> (Erişim tarihi: 20 Mayıs 2024a)
- Heagerty, P.J., Saha-Chaudhuri, P., Package ‘survivalROC’, <https://cran.r-project.org/web/packages/survivalROC/survivalROC.pdf> (Erişim tarihi: 20 Mayıs 2024b)

- Heagerty, P.J., Zheng, Y., Survival Model Predictive Accuracy and ROC Curves, *Biometrics*, 61(1) (2005) 92–105.
- Hung, H. and Chiang, C., Estimation Methods for Time-Dependent AUC Models with Survival Data, *Canadian Journal of Statistics*, 38 (2010a) 8–26.
- Hung, H. and Chiang, C., Optimal Composite Markers for Time-Dependent Receiver Operating Characteristic Curves with Censored Survival Data, *Scandinavian Journal of Statistics* 37 (2010b) 664–679.
- Kamarudin, N.K., Cox, T. and Kolamunnage-Dona, R., Time-Dependent ROC Curve Analysis in Medical Research: Current Methods and Applications, *BMC Medical Research Methodology*, 17(53) (2017) 2-19.
- Kaplan, E. L. and Meier, P., Nonparametric Estimation from Incomplete Observations, *Journal of the American Statistical Association*, 53 (1958) 457-481.
- Lambert, J. and Chevret, S., Summary Measure of Discrimination in Survival Models Based on Cumulative/Dynamic Time-Dependent ROC Curves, *Statistical Methods in Medical Research*, 25(5) (2014) 2088-2102.
- Kim, Y.J., Review for Time-Dependent ROC Analysis Under Diverse Survival Models, *The Korean Journal of Applied Statistics*, 35(1) (2022) 35–47.
- Li, L., Greene, T. and Hu, B. A Simple Method to Estimate The Time-Dependent Receiver Operating Characteristic Curve and The Area Under The Curve with Right Censored Data, *Statistical Methods in Medical Research*, 27 (2018) 2264–2278.
- Leisenring, W., Pepe, M.S., Longton, G.A., Marginal Regression Modelling Framework for Evaluating Medical Diagnostic Tests, *Statistic in Medicine*, 16(11) (1997) 1263–1281.
- Metz, C.E., Herman, B.A., and Shen, J., Maximum Likelihood Estimation of Receiver Operating Characteristic (ROC) Curves from Continuously Distributed Data, *Statistics in Medicine* 17 (1998) 1033-1053.
- Pepe, M. S., Leisenring, W., and Rutter, C., In *Handbook of Biostatistics*, C. R. Rau and P. K. Sen (Eds), Vol. 18, Elsevier Scientific, New York, Evaluating diagnostic tests in public health, 397-422, (1999).
- Pepe, MS., *The statistical evaluation of medical tests for classification and prediction*, Oxford University Press, USA, 2003.
- Potapov. S., Adler. W., Schmid. M., *survAUC: Estimators of Prediction Accuracy*, <https://cran.r-project.org/web/packages/survAUC/survAUC.pdf> (Erişim tarihi: 20 Mayıs 2024)

- Royston, P, Parmar, M.K., The Use of Restricted Mean Survival Time to Estimate The Treatment Effect in Randomized Clinical Trials When The Proportional Hazards Assumption is in Doubt, *Statistic in Medicine*, 30(19) **(2011)** 2409–2421.
- Royston, P., Altman, D.G., Regression Using Fractional Polynomials of Continuous Covariates: Parsimonious Parametric Modelling, *Journal of the Royal Statistical Society Series C (Applied Statistics)*, 43(3) **(1994)** 429-467.
- Saha-Chaudhuri, P., Heagerty, P.J., Nonparametric Estimation of A Time-Dependent Predictive Accuracy Curve, *Biostatistics*, 14(1) **(2013)** 42–59.
- Scheike, T., Timereg Package, <https://cran.r-project.org/web/packages/timereg/timereg.pdf> (Erişim tarihi: 20 Mayıs 2024)
- Shen, W., Ning, J., Yuan, Y., A Direct Method to Evaluate The Time-Dependent Predictive Accuracy for Biomarkers, *Biometrics*, 71(2) **(2015)** 439–449.
- Slate, E.H. and Turnbull, B.W., Statistical Models for Longitudinal Biomarkers of Disease Onset, *Statistics in Medicine*, 19 **(2000)** 617–637.
- Song, X., Zhou, X.H., A Semiparametric Approach for The Covariate Specific ROC Curve with Survival Outcome, *Statistica Sinica*, 18(3) **(2008)** 947-965.
- Swets, J. A. and Pickett, R. M., *Evaluation of Diagnostic Systems: Methods from Signal Detection Theory*, Academic Press, New York, **(1982)**.
- Therneau, T.M., Lumley, T., Package ‘survival’, <https://cran.r-project.org/web/packages/survival/survival.pdf> (Erişim tarihi: 20 Mayıs 2024)
- Uno, H., Cai, T.X., Tian, L., Wei, L.J., Evaluating Prediction Rules for t-Year Survivors With Censored Regression Models, *Journal of the American Statistical Association* 102(478) **(2007)** 527–537.
- Viallon, V. and Latouche, A., Discrimination Measures for Survival Outcomes: Connection Between The AUC and The Predictiveness Curve, *Biometrical Journal*, 53(2) **(2011)** 217–236.
- Xu, R., O’Quigley, J., Proportional Hazards Estimate of The Conditional Survival Function, *Journal of the Royal Statistical Society Series B (Statistical Methodology)*, 62(4) **(2000)** 667–680.
- Zhang, Y. and Shao, Y., Concordance Measure and Discriminatory Accuracy in Transformation Cure Models, *Biostatistics*, 19 **(2018)** 14–26.
- Zhou, K.H., Hall, W.J., and Shapiro, D.E., Smooth Nonparametric Receiver Operating Characteristic (ROC) Curves for Continuous Diagnostic Tests, *Statistics in Medicine*, 16 **(1997)** 2143-2156.

Zhou, X-H., Obuchowski, N.A. and McClish, D.K., *Statistical Methods in Diagnostic Medicine*, Wiley, New York, (2002).

Zweig, M. H. and Campbell, G., Receiver-Operator Characteristic Plots: A Fundamental Evaluation Tool in Clinical Medicine, *Clinical Chemistry*, 39(4) (1993) 561-577.